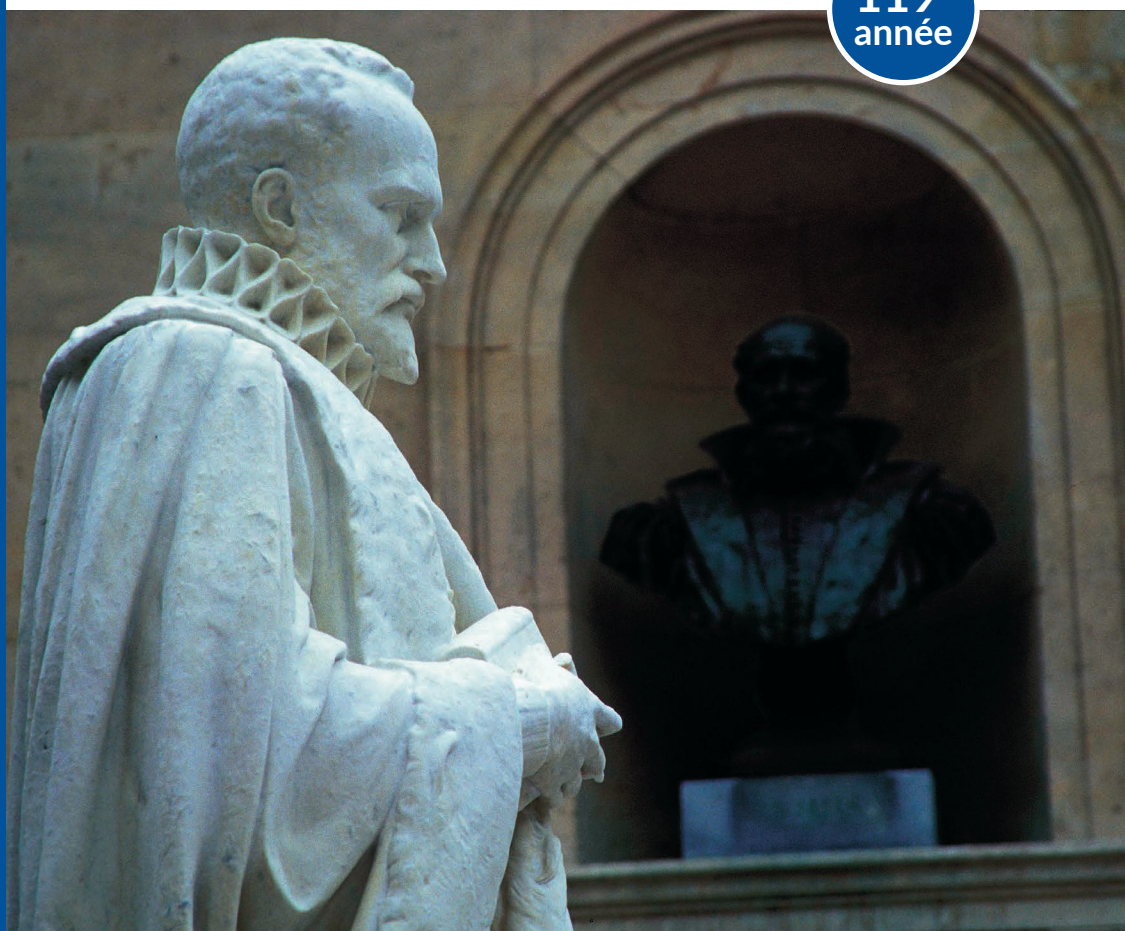


ANNUAIRE du **COLLÈGE DE FRANCE** 2018 - 2019

Résumé des cours et travaux

119^e
année



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

GÉNÉTIQUE ET PHYSIOLOGIE CELLULAIRE

Christine PETIT

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

Mots-clés : neurophysiologie auditive, surdités, troubles du langage, thérapie

La série de cours et séminaires « Entendre sans comprendre » est disponible, en audio et vidéo, sur le site internet du Collège de France (<https://www.college-de-france.fr/site/christine-petit/course-2018-2019.htm>).

ENSEIGNEMENT

COURS ET SÉMINAIRES – ENTENDRE SANS COMPRENDRE

Introduction

Le cours de cette année a porté sur l'exploration des mécanismes par lesquels le système auditif, au-delà de la détection des sons par la cochlée, effectue un traitement de haut niveau conduisant à la formation d'objets sonores signifiants et l'interprétation des scènes auditives, essentielles pour la compréhension du langage et pour la perception musicale notamment.

Le son, onde de vibration se propageant dans l'air, est produit par tout objet vibrant à des fréquences acoustiques. Les indices sonores contenus dans cette vibration, détectés pour les fréquences audibles par l'oreille, sont autant de « signatures » qui bien souvent permettent d'inférer la nature et l'origine de la source par un traitement approprié. La principale fonction du système auditif, une fois passée l'étape de détection des paramètres physiques du son par la cochlée (fréquences, intensités, et leurs modulations, qui caractérisent la forme d'onde du son et son filtrage fréquentiel en temps réel, autrement dit l'extraction du « cochléogramme » du son), est l'intégration des indices

sonores dans les relais ultérieurs des voies auditives, pour former des « objets sonores ». Ces derniers sont porteurs d'information de haut niveau interprétable en termes de réponse comportementale, et potentiellement essentielle pour la survie : la source sonore détectée provient-elle d'un animal ou a-t-elle une autre origine ? Est-elle l'indice d'une menace potentielle (explosion, avalanche...) ?

Contrairement au système visuel pour lequel les neurones ganglionnaires qui quittent la rétine se projettent directement sur le thalamus, l'information auditive qui quitte la cochlée par les neurones auditifs emprunte les voies auditives qui comportent un ensemble de relais ; leurs fonctions ne sont que très partiellement élucidées. Nous commençons tout juste à comprendre comment sont organisés les réseaux neuronaux du cortex auditif, et comment leur activité est modulée de façon dynamique par le contexte sensoriel et comportemental. Il s'agit par exemple de comprendre comment la sensibilité d'un auditeur à un son est accrue lorsque ce son a une pertinence physiologique ou peut déclencher un comportement spécifique. Autre exemple, il s'agit de comprendre comment la perception auditive module l'état émotionnel de l'auditeur (mis tout particulièrement en jeu dans la perception musicale) ou d'interpréter l'état émotionnel d'un locuteur à travers les modulations de sa voix. Dans la perception du langage, il s'agit de comprendre comment le sens des mots est extrait à partir des indices sonores détectés par l'oreille, et comment les ambiguïtés dues à l'utilisation de mots à multiples sens peuvent être résolues par la prise en compte du contexte sonore dans un traitement hiérarchisé. À un niveau de traitement moins élevé, comment le système auditif permet-il la focalisation de l'attention sur des sons particuliers au sein d'une scène auditive complexe comprenant de multiples sources interférant entre elles ? La situation typique dans laquelle ces questions sont souvent envisagées est celle de la « *coktail party* », déjà évoquée dans les cours antérieurs. Se pose enfin la question des mécanismes par lesquels l'intégration et l'interprétation des indices sonores signifiants conduit à une prise de décision au niveau comportemental, décision susceptible d'assurer la survie dans certains cas. Depuis la détection des sons par la cochlée jusqu'au déclenchement d'un comportement dicté par l'interprétation des indices sonores et leur intégration en objets signifiants, c'est toute la complexité anatomique et fonctionnelle du système auditif qui est le plus souvent mise en jeu, pour produire une décision motrice.

