

Génétique et physiologie cellulaire

M^{me} Christine PETIT, membre de l'Institut
(Académie des sciences), professeur

LOCALISATION DE LA SOURCE SONORE : TRAITEMENT MONAURAL ET BINAURAL DU SIGNAL ACOUSTIQUE

Le cours de l'année 2009 a porté sur la localisation de la source sonore dans l'espace. Le premier cours a cependant été consacré à certaines avancées récentes concernant le fonctionnement de la cochlée.

Physiologie cochléaire : actualités

Nous avons considéré successivement l'enroulement de la cochlée, les relations structure/fonction de la membrane tectoriale, et le fonctionnement synaptique de la cellule ciliée interne.

Pourquoi la cochlée est-elle spiralée ?

L'organe sensoriel auditif des reptiles, oiseaux, et premiers mammifères, les monotrèmes (dont le plus connu est l'ornithorynque), représentants de la sous-classe des protothériens, est linéaire. Son enroulement apparaît juste après au cours de l'évolution, dans la sous-classe des thériens, chez les marsupiaux ; l'organe sensoriel porte alors le nom de cochlée (limaçon). Son rayon de courbure est plus petit à l'apex qu'à la base. À la question du rôle de la fonction de l'enroulement cochléaire, était jusqu'ici apportée une réponse assez triviale. Il permettait, pensait-on, de réduire le volume que l'organe sensoriel auditif occupe dans la cavité osseuse temporale. Au cours de l'évolution, l'extension progressive de la région basale de l'organe, sans accroissement de son volume, aurait permis la détection de fréquences de plus en plus élevées. En réalité, l'élargissement du spectre fréquentiel audible au cours de l'évolution porte aussi bien sur les basses fréquences que sur les hautes fréquences. Par ailleurs, les mammifères ne sont pas les seuls à percevoir des sons de haute fréquence : les oiseaux et les reptiles les perçoivent aussi.

Richard Chadwick et ses collaborateurs, inspirés par une remarque du physicien Lord Rayleigh qui avait souligné la parenté de structure de la cochlée et d'une galerie des soupirs, ont montré, par l'étude de plusieurs espèces animales, qu'il existe une corrélation entre le rayon de la spire cochléaire la plus élevée (lieu du traitement des basses fréquences) et la valeur des fréquences les plus basses que ces espèces peuvent détecter (Cai *et al.*, 2005 ; Manoussaki *et al.*, 2008). Ils suggérèrent que la perception des sons graves est en rapport avec l'énergie acoustique de l'onde qui se propage de la base à l'apex de la cochlée et se concentre sur sa paroi externe. Or la valeur de cette énergie est proportionnelle au rapport des rayons de courbure du tour cochléaire le plus externe, le tour basal, et du tour cochléaire le plus interne, le tour apical. Aujourd'hui, 80 % des espèces de mammifères apparues au cours de l'évolution sont fossilisées. L'étude de leur os temporal est donc en mesure de fournir des indications sur la gamme des fréquences sonores qu'elles détectaient

Repenser le rôle de la membrane tectoriale

La membrane tectoriale est le gel acellulaire qui couvre le neuro-épithélium auditif et dans lequel s'ancre l'apex de la touffe ciliaire des cellules ciliées externes (CCE). Elle est composée de fibrilles des collagènes de type II, IX et XI, et d'au moins trois glycoprotéines non collagéniques, l' α -tectorine, la β -tectorine et l'otogéline, de structures apparentées. Elle s'étend de la base à l'apex de la cochlée, et dans sa direction radiale, couvre le neuro-épithélium auditif depuis son insertion limbique jusqu'aux CCE. Elle est ancrée au neuro-épithélium auditif sous-jacent, en un point immédiatement adjacent et interne aux cellules ciliées internes (CCI), par la bande de Hensen, et par un épaissement de sa surface inférieure (membrane de Kimura) restreint à la région des CCEs, à la touffe ciliaire de ces dernières. Les dimensions de la membrane tectoriale varient, comme celles de la membrane basilaire, de la base à l'apex de la cochlée : elle est étroite à la base, large à l'apex. Les fibres de collagène la parcourent dans sa direction radiale, c'est-à-dire selon l'axe de déflexion des touffes ciliaires des cellules sensorielles.

La propagation des ondes sonores par la membrane tectoriale a été mise en évidence récemment. La membrane tectoriale semble être le siège de vibrations multimodales. Sa rigidité a été mesurée selon ses trois axes : longitudinal, radial, et transversal (à travers son épaisseur). Elle est maximale dans le sens radial, et sa valeur est du même ordre que celle des stéréocils des CCE. Selon l'axe longitudinal, la seule différence de rigidité observée est strictement limitée à la région qui couvre les CCE. Cette rigidité décroît de la base à l'apex de la cochlée (Gueta *et al.*, 2006). Dans le sens radial comme dans le sens transversal, des travaux réalisés sur des hémicochlées ont aussi mis en évidence une décroissance de rigidité de la base à l'apex de la cochlée (Richter *et al.*, 2007). On sait depuis longtemps que la membrane tectoriale a une résonance propre, et qu'elle résonne à des fréquences différentes le long de son axe longitudinal. Elle est donc, elle aussi, le siège d'une carte tonotopique, qui est cependant décalée par rapport à celle de la membrane basilaire. La fréquence de résonance de la membrane tectoriale en un point donné le long de son axe

longitudinal est plus basse d'une demi-octave que celle de la membrane basilaire en ce point. D'où l'idée selon laquelle la membrane tectoriale agit comme une masse inertielle lorsque les CCE sont stimulées à leur fréquence caractéristique. Les oscillations de la membrane basilaire à un emplacement donné de la cochlée présentent deux pics d'amplitude : l'un correspond à la réponse des CCE à leur fréquence caractéristique, et l'autre, obtenu pour une fréquence du son plus basse d'une demi-octave, à la résonance de la membrane tectoriale à cet emplacement (Richter *et al.*, 2007). En raison de son anisotropie et de ses propriétés mécaniques qui dépendent de la fréquence de stimulation, les vibrations de la membrane tectoriale sont dominées par ses composantes de distribution radiale et transverse dépendantes de la fréquence. Dans la conférence qu'il a donnée à la suite du cours, le Professeur Anthony Gummer (Tübingen) a montré comment la touffe ciliaire des CCI est stimulée par les oscillations synchrones, mais en opposition de phase, de la membrane tectoriale et de la lame réticulée à un emplacement donné.

L'étude de souris mutantes chez lesquelles des composants de la membrane tectoriale ont cessé d'être synthétisés, ou le sont sous une forme anormale, a permis d'éclairer d'autres aspects du fonctionnement de la membrane tectoriale. Ces travaux se fondent sur des enregistrements des déplacements de la membrane basilaire et des réponses du nerf auditif réalisés *in vivo*. Ainsi, le détachement de la membrane tectoriale de l'épithélium sous-jacent qui est observé chez un de ces mutants a permis d'établir qu'à l'état normal, la membrane tectoriale ajuste la position de la touffe ciliaire des CCE au repos de telle sorte que son point d'opération se trouve dans la zone de sensibilité maximale à la stimulation mécanique (pour revue, Richardson *et al.*, 2008). Chez un autre mutant, la membrane tectoriale était creusée à sa face inférieure en regard de la touffe ciliaire des CCI, et la stimulation des CCI était moins efficace que normalement, indiquant le rôle du couplage liquidien entre les touffes ciliaires des CCE et CCI dans la stimulation de ces dernières. Enfin, chez un troisième mutant, la membrane tectoriale n'était plus ancrée dans le neuro-épithélium sous-jacent uniquement à l'apex de la cochlée. Dans cette situation complexe, la réponse aux hautes fréquences était beaucoup plus finement accordée en fréquence que chez les souris sauvages, alors même que le seuil auditif des souris mutantes était légèrement plus élevé. Cette situation a été interprétée comme reflétant une moindre élasticité de la membrane tectoriale due à la mutation. Ou bien cette membrane tectoriale ne permet de stimuler qu'un nombre restreint de touffes ciliaires des CCE, ou bien le phénotype de ce mutant traduit une modification de l'interaction entre la membrane basilaire et la membrane tectoriale : une baisse de l'élasticité de la membrane tectoriale peut entraîner une diminution de la longueur d'onde des ondes qu'elle propage et de ce fait, une diminution de la taille du segment cochléaire dans lequel membrane tectoriale et membrane basilaire peuvent interagir.

Actualité sur l'exocytose synaptique des cellules ciliées internes

La synapse de la CCI est le lieu de la conversion des potentiels de récepteur de ces cellules en un profil de décharge de potentiels d'action dans les neurones

auditifs afférents. Cette fonction de transfert est au mieux appréciée par l'enregistrement simultané du potentiel de membrane de la CCI et des courants post-synaptiques des neurones qui l'innervent. Comme nous le verrons dans les cours qui suivent, elle est marquée de l'exigence d'une grande précision temporelle puisque la localisation des sources sonores de basses fréquences dans le plan horizontal repose sur la détection du délai de l'arrivée de l'onde sonore à l'une et l'autre oreille. Cette fonction de transfert assure un codage fréquentiel, sur lequel s'appuieront tous les traitements temporels des messages sonores dans les étapes ultérieures le long des voies auditives, puisque pour des fréquences allant jusqu'à environ 5 kHz chez l'homme, et 12 kHz chez la chauve-souris, elle convertit la fréquence caractéristique des cellules sensorielles en une fréquence des potentiels d'action propagés par les neurones auditifs (voir plus loin). Enfin, cette fonction de transfert porte aussi sur l'intensité du signal sonore, c'est-à-dire sur la variation d'amplitude du potentiel de récepteur.

Après un rappel des caractéristiques morpho-fonctionnelles et moléculaires de la synapse des CCI, nous nous sommes intéressés aux données nouvelles éclairant cette fonction de transfert à l'échelle synaptique unitaire (Goutman & Glowatzki, 2007).

La synapse des CCI est dite à ruban, en raison de la densité synaptique qui lui est associée. Chaque ruban correspond à une zone active, dont la région post-synaptique est formée par la dendrite unique d'un neurone afférent bipolaire. De 100 à 200 vésicules synaptiques sont associées à chaque ruban. Chaque CCI comporte 5 à 30 rubans. L'exocytose synaptique des CCI est rapide, comme dans toutes les autres synapses à ruban. Elle est massive, pouvant atteindre environ 6000 vésicules/s. Enfin, elle est soutenue. Si la dépolarisation est maintenue, elle peut persister pendant 1 s à 3 s, ce qui suppose un mode particulièrement efficace de réapprovisionnement en vésicules synaptiques.

Les canaux calciques dépendant du voltage, qui sont situés dans la membrane présynaptique et dont l'ouverture est contrôlée par le potentiel de membrane de la CCI, sont atypiques : ce sont des canaux de type L, qui s'ouvrent très rapidement, et qui s'inactivent très peu, du moins dans la cellule mature. Dans le saccule de grenouille, leur nombre a été estimé à 90 par zone active. Ils sont associés à des canaux potassiques de large conductance, dépendant du Ca^{2+} et du voltage, les canaux BK. Canaux calciques dépendant du voltage et canaux BK appartiennent sans doute à un même complexe moléculaire, ce qui permet une repolarisation rapide de la cellule par sortie des ions K^+ dès que les ions Ca^{2+} pénètrent dans la cellule. Dans le saccule de grenouille, le nombre des canaux potassiques par zone active a été estimé à 40.

Les canaux calciques dépendant du voltage, Cav1.3, se composent d'une sous-unité principale $\alpha 1D$. Paradoxalement, un tel canal est intrinsèquement très sensible à l'inactivation par le Ca^{2+} , alors qu'il ne l'est pas dans la CCI. Une explication a été apportée à cette discordance. Ce canal comporte un domaine IQ, qui peut se lier à la calmoduline, et par fixation du Ca^{2+} à celle-ci, va induire sa refermeture. Dans la

CCI, ce canal serait protégé de l'inactivation calcique par un des membres de la famille des molécules fixant les ions Ca^{2+} , CaBP4, présent en abondance dans la CCI. CaBP4 entrerait en compétition avec la calmoduline pour la liaison au canal Cav1.3. De fait, lorsque ce canal est exprimé en présence d'une calmoduline et de CaBP1 ou CaBP4, son inactivation par le Ca^{2+} décroît de façon spectaculaire (Yang *et al.*, 2006). Enfin, les senseurs calciques impliqués dans l'exocytose synaptique des CCI sont inconnus. Dans les autres synapses, il s'agit principalement des synaptotagmines 1 et 2, protéines vésiculaires transmembranaires à domaines C2, mais celles-ci n'ont pas été détectées dans les CCI, et un senseur calcique de substitution a été proposé, l'otoferline, dont la structure s'apparente à celle des synaptotagmines.

La fonction de transfert de la dépolarisation cellulaire en exocytose du neurotransmetteur implique un certain nombre d'acteurs : les canaux calciques dépendant du voltage, la concentration calcique locale intracellulaire, elle-même dépendante des substances tampon du Ca^{2+} qui peuvent en limiter la diffusion, les senseurs calciques impliqués dans la fusion des vésicules synaptiques à la membrane plasmique (protéines transmembranaires de la vésicule synaptique qui, en fixant les ions Ca^{2+} , activent la machinerie SNARE de la fusion vésiculaire), et la machinerie de recyclage des vésicules synaptiques. Elle implique aussi l'organisation spatiale des différents acteurs les uns par rapport aux autres.

