

Université de Montréal

Développement de la sensibilité des neurones du collicule supérieur à la durée de la stimulation auditive

Par

Michaël Lainesse

Sciences biomédicales, Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de
Maîtrise ès Sciences (M.sc.) en sciences biomédicales

Novembre 2014

© Michaël Lainesse, 2014

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé: «Développement de la sensibilité des neurones du collicule supérieur
à la durée de la stimulation auditive»

Présenté par
Michaël Lainesse

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Jemel Boutheina Ph.D. président rapporteur
Franco Lepore Ph.D. directeur de recherche
Jean-Paul Guillemot Ph.D. codirecteur de recherche
Élaine deGuise Ph.D. membre du jury

Mémoire accepté le: Novembre 2014

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS

Chez plusieurs espèces, les neurones auditifs sensibles à la durée de la stimulation sont présents au niveau des collicules inférieurs. Toutefois, le décours temporel de leur développement fonctionnel est inconnu. Étant donné que le collicule supérieur est l'un des principaux relais sous-cortical impliqué dans l'intégration des stimuli audio-visuels, nous voulons déterminer si le collicule supérieur du rat contient de tels neurones et s'ils sont sensibles et sélectifs à différentes durées de stimulation auditive. De plus, l'originalité de cette étude est de déterminer les étapes de leur maturation fonctionnelle.

Des enregistrements neuronaux unitaires et extra-cellulaires sont effectués dans le collicule supérieur de rats juvéniles (P15-P18, P21-P24, P27-P30) et adultes anesthésiés. La sensibilité à la durée est déterminée lors de la présentation de bruits gaussiens (2-10 dB SPL au-dessus du seuil) de durées variables (3-100 ms).

Seulement un faible pourcentage des neurones du collicule supérieur est de type passe-bande (3-9% des neurones parmi les ratons et 20% chez les rats adultes). Une différence significative de la distribution entre les différents types de neurones auditifs sensibles à la durée est présente au cours du développement: les neurones de type passe-haut (63-75%) sont présents en majorité chez les groupes juvéniles alors que 43% des neurones sont de type insensible à la durée de la stimulation auditive chez les rats adultes.

Ces résultats montrent qu'une population importante de neurones auditifs du collicule supérieur du rat est sensible à la durée des signaux sonores et qu'un développement fonctionnel important survient au cours du premier mois postnatal.

Mots clés: collicule supérieur, développement, neurone auditif sensible à la durée, système auditif, rat

RÉSUMÉ EN ANGLAIS

In many species, duration-sensitive neurons which could possibly analyse species-specific vocalizations are encountered in the inferior colliculus. However, their postnatal development is unknown. Since the superior colliculus is one of the most important subcortical relay implicated in the audiovisual integration, we sought to gain insight on whether the SC of the rat contains such neurons and, if so, whether they are sensitive and selective to duration. Furthermore, the originality of this study is to determine their functional maturation.

Extracellular single-unit recordings were assessed in the deep layers of the superior colliculus of anesthetized rats throughout postnatal days (P15 – P18, P21 – P24, P27 – P30) and at adulthood. Gaussian noises of different durations (3-100 ms) were presented in free-field in pseudo-random order (2 – 10 dB SPL above threshold).

Only few neurons are band-pass: about 3 – 9% across the different age groups (P15 – P30) and 20 % in adults. Thus, in terms of categories of duration-sensitive neurons profiles, a significant difference was evident across postnatal development: long-pass (63-75%) neurons were mostly encountered in the different groups of pups relative to all-pass (43%) in adult rats.

These results demonstrate that a large population of neurons in the superior colliculus of the rat is sensitive to noise durations and that important development changes occur during postnatal maturation.

Key words: superior colliculus, development, duration-sensitive neurons, auditory system, rat

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS	III
RÉSUMÉ EN ANGLAIS	V
TABLE DES MATIÈRES	VII
LISTE DES FIGURES	X
REMERCIEMENTS	XV
CONTEXTE THÉORIQUE	1
ORGANISATION ET DÉVELOPPEMENT ANATOMO-PHYSIOLOGIQUES DE LA VOIE AUDITIVE	
ASCENDANTE	3
<i>Les noyaux cochléaires</i>	5
<i>Le complexe olivaire supérieur</i>	5
<i>Le lemnisque latéral</i>	6
<i>Le collicule inférieur</i>	7
<i>Le corps géniculé médian</i>	7
<i>Les cortex auditifs</i>	8
DÉVELOPPEMENT DES CONNEXIONS AUDITIVES ASCENDANTES CHEZ LE RAT	10
<i>Période de croissance axonale</i>	10
<i>Période de bourgeonnement collatéral</i>	11
<i>Période de maturation des structures spécialisées</i>	12
LE COLLICULE SUPÉRIEUR.....	12
<i>Développement du collicule supérieur</i>	17
NEURONES AUDITIFS SENSIBLES À LA DURÉE DE LA STIMULATION.....	18
<i>Types de réponse des neurones auditifs sensibles à la durée</i>	21
<i>Mécanismes des neurones auditifs sensibles à la durée</i>	22
HYPOTHÈSES	24
MÉTHODOLOGIE	27
ANIMAUX.....	28
ANESTHÉSIE.....	28
CHIRURGIE.....	29
ENREGISTREMENTS ÉLECTRO-PHYSIOLOGIQUES	30

STIMULATIONS AUDITIVES	31
PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL	31
EUTHANASIE	34
ANALYSE DES DONNÉES	35
RÉSULTATS.....	37
TYPES DE RÉPONSE NEURONALE À LA STIMULATION AUDITIVE	38
RÉPONSE À L'INTENSITÉ SONORE	41
SENSIBILITÉ À LA DURÉE DE LA STIMULATION	42
DISCUSSION	52
SEUILS D'INTENSITÉS SONORES	53
RÉPONSE NEURONALE À LA STIMULATION AUDITIVE SUPRALIMINAIRE	55
SENSIBILITÉ À LA DURÉE	57
CONCLUSION	63
RÉFÉRENCES.....	XVII

LISTE DES FIGURES

Liste des figures

Figure 1	
Principales structures de la voie auditive ascendante du rat.....	4
Figure 2	
Coupe coronale du collicule supérieur du rat montrant les différentes couches superficielles, intermédiaires et profondes.....	15
Figure 3	
Réponses de deux neurones auditifs du collicule supérieur lors de la présentation d'un bruit gaussien en champ libre dans l'hémichamp controlatéral (durée de la stimulation: 200 ms, durée d'enregistrement: 400 ms). A: réponse phasique, B: réponse tonique	16
Figure 4	
Histogrammes péri-stimulus (durée: 600 ms, bandwidth: 1 ms) de réponses de deux neurones enregistrés dans le collicule supérieur d'un rat adulte et d'un rat juvénile (P27). Deux types de sont évoquées lors de stimulation en champ libre avec un bruit gaussien (durée: 200 ms, intensité: 75 dB SPL): phasique (A) et tonique (B).....	39
Figure 5	
Pourcentage de neurones auditifs présents dans les couches intermédiaires et profondes du collicule supérieur du rat lors de la présentation de bruit gaussien à différents groupes d'âge ayant des réponses; A: toniques ou phasiques; B: ON ou ON-OFF	40
Figure 6	
Seuils d'intensités moyens (dB SPL) de neurones auditifs du collicule supérieur du rat à différents groupes d'âge (durée de la stimulation: 200 ms).....	42
Figure 7	
(A) Histogramme péri-stimulus (B) et courbe d'accord réponse-durée d'un NASD de type passe-bas (intensité: 47 dB SPL).....	44
Figure 8	
(A) Histogramme péri-stimulus (B) et courbe d'accord réponse-durée d'un NASD de type passe-haut (intensité: 75 dB SPL).....	46
Figure 9	
(A) Histogramme péri-stimulus (B) et courbe d'accord réponse-durée d'un NASD de type passe-bande (intensité: 62 dB SPL).....	48
Figure 10	
(A) Histogramme péri-stimulus (B) et courbe d'accord réponse-durée d'un neurone insensible à la durée de la stimulation (intensité: 17 dB SPL).....	49

Figure 11

Pourcentage de neurones auditifs présentant des profils de sensibilité à la durée de la stimulation dans les couches intermédiaires et profondes du collicule supérieur du rat à différents groupes d'âge.....50

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Liste des abréviations

CS	Collicule supérieur
dB	Décibels
DII	Différence interaurale d'intensité
DIT	Différence interaurale de temps
HPS	Histogramme péri-stimulus
Hz	Hertz
kHz	kiloHertz
NASD	Neurone auditif sensible à la durée
SPL	Sound pressure level
TDT	Tucker-Davis Technology

REMERCIEMENTS

J'aimerais, tout d'abord, remercier mon codirecteur de recherche, Jean-Paul Guillemot qui m'a aidé tout au long de ma maîtrise. Ses méthodes exigeantes m'ont permis de me surpasser et ses connaissances faramineuses de la littérature scientifiques m'ont permis de trouver rapidement les documents nécessaires à la réalisation de ce mémoire. J'aimerais aussi remercier mon directeur Franco Lepore qui, tout comme mon codirecteur, m'ont transmis leur passion pour la recherche en neuroscience.

Je veux aussi remercier Margarida Costa, ma collègue de laboratoire, celle qui m'a pris sous son aile dès que j'ai mis les pieds au laboratoire. Son assistance ainsi que son expérience me furent d'une aide fabuleuse.

J'aimerais enfin remercier mon père, ma mère, mes sœurs ainsi que ma copine qui m'ont été d'un support moral indéfectible tout au long de mes études.

CONTEXTE THÉORIQUE

Plusieurs études (Aubie et al. 2012) ont démontré la présence de neurones auditifs sensibles à la durée de la stimulation auditive (NASD). Ces études ont été effectuées en majorité au niveau du collicule inférieur de plusieurs espèces mammaliennes. Parmi celles-ci, une seule s'est attardée au développement postnatal des NASD, au niveau du cortex auditif (Carrasco et al. 2013). Chez le rat, le collicule supérieur (CS) reçoit des inputs auditifs provenant du collicule inférieur ainsi que du cortex auditif. De ce fait, il est intéressant d'étudier la présence possible de NASD au niveau du CS. Il est important de mener cette expérience puisqu'à ce jour, aucune étude n'a été effectuée afin de déterminer la présence de NASD ainsi que le décours temporel de leur développement fonctionnel au niveau du le CS du rat.

Chez les mammifères le système auditif permet de détecter les sons purs et complexes, de les identifier, de les localiser dans l'espace (Squire, 2008) et de communiquer dans un environnement plus au moins bruyant. Les signaux auditifs peuvent varier en amplitude et en fréquence. La détection des sons purs chez les mammifères varie entre 17 Hz, chez l'éléphant indien, et 85,5 kHz, chez la souris domestique. Par contre, le rat (*Rattus norvegicus*) perçoit les sons purs de 530 Hz à 68 kHz avec une sensibilité auditive optimale autour de 8 kHz (Heffner et al., 1994). Pour sa part, le système auditif humain est sensible à une gamme de fréquences variant entre 31 Hz et 17,6 kHz. Cependant, chez l'homme, la sensibilité auditive optimale se situe entre 250 Hz et 8,1 kHz, et ce, à des intensités aussi faibles que 10 dB SPL (Heffner & Heffner, 2007; Jackson et al., 1999).

Organisation et développement anatomo-physiologiques de la voie auditive ascendante

Le système auditif périphérique comprend l'oreille externe, moyenne et interne. Celui-ci capte et transforme les sons en influx nerveux pour les acheminer au système auditif central qui analyse et intègre ces influx au niveau du tronc cérébral, du thalamus ainsi qu'au niveau des multiples aires auditives (figure 1).

Les sons émis dans l'environnement sont captés au niveau de l'oreille externe grâce au pavillon puis ils cheminent le long de la conque et du conduit auditif externe (Buser & Imbert, 1987). Au niveau de l'oreille moyenne, les ondes sonores font vibrer le tympan. Par la suite, les trois osselets (marteau, enclume, étrier) amplifient le signal auditif. Ensuite celui-ci est transmis à la fenêtre ovale de la cochlée et il atteint finalement la cochlée de l'oreille interne. Cette dernière est composée de plusieurs structures dont la membrane basilaire qui est constituée de l'organe de Corti. Celui-ci comporte de trois à quatre assises de cellules réceptrices ciliées externes et une assise de cellules ciliées internes (Buser & Imbert, 1987). La grande majorité (95%) des fibres afférentes innerve les cellules ciliées internes et un faible contingent (5%) innerve les cellules ciliées externes. La base de la membrane basilaire est mince, courte et est stimulée plus aisément par les sons de hautes fréquences; tandis qu'à son apex, elle est plus épaisse, longue et elle est stimulée plus adéquatement par les signaux de basses fréquences. Cette sensibilité pour les hautes fréquences à la base et pour les basses fréquences à l'apex résulte en une carte tonotopique (Goldstein, 1999).

Mentionnons que les cellules ciliées du système auditif sont polarisées et la fonction de leur partie apicale est de recevoir et de transformer une énergie mécanique en

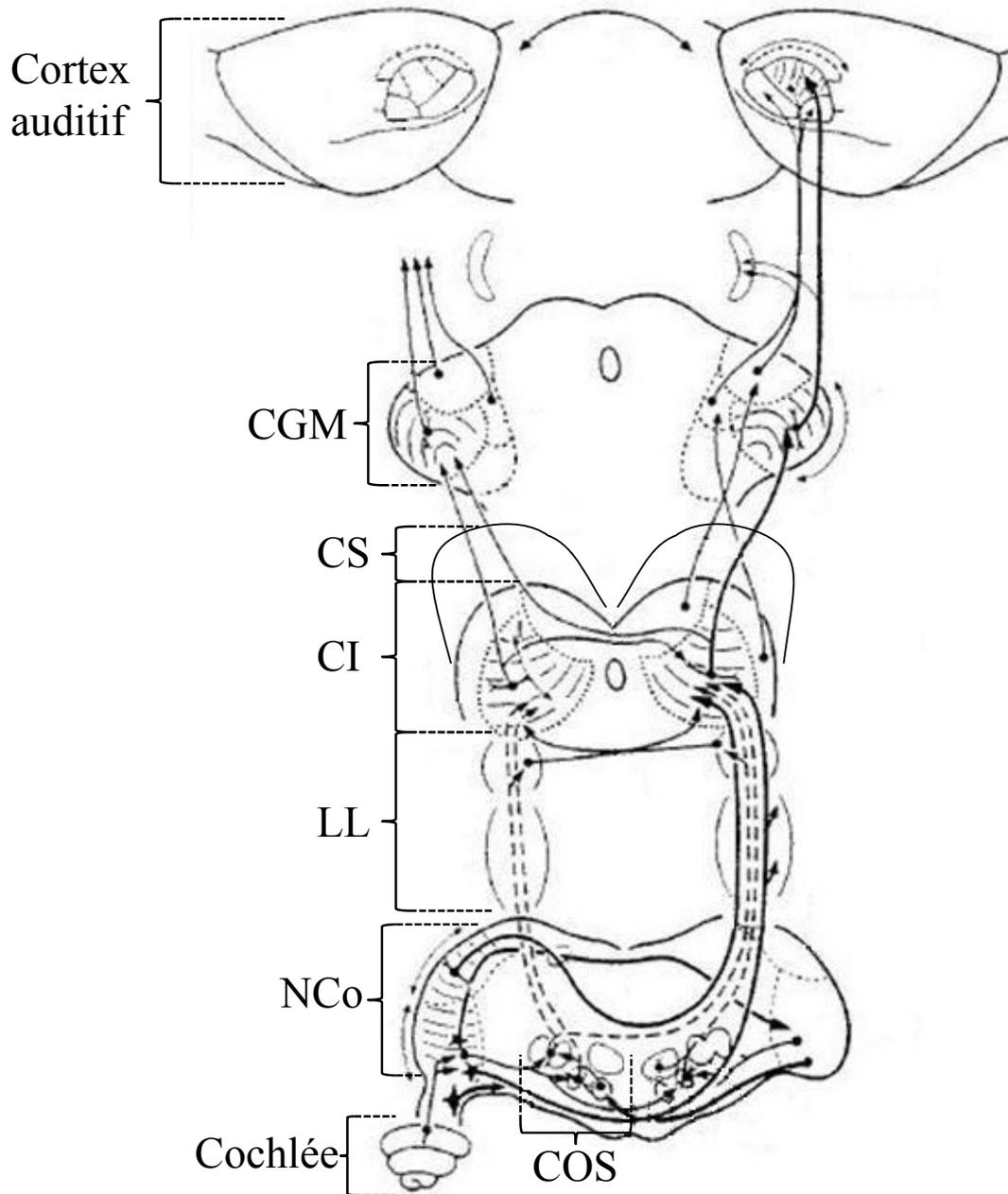


Figure 1: Principales structures de la voie auditive ascendante du rat. COS: complexe olivaire supérieur; NCo: noyau cochléaire; LL: lemnisque latéral; CI: collicule inférieur; CS: collicule supérieur; CGM: corps géniculé médian. (Modifié de Malmierca, 2003).

un signal bioélectrique (Puel, 1995). La base de ces cellules transmet l'information au système nerveux central (Squire, 2008).