Le but de cette série de cours a donc été de voir comment se construit une représentation auditive chargée de sens, depuis la périphérie jusqu'aux aires corticales auditives primaires et leurs aires associées. Notre compréhension de ces mécanismes d'intégration, qui forment le cœur du fonctionnement du système auditif, est aujourd'hui loin d'être satisfaisante, même pour la compréhension des mécanismes d'intégration les plus simples. Ainsi, même au niveau périphérique, la partie de loin la mieux connue du système auditif, des interrogations subsistent sur bien des aspects fondamentaux de la réponse mécanique de l'épithélium sensoriel auditif. C'est pourquoi lors du premier cours nous avons discuté des travaux récents qui mettent en lumière l'importance de la lame réticulée (formée des surfaces apicales jointives des cellules sensorielles auditives et de leurs cellules de soutien) dans la détection de l'enveloppe de la forme d'onde sonore. Le second cours a porté sur l'un des mécanismes d'intégration multisensorielle les plus fondamentaux, l'intégration bimodale audio-visuelle, qu'éclairent des études récentes intégrant données expérimentales et modélisation statistique. Le troisième cours a porté sur le système efférent ; son rôle de contrôle fin de la sensibilité de la cochlée a été très étudié. En revanche, l'innervation descendante massive qu'il projette sur la quasi-

totalité des relais et noyaux des voies auditives suggère qu'il contrôle la perception auditive à tous les niveaux de son élaboration. Il y a là un domaine de recherche tout juste émergent, grâce à la modulation de l'activité des réseaux neuronaux que permettent les techniques optogénétiques dont les premiers résultats jettent les bases du contrôle d'un réflexe, par les voies corticofugales qui se projettent sur le colliculus inférieur. Enfin le quatrième cours a été consacré aux troubles qui surviennent lorsque les mécanismes d'intégration des sons font défaut, et tout particulièrement aux causes périphériques et centrales des troubles du langage.

Cours 1 – Construction d'un objet sonore signifiant

28 mars 2019

Ce premier cours a débuté par une mise au point portant sur des données récentes concernant la réponse mécanique de la cochlée aux sons, mesurée par les techniques d'interférométrie et de tomographie optique cohérente. Ces données apportent des objections majeures contre certaines idées souvent admises par les modèles de stimulation sonore de la cochlée. Elles font jouer un rôle de tout premier plan à la lame réticulée, surface du neuro-épithélium sensoriel de la cochlée, dans la détection des sons. L'une d'elle (par Tianying Ren, Wenxuan He et David Kemp) [1] montre que la vibration de la lame réticulée est amplifiée *in vivo* d'un facteur 30 par rapport à celle de la membrane basilaire. Contrairement à cette dernière, la lame réticulée subit une amplification active de sa vibration sur toute la région qui va de la base de la cochlée au pic de l'onde cochléaire. Cette vibration est ainsi dominée par la contribution « active » due aux cellules ciliées externes (CCE), et ne reflète que très peu la vibration de la membrane basilaire, support mécanique de l'organe auditif. Une seconde étude (des groupes d'Alfred Nuttall et d'Anders Fridberger) [2], que nous avons discuté plus en détail, met en lumière un rôle possible de la lame réticulée (et non de la membrane basilaire) dans l'extraction de l'enveloppe de la forme d'onde de la vibration cochléaire. Cette extraction de l'enveloppe, étape essentielle du codage des sons pour la perception de la parole, comme l'ont montré les travaux de Robert Shannon, pourrait donc relever d'un mécanisme de nature mécanique au sein de la cochlée, et pas uniquement d'un traitement ultérieur dans les voies auditives comme proposé jusqu'ici.

Dans une seconde partie du cours, nous avons évoqué la transition qui s'opère depuis la périphérie vers les relais de plus haut niveau du traitement auditif, et plus spécifiquement la formation de ce qu'on appelle les « flux auditifs », dans laquelle l'information sonore est séparée en différents canaux contenant chacun des indices sonores distincts traités séparément. Cette formation se produit notamment lors de l'écoute d'un son provenant de sources multiples (deux voix, ou deux objets distincts produisant des sons différents mais qui se superposent) : c'est le cas d'école de la *cocktail party*.

Dans ce cadre nous avons discuté une étude récente du groupe de John Middlebrooks [3] fondée sur des enregistrements électrophysiologiques faits sur des neurones des différentes structures des voies auditives chez le rat ou le chat. Ces analyses montrent clairement comment l'activité des neurones en réponse à deux sons provenant de directions différentes changent, lorsqu'on remonte le long des voies auditives, d'une réponse qui code un mélange des deux sons à une réponse dans laquelle des sons distincts ont des représentations distinctes (ou ségréguées) : cette ségrégation, encore très faible au niveau du noyau central du colliculus inférieur,

commence à apparaître dans le noyau du brachium, puis augmente dans le corps géniculé médian du thalamus, et devient très claire dans le cortex auditif primaire.

Un autre aspect, très différent, mais aussi essentiel, a été discuté : comment la plasticité du système auditif est-elle ajustée au cours de la vie par les diverses expériences et besoins liés au comportement. Nous nous sommes intéressés aux résultats d'une étude menée par le groupe de Robert Froemke [4] qui analyse le rôle de l'oxytocine (hormone hypophysaire impliquée dans la parturition et l'allaitement) dans la mise en place d'un comportement bien caractérisé chez la souris, celui du sauvetage par la mère des souriceaux égarés du nid, en réponse à la perception de leurs appels de détresse. Par une combinaison d'expériences électrophysiologiques et comportementales, les auteurs mettent en évidence un mécanisme par lequel l'oxytocine, lorsqu'elle est associée à la présentation de signaux vocaux de détresse (reproduits au moyen de haut-parleurs), permet d'induire ce comportement de sauvegarde chez des souris vierges à partir d'un état initial « naïf » où les souris ne réagissent pas aux appels de détresse. L'oxytocine modifie rapidement l'état du cerveau ; elle induit une transition d'une réponse désordonnée des neurones inhibiteurs (parvalbumine et somatostatine) du cortex auditif vers une réponse beaucoup plus robuste et synchronisée caractérisée par un équilibre fin entre les activités excitatrices et inhibitrices de ces neurones. Cette transition met en jeu les récepteurs de type 2 (OXTR-2) de l'oxytocine, qui sont exprimés par les neurones inhibiteurs du cortex auditif (parvalbumine et somatostatine). De façon surprenante, les récepteurs OXTR-2 ne sont présents que dans le cortex auditif gauche, et pratiquement pas dans le cortex droit. Il y a donc une latéralisation corticale d'un récepteur jouant un rôle critique dans la détection des appels de détresse. Au total, c'est un bel exemple d'un mécanisme général de neuromodulation d'un comportement social.