L'enregistrement conjoint du potentiel de membrane de la CCI et du courant post synaptique unitaire (sur un seul bouton synaptique) apporte des informations bien plus précises que la mesure de capacité de la membrane. Contrairement à cette dernière, il s'agit d'une mesure exclusive de l'exocytose synaptique, et non de la résultante de l'exocytose et de l'endocytose cellulaire. Sa sensibilité est bien supérieure : la sensibilité des mesures de capacité membranaire est de l'ordre du femtofarad, ce qui correspond à la fusion d'une trentaine de vésicules, tandis que la mesure du courant post-synaptique minimal est de 40 pA, et correspond à la fusion d'une seule vésicule. Le délai d'enregistrement de la mesure est bien plus court (immédiat au lieu des 2 ms de délai de la mesure de la capacité membranaire). Des résultats récents, obtenus chez le rat âgé de 10 jours en mettant à profit cette approche expérimentale, ont retenu notre attention. Ils ont confirmé certains résultats antérieurs obtenus par mesure de la capacité membranaire. Ainsi, la composante rapide du courant post-synaptique correspond-elle à la fusion d'environ 12 vésicules synaptiques (la variation de la capacité membranaire donnait une valeur de 280 vésicules/CCI, soit pour 10 à 20 zones actives). La microscopie électronique a permis de dénombrer environ 16 vésicules arrimées à la membrane plasmique située sous le ruban. De même, le courant post-synaptique mesuré correspond à l'exocytose d'environ 520 vésicules/ruban/seconde (la variation de capacité membranaire après 1 s de stimulation donnait 6 000 à 7 000 vésicules/CCI/s). Quant à l'analyse morphologique, elle a permis de décompter 100 à 200 vésicules associées à chaque ruban (Khimich *et al.*, 2005). Pour une seconde de stimulation, il faut donc impérativement que d'autres vésicules soient transportées vers le ruban, ou directement au site de libération vésiculaire.

Durant la dépolarisation des CCI, la réponse post-synaptique décroît. Cette adaptation participe sans doute à la précision temporelle de la réponse de cette synapse. Le potentiel de membrane de la CCI, quant à lui, ne s'adapte pas. Le courant calcique, même dans des dépolarisations d'une seconde répétées toutes les 30 secondes, décroît seulement de 20 %. Ceci ne peut expliquer une adaptation de 94 % enregistrée au niveau post-synaptique, quelle que soit la relation entre courant calcique et exocytose, qu'elle soit linéaire ou même non linéaire d'ordre 4 à 5 (comme celle observée dans les expériences de photolyse calcique). Quant aux récepteurs AMPA, lorsque leur désensibilisation est levée par le cyclothiazide, l'adaptation n'est que peu modifiée, ce qui indique que la participation de ces récepteurs au processus d'adaptation est marginale. C'est par conséquent la fonction de transfert du courant calcique à la machinerie d'exocytose synaptique qui est le siège de l'adaptation (une conclusion à laquelle les mesures de capacitance membranaire avaient aussi permis d'arriver). Deux constantes de temps de l'adaptation ont été déterminées chez le rat, l'une de l'ordre 10 ms, l'autre de 160 ms.

L'étude de cette adaptation de la réponse pré-synaptique s'est d'abord attachée à définir la fonction normale de transfert entre courant calcique pré-synaptique et courant post-synaptique (en présence de cyclothiazide). Le courant calcique s'active à -50 mV et atteint son maximum, environ 170 pA, à -20 mV. Le courant post-synaptique moyenné se comporte de façon semblable en fonction des changements de voltage. Pourtant si l'on s'intéresse aux courants post-synaptiques unitaires, leur amplitude individuelle reste inchangée. La variation du courant post-synaptique moyenné reflète donc, non pas une modification des événements unitaires, mais une modification de leur fréquence d'apparition. En d'autres termes le paramètre ajustable de l'exocytose synaptique lors de la variation du courant calcique est la probabilité des événements de fusion de vésicules synaptiques à la membrane plasmique. Cette relation entre courant calcique et exocytose synaptique a été analysée plus en détail en s'intéressant aux réponses moyennées du courant post-synaptique dans la gamme de dépolarisation physiologique (-49 à -29 mV). La relation observée est linéaire comme dans tous les autres systèmes sensoriels. Pour cerner l'origine de cette linéarité, un système expérimental astucieux a été développé. En maintenant tous les canaux calciques ouverts grâce à un voltage positif imposé à la CCI, des courants calciques faibles et d'intensité graduellement variable sont obtenus par modulation de la concentration calcique extracellulaire. Dans ces conditions, la relation entre courant calcique et exocytose synaptique cesse d'être linéaire, et se présente comme une relation d'ordre 3.6 environ. Le senseur calcique de la CCI fonctionne donc intrinsèquement comme les senseurs de synapses conventionnelles, avec une fixation prédite de 3 à 4 ions Ca^{2+} par molécule de senseur, mais physiologiquement il travaille dans une zone linéaire. L'utilisation de chélateurs des ions Ca^{2+} injectés dans la CCI, BAPTA et EGTA, qui ont une même affinité pour les ions Ca^{2+} , soit un même K_d , mais des K_{on} , c'est à dire des vitesses de fixation des ions Ca^{2+} très différentes (100 fois plus rapide pour le BAPTA que pour l'EGTA), permet de distinguer un effet du Ca^{2+} à proximité immédiate de son

entrée, c'est à dire à proximité de la bouche du canal (effet du BAPTA seulement), et un effet à distance. De façon surprenante, BAPTA et EGTA, à la concentration de 5 mM, ont un effet sur l'exocytose, l'inhibant respectivement de 91 % et 51 %. L'analyse des événements élémentaires de fusion qui persistent, montre que la distribution de leurs amplitudes est inchangée. De nouveau, seule la probabilité d'apparition des événements unitaires de fusion est modifiée. En d'autres termes, les fusions multivésiculaires dont l'existence persiste en présence de chélateurs du Ca^{2+} indiquent que ces événements de fusion multivésiculaire sont indépendants de la concentration locale en ions Ca^{2+} . Cependant en présence d'EGTA à 5 mM, le délai d'apparition du courant post-synaptique s'allonge, et les constantes d'adaptation aussi. La linéarité de la dépendance au Ca^{2+} de l'exocytose est un argument en faveur d'une organisation de la synapse « en nanodomains ». Dans un tel mode d'organisation, un influx calcique passant à travers un seul canal est, pense-t-on, suffisant pour stimuler la libération d'une vésicule adjacente, ou en tout cas localisée dans un rayon de quelques dizaines de nanomètres par rapport au canal calcique. Chaque canal qui s'ouvre peut à lui seul déclencher la fusion des vésicules adjacentes. On sait que les canaux calciques ont une probabilité d'ouverture qui change considérablement entre -49 et -29 mV. On en déduit que le senseur calcique est, quant à lui, saturé en situation de base, et que de ce fait, la réponse post-synaptique va croître linéairement avec le courant calcique, à chaque fois qu'un nouveau canal vient à s'ouvrir. Les résultats ne sont pas en accord avec une organisation de la synapse « en microdomains », dans laquelle de multiples canaux doivent s'ouvrir pour que soit atteinte une quantité d'ions Ca^{2+} qui puisse agir sur des vésicules situées à distance. Dans ce cas, on attend une dépendance non linéaire de l'exocytose synaptique par rapport au flux d'ions Ca^{2+} . Ce qui surprend alors, c'est l'effet de l'EGTA sur la composante rapide de la libération du neurotransmetteur. On se souviendra que la présence d'EGTA à une concentration de 5 mM permet de différencier les composantes rapide et lente de l'exocytose synaptique lors des mesures de la variation de la capacité membranaire. L'effet de l'EGTA pourrait indiquer l'existence d'une certaine distance entre le canal calcique et le senseur calcique vésiculaire. Or c'est précisément le contraire de ce que l'on attend d'une structure en nanodomains. Le délai observé dans l'apparition du courant post-synaptique pourrait impliquer le fait qu'en présence d'EGTA, la concentration calcique qui atteint le senseur est moindre, ce qui retarderait en quelque sorte la libération du pool prêt à fusionner. Cet effet a déjà été démontré dans une autre synapse, le calice de Held (Borst & Sakmann, 1996 ; Schneggenburger & Neher, 2000). Les données obtenues en présence de 1 mM et 5 mM d'EGTA conduisent à l'estimation d'une distance d'environ 23 nm entre le canal et le senseur calcique, distance malgré tout compatible avec une organisation synaptique « en nanodomains ».

Il reste à examiner si ces conclusions sont ou non valides dans la synapse complètement mature, et si ce comportement linéaire avec fusion multivésiculaire est présent dans toutes les espèces. Dans le sacculé de grenouille, la linéarité est retrouvée, mais les événements de fusion multivésiculaire ne représenteraient que

5 % de l'ensemble des événements (Keen & Hudspeth, 2006). Le rôle des tampons intracellulaires du Ca^{2+} à la synapse des CCI, bien qu'essentiel, a encore été peu exploré. Le corps de la CCI semble riche en Ca^{2+} -ATPase membranaire. Il contient l'isoforme α de la parvalbumine, la calrétinine et la calbindine-D28K, trois tampons du Ca^{2+} . La concentration de calbindine baisse toutefois en période postnatale.

Localisation des sources sonores dans l'espace

Les cours suivants ont porté sur les bases neurophysiologiques de la localisation de la source sonore dans l'espace.

L'importance de la localisation de la source sonore a été reconnue, aussi bien en psychologie expérimentale qu'en physiologie, depuis plus de deux siècles. La première interrogation a porté sur la nature des paramètres physiques des sources sonores qui sont utilisés par le système auditif pour déterminer leur position. Trois paramètres ont été reconnus. L'un est temporel ; c'est le délai qui sépare l'arrivée d'une onde sonore provenant de la source, à l'oreille la plus proche de la source (oreille ipsilatérale), et à l'oreille controlatérale. Ce paramètre est dit délai temporel interauriculaire, en anglais *interaural time difference* (ITD). Le second paramètre est un paramètre d'intensité : il s'agit de la différence d'intensité sonore entre les oreilles ipsilatérale et controlatérale. Ce paramètre est dit différence d'intensité interauriculaire, en anglais *interaural level difference* (ILD). Le troisième paramètre est le contenu spectral des messages sonores. Contrairement aux deux premiers, ce paramètre n'est pas fondé sur l'écoute binaurale.

Quel que soit le paramètre sonore mis en jeu, la clef de la localisation des sources sonores réside dans l'interaction des ondes sonores avec les diverses structures anatomiques qu'elles rencontrent avant d'atteindre le tympan : le torse, la tête, et le pavillon de l'oreille.

Comportement des ondes sonores rencontrant un obstacle

Un objet situé sur la trajectoire de propagation des ondes sonores peut les diffracter, les réfléchir, et les absorber. Lorsqu'une onde rencontre un obstacle, son énergie peut être en partie associée à l'onde réfléchie, absorbée par le matériau de l'obstacle, ou transférée de l'autre côté de l'obstacle. La longueur d'onde des sons, l'angle d'incidence des ondes sonores sur les obstacles, et la nature des matériaux qui les composent conditionnent la propagation des ondes. La diffraction des ondes fait référence au fait que l'onde sonore paraît contourner l'objet. Elle concerne les sons dont la longueur d'onde est supérieure à la taille de l'objet qui fait obstacle sur leurs parcours de propagation. Les sons de basse fréquence sont donc préférentiellement diffractés par les objets. La part de la réflexion dépend de l'impédance relative du milieu de propagation de l'onde et de l'obstacle. Plus la disparité d'impédance est forte, plus la réflexion de l'onde est importante. Quant à l'absorption, elle varie d'un matériau à l'autre. En règle générale, les matériaux absorbent les hautes fréquences.

Comment caractériser l'effet des différentes structures anatomiques sur la propagation des sons ? Un microphone de petite taille est placé dans chacun des conduits auditifs externes d'un homme ou d'un animal, enfoncé très profondément dans le conduit auditif externe jusqu'à la membrane tympanique. Un message sonore dont le contenu spectral, les caractéristiques temporelle et d'intensité sont contrôlées est délivré à distance de l'auditeur par un haut-parleur. La position de l'auditeur ou celle du haut-parleur vont être modifiées, et les tracés sonores recueillis par les deux microphones comparés à ceux de la source. Cette audition est dite en « champ libre ». L'audition en champ sonore virtuel a ensuite été développée. Des stimuli sonores synthétiques sont délivrés directement par des écouteurs à chacune des deux oreilles de l'auditeur. Il est demandé à l'auditeur d'assigner une localisation spatiale à la source sonore virtuelle à partir des signaux sonores qui lui parviennent. Par sa flexibilité d'utilisation et la palette de situations expérimentales qu'elle offre, cette technique permet d'approcher au mieux l'effet des structures anatomiques sur la perception de la localisation des sources sonores (Wightman & Kistler, 1989), et de déchiffrer les mécanismes neurophysiologiques qui sous-tendent la perception des composantes directionnelles de l'audition.