Les noyaux cochléaires

Les axones du nerf auditif se terminent dans le complexe du noyau cochléaire qui comprend le noyau cochléaire dorsal, le noyau cochléaire antéro-ventral et le noyau cochléaire postéro-ventral. Ces deux derniers noyaux constituent le noyau cochléaire ventral (Buser & Imbert, 1987; Malmierca, 2003). Les neurones de ce complexe sont sensibles aux paramètres temporels du signal auditif, participant ainsi à la localisation de la source sonore (Malmierca, 2003; Young et al., 1992). Les neurones du noyau cochléaire dorsal semblent aussi impliqués dans l'attention (Malmierca, 2003; Masterton & Granger, 1988). De plus, au niveau des noyaux cochléaires, il existe une distribution tonotopique tel que les hautes fréquences sont représentées au niveau du noyau cochléaire dorsal alors que les basses fréquences sont représentées au niveau du noyau cochléaire ventral (Buser & Imbert, 1987; Malmierca, 2003).

Le complexe olivaire supérieur

Le complexe olivaire supérieur est composé de plusieurs noyaux. Celui-ci inclut l'olive principale latérale, l'olive accessoire médiane, le corps trapézoïde incluant le noyau médian et latéral, le noyau préolivaire médian et ventral (Buser & Imbert, 1987), ainsi que le noyau paraolivaire (Malmierca, 2003; Osen et al., 1984).

Chez le chien (Goldberg & Brown, 1968; Goldberg & Brown, 1969), le chat (Masterton et al., 1967a; Masterton et al., 1967b; Watanabe et al., 1968) ainsi que chez le rat kangourou (Moushegian et al., 1975), il existe une organisation tonotopique au niveau de l'olive supérieure latérale et médiane ainsi qu'au niveau du corps trapézoïde. De plus,

l'ensemble des expériences au niveau de ces noyaux indique la présence de neurones binauraux. Ceux-ci sont soit excités par les deux cochlées ou encore excités par l'une et inhibés par l'autre, généralement la cochlée controlatérale (Buser & Imbert, 1987). Chez le chat, les basses fréquences sont analysées au niveau des neurones de l'olive supérieure médiane tandis que les hautes fréquences sont traitées par les neurones de l'olive supérieure latérale. Les neurones de ces deux noyaux seraient essentiels à l'écoute directionnelle (Malmierca, 2003; van Adel & Kelly, 1998). De plus, les neurones de l'olive supérieure latérale sont excités par les sons ipsilatéraux et inhibé par les sons controlatéraux et sont sensibles à la différence d'intensité interaurale (Malmierca, 2003). La fonction principale des neurones de l'olive supérieure médiane serait possiblement la suppression des réverbérations et des échos de l'arrière-plan sonore (Grothe & Neuweiler, 2000; Malmierca, 2003).

Les neurones du corps trapézoïde projettent tonotopiquement leurs axones aux neurones des différentes parties du complexe olivaire supérieur ipsilatéral ainsi qu'aux neurones du noyau ventral du lemnisque latéral (Malmierca, 2003; Sommer et al., 1993; Thompson & Schofield, 2000).

Finalement, les neurones du noyau paraolivaire permettraient d'encoder les caractéristiques temporelles des sons complexes (Kulesza et al., 2003; Malmierca, 2003).

Le lemnisque latéral

Les noyaux dorsal, intermédiaire et ventral forment le noyau du lemnisque latéral. Les neurones du noyau dorsal sont binauraux (Bajo et al., 1998; Kelly et al., 1998; Malmierca, 2003) tandis que les neurones des noyaux ventral et intermédiaire reçoivent seulement un input de la cochlée controlatérale (Buser & Imbert, 1987). Selon Malmierca (2003), les neurones du noyau ventral interviendraient lors de l'encodage des

caractéristiques temporelles du signal auditif et participeraient à la perception des vocalisations. Quant aux neurones du noyau dorsal, ceux-ci jouent un rôle essentiel lors du traitement des signaux binauraux permettant la localisation des sources auditives (Kelly et al., 1998; Malmierca, 2003).

Le collicule inférieur

Le collicule inférieur, relais obligatoire de la voie auditive ascendante, est subdivisé en trois noyaux: central, dorsal et externe (Malmierca, 2003). Il possède une organisation hodologique comprenant trois types d'afférences formant la voie ascendante du lemnisque latéral, les voies auditives corticofuges et les voies venant du collicule inférieur controlatéral (Buser & Imbert, 1987). En fait, il reçoit des informations provenant des centres auditifs inférieurs et supérieurs ainsi que des structures non-auditives (Malmierca, 2003).

Le noyau central est formé de plusieurs couches de neurones (Faye-Lund & Osen, 1985; Malmierca, 2003) et il est organisé dorso-ventralement de telle sorte que les basses fréquences sont analysées par les neurones des couches dorsales et les hautes fréquences par les neurones des couches ventrales (Buser & Imbert, 1987). De plus, les neurones du noyau central répondent à la stimulation binaurale (Buser & Imbert, 1987). Il en est de même des neurones du noyau externe qui sont sensibles à la stimulation binaurale et certains répondent à la stimulation somesthésique de l'hémicorps controlatéral (Aitkin et al., 1978; Buser & Imbert, 1987; Malmierca, 2003).

Le corps géniculé médian

Le corps géniculé médian est le principal relais auditif du thalamus avant que le signal auditif parvienne aux cortex auditifs (Malmierca, 2003). Il est formé de trois

subdivisions: ventrale, dorsale et médiane (LeDoux et al., 1985; Malmierca, 2003; Winer et al., 1999a; Winer et al., 1999b). La tonotopie est telle que les basses fréquences sont représentées dorsalement et les hautes fréquences ventralement (Bordi & LeDoux, 1994; Malmierca, 2003). De plus, alors que les neurones de la partie ventrale sont purement auditifs, les neurones de la subdivision médiane semblent engagés dans l'intégration multisensorielle et dans les composantes émotionnelles de l'apprentissage auditif (Malmierca, 2003).

Les cortex auditifs

Ceux-ci sont le site d'aboutissement des fibres de la voie auditive ascendante (Malmierca, 2003). On y retrouve une aire primaire (Te1) et de deux aires (Te2 et Te3) secondaires (Doron et al., 2002; Malmierca, 2003). Cependant, selon Shi et Cassell (1997) l'aire Te2 ne ferait pas partie du système auditif, mais serait une aire visuelle. Les neurones des aires homotopiques et hétérotopiques des cortex auditifs gauche et droit sont interconnectés via les fibres du corps calleux (Malmierca, 2003). Au niveau du cortex auditif Te1 les neurones sont distribués tonotopiquement de sorte que les neurones sensibles aux hautes fréquences sont situés rostralement et ceux sensibles aux basses fréquences sont situés caudalement (Doron et al., 2002; Malmierca, 2003). Chez le rat, environ 80% des neurones de cette aire sont dédiés à l'analyse des fréquences > 8 kHz (Kelly & Sally, 1988; Malmierca, 2003).

Tel que mentionné précédemment, les neurones binauraux sont présents tout le long de la voie ascendante dans différentes proportions; Brugge et al. (1970) ont découvert que la majorité des neurones sont binauraux dans le noyau dorsal du lemnisque latéral du chat; 65% sont binauraux au niveau de l'olive accessoire médiane et 25% au niveau du noyau préolivaire médian (Goldberg & Brown, 1968); 70% des neurones répondant au bruit au

niveau du noyau externe du collicule inférieur du chat sont binauraux (Aitkin et al., 1978). Cependant, au niveau des aires auditives l'ensemble des neurones montre des interactions binaurales; 78% au niveau de l'aire primaire et 88% au niveau du champ dorso-caudal du cochon d'Inde (Rutkowski et al., 2000). Il en est de même pour 95 % des neurones du cortex auditif du rat (Kelly & Sally, 1988).

Ces neurones binauraux sont sensibles soit à la différence interaurale d'intensité (DII) et à la différence interaurale de temps (DIT). La DII permet de localiser les stimuli auditifs de hautes fréquences tandis que la DIT permet de localiser ceux de basses fréquences en écoute diotique ou dichotique (King, 1999). La différence de temps entre le moment d'arriver du signal acoustique à chacune des deux oreilles fait en sorte que le signal auditif arrive plus rapidement à l'oreille la plus près et plus tardivement à celle la plus éloignée. Ceci crée une différence de phase entre les deux oreilles. Ce déphasage permet de localiser les sons de basses fréquences (King, 1999).

Les sons de hautes fréquences, ayant une longueur d'onde plus étroite que la tête de l'animal, ne peuvent être localisés que par la DII. Aussi, la tête diffracte les sons de hautes fréquences générant un effet d'ombrage et créant ainsi une différence de pression entre les deux oreilles. Plus la tête est grande par rapport aux longueurs d'ondes, plus cet effet est important. La DII est donc très efficace pour les sons de hautes fréquences (Arthur, 2004).

Différentes études ont permis la classification des neurones sensibles à la DII (Aitkin et al., 1975; Goldberg & Brown, 1969). Celles-ci utilisent un code de trois lettres permettant de caractériser les différentes interactions binaurales. La première et la seconde lettre indiquent respectivement le type de réponse lors de la stimulation monaurale de l'oreille controlatérale et ipsilatérale. Ainsi, un neurone auditif présentant une réponse excitatrice lors de la stimulation de l'oreille controlatérale et ne répondant pas à la

stimulation de l'oreille ipsilatérale est classé EO. La troisième lettre indique le type d'interaction binaurale observé lors de la stimulation binaurale; cette interaction peut être facilitatrice (F); inhibitrice (I); nulle (O) ou mixte (à la fois facilitatrice et inhibitrice dépendamment de l'intensité sonore). Selon Kelly et Sally (1988), 35% des neurones excitateurs des cortex auditifs primaires et secondaires du rat montrent des interactions facilitatrices (EE/F), 42% des neurones présentent des interactions inhibitrices (EO/I), 19% des neurones présentent des interactions mixtes alors que seulement 4% des neurones ne montrent aucune interaction (nulle).

Développement des connexions auditives ascendantes chez le rat

Tel que mentionné précédemment, le noyau cochléaire est la source des afférences des noyaux auditifs du tronc cérébral. Chez le rat, l'ontogenèse des projections issues du noyau cochléaire s'opère en trois phases: 1) au cours des jours embryonnaires 15 à 17 (E15-E17), il est possible d'observer une phase de croissance axonale; 2) puis survient la phase de bourgeonnement collatéral qui est présente de E18 au cinquième jour postnatal (P5); la dernière phase s'étend de P5 à P14, celle-ci correspond à la période de maturation des structures terminales spécialisées (Kandler & Friauf, 1993). Chez le rat, une réponse physiologique auditive survient dès P12 au niveau de la cochlée (Uziel et al., 1981) et elle est présente un jour plus tard (P13) au niveau du cortex auditif (Zhang et al., 2001).

Période de croissance axonale

La majorité des neurones auditifs du noyau cochléaire naissent deux jours (E13-E15) avant la période de croissance axonale. Ainsi, dès E15 les axones auditifs, provenant du noyau cochléaire, commencent à parcourir le tronc cérébral et certains de ces axones atteignent le complexe olivaire supérieur controlatéral le jour suivant (E16) alors que ce n'est qu'à E17 que l'on observe le passage des axones auditifs dans le complexe olivaire

ipsilatéral. Au même moment, certains axones se dirigent vers le lemnisque latéral et quelques-uns atteignent le collicule inférieur controlatéral (Kandler & Friauf, 1993).

Période de bourgeonnement collatéral

Les premières collatérales des axones du noyau cochléaire commencent à se former à E18 mais elles n'apparaissent qu'au niveau du complexe olivaire supérieur ipsilatéral et du collicule inférieur controlatéral. De plus à E18, les axones provenant du noyau cochléaire sont plus matures dans le collicule inférieur que ceux provenant du complexe olivaire supérieur. C'est à E19 que le nombre de branches collatérales des neurones du noyau cochléaire s'accroît drastiquement permettant dès lors d'identifier les différents noyaux du complexe olivaire supérieur (Kandler & Friauf, 1993).

Deux jours (E20) avant la naissance, le pattern de base des projections dans les complexes olivaires supérieurs est similaire à celui du rat adulte. À ce moment, presque toutes les projections axonales établissent un pattern d'innervation adulte sans projection aberrante au niveau des noyaux auditifs. Lors de la naissance, certaines collatérales des neurones du noyau cochléaire apparaissent au niveau du noyau dorsal du lemnisque latéral et les premiers axones atteignent le noyau cochléaire dorsal controlatéral (Kandler & Friauf, 1993). Ce n'est qu'à P3 que les axones du noyau cochléaire atteignent le noyau cochléaire antéro-ventral ainsi que le noyau cochléaire postéro-ventral. Quelques jours plus tard les projections du noyau cochléaire parvenant aux différents noyaux de la voie auditive ascendante sont formées. Ainsi à P5, le pattern de base des connexions du noyau cochléaire est similaire à celui du rat adulte (Kandler & Friauf, 1993).

Période de maturation des structures spécialisées

Plusieurs changements surviennent au niveau du pattern d'innervation des cellules ciliées entre P6 et P12. Le nombre d'efférences au niveau des cellules ciliées internes diminue et la première jonction efférente se forme sur les cellules ciliées externes. De plus, un pattern d'innervation temporaire se forme sous les cellules ciliées externes avec présence de synapses axo-dendritiques entre les terminaisons efférentes et les axones afférents (Lenoir et al., 1980).

Selon Kandler et Friauf (1993), les précurseurs des calices d'Held peuvent être observés à partir de P3; tandis qu'à P5, plusieurs formes de calices d'Held sont présentes. Le calyx d'Held est une structure spécialisée du corps trapézoïde médian. Il permet aux principaux neurones de ce noyau d'exercer une inhibition synchronisée et soutenue sur plusieurs noyaux auditifs. Chez les rongeurs, la transformation des calices d'Held est terminée au moment de l'apparition (P12) de l'audition (Borst & Soria van Hoeve, 2012) et ils ont une forme similaire à ceux de l'adulte à P14 (Kandler & Friauf, 1993).

Le collicule supérieur

Le CS n'est pas à proprement parler une structure nerveuse du système auditif. En fait, c'est un noyau d'intégration sensorimoteur dont le rôle principal est de déclencher et de contrôler les réactions d'orientation vers les cibles visuelles, auditives et somesthésiques (tel le vent soufflant sur le visage, la tête et les pavillons de l'animal). Ainsi, chez bon nombre d'animaux, la détection de la direction d'une source sonore est possible grâce aux mouvements de la tête et des pavillons (Middlebrooks & Knudsen, 1987). En effet, il semble que le CS participe à cette activité motrice (Stein & Clamann, 1981) grâce à des

efférences du CS projetant sur les motoneurons du noyau facial contrôlant les mouvements des pavillons des oreilles (Isokawa-Akesson & Komisaruk, 1987).

Le CS se subdivise en six couches de neurones (Kanaseki & Sprague, 1974). Fonctionnellement et histologiquement on distingue les couches superficielles, intermédiaires et profondes (figure 2). Les neurones des couches superficielles (stratum griseum superficiale et stratum opticum) sont sensibles exclusivement aux stimuli visuels (Gandhi & Katnani, 2011). Chez le rat, celles-ci reçoivent des inputs sensoriels provenant majoritairement de la rétine controlatérale et de nombreuses afférences des cortex visuels (aire 17 et 18a) qui projettent afin de maintenir l'organisation rétinotopique au niveau du CS (May, 2006). La position des objets visuels est donc encodée selon une carte rétinotopique antéro-postérieure de l'hémichamp visuel controlatéral (Isa & Hall, 2009). En effet, l'axe temporo-nasal et dorsoventral de la rétine correspondent respectivement à l'axe antéro-postérieur et latéro-médian du CS (Triplett, 2014). Les neurones des couches intermédiaires (stratum griseum intermedium et stratum album intermedium) et ceux des couches profondes (stratum griseum profundum, stratum album profundum) reçoivent des inputs des modalités somesthésiques et auditives (Gandhi & Katnani, 2011; May, 2006; Middlebrooks & Knudsen, 1984; Stein & Meredith, 1993). En effet, la partie caudale de ces couches reçoit des afférences somesthésiques (cutanées, musculaires, articulaires, douleurs) provenant des noyaux cunéiforme et gracile controlatéraux ainsi qu'une petite partie ipsilatérale (May, 2006). La partie rostrale de ces couches reçoit aussi des afférences somesthésiques, mais provenant des noyaux spinal et trigéminaux controlatéraux (May, 2006). Aussi, chez le rat, l'aire centrale de ces couches reçoit des inputs auditifs provenant bilatéralement du noyau dorsal du lemnisque latéral, ipsilatéralement du noyau externe du collicule inférieur et ipsilatéralement des connexions descendantes de la partie dorsale du

cortex auditif (Druga & Syka, 1984; May, 2006). De plus, les neurones des couches intermédiaires et profondes envoient des afférences aux neurones moteurs du tronc cérébral et vers les neurones de la moelle épinière responsables du contrôle de la direction des mouvements controlatéraux des yeux, de la tête ainsi que du pavillon auriculaire controlatéral (Gandhi & Katnani, 2011; Isa & Hall, 2009; Populin et al., 2004; Stein & Meredith, 1993).