Pour finir, nous avons mentionné une étude provenant du même groupe [5] et qui met en évidence un autre exemple de modulation de la perception auditive par l'attention lors d'une tâche comportementale effectuée par des souris. Cette modulation met également en jeu les neurones inhibiteurs du cortex auditif primaire, activés cette fois par les synapses cholinergiques qui forment les terminaisons axonales du noyau basal de Meynert (ou noyau basal magnocellulaire) dans le proencéphale basal. Ces différents exemples montrent que la perception des sons est largement modulée par le contexte et l'information qui leur est associée pour former des percepts ou objets sonores signifiants du point de vue physiologique, modulation qui joue un rôle essentiel dans les tâches comportementales et cognitives.

Cours 2 – Rôle de l'information multimodale dans la perception de la parole

4 avril 2019

Le second cours a été consacré à l'intégration multisensorielle, et tout particulièrement à celle des signaux auditifs et visuels, qui est à la fois une condition de survie dans l'environnement et une primordialité à la perception de la parole. La notion d'intégration audio-visuelle a été introduite en l'illustrant par trois exemples :

1) l'effet ventriloque, dans lequel un locuteur tient une marionnette dont il fait bouger les lèvres en synchronie avec la parole qu'il prononce tout en gardant son propre visage immobile. Il en résulte que les auditeurs ont l'impression que c'est la marionnette qui parle. Cette illusion met en jeu la fusion d'un stimulus sonore avec un stimulus visuel indépendants mais synchrones, tout comme cela se produit lorsque l'on regarde un film ;

2) l'effet McGurck, autre effet classique mis en évidence en 1976 de façon fortuite par McGurck et MacDonald alors qu'ils étudiaient la perception de la parole chez les adultes. Dans cette expérience, un sujet perçoit une syllabe comme « ba » qui lui est présentée de façon répétée, alors qu'il regarde une vidéo montrant un locuteur en train de prononcer l'une des syllabes « ba », « da », « ga » ou « fa ». Suivant le mouvement des lèvres du locuteur, le sujet perçoit un son différent alors que le son présenté (« ba ») est toujours rigoureusement le même. Il s'agit d'un exemple saillant de fusion audio-visuelle, qui se produit de manière inconsciente ;

3) l'illusion du « double flash » visuel induit par un son (ou Sifi, *sound-induced flash illusion*), dans laquelle un flux régulier de doubles « bips » (deux sons brefs rapprochés dans le temps) sont présentés à un auditeur en même temps qu'une série de flash visuels. Si après une série de doubles flashes et de doubles bips présentés en synchronie, on présente au sujet un flash unique concomitant avec le premier bip, le second bip peut induire la perception d'un second flash lumineux alors qu'aucun n'a été présenté.

L'un des mécanismes qui sous-tendent la fusion multisensorielle met vraisemblablement en jeu les oscillations cérébrales dont on sait qu'elles modulent de façon rythmique l'excitabilité neuronale et jouent un rôle dans la mise en phase des différentes régions du cerveau. Dans ce cadre, nous avons passé en revue une étude du groupe de Vincenzo Romei [6] où une implication des ondes occipitales alpha dans l'illusion du double flash est mise en évidence. Au moyen d'enregistrements encéphalographiques, les auteurs montrent que lors de la présentation d'une série de doubles bips et de flashes lumineux présentés simultanément, la phase des oscillations occipitales alpha se cale au rythme des sons, augmentant l'excitabilité du système visuel, de sorte qu'un flash lumineux peut être perçu même en l'absence de lumière durant une période de l'ordre de 100 ms autour de l'instant où le deuxième son est produit. Dans cette expérience, les ondes alpha semblent ainsi jouer un rôle d'horloge interne, susceptible de se synchroniser à une stimulation sonore pour augmenter l'excitabilité des voies visuelles.

Les expériences comportementales comme l'effet McGurck montrent qu'à l'inverse, la mise en cohérence des propriétés temporelles d'un stimulus visuel avec un flux sonore modifie la perception de la scène auditive, et ce d'une façon qui améliore la sensibilité de l'écoute d'un son particulier d'intérêt, tandis que l'incohérence temporelle d'un flux lumineux avec un son perturbe son écoute, voire le relègue à un « bruit de fond » inaudible. Une étude récente du groupe de Jennifer Bizley [7] que nous avons discuté fournit des bases neurophysiologiques à ces effets en mettant en évidence un mécanisme de liaison multisensorielle qui conduit à la formation d'objets audio-visuels distincts dans le cortex auditif. Les résultats de cette étude montrent qu'une amélioration du contraste se produit dans la représentation corticale d'un son lorsqu'un stimulus visuel temporellement cohérent avec le son est présenté conjointement. Point important, cette amélioration touche les caractéristiques du son représentées dans le cortex auditif, qu'elles soient ou non corrélées avec le flux lumineux (ici l'intensité du son est corrélée au flux lumineux, mais le timbre ne l'est pas). On peut donc bien parler de la formation d'un objet audio-visuel distinct dans la représentation corticale, qui « hérite » des attributs des objets sonore et visuel dont il est formé. Les auteurs montrent, de plus, que cette amélioration de contraste met à nouveau en jeu les oscillations cérébrales : leurs résultats suggèrent en effet que la stimulation visuelle induit une synchronisation de la phase des ondes lentes du cortex auditif, rendant ainsi possible la manifestation d'une corrélation temporelle entre les

influx visuels et auditifs. Cependant, cette synchronisation se produit indépendamment de l'existence ou non d'une cohérence temporelle entre le son et la lumière. Le centre de traitement de cette corrélation et de la formation d'un objet lié audio-visuel reste donc à déterminer, mais se trouverait vraisemblablement au-delà des cortex primaires auditif et visuel (A1 et V1). C'est aussi ce que suggère une troisième étude de Tim Rohe et Uta Noppeney [8] dont nous avons résumé brièvement les conclusions. Sur la base d'enregistrements par imagerie fonctionnelle faits sur des sujets lors d'une expérience de localisation sonore et visuelle, ces auteurs montrent que l'intégration audio-visuelle met en jeu l'activité des régions pariétales associatives du cerveau, au-delà des régions sensorielles primaires A1 et V1.

