

GÉNÉTIQUE ET PHYSIOLOGIE CELLULAIRE

Christine PETIT

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

Mots-clés : perception musicale, musique, son, neurophysiologie, psychoacoustique

La série de cours et séminaires « Perception de la musique » est disponible, en audio et/ou en vidéo, sur le site internet du Collège de France (<http://www.college-de-france.fr/site/christine-petit/course-2015-2016.htm>).

ENSEIGNEMENT

COURS – PERCEPTION DE LA MUSIQUE

On est frappé par la place qu'occupe la musique dans nos vies : place croissante si l'on en juge par la fréquentation des festivals et salles de concerts, la généralisation des téléchargements d'enregistrements et l'omniprésence de la musique dans les lieux publics. Les philosophes de la Grèce antique tenaient la musique pour essentielle à la compréhension de la nature et lui accordaient une place prééminente dans l'éducation. En se fondant sur la relation entre la longueur d'une corde et la hauteur de la note qu'elle produit, Pythagore de Samos développa une théorie mathématique de l'harmonie musicale, théorie que les pythagoriciens étendirent au mouvement des corps célestes, sous le nom, resté fameux, de l'« harmonie des sphères ».

Dans son traité paru en 1868 sous le titre *Théorie physiologique de la musique*, Hermann von Helmholtz développa la première description systématique et moderne de la perception musicale, fondée sur les principes de la physique et sur les connaissances alors nouvelles de l'anatomie cochléaire. Remarquable par sa portée, cette théorie introduit un mécanisme de résonance au sein de la cochlée pour expliquer l'analyse spectrale des sons ; elle interprète le phénomène de *dissonance* par la perception des battements apparaissant lorsque l'onde sonore contient des harmoniques de fréquences légèrement différentes, brisant le rapport d'harmonie pythagoricienne. L'approche réductionniste de Helmholtz caractérise la plupart des travaux ultérieurs visant à élucider les bases physiques du fonctionnement de l'organe

auditif. Il faut cependant garder à l'esprit que ce point de vue, où prime la physiologie cochléaire, ne dit presque rien sur les bases neuronales de l'audition, et rend donc très imparfaitement compte des données issues de l'étude de la perception musicale. Vers la fin des années 1960, plusieurs initiatives conduisent au développement d'une recherche interdisciplinaire sur la musique, avec notamment en France l'ouverture en 1969 de l'Institut de recherche et coordination acoustique/musique (Ircam), fondé par Pierre Boulez. Autour des années 2000, alors que l'étude des modèles murins de surdités héréditaires conduit au renouvellement de la physiologie cochléaire, la physiologie de la perception musicale entre en scène, avec les avancées de l'imagerie fonctionnelle permettant de sonder l'activité des voies auditives *in vivo*. Ces avancées vont être accompagnées par la création d'un nombre croissant de laboratoires de recherche dédiés à l'étude de la perception et de la cognition musicales dans le monde. Il semble que nous vivions un moment prometteur pour cette étude : chacune des disciplines qui y contribuent est en plein essor. Récemment, une convergence des approches physiologiques et psychoacoustiques a commencé à voir le jour, abordant pour la première fois les liens entre les bases physiques et physiologiques de l'audition et les aspects plus intégrés de la sensation de l'écoute dont dépend la perception musicale. Ce renouvellement touche des domaines aussi propres à la musique que celui de l'émotion qu'elle suscite, ou des avantages qu'elle confère sur la cohésion sociale. C'est ce qu'a tenté d'illustrer cette série de cours et les séminaires qui l'accompagnaient.

Cours 1 – Les origines de la musique

4 février 2016

Ce premier cours a porté sur les principaux aspects de la recherche actuelle en biomusicologie : la question de l'origine de la musique et celle de ses traits caractéristiques, dits « universaux musicaux ».

Dans une première partie du cours, la biomusicologie a été introduite en considérant les grandes lignes de la théorie darwinienne de l'évolution et son application possible à la question de l'origine de la musique. À travers ce paradigme, un ensemble d'interrogations ont été abordées :

- Quelles sont les « caractéristiques de la musicalité », aussi bien du point de vue des séquences sonores qualifiées de musicales que de la perception et de la cognition musicales ?
- Quand les caractéristiques identifiées ont-elles émergé durant l'évolution humaine et comment se développent-elles durant l'ontogenèse ?
- Que pouvons-nous apprendre de l'étude de la perception des sons musicaux chez d'autres espèces ?
- Quels rôles cette perception aurait pu jouer durant l'évolution ? Quels scénarios évolutifs peuvent être proposés ?