Les couches intermédiaires et profondes du CS qui reçoivent des inputs somesthésiques forment une représentation somatotopique controlatérale de l'animal (McHaffie et al., 1989). En effet, la patte avant droite est cartographiée dans la partie rostro-latérale du CS gauche tandis que la queue est représentée dans la partie caudo-médiane du CS (May, 2006; McHaffie et al., 1989). Les neurones auditifs des couches intermédiaires et profondes du CS sont aussi organisés topographiquement dans le plan antéro-postérieur et forment une carte directionnelle de l'hémi-espace auditif controlatéral (Gaese & Johnen, 2000). Cette représentation de l'espace auditif est alignée avec la carte de l'espace visuel présente dans les couches superficielles du CS (May, 2006; Middlebrooks & Knudsen, 1984). En effet, la région rostrale du CS gauche est plus sensible à une stimulation sonore produite en face et à droite de l'animal tandis que la région caudale du même CS est plus sensible à une stimulation auditive produite derrière et à la droite de l'animal. La plupart des afférences visuelles des neurones des couches profondes proviennent des aires visuelles extrastriées; alors que ces neurones reçoivent peu ou pas d'afférences rétiniennes directes (Stein & Meredith, 1993). De plus, les neurones visuels des couches superficielles projettent sur les neurones des couches intermédiaires et profondes (May, 2006). Un nombre important de neurones visuels du CS participent à la

genèse des mouvements oculaires saccadiques et de poursuite visuelle de cibles lumineuses mobiles (Wurtz & Albano, 1980).

Les afférences auditives ascendantes des neurones du CS proviennent du collicule inférieur, plus spécifiquement du collicule inférieur externe, du noyau périolivaire de l'olive supérieure, du corps trapézoïde (Stein & Meredith, 1993) ainsi que du noyau dorsal du lemnie latéral ipsilatéral (Druga & Syka, 1984). Les afférences descendantes des neurones auditifs des couches intermédiaires et profondes proviennent des neurones des aires auditives ipsilatérales (Druga & Syka, 1984).

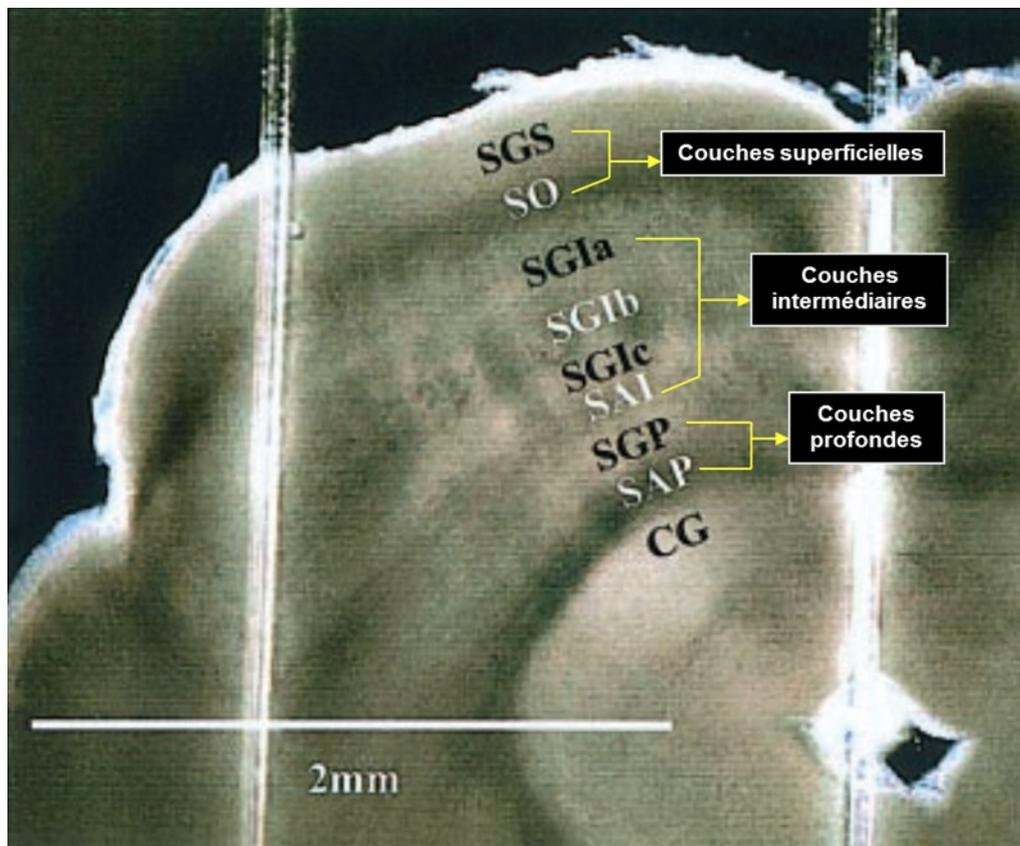


Figure 2: Coupe coronale du collicule supérieur du rat montrant les différentes couches superficielles, intermédiaires et profondes. SGS: stratum griseum superficiale; SO: stratum opticum; SGI: stratum griseum intermedium; SAI: stratum album intermedium; SGP: stratum griseum profundum; SAP: stratum album profundum; CG: substance grise centrale (Modifié de Helms et al., 2004).

Il est possible d'observer essentiellement deux patrons de réponses neuronales au niveau du CS lors de la présentation diotique en champ libre d'un stimulus auditif d'intensité supraliminale. La réponse phasique (figure 3 A) est une réponse excitatrice brusque, de courte durée. Elle est présente au début de la stimulation et cesse même si le stimulus auditif est toujours présent. À l'opposé, la réponse tonique (figure 3 B) est caractérisée par une excitation brusque lors de la présentation du stimulus suivie d'une baisse du taux de réponse. Cependant, cette baisse est nettement plus élevée que l'activité spontanée (voir réponse à la suite de la stimulation) pendant toute la durée de la stimulation (Gaese & Johnen, 2000; Syka et al., 2000; Xia et al., 2000). Ces deux types de réponses sont présents peu de temps après la naissance (tonique: P17; phasique: P18).

Lors de la stimulation des neurones auditifs du CS du rat, Gaese et Johnen (2000) observent que 90% des neurones répondent seulement lors de l'apparition de la stimulation sonore (réponse ON) et moins de 10% des neurones répondent à l'apparition ainsi qu'à l'arrêt de la stimulation (réponse ON/OFF). De plus, ils notent que 21% des neurones auditifs du CS répondent aussi à la stimulation visuelle.

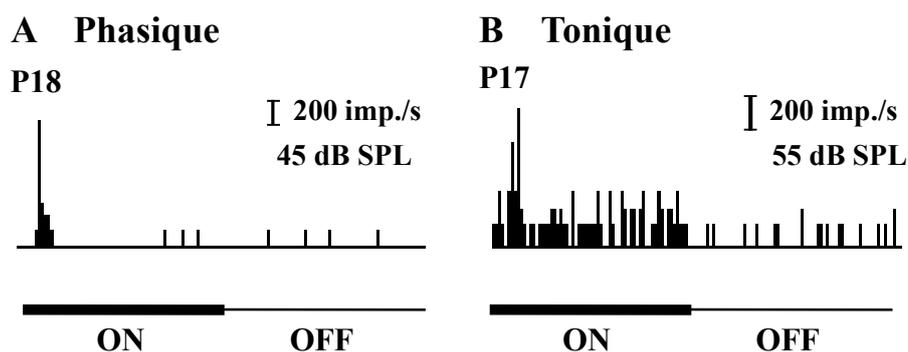


Figure 3: Réponses de deux neurones auditifs du collicule supérieur lors de la présentation en champ libre d'un bruit gaussien dans l'hémichamp controlatéral (durée de la stimulation: 200 ms, durée d'enregistrement: 400 ms). A: réponse phasique, B: réponse tonique.

Développement du collicule supérieur

Tel que mentionné précédemment les neurones du CS répondent à plusieurs modalités sensorielles. Il va donc de soi que le développement de celui-ci est dépendant de l'activation adéquate des différentes voies sensorielles (visuelle, auditive et somesthésique). Les résultats de King et al. (1988) chez le furet montrent que l'expérience auditive précoce est essentielle à la maturation des champs récepteurs auditifs du CS ainsi qu'à la mise en place de la représentation topographique de l'hémi-espace auditif controlatéral, compensant les effets de la privation auditive chez l'animal nouveau-né. Cette même étude montre que les inputs visuels parvenant au CS sont essentiels à la mise en place des cartes de l'espace visuel et auditif au cours du développement postnatal. En effet, le déplacement de la carte spatiale visuelle lors d'un strabisme occasionne un déplacement correspondant de la carte spatiale auditive; alors qu'une perturbation visuelle majeure (rotation de l'œil), qui excède la capacité de maintenir l'alignement des cartes visuelles et auditives, provoque une désorganisation complète de la carte spatiale auditive du CS (King et al., 1988).

La grande plasticité des neurones du CS est typique de la période critique postnatale et est absente chez l'organisme adulte (Berardi et al., 2000). Cette plasticité postnatale dépend de l'expérience. Selon Berardi et al. (2000) la durée de la période critique est directement en lien avec la durée de vie de l'organisme ainsi qu'avec le niveau de complexité de son cerveau. Berardi et al. (2000) soulignent aussi que la plasticité sensorielle intermodale ne peut survenir lors d'une privation totale de la modalité sensorielle chez l'organisme adulte.

Les caractéristiques fonctionnelles des champs récepteurs des neurones unimodaux du CS sont immatures à la naissance. En effet, l'organisation neuronale représentant

l'espace auditif dans les couches profondes du CS n'est pas innée, mais n'émerge qu'à partir de P27 (Vachon-Preseu et al., 2009). De plus, cette même recherche montre que l'organisation des champs récepteurs du CS doit être complète avant que puisse se former une carte stable de l'espace auditif. De même, le développement de la sensibilité aux DIT et aux DII, permettant de localiser les sons présentés dans l'hémi-champ auditif controlatéral, suit les changements morphologiques de la boîte crânienne (Knudsen et al., 1987; Moore & Irvine, 1979; Mrcic-Flogel et al., 2003). Il en va de même de l'organisation neuronale représentant l'espace auditif dans les couches intermédiaires et profondes du CS qui n'est pas innée; bien au contraire cette organisation dépend de l'expérience visuelle et suit le développement postnatal des pavillons des oreilles ainsi que celui du crâne de l'animal (Campbell et al., 2008; King, 1993; Schnupp et al., 1998; Vachon-Preseu et al., 2009; Withington-Wray et al., 1990).

Neurones auditifs sensibles à la durée de la stimulation

Les résultats de Potter (1965) montrent qu'environ 10% des neurones des tores semi-circulaires du ouaouaron (*Rana catesbeiana*), lorsque stimulés avec des sons purs, ont un taux de réponse plus élevé s'ils sont stimulés avec des sons d'une durée spécifique. Ces neurones répondent nettement moins lorsque la durée du stimulus auditif est plus courte ou plus longue. En fait, ces neurones montrent une sélectivité à la durée de la stimulation de type passe-bande. Les résultats de Straughan (1975) et de Narins & Capranica (1980) chez la grenouille (*Hyla cadaverina* et *Eleutherodactylus coqui*, respectivement) confirment la présence de neurones sélectifs à des durées spécifiques ainsi que la présence de neurones sensibles certaines durées au niveau des tores semi-circulaires. Selon Narins & Capranica (1980) et Gooler & Feng (1992) ces neurones permettent de distinguer les deux vocalisations «Co» (durée: 100 ms; neurone de type passe-bande) et

«Qui» (durée: > 100 ms; neurone de type passe-haut) qu'émet le mâle lors de l'appel à l'accouplement.

Pinheiro et al. (1991) ont identifié, au niveau du collicule inférieur de la chauve-souris brune (*Eptesicus fuscus*), trois types de neurones auditifs sensibles à la durée (NASD) de la stimulation: les neurones passe-bas répondent à des sons purs de courtes durées (< 2 ms), alors que les neurones passe-haut répondent de façon optimale à des sons purs de longues durées (> 10ms); un troisième type de neurones répond optimalement à des sons d'une durée restreinte: ce sont les neurones passe-bande. Leurs résultats, chez la chauve-souris brune, montrent que 27% des neurones sont de type passe-bas, 18% des neurones sont de type passe-haut et que 33% des neurones sont de type passe-bande alors que 22% des neurones sont insensibles à la durée de la stimulation auditive. Les résultats de Casseday et al. (1994), Fuzessery (1994), Ehrlich et al. (1997), Casseday et al. (2000) et Mora & Kossl (2004) confirment la présence de NASD au niveau du collicule inférieur chez plusieurs espèces de chauves-souris. La présence de NASD permettrait à la chauve-souris brune de poursuivre une proie étant donné que la durée des signaux d'écholocation varie au cours de la poursuite de la proie (Casseday et al., 1994; Ehrlich et al., 1997). Ainsi, les signaux sonores de longues durées (20 ms) surviennent durant la phase «recherche» alors que ceux de courtes durées (< 2 ms) sont présents lors de la phase «approche» (Casseday et al., 1994).

Chez la chauve-souris, l'étendue de la durée des stimuli auditifs auxquels les neurones sont sensibles semble être en lien avec la durée des vocalisations spécifiques à l'espèce. En effet, la durée des stimuli auditifs est très courte lors de l'écholocation chez la chauve-souris blonde (*Antrozous pallidus*); ce qui se traduit par la présence d'une proportion élevée (36%) de neurones passe-bas et une proportion moindre (16%) de

neurones passe-haut au niveau du collicule inférieur (Fuzessery & Hall, 1999). La même proportion est trouvée au niveau du cortex auditif de la petite chauve-souris brune (*Myotis lucifugus*); 36% des neurones sont de type passe-bas et 18% sont de type passe-haut (Galazyuk & Feng, 1997). Par contre, chez le rat (Kaltwasser, 1990) et la souris (Liu et al., 2003) les vocalisations sont plus longues ce qui peut être mis en relation avec une proportion plus élevée de neurones passe-haut (rat: 41%; souris: 38%) et une proportion drastiquement plus faible de neurones passe-bas (rat: 1%; souris: 5%) au niveau du collicule inférieur (Brand et al., 2000; Perez-Gonzalez et al., 2006).

Chez le rat les neurones sélectifs à la durée du stimulus auditif permettraient d'identifier l'émetteur (Kaltwasser, 1990). En effet, la durée de la vocalisation de l'émetteur peut être utilisée, possiblement par les NASD du récepteur, afin de reconnaître ses semblables et sa progéniture (Brudzynski et al., 1999). Il est à noter que les vocalisations ultrasoniques du rat incluent des appels de longues durées (> 300 ms) émis lors de situations menaçantes ainsi que des appels de courtes durées (< 300 ms) lorsque le rat est dans un environnement agréable, voire réconfortant (Knutson et al., 2002).

Des NASD ont aussi été enregistrés au niveau du thalamus auditif du cochon d'Inde (He, 2002) ainsi qu'au niveau du cortex auditif du chat (He et al., 1997), de la chauve-souris (Galazyuk & Feng, 1997; Razak & Fuzessery, 2006) et de la souris (Carrasco et al., 2013). Les proportions des différents types de NASD observés au niveau du cortex auditif de la souris (Carrasco et al., 2013) sont similaires à celles retrouvées au niveau du collicule inférieur (Brand et al., 2000). La grande majorité (88%) des neurones enregistrés au niveau du cortex auditif A1 et AAF du chat est sensible à la durée du stimulus auditif; ainsi 52%

sont de type passe-haut, 27% de type passe-bas, mais seulement 9% de type passe-bande (He et al., 1997).

Types de réponse des neurones auditifs sensibles à la durée

Les NASD du collicule inférieur des chauves-souris, ayant un profil de réponse à la durée de stimulation de type passe-bas et passe-bande, présentent une réponse phasique à la stimulation auditive ainsi qu'à son arrêt (réponse ON/OFF) (Casseday et al., 1994; Casseday et al., 2000; Ehrlich et al., 1997; Faure et al., 2003; Fuzessery & Hall, 1999; Sayegh et al., 2011). Chez plusieurs espèces, les neurones de type passe-haut au niveau du collicule inférieur présentent généralement une réponse tonique durant la stimulation auditive (réponse ON) (souris: Brand et al., 2000; chinchilla: Chen, 1998; chauve-souris: Faure et al., 2003). Par ailleurs, Perez-Gonzalez et al. (2006) observent, parmi les neurones enregistrés (155 neurones) au niveau du collicule inférieur du rat, qu'un faible pourcentage (4.5%) présentent une réponse OFF et ceux-ci sont tous sensibles à la durée de la stimulation auditive. La même observation est confirmée au niveau du collicule inférieur de la souris (Brand et al., 2000) et du chinchilla (Chen, 1998). De plus, Fremouw et al. (2005) observent que les neurones ayant une réponse OFF représentent 80% des NASD au niveau du collicule inférieur de la chauve-souris.

Les résultats de Carrasco et al. (2013) chez la souris montrent la présence de NASD dans le cortex auditif du jeune souriceau (P15 à P30). Ils observent la présence de neurones insensibles (39%) ainsi que de neurones montrant un profil de type passe-haut (39%) et une faible proportion de neurones de type passe-bande (12%) et passe-bas (10%). Leurs résultats indiquent que tous les types de NASD sont présents dans le cortex auditif de la souris dans le groupe P15-P20, soit peu de temps après le début de l'audition (P12) (Sonntag et al., 2009). Il est important de souligner qu'aucun neurone présentant

exclusivement une réponse OFF n'est sensible à la durée de la stimulation au niveau du cortex auditif de la souris (Carrasco et al., 2013).