Comportement des ondes sonores rencontrant la tête

La tête diffracte les ondes sonores de basse fréquence, celles dont la longueur d'onde est supérieure à son diamètre. Il s'en suit un délai de temps (ITD) dans leur arrivée à l'un et l'autre tympans, dont la valeur varie avec la position de la source sonore dans le plan horizontal, aussi appelé plan azimutal. La position azimutale 0° correspond à l'intersection entre le plan horizontal et le plan médian. Les positions dans le plan horizontal sont définies par l'angle azimutal (mesuré en degrés) formé avec l'axe d'azimut 0°. L'ITD est nul à l'azimut 0°, et augmente graduellement avec l'angle azimutal ; il est maximal pour l'azimut 90°. Plus le diamètre de la tête est grand, plus l'ITD maximal est grand, plus les fréquences diffractées par la tête sont faibles (Masterton B. & Diamond, 1973). Chez l'homme, l'ITD maximum peut atteindre 400 microsecondes, et concerne des fréquences inférieures à 1500 Hz environ. L'ITD peut atteindre jusqu'à 300 microsecondes chez le chat (Roth *et al.*, 1980), et environ 180 microsecondes chez la gerbille. Chez certaines espèces de chauve-souris et de rongeurs dont le diamètre de la tête est inférieur à un centimètre, l'ITD n'excède pas 40 microsecondes. Plus l'ITD maximal est grand, plus la précision de la localisation de la source sonore dans le plan azimutal est élevée. La sensibilité angulaire azimutale varie avec la position azimutale. Elle est maximale à l'azimut 0, et décroît graduellement lorsqu'on s'en éloigne.

La tête a un tout autre effet sur la propagation des ondes sonores de haute fréquence. Elle crée une ombre portée, et atténuée d'autant plus leur intensité que leur fréquence est élevée. Ceci se traduit par une différence dans l'intensité des sons qui parviennent aux oreilles ipsi- et contro-latérales à la source sonore (ILD). Enfin, les sons complexes subissent des modifications de leur spectre fréquentiel par réflexion et diffraction de l'énergie sonore, en particulier sur les circonvolutions

du pavillon de l'oreille externe. Des encoches et des pics dans les spectres sonores apparaissent sous forme de changements d'intensité de certaines fréquences. Il s'agit de variations spectrales monaurales. Il semble que chez les grandes espèces prédatrices de mammifères, qui ont un sens de la localisation sonore extrêmement développé, la localisation monaurale soit particulièrement performante. On parle de fonction de transfert de la tête, en anglais *head-related transfer function* (HRTF), et de sa composante directionnelle (DTF).

La théorie duplex de « perception de la direction des sons » de Lord Rayleigh

Quelques-unes des découvertes qui jalonnent la recherche menée sur l'identification des modes de localisation des sources sonores ont été présentées. C'est d'abord Lord Rayleigh, qui publie en 1907 (Rayleigh, 1907) les conclusions de ses travaux sur la « perception de la direction des sons », aujourd'hui connues sous le terme de « théorie duplex » de la localisation de la source sonore. Cette publication de Rayleigh comporte beaucoup d'éléments qui seront repris par ses successeurs. Rayleigh conclut à l'existence de deux paramètres distincts utilisés pour localiser une source sonore dans le plan horizontal : le délai interaural pour les sons de basse fréquence, et la disparité de l'intensité pour ceux de haute fréquence. Il souligne que les sons de basse fréquence ne subissent pas de baisse d'intensité en gagnant l'oreille contralatérale. Il note l'impossibilité de distinguer la position avant *versus* arrière de sources sonores de basse fréquence quand il s'agit d'un son pur (mono-fréquentiel). Près de 30 ans plus tard, Stevens et Newman (Stevens & Newman, 1936), s'intéressent aux erreurs systématiques que font les auditeurs dans la localisation d'une source sonore dans le plan horizontal. Ils observent qu'elles sont dépendantes, pour un son pur, de sa fréquence. Le taux d'erreur passe par un maximum qui est associé aux sons dont la fréquence se situe entre 3 000 Hz et 6 000 Hz. Ceci indique l'existence d'une zone fréquentielle intermédiaire, qui n'est prise en charge totalement ni par l'un ni par l'autre système de localisation. Ils établissent que le taux d'erreur dans le positionnement avant/arrière d'une source est fonction de sa fréquence. Ils montrent (voir plus loin) que l'erreur dans la localisation avant/arrière des sources basse fréquence est évitée si on remplace un son pur de basse fréquence par un son de bande fréquentielle plus large. Quant à Mills (Mills, 1958), il met en évidence l'effet de la fréquence de la source sonore sur le seuil de perception angulaire (angle audible minimal) dans le plan azimutal. Il montre que la différence d'intensité des sons arrivant à l'une et l'autre oreilles varie en fonction de la fréquence, et qu'elle croît avec elle. Enfin en 1973, Casseday et Neff (Casseday & Neff, 1973), par leurs travaux chez le chat, généralisent les conclusions des expériences précédentes menées chez l'homme.

Localisation des sources sonores de basse fréquence dans le plan horizontal

À la dualité des paramètres physiques utilisés pour localiser la source sonore dans le plan azimutal, répond celle des structures anatomiques impliquées dans leur traitement. Chez les mammifères, le premier site où convergent les informations

venant de l'une et l'autre oreille est le complexe olivaire supérieur, situé dans le tronc cérébral. Il comporte deux noyaux principaux, l'olive supérieure médiane (OSM) et l'olive supérieure latérale (OSL). Les neurones de l'OSM sont sensibles à la différence temporelle, et ceux de l'OSL à la différence d'intensité.

Le circuit neuronal de détection des signaux de disparité temporelle interaurale fut l'un des premiers circuits neuronaux déchiffrés, et à ce titre, il passionna la communauté scientifique. En 1948, Jeffress élabora une théorie pour rendre compte de son fonctionnement (Jeffress, 1948). Cette théorie dite « du délai de ligne », a eu une influence considérable sur tout ce champ disciplinaire. Elle stipule l'existence de neurones binauraux qui reçoivent une information provenant de chacune des deux oreilles *via* des neurones monauraux. Ces neurones binauraux ne déchargent que lorsque l'information ipsi- et contralatérale leur parvient au même instant, d'où leur appellation « neurones détecteurs de coïncidence temporelle ». Cette théorie comporte de surcroît une proposition concernant le mécanisme neurophysiologique sous-jacent : les neurones afférents monauraux ont des branches axonales de taille graduellement croissante, dont la distribution spatiale est ordonnée en fonction de leur longueur, et dont la projection sur les détecteurs de coïncidence temporelle se fait selon un gradient de taille inverse pour ceux venant d'une oreille et de l'autre. Le temps de propagation des potentiels d'action est proportionnel à la longueur axonale, de sorte que la coïncidence temporelle perçue par les neurones binauraux est le fait d'une compensation très précise du délai acoustique interaural par le délai neuronal interaural (d'où l'appellation « théorie du délai de ligne »). Les décharges des potentiels d'action des neurones monauraux provenant d'une oreille et de l'autre ont la même fréquence, et sont synchronisées avec les vagues sonores ; les neurones binauraux se comportent donc comme des détecteurs de coïncidence de phase. Un détecteur de coïncidence temporelle est activé et décharge quand la somme du délai temporel neuronal et acoustique de l'information qui lui parvient d'un côté et de l'autre est la même. Les neurones binauraux forment une carte des délais acoustiques ; ils ont une sensibilité maximale à un délai acoustique particulier, qui représente un angle azimutal particulier.

Après l'énoncé de la théorie de Jeffress, sa validation expérimentale occupa nombre de chercheurs pendant des décennies. En 1969, Golberg et Brown (Goldberg & Brown, 1969) procèdent à une étude exhaustive des neurones de l'olive supérieure chez le chien. Ils montrent que beaucoup de ces neurones répondent principalement à des stimulus de basse fréquence, et qu'ils sont remarquablement sensibles au délai acoustique interaural : leur taux de décharge s'élève très significativement en présence d'un tel délai. Ce sont ceux de l'OSM contralatérale à la source qui répondent au délai. Une telle sensibilité temporelle n'avait pas été observée jusque-là dans le système nerveux. Goldberg et Brown montrent que le délai interaural auquel ces neurones sont le plus sensibles (« *best ITD* » en anglais) pouvait être prédit sur la base de la latence de l'influx excitateur qui leur parvient de chacune des deux oreilles. Ces conclusions furent ensuite

étendues à plusieurs mammifères, le chat et le rat-kangourou, le lapin, la gerbille, ainsi qu'aux insectes, reptiles et oiseaux (voir plus loin).

Ce champ de recherche s'est ensuite déplacé de l'étude des mammifères à celle des oiseaux. Les principaux travaux incluent des études comportementales, anatomiques et physiologiques. S'y attachent les noms de Masakazu Konishi et de Eric I. Knudsen, pour leurs travaux réalisés chez la chouette effraie, et celui de Edwin W. Rubel, pour ses études faites chez le poulet.

Le support anatomo-histologique de la théorie de Jeffress a été mis en évidence chez le poulet, son support physiologique et comportemental chez la chouette effraie. Des neurones bipolaires, fusiformes, détecteurs de coïncidence temporelle sont décelés dans les deux espèces. Ils se logent dans le noyau laminaire du tronc cérébral. Le traitement de la différence temporelle interaurale et celui de la fréquence sonore se font dans des cartes dont l'organisation dans le noyau laminaire est orthogonale. Les cellules sensorielles de la papille basilaire transmettent, après transduction mécano-électrique, le message sonore aux neurones du nerf auditif. Leurs axones entrent dans le tronc cérébral, et s'y divisent pour innerver le noyau angulaire et le noyau magnocellulaire. Le noyau angulaire n'est pas directement impliqué dans le codage temporel, mais il interagit avec ce circuit par ses connexions avec un circuit inhibiteur (voir plus loin). Les terminaisons synaptiques des neurones auditifs forment des structures calicelles, dites synapses de Held, avec le corps cellulaire des neurones du noyau magnocellulaire. Cette synapse, tout à fait inhabituelle, est « sécurisée » pour maintenir la précision de l'information temporelle ; elle représente une des premières spécialisations dans le circuit du traitement de la disparité temporelle interaurale. Les axones des neurones du noyau magnocellulaire se projettent de façon bilatérale sur les neurones du noyau laminaire, premier site de traitement d'une information binaurale qui, comme chez les mammifères, s'effectue dans le noyau controlatéral à la source. Ils se projettent sur les neurones bipolaires fusiformes du noyau laminaire, et établissent des contacts synaptiques avec leurs dendrites. Noyau magnocellulaire et noyau laminaire ont une organisation tonotopique. Il a été montré que les branches axonales des neurones du noyau magnocellulaire qui se projettent sur le noyau laminaire controlatéral ont des tailles croissantes, et se terminent dans une même bande iso-fréquentielle. Celles qui se projettent sur le noyau magnocellulaire ipsilatéral ont en revanche une taille constante. Cette organisation satisfait au modèle de Jeffress, même si le délai de ligne semble ne pouvoir exister que d'un seul côté. Il existe une différence considérable de taille entre les noyaux laminaires du poulet et de la chouette effraie. De petite taille chez le poulet, ce noyau est, chez la chouette effraie, long de plusieurs centaines de microns, et composé de plusieurs couches de neurones sur toute sa longueur, ce qui évoque une corrélation avec les performances remarquables de cet oiseau dans la localisation de ses proies dans l'obscurité.

M. Konishi et ses collaborateurs, en 1986 (Sullivan & Konishi, 1986 ; Takahashi & Konishi, 1986), puis en 1990 (Carr & Konishi, 1990), ont établi, par une électrode introduite dans le noyau laminaire de la chouette effraie, que l'activation

de ces neurones dépend du délai de l'arrivée des sons à l'une et l'autre oreilles : elle satisfait donc aux prédictions de la théorie de Jeffress. Les études ultérieures ont tenté de comprendre quelles sont les propriétés intrinsèques des neurones du noyau magnocellulaire et du noyau laminaire qui sous-tendent la précision temporelle d'activité requise pour le traitement de la disparité temporelle interaurale. Ce qui caractérise les neurones impliqués dans le traitement des aspects temporaux des stimuli auditifs, c'est l'importance des conductances potassiques, à bas seuil (associées aux sous-unités des canaux de la famille Kv1) et à haut seuil (associées aux sous-unités des canaux de la famille Kv3). Les conductances potassiques à bas seuil sont activées par des voltages qui se situent juste au-dessus du potentiel de repos de ces neurones. Il s'en suit une baisse de la résistance électrique, et donc de la constante de temps de la membrane. Ceci a pour effet, de réduire le temps durant lequel il y a un changement de voltage et aussi sommation possible des signaux électriques. Ces neurones répondent à une dépolarisation soutenue par un seul potentiel d'action. Quant aux conductances potassiques à haut seuil (bloquées par le chlorure de tétraéthylammonium), en conférant aux neurones l'aptitude à se repolariser particulièrement rapidement après un potentiel d'action, elles permettent à ces neurones d'avoir des fréquences de potentiels d'action soutenues, et assureraient la fidélité de la précision temporelle de leur décharge à haute fréquence. Il a été rapporté une distribution tonotopique des sous-unités des canaux potassiques de type Kv1.1 par des méthodes physiologiques et immuno-histochimiques dans des noyaux laminaires (Kuba *et al.*, 2005). Elle définirait la durée de la fenêtre de coïncidence temporelle pour les diverses fréquences.