Dans la seconde partie, deux aspects des recherches actuelles sur les origines de la musique ont été illustrés. Le premier concerne la recherche des universaux musicaux, qui a été discutée à travers un travail récent de Patrick Savage et ses collaborateurs, impliquant trois équipes des universités de Tokyo au Japon, de McMaster au Canada, et d'Exeter en Grande-Bretagne (Savage *et al.*, 2015). Ces auteurs ont cherché à identifier les traits musicaux rencontrés le plus fréquemment dans les diverses musiques du monde, dits « universaux statistiques de la musique ». L'autre aspect

concerne la mise au point par le groupe de Josh McDermott au MIT d'une méthode de traitement des voxels de l'imagerie cérébrale fonctionnelle, qui permet de mettre en évidence des régions cérébrales dédiées à la musique (Norman-Haigneré *et al.*, 2015). Cette approche ouvre la possibilité d'extraire des données de l'imagerie fonctionnelle dynamique une information plus riche qu'auparavant, révélant le rôle de ces diverses régions cérébrales.

Séminaire 1 – *The auditory system: Between sound and music*

Israel Nelken (Edmond & Lily Safra Center for Brain Sciences, Hebrew University, Jérusalem, Israël), le 4 février 2016

Prof. Israel Nelken discussed the relation between sound and music and the auditory system. While we now understand with great details the mechanisms by which the auditory system processes sound vibrations at its peripheral level (cochlea and its innervation), we still know little about the higher neural mechanisms by which the brain analyses sounds, allowing us to listen to music. Current research in Prof. Nelken's laboratory attempts to link the two types of processes in order to develop an integrated view sound perception. Through recent work analysing the ways the auditory system processes acoustic deviants evoking surprise in a listener (in the form of a mismatch negativity response), it was argued that the temporal organization of a sound stream is extracted and represented from the peripheral auditory system, whereas the other psychophysical parameters of sounds such as pitch are first represented in the auditory cortex and beyond.

Cours 2 – Perception de la hauteur sonore

3 mars 2016

Dans ce deuxième cours, nous nous sommes intéressés à la perception de la hauteur tonale, ou pitch, trait essentiel de la perception musicale. C'est l'un des traits les plus étudiés de la perception auditive. Les mécanismes de la détection du pitch sont en grande partie déterminés par la physiologie cochléaire.

Dans un premier temps, nous avons passé en revue les données psychoacoustiques sur la perception du pitch. La sensation de hauteur tonale a été introduite en prenant pour exemple les sons harmoniques complexes émis par des instruments de musique, et leur représentation spectro-temporelle. Après avoir rappelé la décomposition de Joseph Fourier d'un son périodique comme une superposition de sons *harmoniques* (sons de fréquences multiples d'une même *fréquence fondamentale*), nous avons discuté des propriétés d'invariance du pitch des sons harmoniques complexes (par rapport aux changements d'intensité des sons ou autres perturbations acoustiques), qui nous permettent de suivre la ligne mélodique d'un morceau comme la variation de la fréquence fondamentale en fonction du temps. Un des traits remarquables de cette invariance est le phénomène d'extraction de la fréquence fondamentale manquante, que nous avons illustré par des exemples de sons synthétiques.

Nous avons ensuite abordé la caractérisation psychoacoustique de la sensation de hauteur tonale, fondée sur la détermination des « bandes critiques » auditives et sur la distinction essentielle entre harmonique résolu et non résolu par le filtre cochléaire. Sur la base de cette caractérisation, deux principaux mécanismes de détection du pitch ont été discutés : l'extraction « temporelle » mettant en jeu le codage temporel

des sons déjà décelable dans le nerf auditif et l'extraction « spectrale » impliquant la tonotopie cochléaire. Ces deux mécanismes se distinguent par des propriétés d'invariance différentes : l'extraction spectrale du pitch est largement insensible aux manipulations de phase des harmoniques, mais se trouve perturbée par des défauts d'harmonicité ; inversement, l'extraction temporelle est sensible aux manipulations de phases et peu sensible à aux distorsions du spectre. Ces différences sont au mieux mises en lumière par l'analyse des caractéristiques de la détection du pitch en relation avec le caractère résolu ou non résolu des harmoniques.