Mécanismes des neurones auditifs sensibles à la durée

Deux hypothèses permettent d'expliquer la sensibilité à la durée de la stimulation des neurones auditifs (Aubie et al., 2012; Sayegh et al., 2011). Cependant, celles-ci ne s'appliquent qu'aux NASD de type passe-bas et passe-bande. La sensibilité à la durée de la stimulation auditive suppose la présence d'interactions temporelles entre les inputs excitateurs et inhibiteurs d'un neurone. Lorsque l'inhibition agissant sur les NASD est diminuée ou bloquée, la sélectivité à la durée de la stimulation du neurone est grandement réduite et parfois abolie (Aubie et al., 2012; Casseday et al., 1994; Casseday et al., 2000; Fuzessery & Hall, 1999; Sayegh et al., 2011).

La première hypothèse implique la présence d'un mécanisme de détection de coïncidence. Selon Aubie et al. (2012) ce mécanisme suppose que les NASD ont au moins trois inputs: deux inputs excitateurs agissant durant et après la stimulation et un input inhibiteur tonique évoqué qui intervient pendant la stimulation auditive, celui-ci persistant tout au long et même après la stimulation. En présence de l'inhibition tonique, l'excitation évoquée durant ou après la stimulation ne produit aucune activité neuronale au niveau des NASD. Par contre, lorsque les deux excitations coïncident temporellement, la somme de celles-ci surpasse l'effet inhibiteur et une activité neuronale est présente au niveau du NASD. Étant donné que le temps de latence de l'excitation évoquée après la stimulation varie avec la durée du stimulus, la réponse d'un NASD doit être sélective à des durées spécifiques. Ainsi, une réponse de type passe-bande correspond à une fenêtre de coïncidence temporelle symétrique tandis qu'une coïncidence maximale pour les durées de

présentation du stimulus les plus courtes correspond à une réponse de type passe-bas (Aubie et al., 2009).

La seconde hypothèse repose sur un mécanisme de détection d'anti-coïncidence. Fuzessery et Hall (2009) ont remarqué que plusieurs NASD de type passe-bas du collicule inférieur de la chauve-souris répondent seulement durant la stimulation et jamais lors de la cessation de la stimulation, suggérant ainsi que ces neurones ne possèdent pas d'input excitateur agissant après la stimulation. Fuzessery et Hall (2009) suggèrent donc un mécanisme reposant uniquement sur une excitation et une inhibition. Ainsi, lorsque l'input excitateur durant la stimulation ne coïncide pas temporellement avec l'input inhibiteur le NASD génère des potentiels d'action. Lorsque la durée de stimulation est longue, l'inhibition tonique chevauche la période d'excitation ainsi la période de genèse des potentiels d'action du NASD s'éteint.

Selon Aubie et al. (2012), les NASD de type passe-haut répondent tout simplement lorsque la durée du stimulus auditif dépasse celle de sa durée minimum.

HYPOTHÈSES

Les substrats neuronaux du traitement de la durée à la stimulation auditive sont présents au niveau du collicule inférieur (Brand et al., 2000; Casseday et al., 2000; Ehrlich et al., 1997; Fremouw et al., 2005; Perez-Gonzalez et al., 2006), du corps géniculé médian (He, 2002) ainsi qu'au niveau des aires auditives (Carrasco et al., 2013; Galazyuk & Feng, 1997; He et al., 1997; Razak & Fuzessery, 2006). En fait les NASD ne sont présents qu'au niveau des centres supérieurs du système auditif ascendant.

Cependant, qu'en est-il au niveau des centres d'intégration des informations sensorielles visuelle, somesthésique et auditive tel que le CS ? Le CS reçoit des connexions ascendantes et descendantes provenant de plusieurs noyaux auditifs, tel le collicule inférieur, le lemnisque latéral, ainsi que des aires auditives. Les neurones du CS reçoivent aussi des inputs visuels provenant directement des héli-rétines, du noyau géniculé latéral ainsi que des différentes aires visuelles primaires et associatives. Ils reçoivent aussi des inputs somesthésiques provenant des noyaux cunéiforme, gracile, spinal et trigéminale (Cadusseau & Roger, 1985; Druga & Syka, 1984; May, 2006; Stein & Meredith, 1993).

La morphologie ainsi que le parcours des axones semblent mature dès P5 au niveau des efférences du noyau cochléaire du rat. Aussi, aucune modification de la croissance des axones provenant du noyau cochléaire ne peut être trouvée après P11 (Kandler & Friauf, 1993). Ceci montre une certaine stabilité anatomique au niveau des efférences du noyau cochléaire très tôt lors du développement du rat. De plus, les résultats de Carrasco et al. (2013), au niveau du cortex auditif (A1 et AAF) de la souris, laissent supposer qu'il n'y a aucune différence significative de la distribution des types de NASD au cours de la période de développement. Par contre, la représentation topographique de l'héli-espace auditif controlatéral au niveau du CS semble se développer seulement après le début de l'audition

et la maturation fonctionnelle des inputs visuels parvenant aux couches superficielles du CS (Middlebrooks & Knudsen, 1984). En effet, les réponses auditives au niveau du CS n'apparaissent pas avant la première semaine après la naissance et les réponses visuelles dans les couches profondes ne sont pas présentes avant P21 (Wallace & Stein, 1997).

La présente étude clarifiera la présence possible de NASD (3 – 100 ms) au niveau du CS du rat adulte. Dans un second temps nous déterminerons les étapes du développement fonctionnel des NASD chez de jeunes ratons âgés de P15 à P30. Les résultats des études citées précédemment nous amène à émettre l'hypothèse que les NASD devraient être présents dès P15-P18 au niveau du CS du rat. De plus, la distribution des types de NASD devrait être différente entre les groupes P15-P18, P21-P24, P27-P30 et adulte au cours de la période de développement étudiée.

MÉTHODOLOGIE

Animaux

Les expériences sont effectuées sur des rats Sprague Dawley. Les rats sont séparés en quatre groupes d'âge; P15-P18 (n = 6), P21-P24 (n = 7), P27-P30 (n = 9) et > P90 (n = 8). Les rats du groupe P15-P18 sont toujours testés après le début de l'audition (P12), ce qui correspond à l'ouverture du canal auditif (Zhang et al., 2001). L'immaturation liée à la conduction entre l'oreille externe et intermédiaire est absente à P15 (Geal-Dor et al., 1993).

Toutes les expériences sont menées selon les directives proposées par le Conseil Canadien de la Protection des Animaux. Les protocoles expérimentaux sont approuvés par le Comité Institutionnel de la Protection des Animaux de l'Université de Montréal. Les pavillons des oreilles sont soigneusement vérifiés afin de s'assurer de l'absence d'obstruction des canaux auditifs de l'animal.

Anesthésie

Les rats adultes sont anesthésiés par injection intramusculaire (i.m.) d'une solution de chlorhydrate de kétamine (75 mg/kg; Ketaset, Ayerst, Guelph, Ontario, Canada) et de xylazine (5 mg/kg; Rompun, Bayer, Toronto, Ontario, Canada). Une solution de sulfate d'atropine (0,2 ml, Atro-sol; Ormond Veterinary Supply Ltd, Ancaster, Ontario, Canada) est aussi injectée i.m. afin de diminuer les sécrétions bronchiques. Puis, l'animal est maintenu sous anesthésie par inhalation en circuit ouvert d'un mélange gazeux de protoxyde d'azote et d'oxygène (N₂O: O₂, 70: 30) et d'isoflurane (~ 0,5 – 1,5 %; Bimeda-MTC Animal Health Inc., Cambridge, Ontario, Canada). Tout au long de l'expérimentation (durée: 10-14 heures), la stabilité de la fréquence cardiaque et l'absence de réflexes plantaires sont monitorées permettant ainsi de vérifier et de maintenir un niveau d'anesthésie adéquat. Une dose de rappel de Kétamine et de Xylazine (1/3 de la dose

initiale) peut être utilisée, si nécessaire, pour maintenir le niveau d'anesthésie. Les rats sont anesthésiés par inhalation, en circuit ouvert, d'oxygène et d'isoflurane (0,5 à 2,5%).

Un anesthésique local est injecté i.m. de façon routinière (lidocaïne: 2 %; Astra Pharma Inc., Mississauga, Ontario, Canada). Une solution de dexaméthasone de phosphate sodique (10 mg/kg; Vetoquinol, Lavaltrie, Québec, Canada) est administrée i.m. afin de minimiser l'inflammation et les oedèmes cérébraux.

Au cours de l'expérimentation, la température corporelle de l'animal est monitorée et maintenue à $37,5^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ au moyen d'un tapis chauffant hydraulique.

Chirurgie

Lors de la chirurgie, le crâne de l'animal est stabilisé dans un appareil stéréotaxique Horsley-Clarke. La peau est incisée sagitalement de la base du crâne jusqu'au rostre de l'animal et le muscle temporal droit est rétracté. Une tige métallique est fixée au crâne à l'aide de vis d'ancrage et d'acrylique dentaire en avant du point bregma. Ceci permet de maintenir la tête dans une position physiologique et de garder l'hémi-espace auditif controlatéral libre de toutes obstructions. Une trépanation de la boîte crânienne est réalisée au-dessus du CS (A-P: -3 à -11 mm, L: 0 à 4 mm; re: bregma) droit (Paxinos & Watson, 1998). La dure-mère est incisée. Afin d'éviter la déshydratation du cortex, celui-ci est recouvert d'une solution lubrifiante (Professional lube; Continental Plastic Corp., Delavan, Wisconsin, USA).

Un gel ophtalmique liquide (Tear-Gel, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc, Dorval, Québec, Canada) est appliqué sur les yeux du rat tout au long de l'expérience afin d'éviter l'assèchement cornéen.

Enregistrements électro-physiologiques

Les enregistrements sont effectués dans une chambre de Faraday (3,1 X 3,4 X 2,0 m) à double paroi insonorisée (> 0,6 kHz). Cette chambre est rendue partiellement anéchoïque (> 0,7 kHz) grâce à des panneaux de mousse acoustique (épaisseur: 8 cm) convolutive (Illbruck, Minneapolis, MN, USA).

Afin d'enregistrer l'activité unitaire extracellulaire des neurones du CS, une micropipette de verre (impédance 1-3 M Ω) remplie d'une solution de NaCl 3M est abaissée perpendiculairement et dorso-ventralement dans les différentes couches du CS droit à l'aide d'un micro-descendeur hydraulique (David Kopf Instrument modèle 607W; Tujunga, CA, USA).

Le signal bio-électrique des neurones du CS est filtré (0,3 - 10 kHz), amplifié (10 000 X), affiché sur un oscilloscope numérique (Tektronix, modèle 5111A) et transféré à un moniteur audio (Grass, modèle AM8, Medical Instrument, Quincy, Mass USA). Les potentiels d'action des neurones sont isolés en temps réel grâce à une fenêtre discriminante temps/amplitude. L'activité neuronale est transformée en impulsions rectangulaires (amplitude: 5 V; durée 1 ms) puis acheminée à un micro-ordinateur (PC 486). Le moment d'apparition des potentiels d'action (résolution: 7 μ s) est enregistré en synchronie avec la stimulation auditive. Différents logiciels permettent de dresser des histogrammes péri-stimulus (HPS) et d'évaluer le taux de réponse neuronale. L'évolution temporelle de la réponse neuronale en temps réel est monitoré, grâce à la visualisation de trames de points correspondant à la réponse neuronale avant, pendant et après la présentation des différents stimuli auditifs.

Stimulations auditives

Les stimuli auditifs (bruits gaussiens) sont présentés dans l'hémi-champ controlatéral grâce à un haut-parleur (Radio Shack 40-1310B) placé perpendiculairement à 15 cm de l'oreille controlatérale. Les stimuli auditifs sont générés (16 bits, 100 kHz) à l'aide d'un système électronique (Tucker-Davis Technology: (TDT); Gainesville, Florida, USA) asservi à un logiciel développé dans notre laboratoire. Les stimuli auditifs sont amplifiés (TDT, modèle ED1) et leur intensité est contrôlée par des atténuateurs (TDT, modèle PA-5). Les stimuli sont calibrés en fonction du niveau de pression sonore (maximum: 70 dB SPL, re. 20 μ Pa; échelle A) à l'aide d'un sonomètre (Brüel et Kjaer: modèle 4138) muni d'un microphone (Brüel et Kjaer: modèle 2230; 12,5 mm). Lors de la calibration du système de stimulation, ce microphone est situé face au haut-parleur de stimulation et à la même position que la tête de l'animal. La réponse du système de stimulation auditif varie de ± 2 dB SPL entre 1 et 40 kHz.

Protocole expérimental

Les coordonnées de Paxinos et Watson (1998) sont utilisées afin de localiser le CS par rapport au bregma (A-P: -5,3 à -9,3 mm, L: 0 à 2,8 mm). La première étape lors de la pénétration de l'électrode dans le CS est de rechercher des neurones colliculaires présentant des réponses auditives. Lors du passage de l'électrode à travers les couches superficielles du CS les neurones sont stimulés avec des éclairs lumineux diffus. Puis l'électrode est abaissée dans les couches intermédiaires du CS; à ce niveau la réponse neuronale est testée à l'aide de stimulations mécaniques (pressions, jets d'air, vibrations). Celles-ci sont appliquées sur les différentes parties du corps (les vibrisses, la face, le cou, le dos, le tronc et les pattes). Les neurones de couches superficielles et intermédiaires sont aussi stimulés avec des stimuli auditifs (bouffées de bruits gaussiens, clics et vocalisations) présentés en champ libre. Si aucune réponse aux stimuli auditifs n'est observée, l'électrode

est à nouveau abaissée jusqu'à ce que des réponses auditives soient observées. Dès lors, l'activité unitaire est isolée à partir de l'activité neuronale de masse. La robustesse et la stabilité des réponses neuronales aux stimuli auditifs sont vérifiées.

Un premier protocole permet d'évaluer, en temps réel, l'évolution temporelle de la réponse neuronale aux stimuli auditifs. À cet effet, des bouffées (durée: 200 ms, montée/descente: 5 ms) de bruits gaussiens (intensité: 75 dB SPL) sont présentées (n = 10) binauralement en champ libre (distance de l'oreille controlatérale: 15 cm) à un rythme de 0,5/s (afin d'éviter l'adaptation de la réponse neuronale). Des trames de points et des HPS sont dressés en synchronie avec la stimulation. Lors des deux premiers protocoles quantitatifs, la durée des trames de points et des HPS est de 600 ms (durée de chaque bin: 2 ms). L'enregistrement des réponses émises pendant les 200 ms précédant le début de la stimulation permet de déterminer le taux de réponse de la cellule en absence de stimulation auditive (niveau de base). L'enregistrement de la réponse neuronale pendant la stimulation (200 ms) ainsi qu'à la suite de la cessation (200 ms) de la stimulation auditive permet de déterminer si la réponse neuronale est de type ON ou ON/OFF ainsi que de classier celle-ci en réponse phasique ou tonique.

Au cours du second protocole une courbe de réponse est dressée en fonction de différents niveaux d'intensité (0 - 75 dB SPL) sonore lors de la stimulation (n = 10) binaurale, en champ libre (distance de l'oreille controlatérale: 15 cm) avec une bouffée de bruit gaussien (durée: 200 ms, montée/descente: 5 ms) à un rythme de 0,5/s. Ce protocole vise à déterminer le seuil de réponse du neurone à l'intensité de la stimulation auditive. Les différents niveaux d'intensité de stimulation sont présentés, au hasard, par pas de 5 ou 10 dB SPL.

Un troisième protocole permet d'évaluer la sélectivité d'un neurone du CS à la durée de la stimulation auditive. Pour ce faire, des bouffées de bruits gaussiens (intensité: 2 à 10 dB SPL au-dessus du seuil) de différentes durées (3, 5, 8, 10, 20, 30, 50, 80 et 100 ms; montée/descente: 1 ms) sont présentées (n = 10) binauralement, en champ libre dans l'hémichamp auditif controlatéral à une distance de 15 cm de l'oreille du rat. Lors de ce protocole, la durée totale des HPS est de 400 ms (durée de chaque bin: 2 ms). Afin de dresser une courbe de réponse en fonction de la durée de la stimulation, le taux moyen des réponses émises pendant les 200 ms (niveau de base) précédant la stimulation est soustrait du taux moyen de réponses du neurone lors de la stimulation auditive, et ce pour chacune des durées de stimulation testées.

L'analyse des courbes d'accord réponse-durée de stimulation des neurones auditifs du CS permet de les classer en quatre classes. La première classe (passe-bas) contient des neurones auditifs dont la courbe réponse-durée montre une sensibilité aux stimuli auditifs de courtes durées. Cette sensibilité se traduit par des taux de réponse plus élevés à des stimuli ≤ 20 ms et une absence de réponses ou à la rigueur un très faible taux de réponse aux stimuli auditif ayant une durée > 20 ms.

À l'opposé, la deuxième classe (passe-haut) contient les neurones dont la courbe réponse-durée montre une sensibilité aux stimuli auditifs de longues durées. Cette sensibilité se traduit par des taux de réponse plus élevés à des stimuli auditifs ayant une durée > 20 ms et ne présentant aucune réponse ou à la rigueur un très faible taux de réponse aux stimuli auditifs ayant une durée ≤ 20 ms.

Les neurones montrant une atténuation ($\geq 50\%$) de leur taux de réponse aux stimuli auditifs de courtes et de longues durées ainsi qu'un taux de réponse élevé aux stimuli auditifs de durées intermédiaires forment la troisième classe (passe-bande) de neurones

sensible à la durée montrant clairement une sélectivité spécifique à certaines durées de stimulation auditive.