Du GABA, un neurotransmetteur inhibiteur, est libéré à partir du noyau magnocellulaire et du noyau laminaire, et il a été rapporté (Funabiki *et al.*, 1998) que l'application de GABA sur les neurones du noyau laminaire réduit leur fenêtre temporelle de réponse à une stimulation binaurale. Le GABA pourrait donc affiner la réponse temporelle de ces neurones. À ce jour, il n'y a cependant aucune étude *in vivo* chez l'oiseau qui montre un rôle direct du GABA endogène sur le codage du délai interaural par le noyau laminaire. Ce codage semble indifférent aux différences interaurales d'intensité des sons, d'où la proposition d'un mécanisme d'inhibition préservant la stabilité du délai interaural. Chez le poulet, la plupart des signaux inhibiteurs qui parviennent au noyau laminaire viennent du noyau olivaire supérieur ipsilatéral.

Si l'OSM des mammifères est une sorte d'équivalent du noyau laminaire des oiseaux, il existe des différences importantes entre ces deux structures, ce qui suscite des questions sur le mode de traitement du délai interaural au sein de l'OSM. Les neurones de l'OSM sont, comme ceux du noyau laminaire, des neurones binauraux et bipolaires, dont les dendrites sont orientées grossièrement dans le plan médio-latéral. Leurs caractéristiques morphologiques et leurs propriétés physiologiques sont très semblables à celles des neurones binauraux du noyau laminaire. Les neurones de l'OSM ne reçoivent que des informations synchrones aux vagues sonores. Des signaux excitateurs, venant de chaque oreille, leur parviennent des

cellules sphériques en buisson situées dans le noyau cochléaire antéro-ventral. Ce noyau abrite deux types de cellules en buisson : les sphériques et les globulaires. Les cellules en buisson sphériques ne sont elles-mêmes innervées que par 1 à 2 neurones auditifs, tandis que les cellules en buisson globulaires reçoivent jusqu'à une vingtaine de fibres nerveuses afférentes. Toutes les cellules en buisson délivrent des signaux excitateurs à leur cible. Les neurones de l'OSM reçoivent aussi des signaux inhibiteurs de chaque oreille. Ces signaux inhibiteurs proviennent du noyau latéral du corps trapézoïde du côté controlatéral à la source, et du noyau médian du corps trapézoïde du côté ipsilatéral. Ils sont glycinergiques. L'un et l'autre noyau du corps trapézoïde ont pour afférences excitatrices les cellules en buisson globulaires. Ensemble, ils forment des synapses calicielles. La décharge des neurones en buisson globulaires, comme celle des neurones inhibiteurs, est synchrone au son. Chaque dendrite reçoit des signaux venant de l'oreille ipsilatérale pour les dendrites les plus éloignées de la ligne médiane, et de l'oreille controlatérale pour les plus proches. Les informations excitatrices qu'elles reçoivent dérivent des cellules en buisson sphériques des noyaux cochléaires antéro-ventraux, neurones spécialisés dans une transmission temporelle fidèle des signaux acoustiques. Les informations inhibitrices qui leur parviennent proviennent de deux noyaux du corps trapézoïde, le noyau médian pour les dendrites les plus proches de la ligne médiane, et le noyau latéral pour les autres, tous deux composés de neurones glycinergiques à l'âge adulte. Les deux noyaux du corps trapézoïde reçoivent eux-mêmes une innervation afférente excitatrice *via* de larges synapses qui, dans le noyau médian, ont la forme d'un calice (calice de Held). Ces larges synapses, caliciformes ou non, assurent une précision temporelle aux circuits. Tous les noyaux sus-mentionnés ont une organisation tonotopique. Un composant essentiel de l'hypothèse de Jeffress est la série ordonnée des branches axonales de longueur croissante qui innervent les neurones binauraux. Son existence chez les mammifères est controversée. Chez le chat, des arrangements de neurones susceptibles de produire des délais de ligne, venant de l'oreille controlatérale pour se projeter sur l'OSM, ont été rapportés. Cependant, seuls de courts segments de l'OSM, et non toute son étendue comme c'est le cas pour le noyau laminaire, sont innervés par des neurones dont la morphologie évoque un possible fonctionnement en « délai de ligne ». En ce qui concerne les données physiologiques, les travaux de Goldberg et Brown en 1969 chez le chien (Goldberg & Brown, 1969) indiquaient non seulement que les neurones de l'OSM reçoivent des signaux excitateurs venus de chacune des deux oreilles et répondent de façon optimale à un délai de temps interaural particulier (voir plus haut), mais aussi que leurs décharges sont synchronisées avec la phase de l'onde sonore. Cependant, pour rendre compte de certains de leurs résultats, ces auteurs postulaient l'existence d'une inhibition s'exerçant sur l'OSM.

Depuis les travaux de Goldberg et Brown en 1969, les spéculations concernant la contribution de l'inhibition aux réponses des neurones binauraux de l'OSM se sont poursuivies. Une abondante littérature a mis en évidence l'existence d'une innervation directe de l'OSM par les neurones glycinergiques provenant des deux

noyaux du corps trapézoïde, noyau médian et noyau latéral. Des études effectuées en 2000 chez le rat (Smith *et al.*, 2000) et en 2005 chez la gerbille (Magnusson *et al.*, 2005) ont montré que l'innervation inhibitrice de l'OSM se modifie entre la période néonatale et la semaine qui suit l'apparition de l'audition. Initialement lente, dépolarisante et essentiellement GABAergique, elle devient ensuite rapide, hyperpolarisante et principalement glycinergique. Une première étude *in vivo* chez la gerbille, en utilisant la strychnine qui bloque les récepteurs glycinergiques, a montré une nette modification de l'ITD des neurones de l'OSM, qui devient proche de zéro microseconde (Brand *et al.*, 2002). Ces résultats indiquent un rôle direct des afférences inhibitrices dans le codage de l'ITD par les neurones de l'OSM, et donc une différence entre les stratégies de traitement du délai temporel interaural chez les mammifères et chez les oiseaux. Une modélisation du codage ITD fondée sur le jeu des afférences activatrices et inhibitrices, qui transmettent toutes des potentiels d'action en phase avec le son, a été proposée par les auteurs (Brand *et al.*, 2002). L'interprétation de ces données est cependant discutée. La strychnine, qui inhibe le récepteur glycinergique, modifie la réponse à l'ITD, mais une controverse subsiste sur l'interprétation de ces modifications. Pour certains, seule serait affecté le délai de mise en place de la réponse des neurones binauraux, et non la valeur de la réponse elle-même. Qui plus est, les valeurs expérimentales de l'ITD qui sont mesurées dans les neurones de l'OSM chez la gerbille ou le cobaye, espèces qui détectent des basses fréquences mais dont la tête est petite, ne sont pas physiologiques. Aujourd'hui, à côté d'un modèle dérivé de celui de Jeffress et comportant l'intégration de signaux inhibiteurs directs, un autre code neural de localisation azimutale de la source sonore fondé sur le délai interaural est avancé (McAlpine *et al.*, 2001 ; Harper & McAlpine, 2004 ; Palmer, 2004) ; il propose un traitement fondé sur une comparaison de l'activité des deux OSM. Les deux stratégies de localisation pourraient exister chez un même animal, et leur activité dépendre de la fréquence de stimulation.

Au total, les circuits neuronaux qui sous-tendent la détection de la position azimutale des sources sonores de basse fréquence ont une organisation voisine chez les mammifères et les oiseaux. La structure qui répond au délai temporel abrite des neurones binauraux et bipolaires, détecteurs de coïncidence temporelle, et qui répondent à une source sonore controlatérale. Ces circuits diffèrent cependant par le fait que celui des mammifères comporte un relais intermédiaire supplémentaire. Chez les oiseaux, ce circuit ne comporte que le noyau magnocellulaire entre les neurones auditifs et le noyau laminaire, tandis que chez les mammifères, il comprend le noyau cochléaire et le noyau médian du corps trapézoïde, entre les neurones auditifs et l'OSM. Un substrat anatomique à l'hypothèse de Jeffress a été trouvé chez le poulet. Chez les mammifères, en dehors de quelques indications chez le chat, ce substrat reste à établir. Quant aux inhibitions de ce circuit, GABAergiques chez les oiseaux (poulet), glycinergiques chez les mammifères adultes (gerbille), beaucoup d'interrogations demeurent quant à leur signification physiologique.

Localisation des sources sonores de haute fréquence dans le plan horizontal

L'autre système de localisation azimutale de la source sonore concerne les hautes fréquences. Chez l'homme, il est mis en jeu efficacement pour des fréquences supérieures à 6 kHz. Comme sus-mentionné, pour les fréquences qui se situent entre 1,5 kHz et 6 kHz, la sensibilité angulaire azimutale est bien moins bonne. Le paramètre mis à profit par ce système de localisation est la disparité des valeurs de l'intensité des sons qui parviennent à chacune des deux oreilles.

Goldberg, Smith et Adrian (Goldberg *et al.*, 1964) avaient noté en 1964 que la décharge spontanée des neurones de l'olive supérieure est inhibée pour une stimulation sonore controlatérale, et qu'une décharge provoquée par un son est, elle aussi, inhibée par une stimulation controlatérale. Trois ans plus tard, Masterton et Diamond (Masterton B. *et al.*, 1967) formulent l'hypothèse du traitement du délai interaural au niveau de l'OSM, et rejettent le traitement des autres composantes directionnelles des sons dans d'autre(s) structure(s). L'année suivante, Boudreau et Tsuchitani identifient chez le chat des neurones qui déchargent en réponse à une différence d'intensité interaurale, et précisent leurs propriétés (Boudreau & Tsuchitani, 1968). Ces neurones en position ipsilatérale par rapport à la source sonore reçoivent une innervation excitatrice ipsilatérale et une innervation inhibitrice controlatérale. Cette dernière fait relais dans le noyau médian du corps trapézoïde ipsilatéral. Si la source sonore est à la position azimutale 0°, l'intensité du son qui parvient à l'une et l'autre oreille est identique, les signaux excitateurs et inhibiteurs sont de même valeur, et les neurones binauraux de l'OSL ne sont pas actifs. Si la source sonore est latéralisée, le son stimule davantage les afférences excitatrices que les afférences inhibitrices des neurones de l'OSL puisqu'il parvient à l'oreille ipsilatérale avec une intensité plus forte qu'à l'oreille controlatérale. Plus la source se rapproche d'une oreille, plus l'activation ipsilatérale croît et l'inhibition controlatérale décroît, plus les neurones binauraux ipsilatéraux déchargent. Ces auteurs montrent aussi que les réponses des afférences inhibitrices sont très voisines de celles des afférences excitatrices. Comme elles, elles ont une fréquence préférentielle de décharge. Leurs courbes d'accord en fréquence sont très semblables. Leur accord en fréquence est cependant moins fin que celui des afférences excitatrices. Enfin, ils mettent en évidence l'organisation tonotopique de l'OSL, et en infèrent que le noyau médian du corps trapézoïde doit aussi avoir une telle organisation. En 1983, Maurus Moore et Donald Caspary (Moore & Caspary, 1983) s'interrogent sur la nature de l'inhibition controlatérale. En pratiquant au niveau de l'olive supérieure une application iontophorétique (elle permet d'injecter en un point précis des substances chargées grâce à une micropipette de verre), d'une part de GABA et de son inhibiteur la bicuculline, et d'autre part de glycine et de son inhibiteur la strychnine, ils testent, chez le chinchilla, le rôle de ces deux neurotransmetteurs inhibiteurs. Ils observent un effet de la strychnine, surtout net sur les neurones binauraux de l'OSL.

Dans le circuit neuronal de l'ILD, les cellules en buisson sphériques fournissent des signaux excitateurs à l'OSL ipsilatérale. Les cellules en buisson globulaires controlatérales à la source, qui se projettent sur le noyau médian du corps trapézoïde

ipsilatéral à la source, activent ces neurones qui, à leur tour, délivrent des signaux inhibiteurs à l'OSL ipsilatérale. Remarquons que les prolongements axonaux des neurones en buisson globulaires forment aussi bien des synapses excitatrices calicelles avec les neurones du noyau médian du corps trapézoïde du côté opposé, que des synapses en bouton avec les neurones de l'OSL du même côté.

L'OSL, dont la forme est celle d'un S, comporte trois types de cellules : les cellules principales, qui constituent 75 % de sa population cellulaire, les cellules marginales, et les cellules multipolaires. Les cellules principales sont binaurales, bipolaires et fusiformes comme celles de l'OSM. Contrairement aux neurones binauraux de l'OSM, qui reçoivent une innervation excitatrice ipsilatérale et controlatérale sur leurs deux pôles d'arborisation dendritique, les neurones binauraux de l'OSL reçoivent des afférences excitatrices ipsilatérales et inhibitrices controlatérales aussi bien sur leurs dendrites que sur leur corps cellulaire (voir plus loin). De ce fait, ils sont aussi appelés neurones IE.