La dernière partie du cours s'est attachée à faire le point sur les connaissances acquises concernant l'intégration multisensorielle (audio-visuelle) chez les enfants. Les études psychophysiques montrent que les enfants ont, dès leur première année de vie, une sensibilité à la coïncidence temporelle des stimuli audiovisuels rythmiques, signe d'une intégration multisensorielle précoce des signaux audio-visuels de la parole notamment. Néanmoins, cette intégration reste sous-optimale et montre une lente maturation jusqu'à l'âge de 8 ans au moins, à partir duquel un usage flexible et efficace de l'information multisensorielle est établi. Plusieurs études ont montré que les enfants atteints de troubles autistiques ont, entre 9 et 12 ans, une perception multisensorielle (audio-visuelle) de la parole dans le bruit nettement dégradée par rapport à des enfants non autistes de même âge. Les enfants autistes montrent également une moins grande sensibilité à l'effet McGurk, ainsi qu'à l'illusion de double flash. Fait remarquable, ce déficit de l'intégration audio-visuelle disparaît vers l'âge de 13 ans. Ces données sont en faveur d'un retard de la mise en place de l'intégration audiovisuelle chez les enfants autistes, conduisant à un déficit de la perception audio-visuelle qui s'amenuise avec l'âge.

Nous avons, enfin, discuté une étude du groupe de Scott Murray [9] qui met en évidence un défaut d'adaptation corticale chez des enfants atteints d'autisme, dont les capacités cognitives sont par ailleurs normales et dont l'activité cérébrale est mesurée par imagerie fonctionnelle. L'adaptation neuronale, propriété essentielle du cortex auditif, se manifeste par une diminution progressive d'activité en réponse à l'exposition répétée à un même stimulus. Un défaut d'adaptation peut être interprété comme une incapacité du cortex à générer des prédictions à partir des stimulations antérieures formant le « contexte sensoriel » d'un individu. Les données recueillies par les auteurs montrent qu'un déficit significatif de l'adaptation est présent dans le cortex auditif des enfants souffrant d'autisme. La sévérité de ce déficit est, de plus, corrélée avec un indice comportemental (indice ADOS) mesurant la sévérité de l'atteinte autistique. Fait notable, un défaut similaire d'adaptation n'est pas observé dans le cortex visuel de ces enfants. Il s'agit donc d'un défaut d'adaptation spécifique du cortex auditif, qui pourrait jouer un rôle dans les déficits d'intégration audio-visuelle évoqués plus haut.

Pour conclure, nous sommes revenus sur le rôle essentiel de l'intégration audio-visuelle dans la perception de la parole, en soulignant son importance dans le cadre de la lecture labiale. Ce rôle est mis à profit notamment dans le langage parlé complété (LPC) pratiqué par les personnes malentendantes dites « oralisantes », dans lequel la combinaison des configurations des lèvres et des mains du locuteur permet de lever les ambiguïtés de la lecture labiale. Le LPC est très largement utilisé dans le cadre de la scolarisation des jeunes malentendants. Il a été adapté à plus d'une cinquantaine de langues. Il fournit un atout et un moyen compensatoire

efficace aussi pour les personnes souffrant d'atteinte auditive progressive (y inclus de presbyacousie).

Cours 3 – Contribution du système efférent à la perception auditive

6 juin 2019

Ce troisième cours a porté sur les mécanismes par lesquels la perception d'un son par un auditeur est modulée par rétroaction du système auditif efférent sur les voies auditives ascendantes, une fois traitée l'information sensorielle (sonore, visuelle, tactile, ou autre). Cette modulation peut se faire de manière consciente lors de l'écoute attentive, mais elle est aussi en grande partie inconsciente, agissant comme un filtrage de haut niveau que le système auditif exerce en continu et qui dépend de façon essentielle de l'intégration multisensorielle dont nous avons vu certains aspects dans le cours précédent. La question du lieu et des mécanismes de cette intégration a conduit les chercheurs à s'interroger sur l'impact de la disparité et de la fiabilité des paramètres qui caractérisent les différents signaux sensoriels. Comment des paramètres sonores et visuels disparates sont-ils pris en compte et traités par le cerveau pour former un objet audio-visuel distinct ? Cette question nous a amenés naturellement à considérer le rôle de l'inférence statistique dans l'intégration multisensorielle. La première partie du cours a donc été consacrée à l'introduction de cette notion à travers son modèle le plus naturel, l'inférence bayésienne.

Les études comportementales indiquent que, lorsque des sujets sont confrontés à une tâche perceptive où interviennent plusieurs signaux sensoriels de nature, d'origine et de fiabilité différentes (comme c'est le cas dans l'expérience de la *coktail party*), ils procèdent à des arbitrages entre deux stratégies de traitement : 1) la ségrégation des signaux distincts, qui sont traités indépendamment ; 2) la fusion des signaux provenant d'une même source, qui forment alors des représentations ou percepts multimodaux. Au plan computationnel, ces arbitrages peuvent être modélisés par un certain type d'inférence bayésienne appelée « inférence causale ». Dans ces modèles, les représentations cérébrales des différents signaux sensoriels sont combinées à des contraintes de plausibilité de façon à permettre l'évaluation *a posteriori* de la valeur la plus probable des paramètres qui caractérisent ces signaux (positions des sources, intensités, fréquences, etc.). Cette valeur pourra être prise en compte pour l'exécution d'une tâche comme l'inférence causale (pour décider de traiter les signaux par ségrégation ou par fusion). La force de l'approche bayésienne tient dans le fait qu'elle permet une mise à jour continue de ces probabilités en fonction du flux de signaux sensoriels auquel le sujet est confronté.

À la suite de cette introduction, nous avons discuté une récente étude de Yinan Cao et collaborateurs [10] qui dévoile l'existence de mécanismes d'inférence causale dans l'intégration multisensorielle audio-visuelle, tout en caractérisant pour la première fois le lieu et le déroulé temporel de cette intégration. Pour ce faire, les auteurs ont utilisé la magnéto-encéphalographie afin de sonder l'activité cérébrale de sujets humains avec une haute résolution temporelle, alors qu'ils effectuaient une tâche de catégorisation perceptive audiovisuelle (on leur demandait de caractériser la fréquence d'un train de pulsations sonores perçu en présence d'un train similaire de flash lumineux). Par une série élégante d'expériences et d'analyses statistiques avancées, ils ont pu mettre en évidence une progression graduelle et séquentielle dans les sites fonctionnels et la temporalité d'activation des différents modes d'intégration à l'œuvre dans leur expérience. Leurs résultats révèlent ainsi qu'un traitement correspondant au modèle

ségrégré (stratégie 1) est activé en premier dans les cortex auditif et visuel primaires ; il est rapidement suivi par le modèle de fusion (stratégie 2) dont l'activation a lieu principalement dans les aires pariétales associatives du cortex auditif ; puis intervient le modèle d'inférence causale (dans lequel un arbitrage bayésien est effectué entre le modèle ségrégré et le modèle de fusion), qui est activé dans les régions du cortex frontal. Nous sommes ainsi en présence d'une hiérarchie temporelle et spatiale dans le traitement multisensoriel. Un rôle privilégié du lobe frontal dans l'inférence causale, rôle pressenti par les études anatomiques et comportementales antérieures, est, de plus, révélé pour la première fois de façon très directe.