Finalement, une dernière classe comprend les neurones auditifs du CS qui ne présentent pas de modulation de leur taux de réponse en fonction de la durée des stimulations auditives testées. En fait, ces neurones auditifs du CS, bien qu'ayant un taux de réponse robuste à la stimulation auditive (bruits gaussiens) ne montrent aucune variation stable et spécifique de leur taux de réponse en fonction la durée de la stimulation. Ces neurones sont classés insensibles à la durée de la stimulation.

Au cours d'une séance d'enregistrement chez un rat, la microélectrode est abaissée à différentes positions rostro-caudales dans les couches intermédiaires et profondes du CS. Chez un même rat, trois à quatre pénétrations dorso-ventrales sont effectuées à différents plans rostro-caudaux et latéraux (distances inter-pénétrations: 100 - 250 μm). Après qu'une courbe de syntonisation à la durée de stimulation a été dressée pour un neurone auditif, les coordonnées antérieures/postérieures et latérales de la pénétration sont notées. Au cours d'une pénétration, un maximum de cinq neurones auditifs sont testés (distance dorso-ventrale inter-neurones: 50 - 200 μm), puis l'on procède à une autre pénétration. Si aucune réponse neuronale à la stimulation auditive n'est retrouvée, l'on procède à une autre pénétration.

Euthanasie

L'animal ne reprend jamais conscience lors d'une séance d'enregistrement unitaire. À la fin de celle-ci, le rat est profondément anesthésié avec un mélange gazeux composé de N_2O (70%), O_2 (30%) et Isoflurane (4-5%). Puis, il est euthanasié par injection intrapulmonaire d'une dose létale (4 – 5 ml) de T-61 (Intervet Canada, Ltd, Whitby, Ontario, Canada). Le T-61 est une solution qui permet de pratiquer l'euthanasie de l'animal sans

provoquer d'excitation. Chaque ml de T-61 contient 200 mg de N2-m-methoxy-phenyl-2ethylbutyl-(1)alpha-hydroxy-butyramide qui produit une puissante action narcotique et paralyse les centres respiratoires.

Analyse des données

Le seuil de réponse à l'intensité auditive de chacun des neurones est préalablement déterminé. Celui-ci est défini comme étant l'intensité auditive minimale requise, en dB SPL, pour déclencher une réponse au-dessus du niveau de base lors de 50% des présentations. Une analyse de variance (ANOVA) est ensuite effectuée afin de vérifier si les seuils d'intensités moyens diffèrent significativement en fonction des différents groupes d'âge chez le rat.

Une analyse des HPS de la réponse des neurones auditifs du CS lorsque stimulé à 75 dB SPL, permet de classer les réponses des neurones en réponse tonique et phasique. Par la suite, un test bilatéral de chi-carré ($p \leq 0,05$) est effectué afin de vérifier si la distribution des profils de réponses diffère significativement en fonction des différents groupes d'âge chez le rat. L'analyse des HPS permet aussi de classer les réponses des neurones en réponse ON ou ON-OFF. Un test chi-carré bilatéral ($p \leq 0,05$) est ensuite effectué afin de vérifier si la distribution des réponses ON et ON-OFF diffère significativement en fonction des différents groupes d'âge chez le rat.

Les courbes de réponse à la durée de chacun des neurones auditifs du CS sont ajustées à l'aide d'un logiciel commercial (Table Curve 2D, Jandel Scientific, San Rafael, CA, USA). Ces courbes d'ajustement doivent avoir une corrélation $\geq 0,81$ avec les données expérimentales. L'analyse des courbes d'accord réponse-durée de stimulation des neurones auditifs du CS permet de classer les neurones en quatre classes: passe-bas, passe-bande, passe-haut et insensible.

Le test bilatéral de χ^2 ($p \leq 0,05$) est effectué afin de vérifier si la distribution des types de NASD diffère significativement en fonction des différents groupes d'âge chez le rat.

RÉSULTATS

Au cours de cette étude, l'activité unitaire extracellulaire de 238 neurones auditifs a été enregistrée au niveau des couches intermédiaires et profondes du CS de rats (Sprague Dawley) adultes (n = 60 neurones) et juvéniles: P15-P18 (n = 58 neurones), P21-P24 (n = 60 neurones), P27-P30 (n = 60 neurones). Seuls les neurones présentant des réponses robustes et stables sont retenus.

En premier lieu, la présentation binaurale en champ libre d'un bruit gaussien de 200 ms, a permis de déterminer le type de réponse neuronale ainsi que l'intensité minimale (seuil) suscitant une réponse neuronale. Par la suite, la sensibilité et la sélectivité à la durée de la stimulation auditive sont déterminées pour chaque neurone colliculaire.

Types de réponse neuronale à la stimulation auditive

L'analyse des HPS de la réponse des neurones auditifs (n = 238 neurones) du CS lors de la présentation en champ libre d'un bruit gaussien ayant une intensité supraliminaire (75 dB SPL) a permis de classer la réponse de ces neurones en réponse tonique ou phasique. La figure 4 A présente une réponse phasique d'un neurone auditif du CS chez un rat adulte. Cette réponse excitatrice brusque, de courte durée est présente seulement au début de la stimulation et cesse même si le stimulus auditif est toujours présent. La figure 4 B montre la réponse d'un neurone auditif enregistré dans le CS d'un rat âgé de 27 jours. Cette réponse est dite tonique car elle répond de manière soutenue pendant toute la durée (200 ms) de la stimulation auditive, et ce, nettement au-dessus du niveau de réponse spontanée.

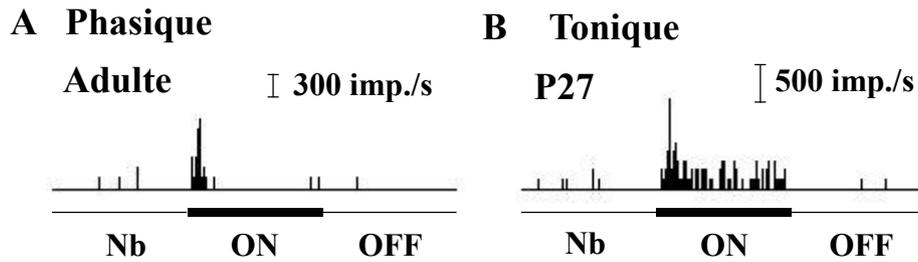


Figure 4: Histogrammes péri-stimulus (durée: 600 ms, bandwidth: 1 ms) de réponses de deux neurones enregistrés dans le collicule supérieur d'un rat adulte et d'un rat juvénile (P27). Deux types de sont évoquées lors de stimulation en champ libre avec un bruit gaussien (durée: 200 ms, intensité: 75 dB SPL): phasique (A) et tonique (B).

La figure 5 A montre la distribution des pourcentages de neurones ayant une réponse tonique ou phasique en fonction de l'âge. Les trois groupes de rats (P15-P18, P21-P24, P27-P30) présentent une proportion élevée (90% - 98%) de neurones toniques alors que le groupe adulte présente une proportion nettement plus faible (60%) de neurones ayant une réponse tonique lors de la stimulation auditive. Les deux premiers groupes juvéniles (P15-P18 et P21-P24) présentent une proportion très faible de neurones phasiques (2% - 5%) et le troisième présente une proportion un peu plus élevée (10%) alors que le groupe adulte présente une proportion beaucoup plus grande (40%). En effet, une différence significative dans la distribution des profils de réponses chez les différents groupes d'âge est confirmée par un test de chi-carré bilatéral ($\chi^2 = 45,04$; $dl = 3$; $p \leq 0,05$). Ce résultat statistique appui l'apparence de la figure 5 A avec une baisse de proportion de neurones toniques et une augmentation de proportion de neurones phasiques au cours du développement.

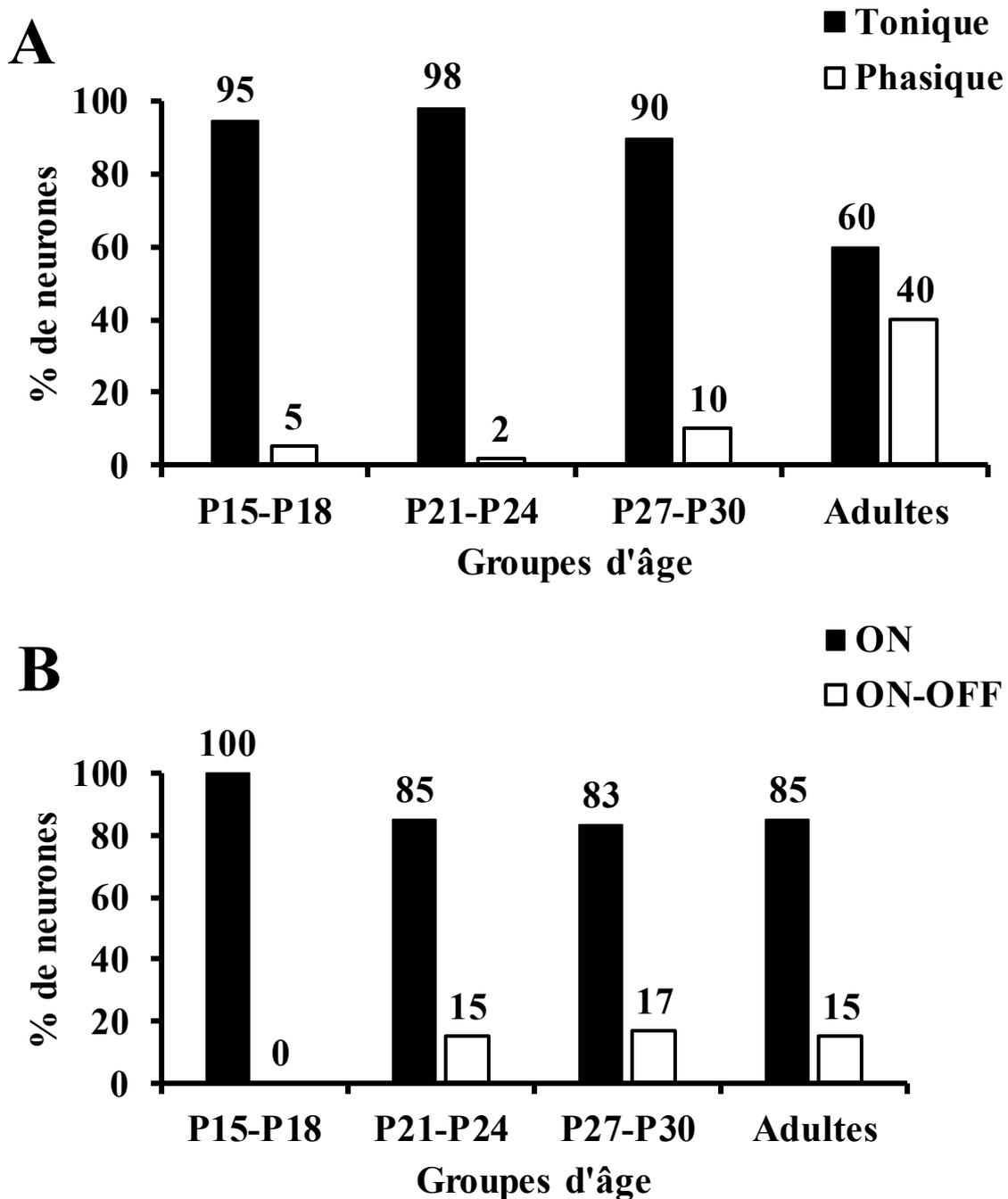


Figure 5: Pourcentage de neurones auditifs présents dans les couches intermédiaires et profondes du collicule supérieur du rat lors de la présentation de bruit gaussien à différents groupes d'âge ayant des réponses; A: toniques ou phasiques; B: ON ou ON-OFF.

La figure 5 B montre la distribution des pourcentages de neurones ayant une réponse ON ou ON-OFF en fonction de l'âge. On ne retrouve que des neurones répondant uniquement durant la stimulation auditive (ON) dans le premier groupe juvénile (P15-P18). Les deux autres groupes de rats (P21-P24, P27-P30) ainsi que le groupe adulte

présentent une proportion élevée (83% - 85%) de neurones répondant uniquement durant la stimulation auditive (ON). Aussi, les groupes P21-P24, P27-P30 et adulte présentent tous une proportion faible (15% – 17%) de neurones répondant durant la stimulation auditive ainsi qu'à son arrêt (ON-OFF). Une différence significative dans la distribution des réponses ON et ON-OFF chez les différents groupes d'âge est confirmée par un test de chi-carré bilatéral ($\chi^2 = 10,33$; dl = 3; $p \leq 0,05$). N'ayant aucun neurone répondant de façon ON-OFF, le CS du groupe de rats le plus jeune (P15-P18) semble donc contenir une différente proportion de neurones répondant de façon ON et ON-OFF. Effectivement dès P21-P24, la proportion de neurones répondant de façon ON et ON-OFF semble être similaire à celle de l'adulte.

Comme ces résultats l'indiquent, les neurones ayant une réponse tonique semblent être en beaucoup plus grande proportion au niveau du CS du rat, peu importe le groupe d'âge. Il en est de même pour les neurones répondant uniquement durant la stimulation auditive (ON) et ce n'est qu'à partir de P21-P24 que l'on voit apparaître des neurones répondant de manière ON-OFF.

Réponse à l'intensité sonore

La réponse de 238 neurones à différentes intensités sonores a été testée afin de déterminer l'intensité minimale en dB SPL amenant une réponse de 50% des stimulations (n = 10 essais) auditives présentées en champ libre. Cette intensité minimale correspond au seuil de réponse du neurone. La figure 5 montre les seuils d'intensités moyens selon les différents groupes d'âge.

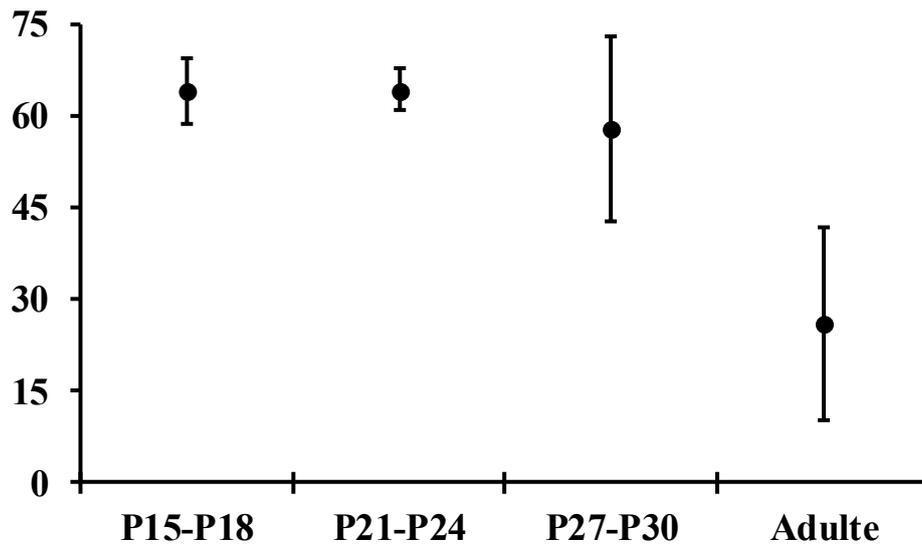


Figure 6: Seuils d'intensités moyens (dB SPL) de neurones auditifs du collicule supérieur du rat à différents groupes d'âge (durée de la stimulation: 200 ms).

Les résultats indiquent que les seuils d'intensités moyens deux plus jeunes groupes (P15-P18 et P21-P24) sont très élevés (P15-P18: 64,0, $\sigma = 5,5$ dB SPL; P21-P24: 64,2, $\sigma = 3,5$ dB SPL). Le seuil d'intensité moyen diminue légèrement à P27-P30 (57,8, $\sigma = 15,1$ dB SPL). Chez le groupe adulte, le seuil moyen est beaucoup plus faible (26,0, $\sigma = 15,8$ dB SPL). L'analyse de variance (ANOVA) montre une différence significative ($F = 152,1$, $dl = 3$; $p \leq 0,05$) entre la moyenne des seuils d'intensités sonores des différents groupes d'âge. De plus, un test de Tukey post-hoc montre une différence significative entre le groupe adulte et tous les groupes juvéniles ($p \leq 0,05$), entre le groupe P15-P18 et P27-P30 ($p \leq 0,05$), ainsi qu'entre le groupe P21-P24 et P27-P30 ($p \leq 0,05$). Ce n'est donc qu'à partir de P27-P30 que l'on observe une baisse significative du seuil d'intensité sonore moyen.

Sensibilité à la durée de la stimulation

Au cours de cette expérience, le développement de la sensibilité des neurones auditifs du CS à la durée de la stimulation sonore a été testé. Pour ce faire, 238 neurones

situés dans les couches intermédiaires et profondes du CS du rat de quatre groupes d'âge (P15-P18, P21-P24, P27-P30 et adulte) ont été utilisés. Des intensités de stimulation auditive de 2 à 10 dB SPL au-dessus du seuil sont présentées binauralement au cours des durées allant de 3 à 100 ms.