Comment est codée la différence d'intensité dans l'OSL ? L'information qui arrive à l'OSL provient de la base de la cochlée qui traite les sons de hautes fréquences, région dans laquelle la décharge des nerfs auditifs n'est pas synchrone au son. Cela ne signifie pas pour autant que l'activité de ces neurones ne porte pas de marque temporelle. Depuis le début des années 1980, on sait que lorsqu'un son de haute fréquence est modulé en amplitude, la fréquence de cette modulation d'amplitude se traduit dans les décharges des neurones auditifs. On passe d'une décharge monotone à une décharge où s'imprime la fréquence de la modulation d'amplitude. Cette modulation de la décharge neuronale, en phase avec la modulation d'amplitude du son, est retrouvée au niveau du noyau cochléaire. Cette modulation en amplitude à basse fréquence de signaux de haute fréquence, ou enveloppe, est de fait perceptible. Les cellules de l'OSL sont sensibles au délai interaural de l'enveloppe sonore (Joris & Yin, 1998). Si la source est située à la position azimutale 0°, il n'y a pas de différence de phase dans l'arrivée de l'enveloppe, et les neurones de l'OSL ne déchargent pas puisque les signaux excitateurs et inhibiteurs des neurones binauraux s'annulent. Si les signaux d'enveloppe sont en opposition de phase, l'inhibition n'a aucun effet, et donc on ne verra que l'excitation monaurale ipsilatérale au stimulus.

Cette notion de coïncidence temporelle nous a amenés à discuter le délai d'arrivée des sons de hautes fréquences à l'OSL. Notons qu'il existe un délai cochléaire entre la réponse aux fréquences basses et hautes. En effet, si la propagation du son dans les liquides cochléaires est très rapide (1 500 m/s, soit une dizaine de microsecondes pour parcourir la cochlée), la réponse des cellules de l'apex de la cochlée est en règle générale retardée de plusieurs millisecondes par rapport à celle des cellules de la base de la cochlée. On invoque les quelques cycles sonores nécessaires pour enclencher la réponse d'amplification des CCE, qui dureront plus longtemps pour les basses que les hautes fréquences, ou bien l'existence d'une deuxième onde de propagation plus lente que la précédente (quelques m/s) engendrée par les CCE, et qui se propagerait de proche en

proche dans l'espace sous-tectorial. On s'attend à ce que les temps de conduction jusqu'au noyau de l'OSL soient différents du côté ipsilatéral (excitateur) et du côté controlatéral (inhibiteur) puisque du côté controlatéral (inhibiteur), les trajets neuronaux sont nettement plus longs et qu'ils comportent un relais supplémentaire dans le noyau médian du corps trapézoïde. Compte tenu de l'excès de longueur axonale au sein du circuit inhibiteur et de son relais supplémentaire, l'écart attendu entre l'arrivée des signaux excitateur et inhibiteur sur l'OSL est de 0,8 ms. Le délai mesuré n'est cependant que de 0,2 ms. Ainsi, les signaux inhibiteurs peuvent arriver à l'OSL à un moment où les signaux activateurs sont opérants, ce qui permet leur sommation. Trois raisons expliquent cette sorte de « compensation temporelle » au sein du circuit inhibiteur. Premièrement, la conduction neuronale est beaucoup plus rapide dans la partie inhibitrice du circuit que dans sa partie excitatrice. En effet, le diamètre des neurones en buisson globulaires est environ trois fois plus grand, que celui des neurones en buisson sphériques. Le diamètre des neurones glycinergiques est, lui aussi, deux fois supérieur à celui des neurones globulaires sphériques. Deuxièmement, le passage à travers le calice de Held du côté inhibiteur est non seulement très sécurisé, mais aussi rapide. Enfin, les terminaisons axonales des neurones inhibiteurs se font sur le corps cellulaire des neurones de l'OSL, alors que celles des neurones excitateurs se font sur leurs dendrites, donc plus loin de l'emplacement où naissent les potentiels d'action.

Puisque les neurones de l'OSL sont sensibles au délai de l'enveloppe et à la différence d'intensité entre les deux oreilles, on peut s'interroger sur la part respective de ces deux paramètres dans leur décharge. Les mesures faites par Joris et Yin en 1995 chez le chat, *in vivo* (Joris & Yin, 1995), ont bien montré la sensibilité des neurones de l'OSL à la disparité temporelle liée à l'enveloppe. Des travaux ultérieurs faits par les mêmes auteurs et dans les mêmes conditions expérimentales (Joris, 1996 ; Joris & Yin, 1998), ont établi que dans la localisation des sources sonores haute fréquence modulées en amplitude sur un mode basse fréquence, c'est la différence d'intensité qui est le paramètre dominant utilisé pour localiser ces sources dans le plan azimutal. Le délai de l'enveloppe a une faible contribution à la décharge des neurones de l'OSL comparée à celle de la différence d'intensité. C'est probablement dans le relais suivant, le colliculus inférieur, que le paramètre de modulation en amplitude est davantage pris en compte.

On peut utiliser cette détection du délai interaural de l'enveloppe pour évaluer la fenêtre de temps durant laquelle les neurones binauraux de l'OSL traitent les signaux excitateurs et inhibiteurs. Il correspond au délai maximal durant lequel ces signaux peuvent s'annuler. L'intégration des potentiels excitateurs et inhibiteurs s'effectue sur une durée d'environ 600 microsecondes. Cette courte fenêtre temporelle ouverte éviterait le parasitage de la réponse à la disparité d'intensité par la modulation en amplitude. La base physiologique de la prise en compte de ces signaux d'intensité est d'une part, la probabilité des décharges neuronales, qui augmente avec l'intensité sonore, libérant davantage de neurotransmetteur comme nous l'avons vu au niveau cochléaire, et d'autre part, les délais synaptiques, qui doivent varier avec l'intensité au delà de la cochlée.

Si la disparité d'intensité interaurale fonde la localisation de la source sonore, la valeur absolue de l'intensité joue-t-elle ? Les expériences réalisées par Park (Park *et al.*, 2004) montrent que les neurones de l'OSL, dont on sait qu'ils répondent à une différence interaurale d'intensité, sont sensibles non seulement à ce paramètre, mais aussi à l'intensité des stimulations, qu'elles viennent du côté ipsilatéral ou controlatéral. En mettant ensemble les notions de fenêtre temporelle, d'intégration des signaux, et de rapidité accrue de propagation des signaux par l'augmentation de l'intensité sonore, on comprend aisément les résultats obtenus dans plusieurs espèces, chez la chauve-souris et le chat par exemple. Si on introduit un délai du côté inhibiteur, il y a suppression de l'effet inhibiteur. On peut restaurer cet effet par augmentation de l'intensité du son délivré du côté inhibiteur. Si dans le dispositif expérimental, l'inhibition devance l'excitation, alors l'inhibition sera particulièrement efficace.

Les expériences citées, toutes faites chez les mammifères, ne suscitent guère de controverse à l'heure actuelle. L'absence de considération théorique sous-jacente explique peut-être aussi que l'intérêt qui est porté au circuit ILD est moindre que celui porté au circuit ITD. Chez les oiseaux (chouette effraie), il existe bien un circuit ILD à côté du circuit ITD. Les neurones binauraux du circuit ILD se situent dans la partie postérieure du noyau ventral du lemniscus latéral (VLVp). Ils reçoivent des signaux excitateurs venus du noyau angulaire controlatéral, et des signaux inhibiteurs venus de l'autre VLVp.

Localisation de la source sonore dans le plan vertical : à chacun ses oreilles !

La localisation des sources sonores fondée sur l'écoute monaurale, qui permet de les situer dans le plan vertical, a ensuite été présentée. La contribution de l'écoute monaurale à la localisation des sons a été rapportée dès 1901 par J.R. Angell et W. Fite (Angell & Fite, 1901b ; Angell & Fite, 1901a). Le paramètre impliqué est la variation du spectre des messages sonores introduite par la tête, et en particulier par le pavillon de l'oreille, en fonction de sa position par rapport à la source (voir plus haut). C'est la variation de la forme du spectre qui permet aussi de localiser une source sonore à la position azimutale 0° versus 180° , alors qu'un auditeur ne peut distinguer ces deux localisations si la source émet un son pur. Le circuit neuronal qui traite les variations de forme spectrale est totalement indépendant des deux précédents. Contrairement aux deux autres, qui passent par le noyau cochléaire antéro-ventral, celui-ci passe par le noyau cochléaire dorsal.

La propagation dans l'oreille externe, composée du pavillon et du conduit auditif externe modifie le spectre fréquentiel du son incident par diminution ou augmentation de l'intensité de certaines composantes fréquentielles. Les modifications en rapport avec la réflexion des ondes sur le pavillon de l'oreille portent une information directionnelle car elles varient avec la position de la source sonore dans le plan vertical ; celles en rapport avec le passage à travers le conduit auditif sont au contraire quasiment indépendantes de la position de la source.

En 1946, Wiesser et Ross ont mis en évidence la fonction d'amplification du conduit auditif externe (Wiener & Ross, 1946). Le gain en intensité que subissent certaines fréquences lors du passage des sons dans le conduit auditif externe est dû à la résonance de ce dernier. Cette résonance s'applique aux ondes sonores dont la longueur d'onde est quatre fois la longueur du conduit auditif externe. Chez l'homme, pour un conduit d'environ 2,5 cm, la résonance se situe à 3,4 kHz (Shaw, 1974). Elle s'étend de 2 à 5 kHz et porte donc sur certaines des fréquences de la parole. Le gain d'intensité obtenu peut excéder 20 dB. Cette amplification par résonance du conduit auditif externe est à l'origine de la distinction introduite par Middlebrooks entre, d'une part, la fonction de transfert liée à la tête (HRTF) (voir plus haut), qui représente la valeur absolue du transfert liée aux propriétés acoustiques de l'oreille externe, et d'autre part, sa fonction de transfert directionnelle (DTF), qui correspond aux valeurs de ce transfert après soustraction de celles qui sont constantes quelque soit la position de la source (composantes non directionnelles du transfert) (Middlebrooks, 1992). La fonction de transfert directionnelle représente donc les propriétés acoustiques de l'oreille externe qui varient avec son rapport à la position de la source. Un bruit, par définition de large bande spectrale, est modifié par la fonction de transfert de la tête. Chez l'homme, elle se traduit par des encoches fréquentielles (baisse d'amplitude), dont l'une est située autour de 7 à 10 kHz, et plusieurs autres entre 15 et 20 kHz. Leur liaison à la fonction de transfert directionnelle de la tête se manifeste par leur glissement vers des fréquences plus élevées lors de l'élévation de la position de la source dans le plan vertical. Des expériences effectuées chez le chat ont permis d'établir que l'acuité de la localisation de la source sonore dans le plan vertical repose de fait sur les variations qui portent sur ces encoches fréquentielles. Les fréquences intermédiaires du spectre du stimulus sonore sont elles, très peu informatives. Les taux de décharge des neurones auditifs varient avec l'intensité sonore quelle que soit la fréquence du son. On peut montrer qu'ils varient pour les neurones auditifs de bas seuil (taux élevé de potentiels d'actions spontanés) et de haut seuil (taux faible de potentiels d'action spontanés) en fonction de la position de la source dans le plan vertical. La relation entre la variation de l'intensité sonore et la variation du taux de décharge des neurones est linéaire. Les neurones dont la décharge spontanée est forte ont une sensibilité et une dynamique de réponse (variation de leur taux de décharge en fonction de la variation d'intensité sonore) plus élevée que les autres. Au-delà des neurones auditifs, la voie de localisation spatiale fondée sur l'analyse spectrale monaurale passe par le noyau cochléaire dorsal. Les projections centrales des neurones auditifs, après avoir quitté la cochlée, bifurquent et forment une branche ascendante, qui se projette sur le noyau cochléaire antéro-ventral, et une branche descendante. Cette dernière se divise en branches postéro-ventrale et dorsale, qui se terminent dans les noyaux cochléaires de même nom. Les neurones auditifs répondant aux basses fréquences (provenant de l'apex de la cochlée) se terminent dans la région ventrale du noyau cochléaire dorsal, ceux répondant aux hautes fréquences, dans la région dorsale de ce noyau. Il y a donc transfert de l'organisation tonotopique de la cochlée au noyau cochléaire dorsal (Spirou *et al.*, 1993). Il est intéressant de noter que la carte tonotopique des différents

noyaux auditifs centraux reflète bien leurs fonctions. L'OSM, dédiée au traitement du délai interaural pour les sons de basses fréquences, comporte, de fait, une surreprésentation tonotopique des fréquences basses. L'OSL, qui répond aux différences d'intensité pour les sons de hautes fréquences, a une représentation tonotopique biaisée de façon inverse. Quant au noyau cochléaire dorsal, il présente aussi un biais de représentation tonotopique, avec une surreprésentation des fréquences dont l'amplitude est modulée par la localisation de la source dans le plan vertical. Les projections ascendantes à partir du noyau cochléaire dorsal court-circuitent totalement les neurones binauraux du tronc cérébral. Elles se projettent directement sur le noyau central du colliculus inférieur controlatéral, dans lequel les représentations spectrales monaurales s'affinent, et par conséquent l'information spatiale aussi. Les axones des neurones de ce circuit, qui sont logés dans le noyau cochléaire dorsal, principalement neurones pyramidaux, quittent ce noyau à travers une structure dite strie acoustique dorsale, bien séparée des autres axones, et qui peut donc être sélectivement sectionnée chirurgicalement. Les lésions de la strie acoustique dorsale ne produisent cependant que des atteintes subtiles. En 1988, Masterton et Granger (Masterton & Granger, 1988), puis Masterton en 1994 (Masterton *et al.*, 1994) et Sutherland en 1998 (Sutherland *et al.*, 1998a), ont en effet montré que ces lésions n'affectent ni le seuil auditif, ni l'aptitude à discriminer la localisation d'une source sonore par rapport à une autre. La seule atteinte porte sur la possibilité de situer une source sonore dans l'espace. Sutherland (Sutherland *et al.*, 1998b), puis May en 2000 (May, 2000), ont pratiqué une section de la strie acoustique dorsale chez des chats, et observé leur réflexe d'orientation de la tête en direction de la source sonore. Ce réflexe était très significativement affecté par la section de la strie lorsque la position de la source variait dans le plan vertical.