Dans la seconde partie, nous avons abordé les aspects centraux de la perception du pitch. Les recherches actuelles visent principalement à comprendre son codage au niveau du cortex auditif. Deux articles récents de Daniel Bendor, Michael Osmanski, Xiaoqin Wang, et d'autres (Bendor, Wang, 2005 ; Bendor *et al.*, 2012 ; Song *et al.*, 2016), ont été discutés, qui fournissent la première mise en évidence de neurones détectant spécifiquement le pitch au sein du cortex auditif. Ces études éclairent le débat sur les mécanismes temporel et spectral de l'extraction du pitch, en montrant l'existence de différents types de neurones du cortex auditif qui sont sensibles au pitch, mais dont les propriétés de réponse sont en accord soit avec l'un, soit avec l'autre mécanisme. Ces travaux fournissent la première démonstration expérimentale de l'existence d'un centre du pitch dans le cortex auditif primaire, situé au niveau de sa frontière antéro-latérale dans une région codant les basses fréquences sonores.

Séminaire 2 – La perception de la beauté musicale

Francis Wolff (département de philosophie, École normale supérieure, Paris), le 3 mars 2016

Partant de la controverse engagée entre Hans Pfitzner et Alban Berg à propos de la « Rêverie » des *Scènes d'enfant* de Robert Schumann, deux points de vue traditionnellement avancés concernant la notion de beauté musicale ont d'abord été introduits. Bien qu'opposés, ces points de vue conduisent tous deux à contester la possibilité d'une « conceptualisation objective » de la beauté musicale :

- la beauté de la musique étant une appréciation essentiellement subjective, elle n'est ni analysable ni démontrable. Elle appartient, selon Pfitzner, au ressenti de l'auditeur et non aux caractéristiques de la musique elle-même ;
- selon le « discours savant » de Berg, l'analyse, en révélant la structure objective d'un morceau et les intentions du compositeur, permet au contraire une approche rationnelle de l'esthétique musicale. Pour Berg, la beauté musicale est un leurre : l'analyse musicale détaillée doit permettre d'en démonter les ressorts, en les explicitant. Néanmoins, il est rare qu'elle y parvienne, et souvent elle passe à côté de la beauté en tant qu'émotion ressentie.

Après cet état des lieux, Francis Wolff s'est attaché à récuser les présupposés sur lesquels reposent ces deux points de vue. Il a ensuite proposé une approche esthétique de la rencontre entre un sujet à l'écoute et certains caractères musicaux, qui permette de rendre compte d'une notion de beauté musicale qui soit tout à la fois analysable et liée à la beauté perçue. Cette beauté serait fondée non sur une description détaillée des caractéristiques objectives premières de la musique (tonalité, tempo, enchaînements harmoniques, observation fine de la mélodie, etc.) comme le fait l'analyse savante, mais sur ses propriétés de « second ordre » régissant l'arrangement temporel des phrases musicales à une plus grande échelle.

Cours 3 – Perception du rythme

10 mars 2016

Dans ce troisième cours, nous avons abordé la perception du rythme, autre attribut majeur de la perception musicale. La notion de perception du temps en musique, et plus particulièrement du rythme, a été introduite. L'un de ses traits caractéristiques, que nous avons illustré à l'aide d'exemples sonores, se traduit par la perception de battements lors de l'écoute d'un flux régulier de notes. Cette perception, à la base du groupement des notes en mesures, peut être induite par des indices sonores (variations d'intensité, de hauteur, ou des intervalles de temps séparant les notes), ou se produire même lors de l'écoute d'un flux de notes identiques.