En tout, quatre types de neurones auditifs sensibles à la durée ont été trouvés. Les figures 7 à 10 représentent les NASD représentant le mieux et globalement les quatre types. La figure 7 montre la courbe d'accord réponse-durée d'un NASD de type passe-bas, répondant fortement à des stimuli auditifs de courtes durées (≤ 20 ms) et une baisse du taux de réponse aux stimuli auditifs ayant une durée > 20 ms. L'histogramme péri-stimulus (figure 7 A) montre clairement que le neurone répond fortement lorsque stimulé à des courtes durées. Toutefois, celui-ci ne répond qu'après la stimulation (réponse OFF) et de façon tonique pour des durées ≤ 10 ms. À partir de 20 ms, le taux de réponse du neurone diminue et sa façon de répondre aussi. En effet, celui-ci répond de façon phasique durant la stimulation auditive et de façon tonique à son arrêt (réponse ON-OFF) jusqu'à la durée de stimulation 30 ms. À la stimulation 50 ms celui-ci répond de façon phasique durant la stimulation auditive qu'à son arrêt (réponse ON-OFF). Par la suite, le neurone répond de manière phasique et seulement durant la stimulation (réponse ON). De plus, le temps de latence de ce neurone reste sensiblement la même, peu importe la durée de la stimulation auditive où il y a une réponse ON (entre 14 et 17 ms). Pour ce qui est du temps de latence après la stimulation auditive, celle-ci se situe entre 5 et 25 ms. La courbe d'accord réponse-durée (figure 7 B) montre aussi clairement la préférence du neurone pour les courtes durées.

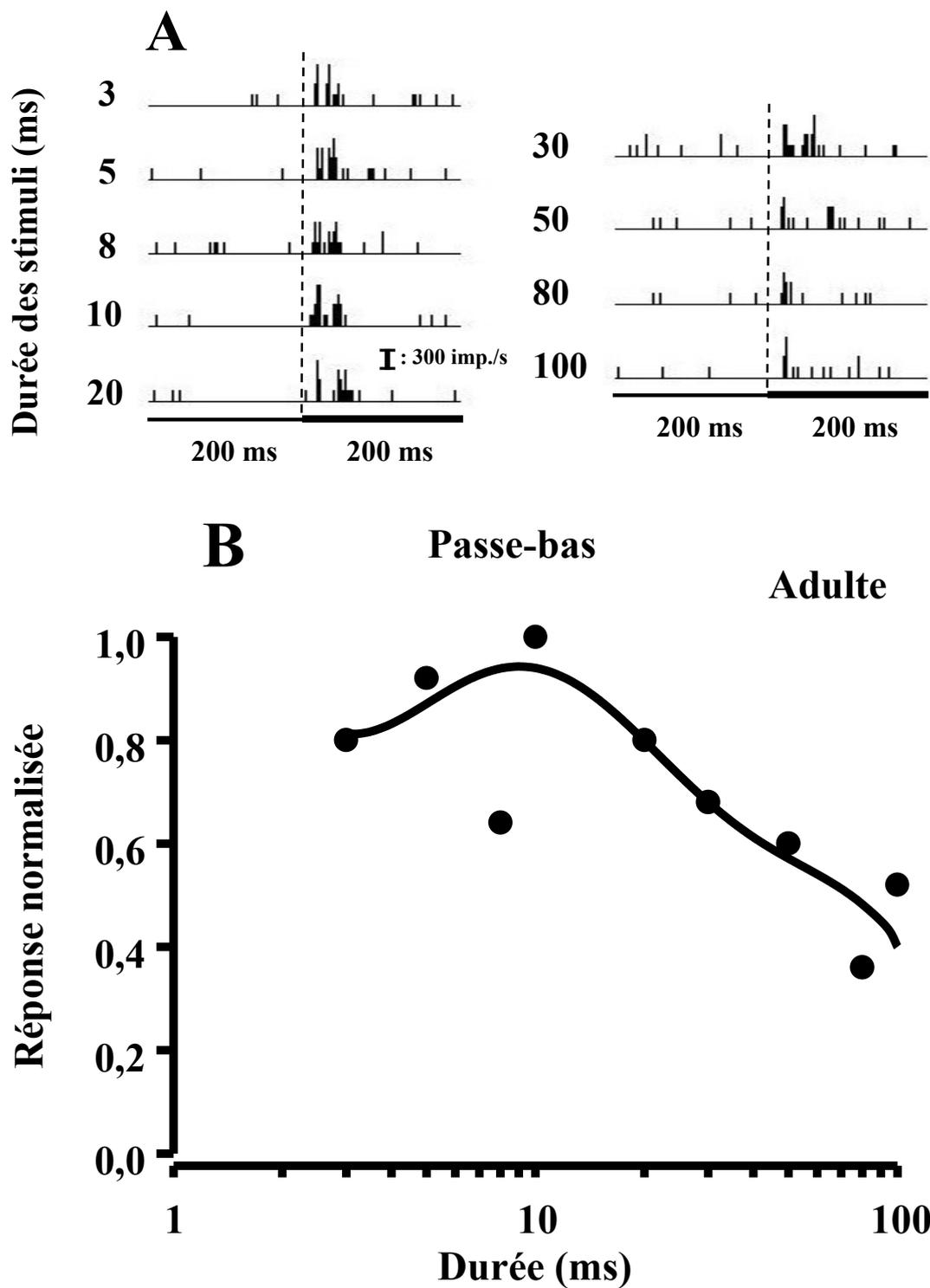


Figure 7: (A) Histogramme péri-stimulus (B) et courbe d'accord réponse-durée d'un NASD de type passe-bas (intensité: 47 dB SPL). — Activité spontanée; — temps d'enregistrement.

La figure 8 illustre un NASD de type passe-haut. Celui-ci répond de plus en plus vigoureusement à des durées de plus en plus longues. L'histogramme péri-stimulus (figure 8 A) montre clairement l'absence de réponse pour la plus courte durée. Par la suite, le taux de réponse augmente petit à petit et il s'amplifie vigoureusement immédiatement après 30 ms. Lorsque le neurone est stimulé pendant 5 ms, celui-ci répond très faiblement. Une très faible réponse phasique s'observe 37 ms après la stimulation auditive (réponse OFF). Par la suite, lorsqu'il est stimulé pendant 8 ms, une réponse phasique presque négligeable s'observe 1 ms après le début de la stimulation auditive et une réponse tonique s'observe à partir de 24 ms après l'arrêt de la stimulation (réponse ON-OFF). Pour la durée 10 ms, une faible réponse phasique survient à 6 ms et une autre 22 ms après l'arrêt de la stimulation (réponse ON-OFF). Une réponse phasique notable survient vers la 7^e ms de la stimulation auditive de 20 ms ainsi qu'une petite réponse du même type 6 ms après son arrêt. Par la suite, le neurone ne décharge que durant la stimulation auditive. Cette décharge est phasique à 30 ms avec un temps de latence de 7 ms et elle est tonique (temps de latence: ~ 15 ms) pour les durées suivantes; 50, 80 et 100 ms.

La figure 8 B montre la préférence du neurone pour les longues durées de manière distinctive.

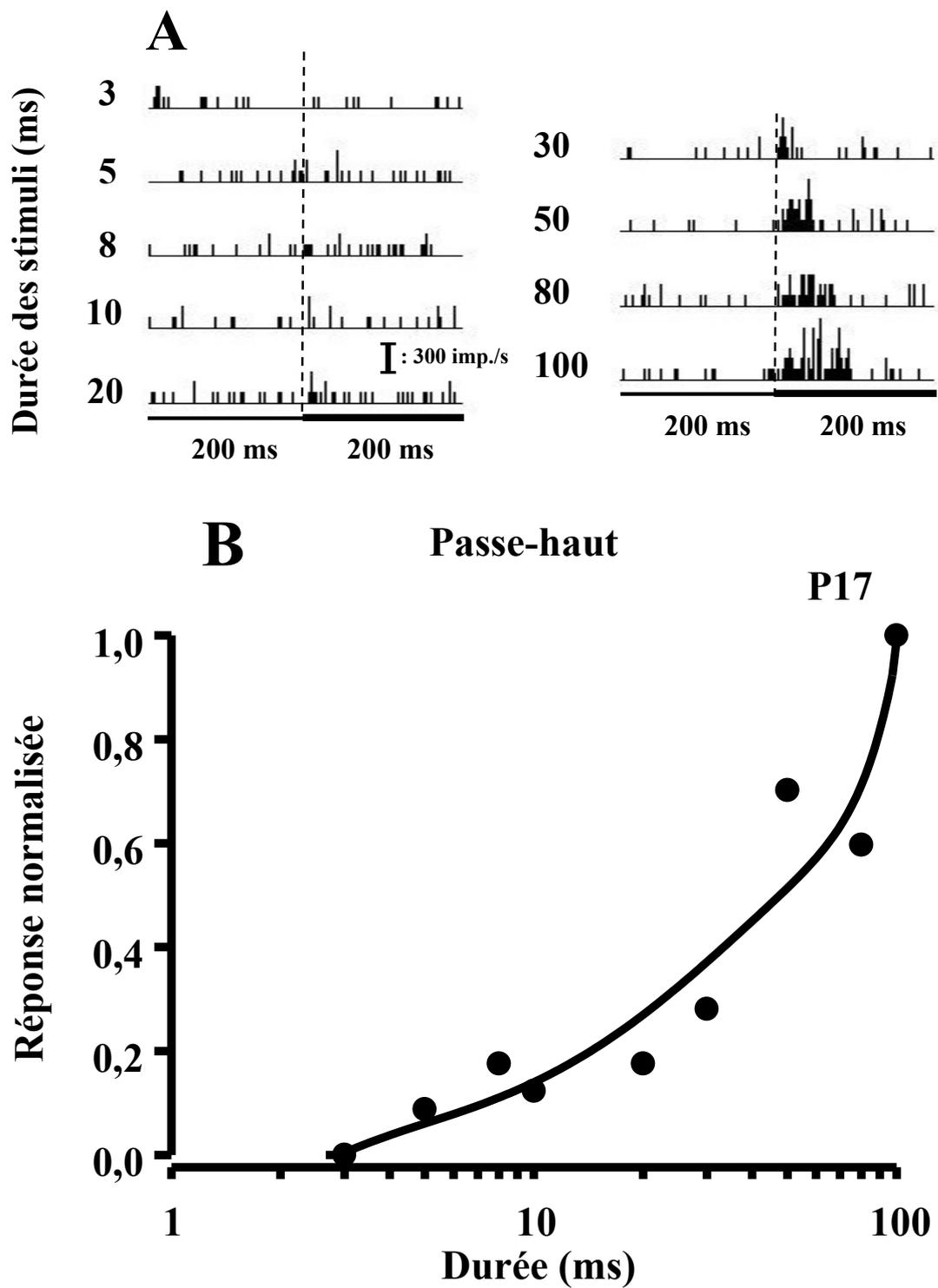


Figure 8: (A) Histogramme péri-stimulus (B) et courbe d'accord réponse-durée d'un NASD de type passe-haut (intensité: 75 dB SPL). — Activité spontanée; — temps d'enregistrement.

Un NASD de type passe-bande est illustré en figure 9, celui-ci répond de façon optimale à une gamme de durée restreinte et par conséquent ce type de neurone est nommé sélectif à la durée. En effet, ce dernier montre une atténuation ($\geq 50\%$) de son taux de réponse aux stimuli auditifs de plus courtes et de plus longues durées à sa gamme de durées optimales (durées intermédiaires). L'histogramme péri-stimulus (figure 9 A) représente très bien la sélectivité du neurone pour des durées intermédiaires (entre 20 et 80 ms) et la courbe d'accord réponse-durée (figure 9 B) montre une durée optimale aux alentours de ~ 40 ms.

En analysant l'HPS, il est aussi possible de remarquer l'absence de réponse pour les deux durées les plus courtes. De plus, le neurone répond de manière phasique pour toutes les durées de stimulation auditive. Il ne répond qu'après l'arrêt de la stimulation pour les durées entre 8 et 20 ms (temps de latence: entre 5 et 10 ms). Lorsqu'il est stimulé pendant 30 ms, celui-ci répond pendant (temps de latence: 26 ms) et après (temps de latence: 4 ms) la stimulation (réponse ON-OFF). Ensuite, pour les durées 50 à 100 ms, il répond ~ 25 ms après le début de la stimulation auditive (réponse ON). Aussi, il est important de dire, que plus la courbe d'accord réponse-durée montre une cloche étroite, plus le neurone est sélectif à une gamme de durées restreintes et plus la cloche est large, moins le neurone est sélectif.

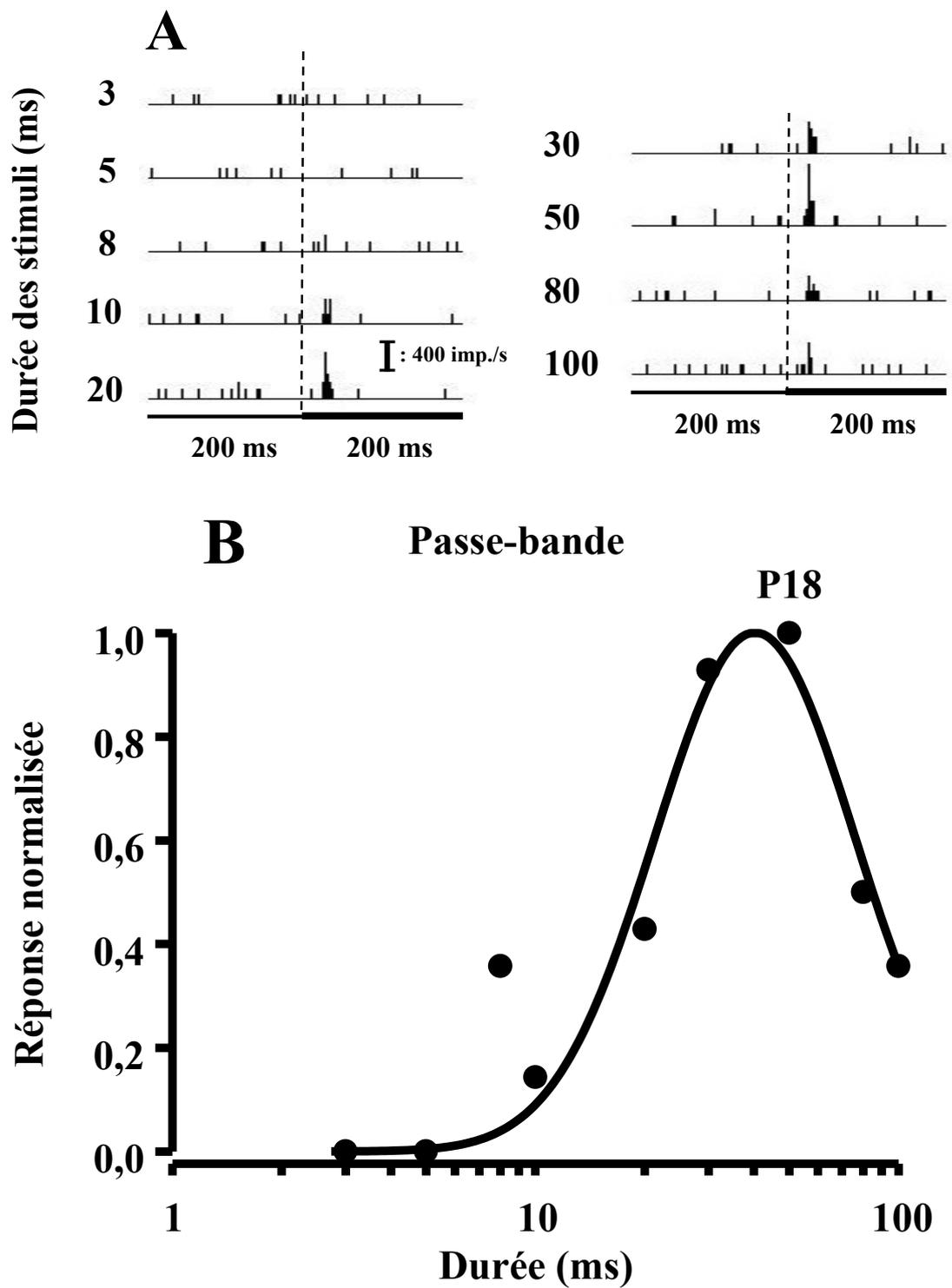


Figure 9: (A) Histogramme péri-stimulus (B) et courbe d'accord réponse-durée d'un NASD de type passe-bande (intensité: 62 dB SPL). — Activité spontanée; — temps d'enregistrement.