Le noyau cochléaire dorsal comporte trois couches, de la superficie à la profondeur : couches moléculaire, intermédiaire, et profonde. Les corps cellulaires des cellules pyramidales et des cellules granulaires forment la couche intermédiaire. Les cellules pyramidales (neurones de type IV) sont bipolaires ; leur arborisation dendritique apicale s'étend dans la couche moléculaire, leur arborisation dendritique basale dans la couche profonde. Dans la couche moléculaire logent aussi des interneurones inhibiteurs et les axones des neurones granulaires. Ces derniers forment des synapses avec les interneurones inhibiteurs et les dendrites des cellules pyramidales. Par le jeu des inhibitions que reçoivent les cellules pyramidales, leur réponse aux encoches spectrales gagne de la précision fréquentielle. Les cellules granulaires reçoivent des afférences qui véhiculent une variété d'informations auditives, mais aussi non auditives (venant des colonnes dorsales somato-sensorielles, du noyau spiralé trigéminial, et aussi du système vestibulaire). Chez le chat, il a été montré que le noyau cochléaire dorsal reçoit des informations somato-sensorielles en rapport avec la position même du pavillon de l'oreille. De fait, le mouvement du pavillon modifie sa fonction de transfert. La couche basale contient, en plus des dendrites basales des cellules pyramidales, le corps cellulaire et la plupart des dendrites des cellules géantes qui sont les autres cellules principales du noyau cochléaire dorsal.

Par enregistrement électrophysiologique, plusieurs profils de décharge de neurones dans le noyau cochléaire ont été définis. Certains neurones ne répondent qu'aux variations que crée une écoute monaurale de sons dont la fréquence est supérieure à 8 kHz. Il s'agit de neurones dont les décharges sont dites de type « *pauser* » et « *onset G* ». Les décharges des neurones *pauser* ont un taux qui varie lorsque la source s'élève en gardant une position azimutale fixe. Lorsque la fréquence du son est égale à leur fréquence caractéristique, ils sont inhibés.

La forme des pavillons de l'oreille est très différente d'une personne à l'autre. Par conséquent, chacun possède un code de transfert du spectre sonore qui lui est propre et qu'il doit apprendre à décoder. De surcroît, ce code peut être différent à droite et à gauche, une situation qui est loin d'être exceptionnelle. On peut étudier chez l'homme cette fonction de transfert par la pose de moules qui épousent les cavités du pavillon auriculaire et modifient leur géométrie, puis en suivre les effets sur les performances de localisation des sources sonores dans le plan vertical. Dans un travail publié en 1998 (Hofman *et al.*, 1998), il a été observé un effet immédiat : la reconnaissance de la position azimutale de la source, et elle seule, est perdue. Puis, après 5 à 9 jours de port continu des moules, les individus testés, de jeunes adultes, commencent à récupérer cette fonction. Un retour presque total à la normale est obtenu en 5 à 6 semaines. Une fois ce nouveau décodage mis en place, il est stable. Mais dès que les moules auriculaires sont enlevés, les individus sont capables de situer correctement une source sonore dans la dimension verticale, tout comme ils le faisaient avant la pose du moule. Tout se passe donc comme s'il y avait eu acquisition d'un nouveau répertoire de localisation en présence du moule, l'ancien système de reconnaissance des coordonnées verticales étant cependant resté intact. En d'autres termes, sous l'effet des moules, une nouvelle représentation des coordonnées verticales est venue s'ajouter à la précédente sans la faire disparaître. Les auteurs de ces travaux soutiennent qu'il n'y a pas de participation cognitive dans ce résultat puisque les individus n'ont reçu aucune indication sur la qualité de leur performance de localisation de la source sonore. On pourrait donc apprendre et pratiquer en même temps plusieurs « langages de localisation des sources sonores ». La possibilité d'acquérir un nouveau code de représentation verticale ne constitue pas véritablement une surprise puisque, durant la croissance des individus, la modification de la géométrie de la tête l'impose. La persistance simultanée de l'ancien code était plus inattendue.

QUELQUES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Angell J.R., Fite W. (1901a). Further observations on the monaural localization of sound. *Psychological Review*, 8, 449-58.
- Angell J.R., Fite W. (1901b). The monaural localization of sound. *Psychological Review*, 8, 225-46.
- Borst J.G., Sakmann B. (1996). Calcium influx and transmitter release in a fast CNS synapse. *Nature*, 383, 431-4.
- Boudreau J.C., Tsuchitani C. (1968). Binaural interaction in the cat superior olive S segment. *J. Neurophysiol.*, 31, 442-54.

- Brand A., Behrend O., Marquardt T., McAlpine D., Grothe B. (2002). Precise inhibition is essential for microsecond interaural time difference coding. *Nature*, 417, 543-7.
- Cai H., Manoussaki D., Chadwick R. (2005). Effects of coiling on the micromechanics of the mammalian cochlea. *J. R. Soc. Interface*, 2, 341-8.
- Carr C.E., Konishi M. (1990). A circuit for detection of interaural time differences in the brain stem of the barn owl. *J. Neurosci.*, 10, 3227-46.
- Casseday J.H., Neff W.D. (1973). Localization of pure tones. *J. Acoust. Soc. Am.*, 54, 365-72.
- Funabiki K., Koyano K., Ohmori H. (1998). The role of GABAergic inputs for coincidence detection in the neurones of nucleus laminaris of the chick. *J. Physiol.*, 508 (Pt 3), 851-69.
- Goldberg J.M., Adrian H.O., Smith F.D. (1964). Response of neurons of the superior olivary complex of the cat to acoustic stimuli of long duration. *J. Neurophysiol.*, 27, 706-49.
- Goldberg J.M., Brown P.B. (1969). Response of binaural neurons of dog superior olivary complex to dichotic tonal stimuli: some physiological mechanisms of sound localization. *J. Neurophysiol.*, 32, 613-36.
- Goutman J.D., Glowatzki E. (2007). Time course and calcium dependence of transmitter release at a single ribbon synapse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104, 16341-6.
- Gueta R., Barlam D., Shneck R.Z., Rouso I. (2006). Measurement of the mechanical properties of isolated tectorial membrane using atomic force microscopy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103, 14790-5.
- Harper N.S., McAlpine D. (2004). Optimal neural population coding of an auditory spatial cue. *Nature*, 430, 682-6.
- Hofman P.M., Van Riswick J.G., Van Opstal A.J. (1998). Relearning sound localization with new ears. *Nat. Neurosci.*, 1, 417-21.
- Jeffress L.A. (1948). A place theory of sound localization. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 41, 35-9.
- Joris P.X. (1996). Envelope coding in the lateral superior olive. II. Characteristic delays and comparison with responses in the medial superior olive. *J. Neurophysiol.*, 76, 2137-56.
- Joris P.X., Yin T.C. (1995). Envelope coding in the lateral superior olive. I. Sensitivity to interaural time differences. *J. Neurophysiol.*, 73, 1043-62.
- Joris P.X., Yin T.C. (1998). Envelope coding in the lateral superior olive. III. Comparison with afferent pathways. *J. Neurophysiol.*, 79, 253-69.
- Keen E.C., Hudspeth A.J. (2006). Transfer characteristics of the hair cell's afferent synapse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103, 5537-42.
- Khimich D., Nouvian R., Pujol R., Tom Dieck S., Egnér A., Gundelfinger E.D., Moser T. (2005). Hair cell synaptic ribbons are essential for synchronous auditory signalling. *Nature*, 434, 889-94.
- Kuba H., Yamada R., Fukui I., Ohmori H. (2005). Tonotopic specialization of auditory coincidence detection in nucleus laminaris of the chick. *J. Neurosci.*, 25, 1924-34.
- Magnusson A.K., Kapfer C., Grothe B., Koch U. (2005). Maturation of glycinergic inhibition in the gerbil medial superior olive after hearing onset. *J. Physiol.*, 568, 497-512.
- Manoussaki D., Chadwick R.S., Ketten D.R., Arruda J., Dimitriadis E.K., O'Malley JT (2008). The influence of cochlear shape on low-frequency hearing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105, 6162-6.
- Masterton B., Diamond I.T. (1973). Hearing: central neural mechanisms. In *Handbook of perception: biology of perceptual systems* Carterette E.C., Friedman M.P. (eds.) Vol. III, pp. 408-48. New York : Academic.
- Masterton B., Diamond I.T., Harrison J.M., Beecher M.D. (1967). Medial superior olive and sound localization. *Science*, 155, 1696-97.
- Masterton R.B., Granger E.M. (1988). Role of the acoustic striae in hearing: contribution of dorsal and intermediate striae to detection of noises and tones. *J. Neurophysiol.*, 60, 1841-60.
- Masterton R.B., Granger E.M., Glendenning K.K. (1994). Role of acoustic striae in hearing: mechanism for enhancement of sound detection in cats. *Hear. Res.*, 73, 209-22.
- May B.J. (2000). Role of the dorsal cochlear nucleus in the sound localization behavior of cats. *Hear. Res.*, 148, 74-87.
- McAlpine D., Jiang D., Palmer A.R. (2001). A neural code for low-frequency sound localization in mammals. *Nat. Neurosci.*, 4, 396-401.
- Middlebrooks J.C. (1992). Narrow-band sound localization related to external ear acoustics. *J. Acoust. Soc. Am.*, 92, 2607-24.
- Mills A.W. (1958). On the minimum audible angle. *J. Acoust. Soc. Am.*, 30, 237-46.
- Moore M.J., Caspary D.M. (1983). Strychnine blocks binaural inhibition in lateral superior olivary neurons. *J. Neurosci.*, 3, 237-42.

- Palmer A.R. (2004). Reassessing mechanisms of low-frequency sound localisation. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 14, 457-60.
- Park T.J., Klug A., Holinstat M., Grothe B. (2004). Interaural level difference processing in the lateral superior olive and the inferior colliculus. *J. Neurophysiol.*, 92, 289-301.
- Rayleigh L.S.J.W. (1907). On our perception of sound direction. *Philos. Mag.*, 13, 214-32.
- Richardson G.P., Lukashkin A.N., Russell I.J. (2008). The tectorial membrane: one slice of a complex cochlear sandwich. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.*, 16, 458-64.
- Richter C.P., Emadi G., Getnick G., Quesnel A., Dallos P. (2007). Tectorial membrane stiffness gradients. *Biophys. J.*, 93, 2265-76.
- Roth G.L., Kochhar R.K., Hind J.E. (1980). Interaural time differences: implications regarding the neurophysiology of sound localization. *J. Acoust. Soc. Am.*, 68, 1643-51.
- Schneggenburger R., Neher E. (2000). Intracellular calcium dependence of transmitter release rates at a fast central synapse. *Nature*, 406, 889-93.
- Shaw E.A. (1974). Transformation of sound pressure level from the free field to the eardrum in the horizontal plane. *J. Acoust. Soc. Am.*, 56, 1848-61.
- Smith A.J., Owens S., Forsythe I.D. (2000). Characterisation of inhibitory and excitatory postsynaptic currents of the rat medial superior olive. *J. Physiol.*, 529 Pt 3, 681-98.
- Spirou G.A., May B.J., Wright D.D., Ryugo D.K. (1993). Frequency organization of the dorsal cochlear nucleus in cats. *J. Comp. Neurol.*, 329, 36-52.
- Stevens S.S., Newman E.B. (1936). The localization of actual sources of sound. *Am. J. Psychol.*, 48, 297-306.
- Sullivan W.E., Konishi M. (1986). Neural map of interaural phase difference in the owl's brainstem. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83, 8400-4.
- Sutherland D.P., Glendenning K.K., Masterton R.B. (1998a). Role of acoustic striae in hearing: discrimination of sound-source elevation. *Hear. Res.*, 120, 86-108.
- Sutherland D.P., Masterton R.B., Glendenning K.K. (1998b). Role of acoustic striae in hearing: reflexive responses to elevated sound-sources. *Behav. Brain Res.*, 97, 1-12.
- Takahashi T., Konishi M. (1986). Selectivity for interaural time difference in the owl's midbrain. *J. Neurosci.*, 6, 3413-22.
- Wiener F.M., Ross D.A. (1946). The Pressure distribution in the auditory canal in a progressive sound field. *J. Acoust. Soc. Am.*, 18, 401-08.
- Wightman F.L., Kistler D.J. (1989). Headphone simulation of free-field listening. II: Psychophysical validation. *J. Acoust. Soc. Am.*, 85, 868-78.
- Yang P.S., Alseikhan B.A., Hiel H., Grant L., Mori M.X., Yang W., Fuchs P.A., Yue D.T. (2006). Switching of Ca²⁺ dependent inactivation of Ca(v)1.3 channels by calcium binding proteins of auditory hair cells. *J. Neurosci.*, 26, 10677-89.