Nous avons ensuite passé en revue les connaissances actuelles sur le développement de la perception du rythme chez l'enfant (Winkler *et al.*, 2009), qui contribuent au débat sur la part de *l'inné et de l'acquis* dans la perception sonore. Les caractéristiques psychoacoustiques qui sous-tendent la perception du rythme ont été discutées, et notamment le fait que le rythme est généralement associé dans les musiques complexes à la ligne des notes basses, et la mélodie, quant à elle, plutôt portée par les notes aiguës (Hove *et al.*, 2014).

Nous nous sommes ensuite penchés sur les recherches actuelles concernant les mécanismes neurophysiologiques de la perception du rythme (Grahn, Rowe, 2009), et tout d'abord sur la détermination des structures cérébrales impliquées. Nous avons considéré les mécanismes impliqués dans la perception du rythme, pour lesquels deux théories ont été proposées, dites « théorie de l'intervalle ou de l'horloge interne », et « théorie de l'entraînement ou des oscillateurs cérébraux ». Les bases expérimentales actuelles de chacune d'elles ont été examinées, en tentant pour la première d'éclairer la question de l'existence de neurones dont l'activité reflète une réponse au temps rythmé (Merchant *et al.*, 2011 ; Crowe *et al.*, 2014), et pour la seconde, le rôle des oscillations cérébrales dans la perception du rythme (Fujioka *et al.*, 2012). Enfin, reprenant le cours de nos interrogations sur l'évolution de la perception musicale, nous avons discuté de l'évolution de la perception du rythme à travers les espèces (Patel, 2014).

Séminaire 3 – *The adaptable brain: Coping with a changing auditory world*

Andrew King (Dept of Physiology, Anatomy and Genetics, University of Oxford, Royaume-Uni), le 10 mars 2016

Foremost among the tasks that the auditory system must perform, is the ability to identify sounds of interest robustly against background noise and distortions coming from an ever-changing environment. The capacity of neurons to rapidly change their sensitivity in response to a changing input is seen throughout the auditory pathway. We are just beginning to understand how this adaptation involves the integration of multiple stages of processing operating at various timescales, as well as key inputs from other sensory and motor-related brain areas. One of the basic adaptive auditory functions allowing a listener to tell different sound sources apart is their spatial localisation. Prof. King discussed a number of recent sound localization experiments on animals performed in his laboratory, that illustrate how the response properties of auditory neurons are continually updated depending on the statistical properties of the auditory world. This updating can occur through rapid changes in the tuning

properties of the neurons, but it also takes place on longer timescales, such as in the adaptation to altered inputs characterizing various forms of hearing loss. These long-term adaptation processes, in which the auditory cortex plays a key role, are critically dependent on learning and training.

Cours 4 – Musique, émotion, lien social

17 mars 2016

Reprenant l'interrogation du premier cours sur la valeur adaptative de la musique (Darwin, 1871), le dernier cours a porté sur la musique comme vecteur de cohésion sociale par l'émotion qu'elle suscite.

Nous avons commencé par situer la musique parmi les activités considérées comme génératrices de plaisir en nous appuyant sur une classification empirique des catégories profanes de plaisirs (Dubé, Le Bel, 2003), qui souligne le caractère différencié de la musique comme plaisir émotionnel formant une sous-catégorie à part dans la hiérarchie des plaisirs. Puis nous avons discuté, en l'illustrant par des exemples sonores, la capacité de la musique à susciter diverses formes d'émotions (gaîté, tristesse, anxiété, colère, sérénité, etc.), capacité frappante qui justifie la définition de Kant : « La musique est la langue des émotions ». Nous nous sommes ensuite penchés sur les bases neurales de l'émotion musicale, éclairées au cours des vingt dernières années par les études d'imagerie cérébrale fonctionnelle. Deux articles ont retenu notre attention : l'un, publié en 1999 par le groupe de Alan Evans, concerne l'identification par tomographie à émission de positons des centres cérébraux impliqués dans la perception de la dissonance (Blood *et al.*, 1999) ; et l'autre, publié en 2009 par le groupe de Robert Zatorre, porte sur la mise en évidence par IRM fonctionnelle de régions cérébrales activées par une émotion musicale intense (Blood, Zatorre, 2001 ; Salimpoor *et al.*, 2011). Il émerge une conclusion majeure de ces études : la perception d'émotions musicales intenses met en jeu les « circuits neuronaux de la récompense » et implique notamment la dopamine. L'organisation structurelle et le mode de réponse de ces circuits a fait l'objet d'une présentation détaillée.