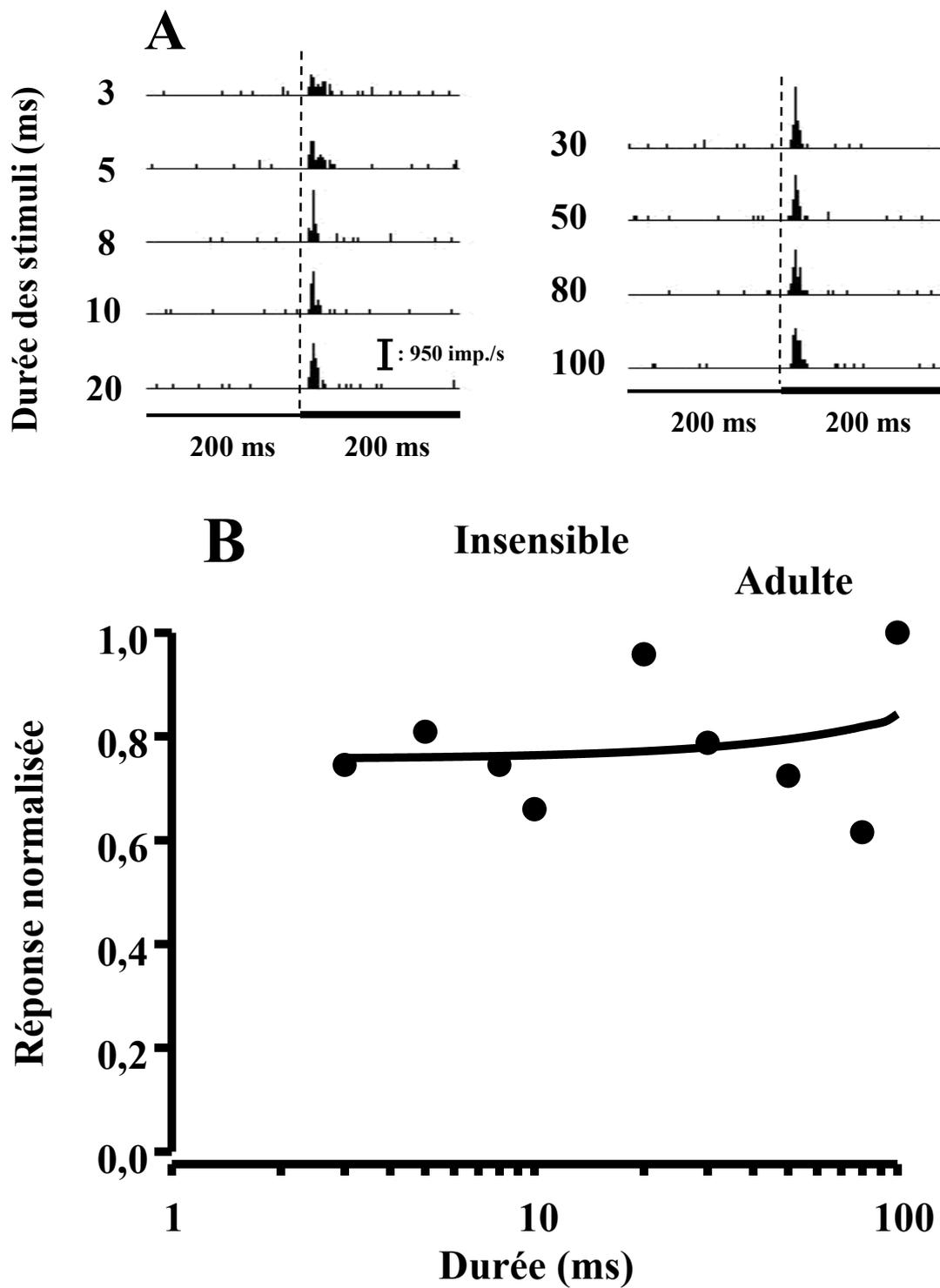


Figure 10: (A) Histogramme péri-stimulus (B) et courbe d'accord réponse-durée d'un neurone insensible à la durée de la stimulation (intensité: 17 dB SPL). — Activité spontanée; — temps d'enregistrement.

Enfin, un dernier type, celui-ci est classé comme étant un neurone insensible (figure 10) puisqu'il ne présente pas de modulation de son taux de réponse en fonction de la durée des stimulations auditives. Il répond fermement à toutes les durées. L'histogramme péri-stimulus (figure 10 A) le montre clairement. Ce neurone répond de manière phasique avec un temps de latence d'environ 10 ms pour toutes les durées de stimulation auditive. Il ne répond qu'après l'arrêt de celle-ci pour les plus courtes durées (3 à 10 ms) (temps de latence OFF: 5, 4, 2 et 1 ms, respectivement). Une ligne horizontale comme courbe d'accord réponse-durée représente bien ce type de NASD (figure 10 B).

La figure 11 montre clairement la distribution des NASD chez les groupes juvéniles ainsi que le groupe adulte au niveau des couches intermédiaires et profondes du CS du rat selon des intensités de stimulation auditive allant de 2 à 10 dB SPL au-dessus du seuil et présentées binauralement avec des durées allant de 3 à 100 ms.

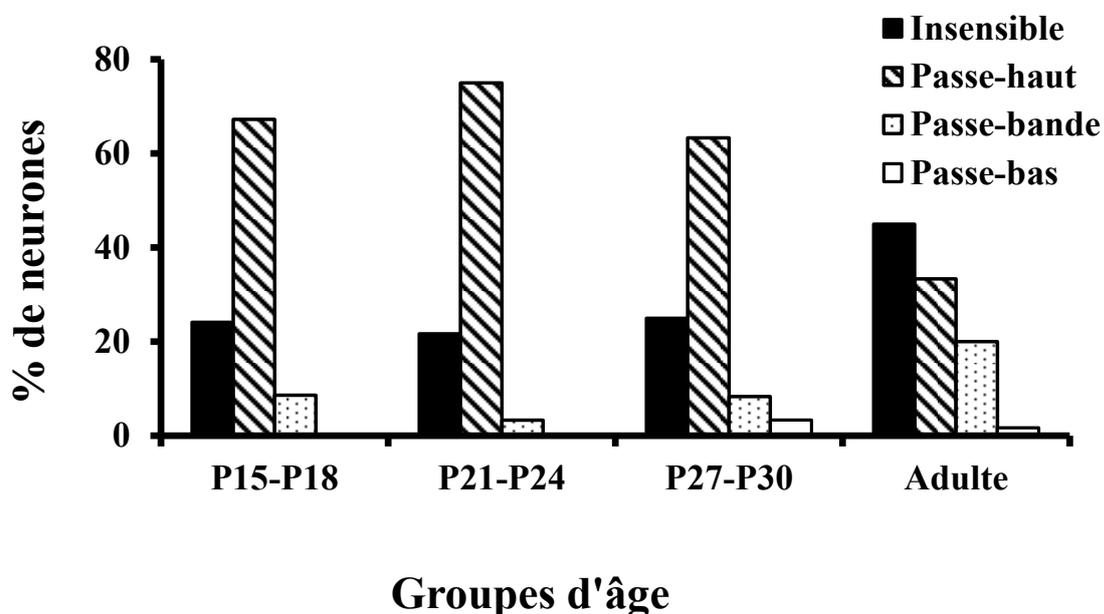


Figure 11: Pourcentage de neurones auditifs présentant des profils de sensibilité à la durée de la stimulation dans les couches intermédiaires et profondes du collicule supérieur du rat à différents groupes d'âge.

Pour tous les groupes juvéniles, c'est le NASD de type passe-haut qui est présent en majorité dans le CS (P15-P18: 67,2%; P21-P24: 75%; P27-P30: 63,4%). De plus, ce type de NASD est présent dès P16. On retrouve seulement la moitié de ce pourcentage chez l'adulte où les NASD de type insensible sont trouvés en majorité (insensible: 45%; passe-haut: 33,3%). Le type insensible est le deuxième type de NASD le plus retrouvé au niveau du CS des rats (P15-P18: 24,1%; P21-P24: 21,7%; P27-P30: 25%). Pour tous les groupes d'âge, un nombre relativement faible de NASD de type passe-bande est trouvé (P15-P18: 8,6%; P21-P24: 3,3%; P27-P30: 8,3%; Adulte: 20%). Aucun NASD de type passe-bas n'a été enregistré au niveau du CS des rats âgés entre P15-P18 et P21-P24. Ce type de NASD n'apparaît qu'à partir de P27-P30 (P27-P30: 3,3%; Adulte: 1,7%).

Les proportions entre les types de NASD chez les groupes juvéniles semblent être similaires, mais celles-ci changent chez le groupe adulte. En effet, la proportion de neurones de type insensible et passe-bande semble augmenter au détriment des NASD de type passe-haut. Par cohérence, une différence significative dans la distribution des NASD chez les différents groupes d'âge est confirmée par un test de chi-carré bilatéral ($\chi^2 = 29,72$; $df = 9$; $p \leq 0,001$). Adhérent à cette différence significative, il y a une différence de plus de 30% entre les NASD de type passe-haut des groupes juvéniles avec le groupe adulte ainsi qu'une dissemblance de plus de 20% entre les NASD de type insensible des rats par rapport à l'adulte.

DISCUSSION

La présente étude a pour but de vérifier la présence de neurones auditifs sensibles à la durée au niveau du collicule supérieur du rat Sprague Dawley adulte ainsi que le décours temporel postnatal de cette sensibilité fonctionnelle chez les rats juvéniles.

Seuils d'intensités sonores

Les seuils d'intensités sonores de la présente étude diffèrent beaucoup d'un neurone à l'autre et cette variance augmente avec l'âge, en particulier chez le groupe adulte. En effet, les seuils de réponses des neurones du CS varient en grande majorité (97%) entre 45 dB SPL et 69 dB SPL pour tous les groupes juvéniles alors que pour le groupe adulte, les seuils se situent entre 3 dB SPL et 62 dB SPL, dont le tiers se situe entre 35 dB SPL et 62 dB SPL et le deux tiers entre 3 dB SPL et 30 dB SPL.

Les deux tiers des seuils de réponse du groupe adulte de cette étude-ci se rapprochent un peu plus de celui de Gaese et Johnen (2000) au niveau du CS du rat lors de présentation de bruits gaussiens; seuils variant de 15 à 25 dB SPL. Aussi, les deux tiers des seuils du groupe adulte de cette étude-ci correspondent bien aux seuils trouvés au niveau du CS du chat adulte lors de présentation de bruits gaussiens (0 - 20 dB SPL) de Middlebrooks et Knudsen (1984).

Les seuils du groupe adulte sont différents à ceux trouvés par Robert (2008) qui montre une minorité (35%) de neurones du CS du rat ayant de seuils entre 5 dB SPL et 40 dB SPL et une majorité (65%) entre 41 dB SPL et 65 dB SPL face à des bruits gaussiens (écoute dichotique). Ils diffèrent aussi de ceux de Vachon-Pressseau et al. (2009) dont le seuil moyen des neurones du CS du rat est de 38 dB SPL (bruits gaussiens présentés en champ libre). Les seuils des groupes juvéniles diffèrent aussi à ceux trouvés chez ces

mêmes chercheurs. En effet, Robert (2008) montre des seuils de 41 dB SPL, 38 dB SPL ainsi que 38 dB SPL pour les groupes P15-P18, P21-P24, P27-P30 respectivement. Vachon-Pressseau et al. (2009) montrent des seuils de 39 dB SPL, 41 dB SPL, 43 dB SPL pour les groupes P15-P18, P21-P24, P27-P30 respectivement. Il faut toutefois noter que les chercheurs ci-haut ont défini leur seuil de réponse à 70% et que celui de cette étude est à 50%. Aussi, Robert (2008) stimule par écoute dichotique et non par écoute diotique (comme pour cette étude). De plus, ces chercheurs ont utilisé un mélange Kétamine-Xylazine afin d'anesthésier leurs rats et ratons ce qui indique pourquoi leurs seuils chez les juvéniles sont similaires à leurs seuils chez les adultes. Cette expérience-ci n'a pas utilisé de mélange Kétamine-Xylazine chez les ratons étant donné le taux de mortalité trop élevé chez ceux-ci lors de l'utilisation de ce mélange. Seul un mélange gazeux (N₂O-O₂) fut utilisé pour les ratons. L'utilisation d'un mélange de Kétamine-Xylazine diminue de manière importante le taux de réponse neuronale alors que l'utilisation de N₂O-O₂ affecte peu celui-ci. Certaines études ont effectivement montré qu'il y a une variation importante de l'activité spontanée selon l'anesthésique utilisé (Astl et al., 1996; Bock & Webster, 1974). Il y a une diminution de l'excitation glutaminergique au niveau du système nerveux auditif lorsque de la kétamine est utilisée comme anesthésiant (Astl et al., 1996). Tous ces facteurs peuvent donc influencer les réponses neuronales en plus de la position d'enregistrement dans le CS.

Un facteur important pouvant expliquer la plus grande partie de la différence des seuils au niveau des adultes est l'injection de sodium pentobarbital chez ces chercheurs. En effet, selon Middlebrooks et Knudsen (1984), les neurones des couches profondes du CS du chat adulte répondent moins sous l'influence des barbituriques. Aucun barbiturique n'a

été utilisé pour cette expérience-ci et en effet, le seuil moyen des neurones du CS du groupe adulte est plus bas que ceux de Robert (2008) et Vachon-Pressseau et al. (2009).

Le seuil moyen très élevé du groupe P15-P18 est similaire avec les résultats de Zhang et al. (2001). En effet, ceux-ci montrent la présence de neurones répondant à des sons purs en écoute dichotique à des seuils de 60 dB SPL au niveau du cortex auditif (A1) chez les rats P13.

Les seuils moyens sont similaires entre P15-P18 et P21-P24 et une baisse s'en suit à partir de P27-P30. Par contre il y a une baisse drastique entre le seuil moyen du groupe P27-P30 et celui du groupe adulte (écart de 32 dB SPL). Des études au niveau du collicule inférieur des chats ont montré une baisse de seuil de plus de 60 dB SPL entre un chaton d'une semaine et celui de trois ou quatre semaines lors de stimulation dichotique avec des sons purs (Brugge et al., 1978; Kettner et al., 1985). De plus, au niveau des neurones situés dans le tronc cérébral du chaton, une baisse exponentielle des seuils sonores est perçue durant la troisième ou la quatrième semaine jusqu'à l'obtention des valeurs adultes (Walsh et al., 1986). Selon Walsh et al. (1986), ceci est due à la myélinisation et le développement neuronal synchrone à ce processus.

Réponse neuronale à la stimulation auditive supraliminaires

La majorité des neurones auditifs enregistrés dans les couches intermédiaires et profondes du CS de rat montrent une réponse uniquement durant la présentation d'un stimulus auditif. Une minorité de neurones auditifs répond à la présence d'un stimulus ainsi qu'à son arrêt. La présence de neurones auditifs répondant uniquement après la cessation du stimulus auditif n'a pu être mise en évidence lors de la stimulation avec des bruits gaussiens supraliminaires. La majorité des neurones enregistrés dans le CS de cette étude montre une réponse tonique lors de la présentation d'un bruit gaussien supraliminaire en

champ libre, tandis qu'une minorité des neurones présente une réponse phasique, et ce, peu importe le groupe d'âge. Ces résultats vont à l'encontre de certaines études précédentes qui montrent une majorité de réponses phasiques lorsque stimulés avec des bouffés de bruits supraliminaires au niveau du CS du rat (Gaese & Johnen, 2000; Vachon-Presseau et al., 2009). Cependant, les résultats de la présente étude sont en accord avec ceux de Edwards et al. (2002) ainsi que ceux de Robert (2008). De même, Syka et al. (2000) montrent que la majorité des neurones du collicule inférieur du cochon d'Inde démontrent des réponses toniques lorsque stimulés avec des bouffés de bruit supraliminaire. De plus, lorsque stimulé par des sons purs, la majorité des neurones du collicule inférieur du cochon d'Inde répond de façon tonique que phasique (Yin et al., 2008) ainsi que pour les neurones du collicule inférieur du chinchilla (Chen, 1998).

La présente étude montre un énorme changement au niveau du profil de réponse entre les groupes juvéniles et adultes. En effet, pour les trois groupes situés entre P15 et P30, au moins 90% des neurones sont toniques tandis que ce nombre chute à 60% chez le groupe adulte. Cette énorme différence peut s'expliquer par le changement de proportion de NASD de type passe-haut, passe-bande et insensible. Certains auteurs ont démontré que les neurones de type passe-haut ont typiquement un profil de réponse tonique tandis que les neurones de type passe-bande et passe-bas ont majoritairement un profil de réponse phasique (Brand et al., 2000; Perez-Gonzalez et al., 2006; Sayegh et al., 2011). De plus, ce sont les neurones de type passe-haut qui sont présents en majorité au niveau du CS des rats tandis que ce sont les neurones de type insensible chez les adultes. La différence entre le nombre de neurones passe-haut des groupes juvéniles au groupe adulte est d'au moins 30%. Ceci explique la différence au niveau des réponses toniques et phasiques entre les rats et les rats adultes.

Sensibilité à la durée

Les études faites sur divers mammifères semblent démontrer la présence des NASD au niveau du système auditif central. Par contre, aucune étude de la sensibilité à la durée de la stimulation auditive n'a été réalisée au niveau des neurones auditifs du collicule supérieur ou des aires polysensoriels. Les différentes études montrent que les différents types de NASD, c'est-à-dire passe-haut, passe-bande, passe-bas et insensible, ont été trouvés dans le collicule inférieur de la chauve-souris (Casseday et al., 1994; Casseday et al., 2000; Ehrlich et al., 1997; Fuzessery & Hall, 1999; Mora & Kossl, 2004; Pinheiro et al., 1991), du chinchilla (Chen, 1998), de la souris (Brand et al., 2000), du rat (Perez-Gonzalez et al., 2006), du cochon d'Inde (Yin et al., 2008) ainsi qu'au niveau du thalamus auditif du cochon d'Inde (He, 2002) et du cortex auditif du chat (He et al., 1997) de la chauve-souris (Galazyuk & Feng, 1997; Razak & Fuzessery, 2006) et de la souris (Carrasco et al., 2013). De plus, les NASD ont aussi été trouvés dans les tores semi-circulaires de la grenouille (Narins & Capranica, 1980; Potter, 1965).

Aucun chercheur n'a réussi à trouver des NASD au niveau du lemnisque latéral, du complexe olivaire supérieur ou aux noyaux cochléaires. La présente étude démontre qu'il existe différents types de NASD au niveau du collicule supérieur du rat. Du même avis que les auteurs cités ci-haut, il en est donc que les NASD sont présents chez tous les mammifères et peut-être même tous les vertébrés dans plusieurs noyaux du système auditif central ainsi que dans certaines aires polysensoriels du système nerveux central.