La seconde moitié du cours a été consacrée au système auditif efférent proprement dit, c'est à dire l'ensemble des voies descendantes du système auditif (dites encore « voies corticofugales »), présentes chez les mammifères et aussi chez certains invertébrés comme le moustique ou l'araignée. Nous avons commencé par des rappels anatomiques et neurophysiologiques généraux, en insistant d'abord sur le rôle du système olivo-cochléaire, dont les premières descriptions datent des années 1940 et 1960 par Grant Rasmussen et qui reste le plus étudié, ayant longtemps été considéré comme synonyme du système auditif efférent. Rappelons que ce système est composé de deux sous-systèmes, dits « olivo-cochléaire médian et latéral », qui sont formés de neurones très différents se projetant sur la cochlée de façons différentes : le faisceau médian se projette principalement et directement sur les cellules ciliées externes, tandis que le faisceau latéral se projette en majorité sur les neurones afférents des cellules ciliées internes. Il semble bien établi que le rôle du système efférent olivo-cochléaire est de moduler l'activité cochléaire. Cette modulation est loin d'être comprise dans le détail, mais elle inclut le contrôle du gain de l'amplification cochléaire produite par les cellules ciliées externes, ainsi que la modulation de la réponse des neurones auditifs primaires qui transmettent l'information auditive encodée par les cellules ciliées internes. Des effets similaires n'ont pu jusque-là être établis clairement chez l'homme, chez qui les mesures ou manipulations directes de l'activité du système olivo-cochléaire ne sont pas possibles. Le rôle physiologique du système efférent chez l'homme (et même chez l'animal) reste donc controversé. On lui attribue cependant un rôle important dans la perception de la parole en présence de bruit, par la réduction de l'effet masquant du bruit que permettrait le contrôle du gain cochléaire par le faisceau olivo-cochléaire médian. Le rôle des efférences olivo-cochléaires latérales est encore moins clair ; celles-ci pourraient être impliquées dans la protection du système auditif contre les sons intenses, ainsi que dans la maturation de la réponse électrique des cellules ciliées internes au cours du développement.

Néanmoins, le système efférent ne se réduit pas au système olivocochléaire (qui reçoit lui-même des informations de relais efférents situés à des niveaux supérieurs), mais comporte un ensemble de boucles de rétrocontrôle qui vont du cortex auditif à la cochlée. L'attention des chercheurs s'est portée récemment sur le rôle des projections corticofugales du système auditif efférent, en particulier sur celles qui se projettent sur le colliculus inférieur. Ce n'est pas le moindre des paradoxes que ce rôle ait pu être mis à jour dans des études récentes, alors que celui du système olivo-cochléaire, qui a été beaucoup plus longtemps étudié, soit encore largement méconnu. Cela tient vraisemblablement au fait que les outils optogénétiques ont été négligés jusqu'ici dans l'étude du système olivo-cochléaire, alors qu'ils ont été utilisés de manière systématique au cours des cinq dernières années dans les études portant sur les étages supérieurs du système auditif efférent.

Pour illustrer ce point, nous avons terminé le cours en discutant brièvement une étude du groupe de Li Zhang de l'université de Californie [11], portant sur le rôle des projections corticofugales sur le colliculus inférieur dans un comportement inné de fuite induit par le son chez la souris. En déchiffrant de façon fine, au moyen d'outils optogénétiques, non seulement l'activation des voies efférentes corticofugales mais aussi l'effet de cette activation dans le réflexe de fuite, les auteurs ont pu mettre en évidence un circuit qui conditionne directement ce réflexe. Ce circuit met en jeu les voies ascendantes depuis le colliculus inférieur central vers le cortex auditif (en passant par le corps médian géniculé du thalamus), et au sein des voies descendantes corticofugales, les neurones pyramidaux issus du cortex auditif qui se projettent sur le cortex du colliculus inférieur. À sa sortie au niveau du cortex du colliculus inférieur, cette boucle vient contrôler la réponse de la partie dorsolatérale de la substance grise périaqueducule, dont l'implication dans d'autres réflexes de défense non innés (de type pavlovien) avait été démontrée dans des études antérieures.

Ainsi, un déchiffrement morphofonctionnel des projections efférentes du cortex auditif, aussi bien sur le thalamus que sur le colliculus inférieur, se met progressivement en place.

Cours 4 – Troubles de la compréhension de la parole : causes périphériques et centrales

13 juin 2019

Le quatrième cours de cette série centrée sur le thème « entendre sans comprendre » a porté sur des aspects médicaux. Ce thème est inspiré par les propos tenus par une des patientes d'Arnold Starr, pionnier de l'étude des neuropathies auditives : « Je vous entends mais je ne vous comprends pas ».

En 1996, Arnold Starr introduisait le terme « neuropathie auditive » dans un article dont il était le premier auteur. Il y rapportait les résultats des tests physiologiques et comportementaux qu'il avait obtenus chez une dizaine de patients présentant des atteintes auditives qu'il attribuait à « une anomalie de la portion auditive du nerf VIII du crâne ». Chez ces personnes, les produits de distorsions des otoémissions acoustiques étaient préservés ainsi les potentiels microphoniques cochléaires, indiquant que les CCE avaient gardé leur aptitude à distordre des sons et à les transduire. Elles se plaignaient de grandes difficultés de compréhension de la parole, et les enregistrements des potentiels auditifs évoqués montraient une forte dégradation des ondes allant jusqu'à leur absence complète. Et pourtant, de façon surprenante, leurs seuils auditifs psycho-acoustiques en réponse à des tons purs étaient normaux. À côté de cette association inédite de réponses à divers tests, affinée ultérieurement avec la mise en évidence de la diversité des cibles cellulaires et des mécanismes pathogéniques impliqués, on retiendra le terme « entendre sans comprendre » qui a le mérite d'attirer l'attention sur l'existence de dissociations entre sensibilité auditive et performances dans les modes de traitement des sons de parole.