Enfin, nous avons brièvement discuté l'hypothèse dite de « prédiction de l'erreur de récompense » (suivant laquelle les ajustements comportementaux impliqués notamment dans l'apprentissage se fondent sur une représentation de la différence entre la récompense attendue suite à une action et la récompense effectivement obtenue), stratégie générale d'apprentissage adaptatif qui régirait le fonctionnement des circuits de la récompense. Nous avons mentionné l'application possible de ce paradigme au développement et à la résolution des « tensions » musicales, proposée par Koelsch sur l'exemple des cantates de Bach (Koelsch, 2014). Ainsi les données d'imagerie fonctionnelle suggèrent un lien inattendu entre écoute musicale et apprentissage, qui nous renvoie à la question initiale de Darwin.

Séminaire 4 – Le pouvoir transformationnel de la musique

Emmanuel Bigand (Institut universitaire de France, Laboratoire d'étude de l'apprentissage et du développement (LEAD), CNRS, université de Bourgogne, Dijon), le 17 mars 2016

Reprenant la question de la valeur adaptative de la musique, Emmanuel Bigand a tout d'abord rappelé trois hypothèses généralement avancées :

- l’hypothèse dite de la « boîte à outils » cognitive, proposée par Steven Pinker, qui suppose que le cerveau utilise un ensemble d’outils développés pour l’acquisition du langage. Certains auraient été détournés pour la musique, qui elle-même n’aurait pas de valeur adaptative ;
 - l’hypothèse de Charles Darwin, qui supposait que la musique pourrait offrir un avantage pour la formation des couples chez les animaux (la production de sons, appels ou chants, conduisant au rapprochement des partenaires de sexe opposé). Les études en psychologie du développement situent l’enjeu de la musique plutôt au niveau du lien social qu’elle permet d’enrichir et de renforcer ;
 - l’hypothèse des « technologies transformationnelles de l’esprit », développée par Aniruddh Patel, qui suggère que, comme la lecture, la musique pourrait être apparue de manière fortuite, mais qu’elle aurait des conséquences majeures sur l’évolution.
- Un ensemble d’études éclairant ce débat a été discuté :
- études psychologiques montrant que les aptitudes musicales sont largement partagées dans la population et présentes à tous les âges ;
 - études chez le petit enfant suggérant que ces aptitudes existent très tôt et présentent un avantage décisif dans des périodes critiques du développement affectif des nourrissons ;
 - études neurobiologiques montrant que la pratique musicale stimule la plasticité des circuits audio-moteurs et des « autoroutes » de la communication (incluant corps calleux et faisceau arqué), avec des effets positifs sur les aptitudes cognitives et l’apprentissage, et des effets thérapeutiques dans de nombreuses pathologies neurobiologiques (Parkinson, aphasie, Alzheimer, pathologies liées au vieillissement).

Références bibliographiques

- BENDOR D., OSMANSKI M.S., WANG X., « Dual-pitch processing mechanisms in primate auditory cortex », *J. Neurosci.*, vol. 32, n° 46, 2012, p. 16149-16161.
- BENDOR D., WANG X., « The neuronal representation of pitch in primate auditory cortex », *Nature*, vol. 436, n° 7054, 2005, p. 1161-1165.
- BLOOD A.J., ZATORRE R.J., « Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 98, n° 20, 2001, p. 11818-11823.
- BLOOD A.J., ZATORRE R.J., BERMUDEZ P., EVANS A.C., « Emotional responses to pleasant and unpleasant music correlate with activity in paralimbic brain regions », *Nat. Neurosci.*, vol. 2, n° 4, 1999, p. 382-387, DOI :10.1038/7299.
- CROWE D.A., ZARCO W., BARTOLO R., MERCHANT H., « Dynamic representation of the temporal and sequential structure of rhythmic movements in the primate medial premotor cortex », *J. Neurosci.*, vol. 34, 2014, p. 11972-11983.
- DARWIN Ch., *La Filiation de l’homme et la sélection liée au sexe* (1871), traduction nouvelle réalisée sous la direction de Patrick Tort, Paris, Honoré Champion, coll. « Champion Classiques essais », 2013.
- DUBÉ L., LE BEL J.L., « The content and structure of laypeople’s concept of pleasure », *Cognition and Emotion*, vol. 17, n° 2, 2003, p. 263-295.
- FUJIOKA T., TRAINOR L.J., LARGE E.W., ROSS B., « Internalized timing of isochronous sounds is represented in neuromagnetic β oscillations », *J. Neurosci.*, vol. 32, n° 5, 2012, p. 1791-1802.
- GRAHN J.A., ROWE J.B., « Feeling the beat: premotor and striatal interactions in musicians and nonmusicians during beat perception », *J. Neurosci.*, vol. 29, n° 23, 2009, p. 7540-7548.