La liste complète des références bibliographiques se trouve sur le site web de la chaire.

SÉMINAIRE : PHYSIOLOGIE COCHLÉAIRE : ACTUALITÉS

1) Actualités sur la cochlée et la membrane tectoriale 1. Pourquoi la cochlée est-elle spiralée ? ; 2. Repenser le rôle de la membrane tectoriale

Invité : Jonathan Ashmore (UCL Ear Institute, University College London, UK, et chaire Blaise Pascal, unité Génétique & physiologie de l'audition, Institut Pasteur, Paris) : « The mechanics of hearing and sound amplification by the cochlea ».

2) Localisation de la source sonore de la cochlée au cortex a) dans le plan horizontal

Invité : Jonathan Ashmore, « Synaptic processing in the cochlea and the dynamic range problem ».

3) Localisation de la source sonore de la cochlée au cortex b) dans le plan vertical

Invité : Daniel Pressnitzer (département d'études cognitives, École normale supérieure, Paris) : « L'analyse des scènes auditives : illusions perceptives et mécanismes neuronaux ».

4) Localisation de la source sonore

Invité : Anthony Gummer (Physiological Acoustics & Communication, Hearing Research Centre, Tübingen, Allemagne) : « Tectorial membrane and cochlear amplification processes ».

ACTIVITÉ DE RECHERCHE DU LABORATOIRE

Les avancées les plus significatives réalisées au cours de l'année 2008-2009 ont porté sur :

- 1) l'origine des distorsions acoustiques (Verpy *et al.*, 2008, *Nature*) ;
- 2) un nouveau mécanisme impliqué dans la surdité liée à l'exposition au bruit (Bahloul *et al.*, 2009, *EMBO Mol. Med.*) ;
- 3) le rôle de l'harmonine, protéine sous-membranaire, au sein de la machinerie de transduction mécano-électrique (Michalski *et al.*, 2009, *Eur. J. Physiol.*) ;
- 4) le rôle de l'otoferline, une protéine de la membrane des vésicules synaptiques, dans la fonction de transfert synaptique des cellules sensorielles du vestibule (Dulon *et al.*, 2009, *J. Neurosci.*) ;
- 5) une transition morphologique de la région apicale des cellules ciliées externes au cours du développement de la cochlée (soumis pour publication).

1) Origine des distorsions acoustiques

(Elisabeth Verpy, Dominique Weil, Michel Leibovici, Carine Houdon, Jean-Pierre Hardelin, Christine Petit ; en collaboration avec Paul Avan, Richard J Goodyear, Guy P Richardson, Ghislaine Hamard) (Verpy *et al.*, 2008)

C'est dans la cochlée que les messages sonores sont convertis par les cellules sensorielles auditives en dépolarisations qui libèrent le neurotransmetteur, créant une activation des neurones auditifs qui se propage jusqu'au cortex. Pour ce faire, les cellules ciliées externes amplifient les vibrations sonores tout en les filtrant pour éliminer les sons parasites. Toutefois, le traitement ainsi appliqué au son engendre des distorsions des ondes acoustiques, considérables au point d'être audibles sous forme de sons supplémentaires connus sous le nom de sons de Tartini, du nom du violoniste qui les décrivit le premier. Parce que l'oreille les réémet, ces sons servent à dépister les surdités dès la naissance, leur absence traduisant la lésion des cellules ciliées externes.

Jusqu'ici on pensait que toutes les performances des cellules ciliées externes, amplification (voir le cours), filtrage des sons parasites et distorsions, étaient dues aux canaux de transduction mécano-électrique des cellules ciliées externes dont la courbe courant/déplacement est de fait sigmoïde.

Au terme d'une étude menée en collaboration avec le Pr Paul Avan (université d'Auvergne, Clermont-Ferrand), nous sommes parvenus à une conclusion bien différente. Chez des souris dont le gène qui code la stéréociline a été inactivé, il existe, avant l'apparition du déficit auditif, une période durant laquelle les cellules ciliées externes amplifient et filtrent normalement le son ; leurs canaux de

transduction fonctionnent donc normalement, et pourtant elles ne distordent plus le son. Toute marque de distorsions des ondes a disparu : un son pur ne génère plus d'harmoniques ; aucune distorsion électrique ou acoustique n'est décelable. Chez ces souris mutantes, l'effet de masquage sonore est très diminué : en présence d'un mélange de sons, les diverses composantes du mélange coexistent, alors que normalement les plus intenses empêchent les plus faibles d'être audibles. La perception des sons complexes chez ces souris mutantes est sans doute gravement perturbée. Nous avons montré que la stéréociline est un composant de liens latéraux de la touffe ciliaire des cellules ciliées externes. Ceci nous a conduits à proposer que les distorsions acoustiques proviennent des contraintes mécaniques que ces liens latéraux imposent au mouvement de la touffe ciliaire.

2) Un nouveau mécanisme responsable de la surdité liée à l'exposition au bruit

(Amel Bahloul, Vincent Michel, Michel Leibovici, Jean-Pierre Hardelin, Dominique Weil, Christine Petit ; en collaboration avec Paul Avan)
(Bahloul *et al.*, 2009)

Nous avons découvert, il y a quelques années une nouvelle protéine des jonctions d'adhérence, la vézatine. Nous venons de définir sa topologie par analyse biochimique. Elle comporte deux domaines transmembranaires très proches, et ses régions N- et C-terminales sont cytoplasmiques.

Dans la cochlée, l'immunoréactivité de la vézatine aux jonctions entre les cellules ciliées et les cellules de soutien augmente entre le 4^e et le 16^e jour après la naissance. La vézatine est colocalisée avec la radixine, la β -caténine et la caténine p120, aux jonctions entre cellules ciliées externes et leurs cellules de soutien. Vézatine et radixine co-précipitent dans des extraits protéiques cochléaires. Cependant, lorsque la radixine porte une mutation qui l'empêche de se lier aux filaments d'actine en raison d'un changement de conformation, la radixine ne co-précipite plus avec la vézatine. La vézatine interagit donc directement avec la radixine active. Cette dernière pourrait donc permettre de lier la vézatine aux filaments d'actine sous-corticaux.

Pour étudier le rôle de la vézatine aux jonctions entre les cellules ciliées et leurs cellules de soutien, nous avons généré des souris mutantes chez lesquelles le gène est inactivé uniquement dans les cellules sensorielles (l'inactivation ubiquitaire est létale). Chez les souris mutantes, les seuils auditifs ne sont pas altérés pendant les deux premiers mois de vie. Cependant, après une exposition d'une minute à un son de forte intensité (105 dB), ces souris, à la différence de souris témoins du même âge, deviennent sourdes en quelques jours par destruction de leurs cellules ciliées. Par ailleurs, ces souris, même non exposées à l'agression sonore ci-dessus, développent ultérieurement une surdité progressive, qui devient complète à l'âge de 6 mois. Cette surdité est en rapport avec la mort des cellules ciliées de la cochlée.

Cette étude a permis d'établir le rôle des jonctions cellulaires des cellules sensorielles comme cible primaire de la surdité induite par le bruit, et le rôle de la vézatine dans la résistance de ces jonctions au stress mécanique.

Ce travail a fait l'objet d'un commentaire :

Avraham K.B. (2009). Noise stresses the junctions to deaf. *EMBO Mol. Med.*, 1, 85-7.

3) Rôle de l'harmonine dans la transduction mécano-électrique auditive

(Nicolas Michalski, Vincent Michel, Elisa Caberlotto, Gaele Lefèvre, Jean-Pierre Hardelin, Dominique Weil, Christine Petit ; en collaboration avec Pascal Martin, Institut Curie) (Michalski *et al.*, 2009)

Nous avons montré, chez la souris, que dans la cochlée mature, l'harmonine-b est localisée au niveau du point supérieur d'insertion des liens apicaux entre stéréocils. Nous avons étudié le rôle de cette protéine sous-membranaire dans la transduction mécano-électrique, et plus particulièrement dans le processus d'adaptation du courant de transduction à une stimulation mécanique prolongée de la touffe ciliaire. Pour cela, nous avons utilisé des souris mutantes dépourvues uniquement des isoformes b de l'harmonine, chez lesquelles nous avons réalisé des enregistrements des courants de transduction déclenchés par la stimulation mécanique de la touffe ciliaire, dans des cellules ciliées vestibulaires et cochléaires. Les résultats obtenus et leur modélisation, effectuée en collaboration avec Pascal Martin (Institut Curie), nous ont permis de conclure que l'harmonine-b se comporte comme le ressort dont l'existence a été postulée pour rendre compte des limites de l'adaptation, et qu'elle participe au recrutement des moteurs impliqués dans l'adaptation.

4) Rôle de l'otoferline dans la fonction de transfert synaptique des cellules sensorielles du vestibule

(Didier Dulon, Saaïd Safieddine, Christine Petit) (Dulon *et al.*, 2009)

Le gène codant pour l'otoferline est responsable, lorsqu'il est muté, d'une forme de surdité récessive. La production d'un modèle murin de cette surdité avait permis d'établir qu'elle résulte d'un défaut d'exocytose synaptique des cellules ciliées internes de la cochlée, et que l'otoferline agit vraisemblablement sur une étape essentielle de la fusion vésiculaire à l'origine de la libération du neurotransmetteur, peut-être en tant que principal « senseur calcique » de ces cellules. Nous avons ensuite montré que l'otoferline est également impliquée dans l'exocytose synaptique transitoire des cellules ciliées externes immatures, dont la signification est encore mal connue.

L'otoferline est également exprimée par les cellules ciliées des organes vestibulaires, détecteurs d'accélération linéaire ou angulaire. Des mesures fines des potentiels vestibulaires évoqués chez les souris dont le gène de l'otoferline a été inactivé, ont révélé que l'amplitude et la latence de ces potentiels sont affectées. Nous avons montré que l'exocytose synaptique rapide des cellules ciliées vestibulaires de type I est absente chez ces souris, alors que celle des cellules ciliées de type II n'est que

peu affectée, ce qui indique l'existence d'un senseur calcique principal différent de l'otoferline dans les cellules de type II. Par ailleurs, l'exocytose des cellules de type I peut être récupérée partiellement lorsque le courant calcique est augmenté en faisant varier la concentration du calcium extracellulaire, ce qui suggère la présence d'un senseur calcique de faible affinité, autre que l'otoferline, dans ces cellules. Ainsi, l'otoferline semble se comporter comme un senseur calcique de haute affinité, essentiel à la grande sensibilité de la fusion vésiculaire synaptique des cellules ciliées vestibulaires, en particulier de type I.

5) Transition morphologique de la région apicale des cellules ciliées externes au cours du développement de la cochlée

(Raphaël Etournay, Léa Lepelletier, Jacques Boutet de Montvel, Vincent Michel, Michel Leibovici, Christine Petit)

Les cellules épithéliales acquièrent des formes diverses, en rapport avec leurs fonctions, diverses elles aussi. La cochlée comporte un contingent de cellules sensorielles auditives, les cellules ciliées internes, qui transforment le son en signaux électriques transmis au nerf auditif. Avant même cette transduction mécano-électrique, le son est cependant prétraité par un autre contingent de cellules cochléaires, les cellules ciliées externes (voir plus haut). Ces dernières assurent une amplification de la stimulation mécanique de l'épithélium sensoriel. En abaissant considérablement le seuil de sensibilité auditive, cette étape d'amplification rend compte de l'aptitude du système auditif des mammifères à détecter des sons dont l'énergie est à peine dix fois supérieure à celle du bruit thermique. Tandis que la transduction mécano-électrique s'effectue dans une structure apicale des cellules sensorielles, la touffe ciliaire, l'amplification, selon l'hypothèse la plus communément admise, est due à la motilité des parois latérales du corps cellulaire des cellules ciliées externes.