Les patients de cette étude initiale ne présentaient pas d'autres manifestations neurologiques, suggérant une atteinte due à une neuropathie périphérique, touchant principalement le nerf auditif. On sait aujourd'hui que les neuropathies auditives périphériques incluent aussi des atteintes des voies auditives et du cortex auditif, pour l'essentiel suggérées dans le cadre de la presbycusie, surdité neurosensorielle, liée au vieillissement. Toutefois, en ce qui concerne les neuropathies auditives périphériques dues à des atteintes génétiques, leur retentissement sur les voies auditives et le cortex

auditif n'a pas encore fait l'objet d'une recherche approfondie et systématique. On retiendra donc que les neuropathies auditives comportent, d'une part, des atteintes génétiques rares et précoces (souvent congénitales) dont les cibles cellulaires sont périphériques et les processus physiopathologiques sous-jacents bien identifiés grâce à la connaissance du gène qui en est responsable et l'étude des modèles animaux correspondants, mais dont le retentissement central est largement méconnu. Elles comprennent, d'autre part, un grand nombre de cas qui correspondent à des atteintes tardives dont la cible première est aussi périphérique. Parmi ces dernières, on compte une large proportion des cas de presbycusie et des atteintes auditives liées au bruit. Leurs processus physiopathologiques sous-jacents sont beaucoup moins bien connus ; l'exploration de leur retentissement central s'inscrit aujourd'hui principalement dans le cadre des associations mises en lumière entre presbycusie et déclin cognitif. Nous avons ensuite examiné ce que l'on sait aujourd'hui des neuropathies auditives, en commençant par les neuropathies périphériques, qui sont aujourd'hui encore la seule classe d'atteintes sensorielles auditives que l'on sache distinguer des autres atteintes sensorielles périphériques sur le plan clinique. La première de ces neuropathies dont le mécanisme a été identifié est une atteinte causée par des mutations bi-alléliques du gène *Otof*. Ce gène code pour l'otoferline, une protéine transmembranaire des vésicules synaptiques qui possède six domaines C2 (quatre d'entre eux lient le calcium) et qui est requise pour la fusion des vésicules synaptiques au niveau des synapses à ruban des CCI de la cochlée. Nous avons discuté les travaux effectués au laboratoire sur cette protéine. En une vingtaine d'années, ils ont conduit à l'identification de cette protéine comme essentielle aux traitements des sons dans la cochlée, puis à l'exocytose synaptique des CCI, jusqu'à la démonstration de son rôle de « senseur calcique » de la fusion synaptique et du recyclage des vésicules synaptiques au niveau de la synapse à ruban [12 et 13]. Plus d'une centaine de mutations du gène *Otof* ont aujourd'hui été identifiées ; les atteintes auditives causées par ces mutations sont les plus fréquentes parmi les neuropathies auditives périphériques héréditaires. Deux autres atteintes héréditaires dont les effets se localisent aussi au niveau de la synapse des CCI sont responsables de neuropathies très semblables : elles sont dues à des mutations qui touchent le gène qui code pour les canaux calciques de type L Cav1.3, responsables de l'influx calcique qui déclenche la fusion des vésicules synaptiques, et d'autres qui touchent le transporteur du glutamate des CCI (vGlu3), qui fait pénétrer ce neurotransmetteur, l'unique neurotransmetteur des CCI, dans les vésicules synaptiques. Bien qu'il n'y ait pas de libération de neurotransmetteur dans la fente synaptique entre les CCI et les neurones auditifs primaires dans ces atteintes, la synapse des CCI reste chez les souris mutantes défectueuses en otoferline ou en vGlu3, dans une certaine mesure, intacte ; elle est comme « figée » dans cet état non fonctionnel. Ceci suggère qu'elle pourrait retrouver sa fonctionnalité si un ADN codant pour la protéine défectueuse est réintroduit dans la cellule. Les résultats récents du groupe du Dr Saaid Safieddine au laboratoire et d'autres montrent que tel est le cas ; ils laissent entrevoir la perspective d'un développement des premières thérapies géniques pour cette forme de surdité, DNFB9.

Pour un certain nombre d'autres neuropathies auditives héréditaires, l'identification du gène en cause a permis d'élucider les mécanismes moléculaires et cellulaires qui sont affectés. On peut citer :

- la neuropathie causée par la surexpression du gène *DIAPH3*, qui code pour un régulateur du cytosquelette. Seules les CCI sont atteintes. Cependant elles ne le sont pas au niveau de leur synapse, mais au niveau de leur plaque cuticulaire (située sous leur surface apicale) qui est sévèrement déformée par la formation d'un réseau

aberrant de microtubules qui conduit à la dégénérescence de leur touffe ciliaire. Reste à comprendre pourquoi les CCE ne sont pas affectées ;

- une atteinte responsable de la surdité DFNB59, causée par des mutations du gène qui code pour pejkakine, identifiée au laboratoire par Sedigheh Delmaghani. Le classement de cette atteinte parmi les neuropathies auditives est dû au fait que, chez certains des premiers patients analysés, les otoémissions acoustiques spontanées étaient normales et les latences des ondes des potentiels évoqués acoustiques accrues. Nous avons montré, en étroite collaboration avec le Pr. Paul Avan de l'université de Clermont-Ferrand, que les souris dépourvues de pejkakine présentent une hypervulnérabilité aux sons induisant une variabilité tout à fait anormale de leurs seuils auditifs. Puis une étude approfondie de ces mutants nous a permis de montrer que l'atteinte porte effectivement sur les CCI et sur les neurones auditifs afférents primaires (en accord avec une atteinte de type neuropathie), mais qu'elle touche aussi les CCE. Nous avons pu montrer que la pejkakine est un composant des peroxysomes. Elle conditionne la prolifération des peroxysomes induite par le stress oxydant que génère la stimulation sonore. La réponse au son se traduit par la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) dont l'élimination par réduction dépend de la prolifération des peroxysomes. Or nous avons observé que la pejkakine conditionne cette prolifération en intervenant dans une étape antérieure, l'élimination des peroxysomes endommagés, par pexophagie. En l'absence de pejkakine, les peroxysomes endommagés par les ROS ne sont pas éliminés, et la formation de nouveaux peroxysomes ne peut pas avoir lieu [14 et 15] ;

- d'autres neuropathies sont causées par des atteintes des neurones auditifs primaires : elles incluent des atteintes impliquant la protéine mitochondriale défectueuse dans l'atrophie optique, OPA1 (*optic atrophy 1*) nécessaire à la fusion mitochondriale, la frataxine défectueuse dans la maladie de Friedreich, protéine mitochondriale impliquée dans le métabolisme fer-souffre ; elles incluent certaines anomalies qui portent sur la gaine de myéline des neurones auditifs (maladie de Charcot et sclérose en plaque) ;

- enfin, il existe d'autres neuropathies dues à des atteintes métaboliques, comme l'hyperbilirubinémie, le déficit en biotinidase récemment rapporté, et un déficit impliquant une protéine anti-apoptotique qui reste à caractériser.