HELMHOLTZ H. VON, *Théorie physiologique de la musique, fondée sur l'étude des sensations auditives*, Paris, Masson, 1868.

HOVE M.J., MARIE C., BRUCE I.C., TRAINOR L.J., « Superior time perception for lower musical pitch explains why bass-ranged instruments lay down musical rhythms ». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 111, n° 28, 2014, p. 10383-10388.

KOELSCH S., « Brain correlates of music-evoked emotions », *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 15, 2014, p. 170-180.

MERCHANT H., ZARCO W., PÉREZ O., PRADO L., BARTOLO R., « Measuring time with different neural chronometers during a synchronization-continuation task », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 108, n° 49, 2011, p. 19784-19789.

NORMAN-HAIGNERE S., KANWISHER N.G., MCDERMOTT J.H., « Distinct cortical pathways for music and speech revealed by hypothesis-free voxel decomposition », *Neuron.*, vol. 88, n° 6, 2015, p. 1281-1296.

PATEL A.D., « The evolutionary biology of musical rhythm: was Darwin wrong? », *PLoS Biol.*, vol. 12, n° 5, 2014, e1001821.

SALIMPOOR V.N., BENOVOY M., LARCHER K., DAGHER A., ZATORRE R.J., « Anatomically distinct dopamine release during anticipation and experience of peak emotion to music », *Nat. Neurosci.*, vol. 14, 2011, p. 257-262.

SAVAGE P.E., BROWN S., SAKAI E., CURRIE T.E., « Statistical universals reveal the structures and functions of human music », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 112, n° 29, 2015, p. 8987-8992.

SONG X., OSMANSKI M.S., GUO Y., WANG X., « Complex pitch perception mechanisms are shared by humans and a New World monkey », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 113, n° 3, 2016, p. 781-786.

WINKLER I., HÁDEN G.P., LADINIG O., SZILLER I., HONING H., « Newborn infants detect the beat in music », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 106, n° 7, 2009, p. 2468-2471.

COLLOQUE – PLASTICITÉ CORTICALE LORS DES ATTEINTES AUDITIVES ET VISUELLES

3 juin 2016 (avec le Pr José Sahel)

Risto Näätänen : The mismatch negativity (MMN): a unique index of sound discrimination

Peter Keating : Multiple adaptative processes maintain accurate sound localization following unilateral hearing loss

Stephen G. Lomber : Acoustic experience alters how you see the world

Shihab Shamm a: Role of rapid plasticity in the enhanced performance of auditory tasks

COURS À L'EXTÉRIEUR – FROM THE IDENTIFICATION OF CAUSAL DEAFNESS GENES BY NEXT-GENERATION SEQUENCING TECHNIQUES TO THERAPEUTIC APPROACHES BASED ON THE ELUCIDATION OF THE UNDERPINNING PATHOGENIC MECHANISMS

PLA Institute of Otolaryngology, Pékin, Chine

Le cours a porté sur les difficultés que rencontre l'identification des mutations pathogéniques présentes dans des gènes responsables de surdité en l'absence d'un contexte familial évocateur. Il a montré comment la compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires défectueux dans la centaine de formes de surdités génétiques connues oriente la prise en charge des patients en permettant d'anticiper

le bénéfice que l'on peut attendre de l'utilisation des diverses prothèses. Il a enfin introduit les authentiques voies thérapeutiques en développement dans le domaine.