Nous avons caractérisé une transition de forme de la région apicale des cellules ciliées externes, qui survient au cours des premiers jours du développement postnatal de la cochlée (entre 4 et 8 jours de vie) chez la souris. Il s'agit du passage d'un contour cellulaire uniformément convexe à un contour comportant une partie non-convexe, qu'accompagne la formation de lobes situés de part et d'autre. Grâce à l'étude de souris mutantes chez lesquelles la touffe ciliaire est fragmentée ou bien les stéréocils sont de taille anormale, nous avons montré que cette transition de forme est dépendante de l'intégrité de la touffe ciliaire. De plus, l'apparition concomitante d'une distribution polarisée de certaines protéines qui se lient à l'actine, dont les myosines II et la myosine VIIa, suggère fortement l'existence de mécanismes actifs impliquant des remaniements du cytosquelette sous l'effet de tensions internes. Ces redistributions moléculaires contemporaines de la transition de forme du pourtour apical des cellules ciliées externes n'ont pas lieu chez les souris mutantes dont la touffe ciliaire présente des défauts de morphogénèse. La présence de la myosine VIIa et l'exclusion des myosines II des régions lobulaires est en accord avec la loi de Laplace, et indique qu'à la baisse de la tension membranaire en rapport avec l'absence des myosines II est couplée une

augmentation de la pression transmembranaire qu'exercerait la myosine VIIa. Ce remodelage circonférentiel des cellules ciliées externes apparaît en même temps que la structuration sous-membranaire des parois latérales de ces cellules, permettant la propagation des forces de l'électromotilité. Ces résultats nous amènent à conclure que la transition morphologique découverte joue vraisemblablement un rôle essentiel dans la transmission des forces apico-basales de l'électromotilité des parois latérales des cellules ciliées externes à la touffe ciliaire de ces cellules, en créant les conditions d'un couplage mécanique serré entre les deux structures.

PUBLICATIONS

2009

Avan P., Petit C. (2010). « Top connectors of the hair bundle are required for waveform distortion and suppression masking but not cochlear amplification », *Hear. Res. (in press)*.

Bahloul A., Simmler M.-C., Michel V., Leibovici M., Perfettini I., Roux I., Weil D., Nouaille S., Zuo J., Zadro C., Licastro D., Gasparini P., Avan P., Hardelin J.-P., Petit C. (2009). « Vezatin, an integral membrane protein of adherens junctions, is required for the sound-resilience of cochlear hair cells », *EMBO Mol. Med.*, 1, 125-38.

Belguith H., Masmoudi S., Medlej-Hashim M., Chouery E., Weil D., Ayadi H., Petit C., Megarbane A. (2009). « Re-assigning the DFNB33 locus to chromosome 10p11.23-q21.1. », *Eur. J. Hum. Genet.*, 17, 122-4.

del Castillo F.J., Cohen-Salmon M., Charollais A., Caille D., Lampe P., Chavrier P., Meda P., Petit C. (2010). « Consortin, a trans-Golgi network cargo receptor for the plasma membrane targeting and recycling of connexins », *Hum. Mol. Genet.*, 19, 262-75.

Dulon D., Safieddine S., Jones S.M., Petit C. (2009). « Otoferlin is critical for a highly sensitive and linear calcium dependent exocytosis at vestibular hair cell ribbon synapses », *J. Neurosci.*, 29, 10474-87.

El-Amraoui A., Petit C. (2009). « Cadherins as targets for genetic diseases », in Fuchs E., Nelson W.J. (éd.), *Cell-Cell Junctions*, Vol. Part Vi : *Junctions As Targets For Disease*, CSHHL Monographs (*in press*).

Lagresle-Peyrou C., Six E.M., Picard C., Rieux-Laucat F., Michel V., Ditadi A., Demerens-de Chappedelaine C., Morillon E., Valensi F., Simon-Stoos K.L., Mullikin J.C., Noroski L.M., Besse C., Wulffraat N.M., Ferster A., Abecasis M.M., Calvo F., Petit C., Candotti F., Abel L., Fischer A., Cavazzana-Calvo M. (2009). « Human adenylate kinase 2 deficiency causes a profound hematopoietic defect associated with sensorineural deafness », *Nat. Genet.*, 41, 106-11.

Michalski N., Michel V., Caberlotto E., Lefèvre G.M., van Aken A.F.J., Tinevez J.-Y., Bizard E., Houbbron C., Weil D., Hardelin J.-P., Richardson G.P., Kros C., Martin P., Petit C. (2009). « Harmonin-b, an actin-binding scaffold protein, is involved in the adaptation of mechano-electrical transduction by sensory hair cells », *Eur. J. Physiol.*, 459, 115-30.

Petit C., Richardson G.P. (2009). « Linking genes underlying deafness to hair-bundle development and function », *Nat. Neurosci.*, 12, 703-10.

Roux I., Hosie S., Johnson S.L., Bahloul A., Cayet N., Nouaille S., Kros C.J., Petit C., Safieddine S. (2009). « Myosin VI is required for the proper maturation and function of inner hair cell ribbon synapses », *Hum. Mol. Genet.*, 18, 4615-28.

2008

Beurg M., Safieddine S., Roux I., Bouleau Y., Petit C., Dulon D. (2008). « Calcium- and otoferlin-dependent exocytosis by immature outer hair cells », *J. Neurosci.*, 28, 1798-803.

El-Amraoui A., Bahloul A., Petit C. (2008). « Myosin VII », in Coluccio L.M. (éd.), *Myosins: A Superfamily of Molecular Motors*, New York, Springer, 353-73.

Hilgert N., Alasti F., Dieltjens N., Pawlik B., Wollnik B., Uyguner O., Delmaghani S., Weil D., Petit C., Danis E., Yang T., Pandelia E., Petersen M., Goossens D., Favero J., Sanati M., Smith R., Van Camp G. (2008). « Mutation analysis of TMC1 identifies four new mutations and suggests an additional deafness gene at loci DFNA36 and DFNB7/11 », *Clin. Genet.*, 74, 223-32.

Jones C., Roper V.C., Foucher I., Qian D., Banizs B., Petit C., Yoder B., Chen P. (2008). « Ciliary genes link basal body polarization to planar cell polarity regulation », *Nat. Genet.*, 40, 69-77.

Lefèvre G., Michel V., Weil D., Lepelletier L., Bizard E., Wolfrum U., Hardelin J.-P., Petit C. (2008). « A core cochlear phenotype in USH1 mouse mutants implicates fibrous links of the hair bundle in its cohesion, orientation and differential growth », *Development*, 135, 1427-37.

Legendre K., Safieddine S., Küssel-Andermann P., Petit C., El-Amraoui A. (2008). « α II/ β V spectrin bridges the plasma membrane and cortical lattice in the lateral wall of the auditory outer hair cells », *J. Cell. Sci.*, 121, 3347-56.

Leibovici M., Safieddine S., Petit C. (2008). « Mouse models of human hereditary deafness », *Curr. Top. Dev. Biol.*, 84, 385-429.

Verpy E., Weil D., Leibovici M., Goodyear R.J., Hamard G., Houdon C., Lefèvre G.M., Hardelin J.-P., Richardson G.P., Avan P., Petit C. (2008). « Stereocilin-deficient mice reveal the origin of cochlear waveform distortions », *Nature*, 456, 255-8.

Ouvrage

Petit C. (2009). « Entendre : bases physiologiques de l'audition », in Dehaene S., Petit C. (éd.), *Aux origines du dialogue humain. Parole et musique*, Paris, Odile Jacob.

Dehaene S., Petit C. (éd.). *Aux origines du dialogue humain. Parole et musique* (Colloque annuel du Collège de France, Paris 16 & 17 oct. 2008), Paris, Odile Jacob (2009).

SÉMINAIRES ET CONFÉRENCES SUR INVITATION

International Congress on Systems Biology - *Systems biology of Hearing*, Göteborg, Sweden, 27 août 2008 : « Multidisciplinary experimental approaches and modelling of sensory hair bundle functioning ».

Centre de recherche des Cordeliers – université Pierre-et-Marie Curie, Paris, 5 septembre 2008 : « Surdités héréditaires: comment les gènes impliqués éclairent la physiologie auditive ».

Institut interdisciplinaire des Sciences du vivant des Saints-Pères – université Paris Descartes, Paris, 15 septembre 2008 : « Comment les surdités héréditaires humaines éclairent la physiologie moléculaire du système auditif ».

Fondation Louis-Jeantet – 25 years Jubilee symposium, Genève, Suisse, 8-9 octobre 2008 :

Chairperson : Christine Petit for Thomas J. Jentsch (*Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin*) : « Acid and chloride in endosomes and lysosomes : surprising insights from sick mice and men ».

Colloque annuel du Collège de France, *Aux origines du dialogue humain. Parole et musique*, Paris, 16 & 17 octobre 2008 : « Entendre : les bases physiologiques de l'audition ».

Colloque franco-israélien sur le cerveau – AFIRNE, *Est-ce que la génétique détermine notre santé et notre comportement ? Tout est-il déjà joué à la naissance ?*, Paris, 19 octobre 2008 : « Génétique et surdité ».

Journée scientifique conjointe École normale supérieure & Collège de France, organisée par les départements de biologie et d'études cognitives de l'ENS & l'institut de biologie du Collège de France, ENS, Paris, 28 octobre 2008 : « Traitement du signal sonore dans la cochlée : la contribution du décryptage génétique ».

Pro Retina Deutschland Usher Patient Symposium, Berlin, Allemagne, 8 novembre 2008, « Usher syndrome : Pathogenesis of the hearing deficit and transfer of the gathered knowledge to the retina ».

Conférence Prestige, Institut Cochin, Paris, 22 janvier 2009 : « Des gènes de surdité à la physiologie de l'audition ».

Colloque AUDIO 2000 Ljubljana, Slovenie, 1^{er} mai 2009 : « Surdités : rôle des gènes et de l'environnement, physiopathologie et nouvelles approches thérapeutiques ».

RSS2009, *Molecular Anatomy and Physiology of Ribbon Synapses*, Goettingen, Allemagne, 22 & 23 mai 2009 : « Otoferlin function in auditory and vestibular hair cell synaptic exocytosis ».

Colloque Société neurosciences, Bordeaux, 28 mai 2009 : conférence Alfred Fessard, « Linking deafness genes to auditory physiology ».

Molecular Biology of Hearing and Deafness Meeting, Boston, États-Unis, 22 juin 2009 : « Hair bundle links : Structure and function enlightened by genes associated to hearing impairment ».

Colloque international de réadaptation sur la surdité, la surdicécité et les troubles de langage et de l'audition, 25^e anniversaire de l'Institut Raymond-Dewar, Montréal, Canada, 26 juin 2009 : « Surdité et surdi-cécité héréditaires de l'enfant : Après quelque quinze ans de la recherche en génétique, qu'avons-nous appris ? Quels sont les nouveaux défis à relever ? ».

PANEL-ÉCHANGE : Quelles seront les contributions de la recherche et de l'intervention au mieux-être des personnes sourdes, malentendantes ou sourdes-aveugles pour la prochaine décennie ?

Congress of the International Union of Physiological Sciences, Kyoto, Japon, 28-30 juillet 2009 : « Linking deafness genes to hair-bundle development and physiology : the role of hair-bundle links and associated proteins ».

Politzer Society Meeting, Londres, UK, 3 septembre 2009 : « Outcome and future of the research on human hereditary sensorineural deafness, from early- to late-onset forms ».

Psychoacoustics, electrophysiology and functional imaging of the auditory system meeting, Paris, 18 septembre 2009 : « Inherited auditory neuropathies: genes, pathogenesis and medical implications ».

ASCB-JSCB-CDB Riken meeting, *Building the Body Plan : How Cell Adhesion, Signaling, and Cytoskeletal Regulation Shape Morphogenesis*, Kyoto, Japon, 21-23 septembre 2009 : « Adhesion orchestrates auditory hair cell shape and functions ».

Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japon, 24 septembre 2009 : « Hereditary deafness : from causative genes to pathogenesis and auditory physiology ».

Organisation de symposia et de colloques

International Congress on Systems Biology, *Systems biology of Hearing*, Göteborg, Suède, 27 août 2008 : « Multidisciplinary experimental approaches and modelling of sensory hair bundle functioning ».

Colloque annuel du Collège de France, *Aux origines du dialogue humain. Parole et musique*, Paris, 16 & 17 octobre 2008.

Conférences « Grand public »

Institut Pasteur, *Célébration 120 ans*, Paris, 25 septembre 2008 : « Surdités héréditaires : que révèlent les gènes ? Quelles nouvelles avancées médicales escompter ? ».

Journées Portes ouvertes, *Célébration 120 ans*, Paris, 23 novembre 2008 : « Naître ou devenir malentendant : ces gènes qui imposent le silence ».

AUTRES ENSEIGNEMENTS

Cours à l'étranger

TUNIS, Tunisie :

Professeur invité : Hechmi Louzir (Institut Pasteur, Tunis), 10-7-2009 : « Le syndrome de Usher : des gènes impliqués à la pathogénie et la thérapie ».

Professeur invité : Abdeljelil Zaouche (Faculté de médecine, Tunis), 11-7-2009 : « Comment le bruit altère l'audition : physiopathologie des traumatismes sonores ».

Enseignement post-universitaire d'audioprothèse

Cité des sciences et de l'industrie, Paris, 5 décembre 2008 : « Effets de la surdité sur la cochlée et sur l'encodage des sons ».

Thèse

Léa LEPELLETIER, Titre : « Le développement de l'épithélium sensoriel auditif : mouvements cellulaires et détermination de la forme de la région apicale des cellules ciliées », université Paris-7, 17 septembre 2009.