Dans la seconde partie du cours, nous nous sommes intéressés aux neuropathies auditives liées au bruit et à l'âge. Tandis que les neuropathies auditives périphériques héréditaires touchent peu de personnes, un nombre considérable d'individus à travers le monde souffrent de surdités liées au bruit ou de presbyacousie. Leur nombre croît avec l'augmentation de la densité des populations en zones urbaines et le vieillissement des populations. L'organisation mondiale de la santé (OMS) estime que près de 1,1 milliards de jeunes entre 12 et 35 ans sont aujourd'hui exposés au risque de développer une surdité liée au bruit, en raison d'un usage non contrôlé des baladeurs. Quant aux personnes vieillissantes, 450 millions d'entre elles, selon les prévisions de l'OMS, seront atteintes de presbyacousie d'ici 2050.

Enfin, nous avons abordé les effets de la presbyacousie sur la cognition, que nous avons discutés à la lumière d'un ensemble de données accumulées depuis 2005, date à laquelle on a commencé à suspecter une association entre perte auditive et déclin cognitif chez les personnes âgées. Une méta-analyse parue en 2017 [16] a révélé que la perte auditive est le facteur de risque modifiable le plus élevé de l'apparition d'une démence liée à l'âge. Quatre hypothèses ont été avancées pour rendre compte des associations entre presbyacousie et démence :

1) l'une dite de « surcharge cognitive » selon laquelle la perte auditive accroît la charge cognitive, conduisant à un déclin cognitif ;

2) une autre dite de « déprivation sensorielle », selon laquelle toute privation sensorielle (auditive ou autre) conduit à des détériorations permanentes des fonctions cognitives ;

3) une hypothèse dite de « dégradation de l'information », selon laquelle les personnes âgées mobilisent davantage leurs ressources cognitives pour comprendre la parole qui leur parvient sous forme dégradée ;

4) une hypothèse qui stipule l'existence de mécanismes communs à l'origine de la perte auditive au niveau périphérique et au niveau central.

Il s'ensuit que compenser autant que possible les atteintes auditives périphériques (par le recours à des prothèses auditives ou à l'implants cochléaires si nécessaire) pourrait réduire la probabilité de survenue d'une démence et/ou sa sévérité. Cet espoir est étayé par les premiers résultats de certaines études menées à grande échelle, qui semblent montrer que les démences sont moins fréquentes chez des patients âgés dont la surdité est compensée par une aide auditive. Ceci explique les préconisations actuelles de l'OMS, qui détaille dans un rapport récent les facteurs de risques de la démence susceptibles d'être modifiés ; parmi eux, les déficits auditifs figurent en bonne place.

En raison de la perte d'autonomie associée au déclin cognitif, les hypothèses susmentionnées qui ne sont pas mutuellement exclusives concentrent aujourd'hui les efforts de recherche d'un grand nombre de laboratoires.

Références :

[1] HE W., KEMP D. et REN T., « Timing of the reticular lamina and basilar membrane vibration in living gerbil cochleae », *Elife*, 2018, art. 37625, <https://doi:10.7554/eLife.37625>.

[2] NUTTALL A.L., RICCI A.J., BURWOOD G., HARTE J.M., STENFELT S., CAYÉ-THOMASEN P., REN T., RAMAMOORTHY S., ZHANG Y., WILSON T., LUNNER T., MOORE B.C.J. et FRIDBERGER A., « A mechano-electrical mechanism for detection of sound envelopes in the hearing organ », *Nature Communications*, vol. 9, n° 1, 2018, art. 4175, <https://doi:10.1038/s41467-018-06725-w>.

[3] YAO J.D., BREMEN P. et MIDDLEBROOKS J.C., « Emergence of spatial stream segregation in the ascending auditory pathway », *Journal of Neuroscience*, vol. 35, n° 49, 2015, p. 16199-16212, <https://doi:10.1523/JNEUROSCI.3116-15.2015>.

[4] MARLIN B.J., MITRE M., D'AMOUR J.A., CHAO M.V. et FROEMKE R.C., « Oxytocin enables maternal behaviour by balancing cortical inhibition », *Nature*, vol. 520, 2015, art. 7548, p. 499-504, <https://doi:10.1038/nature14402>.

[5] KUCHIBHOTLA K.V., GILL J.V., LINDSAY G.W., PAPADOYANNIS E.S., FIELD R.E., STEN T.A., MILLER K.D. et FROEMKE R.C., « Parallel processing by cortical inhibition enables context-dependent behavior », *Nature Neuroscience*, vol. 20, n° 1, 2017, p. 62-71, <https://doi:10.1038/nn.4436>.

[6] CECERE R., REES G. et ROMEO V., « Individual differences in alpha frequency drive crossmodal illusory perception », *Current Biology*, vol. 25, n° 2, 2014, p. 231-235, <https://doi:10.1016/j.cub.2014.11.034>.

[7] ATILGAN H., TOWN S.M., WOOD K.C., JONES G.P., MADDOX R.K., LEE A.K.C. et BIZLEY J.K., « Integration of visual information in auditory cortex promotes auditory scene analysis through multisensory binding », *Neuron*, vol. 97, n° 3, 2018, p. 640-655, <https://doi:10.1016/j.neuron.2017.12.034>.

- [8] ROHE T. et NOPPENY U., *Current Biology*, « Distinct Computational Principles Govern Multisensory Integration in Primary Sensory and Association Cortices », vol. 26, n° 4, 2016, p. 509-514, <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.12.056>.
- [9] MILLIN R., KOLODNY T., FLEVARIS A.V., KALE A.M., SCHALLMO M.P., GERDTS J., BERNIER R.A. et MURRAY S., « Reduced auditory cortical adaptation in autism spectrum disorder », *Elife*, 2018, art. e36493, <https://doi.org/10.7554/eLife.36493>.
- [10] CAO Y., SUMMERFIELD C., PARK H., GIORDANO B.L. et KAYSER C., « Causal inference in the multisensory brain », *Neuron*, vol. 102, n° 5, 2019, p. 1076-1087, <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.043>.
- [11] XIONG X.R., LIANG F., ZINGG B., JI X.-Y., IBRAHIM L.A., TAO H.W. et ZHANG L.I., « Auditory cortex controls sound-driven innate defense behaviour through corticofugal projections to inferior colliculus », *Nature Communications*, vol. 6, 2015, art. 7224, <https://doi.org/10.1038/ncomms8224>.
- [12] ROUX I., SAFIEDDINE S., NOUVIAN R., GRATI M., SIMMLER M.-C., BAHLOUL A., PERFETTINI I., LE GALL M., ROSTAING P., HAMARD G., TRILLER A., AVAN P., MOSER T. et PETIT C., « Otoferlin, defective in a human deafness form, is essential for exocytosis at the auditory ribbon synapse », *Cell*, vol. 127, n° 2, 2006, p. 277-289, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.08.040>.
- [13] MICHALSKI N., GOUTMAN J.D., AUCLAIR S.M., BOUTET DE MONVEL J., TERTRAIS M., EMPTOZ A., PARRIN A., NOUAILLE S., GUILLON M., SACHSE M., CIRIC D., BAHLOUL A., HARDELIN J.-P., SUTTON R.B., AVAN P., KRISHNAKUMAR S.S., ROTHMAN J.E., DULON D., SAFIEDDINE S. et PETIT C., « Otoferlin acts as a Ca²⁺ sensor for vesicle fusion and vesicle pool replenishment at auditory hair cell ribbon synapses », *Elife*, 2017, 6:e31013, <https://doi.org/10.7554/eLife.31013>.
- [14] DELMAGHANI S., DEFOURNY 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, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.023>.
- [15] DEFOURNY J., AGHAIE A., PERFETTINI I., AVAN P., DELMAGHANI S. et PETIT C., « Pejvakin-mediated pexophagy protects auditory hair cells against noise-induced damage », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 116, n° 16, 2019, p. 8010-8017, <https://doi.org/10.1073/pnas.1821844116>.
- [16] LIVINGSTON G. *et al.*, « Dementia prevention, intervention, and care », *Lancet*, vol. 390, n° 10113, 2017, p. 2673-2734, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6).