RECHERCHE

L'activité du laboratoire de Génétique et physiologie de l'audition à l'Institut Pasteur, unité Inserm UMRS 1120, affiliée à l'UPMC, a pour but d'élucider les bases moléculaires et cellulaires du développement et du fonctionnement du système auditif, de la perception et de la cognition auditives. Parce qu'il met en œuvre une stratégie d'approche fondée sur la compréhension des atteintes héréditaires de l'audition, il déchiffre conjointement leurs pathogénies, ouvrant ainsi la voie à une recherche thérapeutique innovante.

Les travaux actuels poursuivent le déchiffrement des mécanismes moléculaires et cellulaires du développement et du fonctionnement des cellules sensorielles auditives :

- formation (orientation, croissance) et fonctionnement (transduction mécano-électrique et génération des distorsions sonores) de la touffe ciliaire, antenne de réception au son ;
- propriétés spécifiques des synapses (libération quasi inépuisable du neurotransmetteur, extrême précision temporelle de son exocytose).

AXES DE RECHERCHE

Au cours des dernières années, nous avons initié trois nouveaux axes de recherche :

- 1) l'étude de l'homéostasie redox du système auditif ;
- 2) le développement du cortex auditif ;
- 3) la thérapie génique des atteintes de l'oreille interne.

L'homéostasie redox

Elle est au cœur des pertes auditives, déclenchées par la surexposition au bruit, principale cause des pertes auditives d'origine environnementale ou liées à l'âge (presbyacousie). Nos efforts portent sur la compréhension du rôle du peroxyosome dont nous avons découvert qu'il est un acteur majeur de cette homéostasie dans les cellules sensorielles et les neurones auditifs primaires. La prolifération des peroxyosomes est induite par une stimulation sonore soutenue. Lorsqu'elle est défectueuse, les cellules meurent sous l'effet du stress oxydant qu'induit le son.

Le développement du cortex auditif

L'objectif est de comprendre comment la période critique ou période sensible s'ouvre et se ferme dans cette aire corticale, comment elle est modifiée suite à des atteintes du système auditif périphérique ou bien par des atteintes intrinsèques des neurones excitateurs et/ou inhibiteurs de ce cortex. Il est aussi d'obtenir la restauration de cette phase critique dans un but thérapeutique.

La thérapie génique des atteintes de l'oreille interne

Nos travaux visent à prévenir, ralentir ou corriger les atteintes de l'oreille interne (cochlée et vestibule) qu'elles soient d'origine génétique ou environnementale.

Nos résultats indiquent que la réversion des atteintes vestibulaires par thérapie génique est une voie thérapeutique très prometteuse.

PUBLICATIONS

DELMAGHANI S., DEFURNY J., AGHAIE A., BEURG M., DULON D., THELEN N., PERFETTINI I., ZELLES T., ALLER M., MEYER A., EMPTOZ A., GIRAUDET F., LEIBOVICI M., DARTEVELLE S., SOUBIGOU G., THIRY M., VIZI E.S., SAFIEDDINE S., HARDELIN J.-P., AVAN P. et PETIT C., « Hypervulnerability to sound exposure through impaired adaptive proliferation of peroxisomes », *Cell*, vol. 163, n° 4, 2015, p. 894-906, DOI : 10.1016/j.cell.2015.10.023.

VINCENT P.F., BOULEAU Y., PETIT C. et DULON D., « A synaptic F-actin network controls otoferlin-dependent exocytosis in auditory inner hair cells », *ELife*, vol. 4, 2015, DOI : 10.7554/eLife.10988.

PEPERMANS E. et PETIT C., « The tip-link molecular complex of the auditory mechano-electrical transduction machinery », *Hearing Research*, vol. 330, 2015, p. 10-17, DOI : 10.1016/j.heares.2015.05.005.

BEN HALIM N., NAGARA M., REGNAULT B., HSOUNA S., LASRAM K., KEFI R., AZAIEZ H., KHEMIRA L., SAIDANE R., AMMAR S.B., BESBES G., WEIL D., PETIT C., ABDELHAK S. et ROMDHANE L., « Estimation of recent and ancient inbreeding in a small endogamous tunisian community through genomic runs of homozygosity », *Annals of Human Genetics*, vol. 79, n° 6, 2015, p. 402-417, DOI : 10.1111/ahg.12131.

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

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

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

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

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