PUBLICATIONS

2019

- AKIL O., DYKA F., CALVET C., EMPTOZ A., LAHLOU G., NOUAILLE S., BOUTET DE MONVEL J., HARDELIN J.-P., HAUSWIRTH W.W., AVAN P., PETIT C., SAFIEDDINE S. et LUSTIG L.R., « Dual AAV-mediated gene therapy restores hearing in a DFNB9 mouse model », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 116, n° 10, 2019, p. 4496-4501, <https://doi.org/10.1073/pnas.1817537116>.
- BOUSFIHA A., RIAHI Z., ELKHATTABI L., BAKHCHANE A., CHAROUTE H., SNOUSSI K., BONNET C., PETIT C. et BARAKAT A., « Further evidence for the implication of the MET gene in non-syndromic autosomal recessive deafness », *Human Heredity*, vol. 84, n° 3, 2019, p. 109-116, <https://doi.org/10.1159/000503450>.
- DEFOURNY J., AGHAIE A., PERFETTINI I., AVAN P., DELMAGHANI S. et PETIT C., « Pejvakin-mediated pexophagy protects auditory hair cells against noise-induced damage », *Proceedings*

of the *National Academy of Sciences*, vol. 116, n° 16, 2019, p. 8010-8017, <https://doi.org/10.1073/pnas.1821844116>.

HADRAMI M., BONNET C., ZEITZ C., VETEN F., BIYA M., HAMED C.T., CONDROYER C., WANG P., SIDI M.M., CHEIKH S., ZHANG Q., AUDO I., PETIT C. et HOUMEIDA A., « Mutation profile of glaucoma candidate genes in Mauritanian families with primary congenital glaucoma », *Molecular Vision*, vol. 25, 2019, p. 373-381.

MICHALSKI N. et PETIT C., « Genes involved in the development and physiology of both the peripheral and central auditory systems », *Annual Review of Neuroscience*, vol. 42, 2019, p. 67-86, <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-070918-050428>.

RICHARDSON G.P. et PETIT C., « Hair-bundle links: Genetics as the gateway to function », *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2019, a033142, <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a033142>.

SAYEB M., RIAHI Z., LAROUCI N., BONNET C., ROMDHANE L., MKAOUAR R., ZAOUAK A., MARRAKCHI J., ABDESSALEM G., MESSAOUD O., BOUCHNIBA O., GHILANE N., MOKNI M., BESBES G., YACOB-YOUSSEF H., PETIT C. et ABDELHAK S., « A Tunisian family with a novel mutation in the gene CYP4F22 for lamellar ichthyosis and co-occurrence of hearing loss in a child due to mutation in the SLC26A4 gene », *International Journal of Dermatology*, vol. 58, n° 12, 2019, p. 1439-1443, <https://doi.org/10.1111/ijd.14452>.

TERTRAIS M., BOULEAU Y., EMPTOZ A., BELLEUDY S., SUTTON R.B., PETIT C., SAFIEDDINE S. et DULON D., « Viral transfer of mini-otoferlins partially restores the fast component of exocytosis and uncovers ultrafast endocytosis in auditory hair cells of otoferlin knock-out mice », *Journal of Neuroscience*, vol. 39, n° 18, 2019, p. 3394-3411, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1550-18.2018>.

TRÉBEAU C., BOUTET DE MONVEL J., WONG JUN TAI F., PETIT C. et ETOURNAY R., « DNABarcodeCompatibility : an R-package for optimizing DNA-barcode combinations in multiplex sequencing experiments », *Bioinformatics*, vol. 35, n° 15, 2019, p. 2690-2691, <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty1030>.

2018

CORNS L.F., JOHNSON S.L., ROBERTS T., RANATUNGA K.M., HENDRY A., CERIANI F., SAFIEDDINE S., STEEL K.P., FORGE A., PETIT C., FURNESS D.N., KROS C.J. et MARCOTTI W., « Mechanotransduction is required for establishing and maintaining mature inner hair cells and regulating efferent innervation », *Nature Communications*, vol. 9, 2018, p. 4015, <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06307-w>.

ELRHARCHI S., RIAHI Z., SALIME S., NAHILI H., ROUBA H., KABINE M., BONNET C., PETIT C. et BARAKAT A., « Two novel homozygous missense mutations identified in the BSND gene in Moroccan patients with Bartter's syndrome », *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, vol. 113, 2018, p. 46-50, <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.07.010>.

HADRAMI M., BONNET C., VETEN F., ZEITZ C., CONDROYER C., WANG P., BIYA M., SIDI AHMED M.A., ZHANG Q., CHEIKH S., AUDO I., PETIT C. et HOUMEIDA A., « A novel missense mutation of GJA8 causes congenital cataract in a large Mauritanian family », *European Journal of Ophthalmology*, 2018, p. 621-628, <https://doi.org/10.1177/1120672118804757>.

KURTENBACH A., HAHN G., KERNSTOCK C., HIPPE S., ZOBOR D., STINGL K., KOHL S., BONNET C., MOHAND-SAÏD S., SLIESORAITYTE I., SAHEL J.-A., AUDO I., FAKIN A., HAWLINA M., TESTA F., SIMONELLI F., PETIT C. et ZRENNER E., « Usher syndrome and color vision », *Current Eye Research*, vol. 43, n° 10, 2018, p. 1295-1301, <https://doi.org/10.1080/02713683.2018.1501804>.

TALBI S., BONNET C., RIAHI Z., BOUDIENAH F., DAHMANI M., HARDELIN J.-P., WONG JUN TAI F., LOUHA M., AMMAR-KHODJA F. et PETIT C., « Genetic heterogeneity of congenital hearing impairment in Algerians from the Ghardaïa province », *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, vol. 112, 2018, p. 1-5, <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.06.012>.