Les résultats de notre étude chez l'adulte sont similaires à ceux de Pérez-González et al. (2006) lors d'enregistrements unitaires au niveau du collicule inférieur du rat adulte. Le collicule inférieur du rat adulte contient 46% de neurones de type insensible, 41% de

neurones de type passe-haut, 7% de neurones de type passe-bande, 1% de neurones de type passe-bas et 5% de neurones de type «band-reject» et «multipeaked». Ces derniers types de NASD sont rarement mentionnés dans les études, soit par leur rareté ou plus probablement par la différence de classification de chacun des auteurs qui ont probablement classé ces NASD comme insensibles.

De plus, nos résultats chez l'adulte sont similaires à ceux de Brand et al. (2000) lors d'enregistrements unitaires au niveau du collicule inférieur de la souris adulte. Le collicule inférieur de la souris adulte contient 45% de neurones de type insensible, 38% de neurones de type passe-haut, 12% de neurones de type passe-bande et 5% de neurones de type passe-bas.

La durée des vocalisations des rats et des souris se situent entre 20 et > 300 ms pour le rat et entre 8 et 75 ms pour la souris (Sayegh et al., 2011). De plus, les neurones du collicule inférieur de ces deux espèces répondent à certaines durées de façon optimale face à des sons purs (rat: 4 – 160 ms (Perez-Gonzalez et al., 2006); souris: 6 – 80 ms (Brand et al., 2000)). Il y a une concordance entre les signaux de vocalisation et la gamme des durées optimales des neurones du collicule inférieur (Sayegh et al., 2011). Par conséquent, les collicules inférieurs des rats et des souris requièrent une plus grande proportion de neurones de type passe-haut que de neurones de type passe-bas.

La différence de proportions des NASD entre la souris et le rat peut s'expliquer par leur sensibilité spectrale. En effet, la souris perçoit les sons purs entre 2 et 128 kHz et à de faible intensité (10 dB SPL) entre 12 et 20 kHz alors que le rat perçoit les sons purs entre 530 Hz et 68 kHz et optimalement entre 8 kHz et 38 kHz à de faibles intensités (10 dB SPL) (Heffner & Masterton, 1980; Heffner & Heffner, 2007; Heffner et al., 1994).

Chez les chauves-souris, ce sont aussi les NASD de type insensible qui sont présents en plus grande proportion (31% - 55%) au niveau du collicule inférieur. Cependant, le collicule inférieur des chauves-souris contient aussi une bonne proportion de neurones de type passe-bas (17% - 38%) ainsi qu'une faible proportion de neurones de type passe-bande (11% - 15%) et de type passe-haut (4% - 18%) (Fuzessery & Hall, 1999; Galazyuk & Feng, 1997; Luo et al., 2008; Sayegh et al., 2014). Les chauves-souris utilisent des signaux d'une durée se situant généralement entre < 1 à 20 ms (écholocation) (Simmons, 1989) ou 40 à 120 ms (social) (Melendez et al., 2006). De plus, il y a une concordance entre les signaux d'écholocation et la gamme des durées optimales des neurones du collicule inférieur (Sayegh et al., 2011). En effet, les neurones du collicule inférieur des chauves-souris répondent davantage aux durées allant de 1 à 20 ms. Par conséquent, ceci demande plus de NASD répondant à des stimuli de plus courtes durées et donc plus de neurones de type passe-bas et moins de types passe-haut.

Une seule recherche a été menée sur le développement des NASD. Pour cette raison, il est difficile de comparer nos résultats avec d'autres. Toutefois, les résultats de Carrasco et al. (2013) montrent la présence de NASD au niveau des cortex (A1 et AAF) auditifs de souris juvéniles (P15-P20 et P21-P30) et adultes (P31-P90). Il n'y a aucune différence significative dans la distribution des NASD au cours du développement, ce qui ne correspond pas avec nos résultats. Il est à noter que les résultats de Carrasco et al. (2013) sont obtenus d'enregistrement extracellulaire en utilisant des sons purs présentés en champ libre à l'aide d'un haut-parleur placé à 15 cm et à 45° de l'oreille controlatérale; intensité: 10 - 20 dB au-dessus du seuil; durée: 2 - 300 ms.

Néanmoins, tout comme pour cette étude, les résultats de Carrasco et al. (2013) montrent que la majorité des neurones du cortex auditif sont de type insensible ou passe-

haut. En effet, le groupe P15-P20 de la souris contient 43% de neurones insensibles ainsi que 39% de neurones de types passe-haut et peu de neurones de type passe-bande (12%) et passe-bas (6%). Le groupe P21-P30 contient 43% de neurones de type passe-haut ainsi que 31% de neurones de type insensible et une faible proportion de neurones de type passe-bande (13%) et passe-bas (13%). Le cortex auditif des souris adultes (P31-P90) (n = 49) montre une proportion similaire de neurones insensibles (42%), passe-haut (34%), passe-bande (11%) et passe-bas (13%).

La distribution des profils de NASD dans l'étude de Carrasco et al. (2103), chez la souris adulte anesthésiée avec un mélange Kétamine-Xylazine, est comparable à la distribution des NASD obtenu, dans la présente étude, chez le rat adulte anesthésié avec les mêmes anesthésiants. Cependant, la distribution des profils de NASD chez les trois groupes de rats diffère avec celle des deux groupes de souriceaux de Carrasco et al. (2013) essentiellement à cause du type d'anesthésique tel quel mentionné plus haut.

Les groupes juvéniles P15 à P30 semblent tous avoir la même distribution de NASD. La différence majeure entre ces groupes repose sur la présence de NASD passe-bas vers P27-P30. Chez tous les groupes juvéniles, les neurones du CS ont majoritairement (au moins 63%) une réponse de type passe-haut alors chez l'adulte, les neurones du CS ont davantage (45%) une réponse de type insensible. Kaltwasser (1990) a effectué une recherche sur les différents signaux acoustiques du rat. Celui-ci montre les différentes caractéristiques des sons émis par les rats, dont les durées de leurs vocalisations. Selon leur le type de signal la durée de leurs vocalisations peut varier entre 30 et 1700 ms. Le reniflement a une durée de 50 – 100 ms, le cri a une durée de 100 – 500 ms, l'impulsion longue a une durée de 200 – 1700 ms, l'impulsion courte a une durée de 30 – 70 ms et la durée de l'impulsion ondulatoire modulée est de 60 ms. De plus, la moyenne des appels

faits par les ratons de 15 jours est de 144 ms et sensiblement la même vers P17 (Brudzynski et al., 1999). Cette même étude montre que l'appel le plus court d'un raton est celui d'un raton de 10 jours (9.4 ms) et celui le plus long d'un raton de 15 jours (615.6 ms). En outre, les ratons âgés entre P15 et P17 émettent des cris contenus entre 10 et > 450 ms (Brudzynski et al., 1999). Comme dit ci-haut, il y a une concordance entre les signaux de vocalisation et la gamme des durées optimales des neurones du collicule inférieur (Sayegh et al., 2011). Ceci dit, les ratons émettant surtout de longues vocalisations auraient donc davantage de NASD sensibles pour les longues durées (passe-haut) alors que les rats adultes ayant des durées de vocalisations plus disparates, ceux-ci auraient avantage à posséder des neurones répondant à toute sorte de durée (passe-haut).

Aussi, les NASD de type passe-haut seraient possiblement utilisés en parti pour répondre aux appels infantiles ainsi que pour les cris et les impulsions longues émis lors de comportement agonisant (Brudzynski et al., 1999; Kaltwasser, 1990; Knutson et al., 2002). Ceci dit, il est possible que les rates avec portées ou simplement les rates aient tendance à avoir plus de NASD de types passe-haut que les rats mâles, mais la discrimination sexuelle n'a pas été pris en compte dans cette étude et ne semble pas non plus l'être dans les autres études sur les NASD.

De plus, l'organisation neuronale représentant l'espace auditif dans les couches intermédiaires et profondes du CS n'est pas innée. Cette organisation suit le développement des pavillons des oreilles ainsi que celui du crâne de l'animal en plus d'être dépendante de l'expérience visuelle et auditive (Campbell et al., 2008; King, 1993; King et al., 1988; Schnupp et al., 1998; Vachon-Preseau et al., 2009; Withington-Wray et al., 1990). Étant donné que les animaux utilisent la durée afin de les aider à identifier la source et la signification d'un son, il est logique de penser que les NASD situé dans le CS (noyau

sous-cortical responsable de l'alignement de la tête et des pavillons des oreilles vers la source auditive) n'aient de distribution «adulte» uniquement lorsque les champs récepteurs des neurones auditifs du CS présentent une organisation directionnelle topographique mature.

CONCLUSION

Tous les types de NASD sont présents dans les couches intermédiaires et profondes du CS du rat adulte. Les neurones auditifs insensibles à la durée ainsi que les NASD de type passe-haut et passe-bande sont présents chez les ratons dès P15-P18. Par contre, ce n'est qu'à partir de P27-P30 que l'on retrouve des NASD de type passe-bas. Les précédentes recherches montrent leurs présences au niveau des différents noyaux du système auditif ascendant dès le collicule inférieur chez plusieurs mammifères et amphibiens. Ces résultats viennent supporter l'hypothèse que les NASD sont présents au niveau du CS du rat, mais qu'un changement dans la distribution des NASD survient aux cours du développement.

Cette étude confirme également la présence de NASD dès le début de l'audition chez le rat, comme l'étude de Carrasco et al. 2013 chez la souris. Un débat vient par contre s'installer sur la distribution des NASD au cours du développement afin de savoir si elle est innée ou non et dans qu'elles régions du système nerveux et chez qu'elles espèces.

Une autre recherche sur le développement des NASD sera nécessaire afin de mieux délibérer sur le sujet. Il serait intéressant d'étudier la distribution des NASD chez des ratons plus vieux que cette expérience afin de découvrir à quel moment la distribution des NASD au niveau du CS est mature. Même si la première découverte sur les NASD fut réalisée en 1980 par Potter, peu est encore connu sur le sujet et surtout sur les mécanismes de ceux-ci. En outre, cette étude vient ouvrir l'accès à des recherches futures sur les NASD au niveau du CS chez d'autres animaux.

RÉFÉRENCES

Références

- AITKIN, L. M., DICKHAUS, H., SCHULT, W. & ZIMMERMANN, M. (1978). External nucleus of inferior colliculus: auditory and spinal somatosensory afferents and their interactions. *J Neurophysiol* **41**, 837-47.
- AITKIN, L. M., WEBSTER, W. R., VEALE, J. L. & CROSBY, D. C. (1975). Inferior colliculus. I. Comparison of response properties of neurons in central, pericentral, and external nuclei of adult cat. *J Neurophysiol* **38**, 1196-1207.
- ARTHUR, B. J. (2004). Sensitivity to spectral interaural intensity difference cues in space-specific neurons of the barn owl. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol* **190**, 91-104.
- ASTL, J., POPELAR, J., KVASNAK, E. & SYKA, J. (1996). Comparison of response properties of neurons in the inferior colliculus of guinea pigs under different anesthetics. *Audiology* **35**, 335-45.
- AUBIE, B., BECKER, S. & FAURE, P. A. (2009). Computational models of millisecond level duration tuning in neural circuits. *J Neurosci* **29**, 9255-70.
- AUBIE, B., SAYEGH, R. & FAURE, P. A. (2012). Duration tuning across vertebrates. *J Neurosci* **32**, 6373-90.
- BAJO, V. M., VILLA, A. E., DE RIBAUPIERRE, F. & ROUILLER, E. M. (1998). Discharge properties of single neurons in the dorsal nucleus of the lateral lemniscus of the rat. *Brain Res Bull* **47**, 595-610.
- BERARDI, N., PIZZORUSSO, T. & MAFFEI, L. (2000). Critical periods during sensory development. *Curr Opin Neurobiol* **10**, 138-45.
- BOCK, G. R. & WEBSTER, W. R. (1974). Spontaneous activity of single units in the inferior colliculus of anesthetized and unanesthetized cats. *Brain Res* **76**, 150-4.
- BORDI, F. & LEDOUX, J. E. (1994). Response properties of single units in areas of rat auditory thalamus that project to the amygdala. I. Acoustic discharge patterns and frequency receptive fields. *Exp Brain Res* **98**, 261-74.

- BORST, J. G. & SORIA VAN HOEVE, J. (2012). The calyx of held synapse: from model synapse to auditory relay. *Annu Rev Physiol* **74**, 199-224.
- BRAND, A., URBAN, R. & GROTHE, B. (2000). Duration tuning in the mouse auditory midbrain. *J Neurophysiol* **84**, 1790-9.
- BRUDZYNSKI, S. M., KEHOE, P. & CALLAHAN, M. (1999). Sonographic structure of isolation-induced ultrasonic calls of rat pups. *Dev Psychobiol* **34**, 195-204.
- BRUGGE, J. F., ANDERSON, D. J. & AITKIN, L. M. (1970). Responses of neurons in the dorsal nucleus of the lateral lemniscus of cat to binaural tonal stimulation. *J Neurophysiol* **33**, 441-58.
- BRUGGE, J. F., JAVEL, E. & KITZES, L. M. (1978). Signs of functional maturation of peripheral auditory system in discharge patterns of neurons in anteroventral cochlear nucleus of kitten. *J Neurophysiol* **41**, 1557-9.
- BUSER, P. A. & IMBERT, M. (1987). *Audition*. Hermann, Paris.
- CADUSSEAU, J. & ROGER, M. (1985). Afferent projections to the superior colliculus in the rat, with special attention to the deep layers. *J Hirnforsch* **26**, 667-81.
- CAMPBELL, R. A., KING, A. J., NODAL, F. R., SCHNUPP, J. W., CARLILE, S. & DOUBELL, T. P. (2008). Virtual adult ears reveal the roles of acoustical factors and experience in auditory space map development. *J Neurosci* **28**, 11557-70.
- CARRASCO, M. M., TRUJILLO, M. & RAZAK, K. (2013). Development of response selectivity in the mouse auditory cortex. *Hear Res* **296**, 107-20.
- CASSEDAY, J. H., EHRLICH, D. & COVEY, E. (1994). Neural tuning for sound duration: role of inhibitory mechanisms in the inferior colliculus. *Science* **264**, 847-50.
- CASSEDAY, J. H., EHRLICH, D. & COVEY, E. (2000). Neural measurement of sound duration: control by excitatory-inhibitory interactions in the inferior colliculus. *J Neurophysiol* **84**, 1475-87.
- CHEN, G. D. (1998). Effects of stimulus duration on responses of neurons in the chinchilla inferior colliculus. *Hear Res* **122**, 142-50.

- DORON, N. N., LEDOUX, J. E. & SEMPLE, M. N. (2002). Redefining the tonotopic core of rat auditory cortex: physiological evidence for a posterior field. *J Comp Neurol* **453**, 345-60.
- DRUGA, R. & SYKA, J. (1984). Projections from auditory structures to the superior colliculus in the rat. *Neurosci Lett* **45**, 247-52.
- EDWARDS, M. D., WHITE, A. M. & PLATT, B. (2002). Characterisation of rat superficial superior colliculus neurones: firing properties and sensitivity to GABA. *Neuroscience* **110**, 93-104.
- EHRlich, D., CASSEDAY, J. H. & COVEY, E. (1997). Neural tuning to sound duration in the inferior colliculus of the big brown bat, *Eptesicus fuscus*. *J Neurophysiol* **77**, 2360-72.
- FAURE, P. A., FREMOUW, T., CASSEDAY, J. H. & COVEY, E. (2003). Temporal masking reveals properties of sound-evoked inhibition in duration-tuned neurons of the inferior colliculus. *J Neurosci* **23**, 3052-65.
- FAYE-LUND, H. & OSEN, K. K. (1985). Anatomy of the inferior colliculus in rat. *Anat Embryol (Berl)* **171**, 1-20.
- FREMOUW, T., FAURE, P. A., CASSEDAY, J. H. & COVEY, E. (2005). Duration selectivity of neurons in the inferior colliculus of the big brown bat: tolerance to changes in sound level. *J Neurophysiol* **94**, 1869-78.
- FUZESSERTY, Z. M. (1994). Response selectivity for multiple dimensions of frequency sweeps in the pallid bat inferior colliculus. *J Neurophysiol* **72**, 1061-79.
- FUZESSERTY, Z. M. & HALL, J. C. (1999). Sound duration selectivity in the pallid bat inferior colliculus. *Hear Res* **137**, 137-54.
- GAESE, B. H. & JOHNEN, A. (2000). Coding for auditory space in the superior colliculus of the rat. *Eur J Neurosci* **12**, 1739-52.

- GALAZYUK, A. V. & FENG, A. S. (1997). Encoding of sound duration by neurons in the auditory cortex of the little brown bat, *Myotis lucifugus*. *J Comp Physiol A* **180**, 301-11.
- GANDHI, N. J. & KATNANI, H. A. (2011). Motor functions of the superior colliculus. *Annu Rev Neurosci* **34**, 205-31.
- GEAL-DOR, M., FREEMAN, S., LI, G. & SOHMER, H. (1993). Development of hearing in neonatal rats: air and bone conducted ABR thresholds. *Hear Res* **69**, 236-42.
- GOLDBERG, J. M. & BROWN, P. B. (1968). Functional organization of the dog superior olivary complex: an anatomical and electrophysiological study. *J Neurophysiol* **31**, 639-56.
- 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.
- GOLDSTEIN, E. B. (1999). *Sensation and perception*, 5th edition. Brooks/Cole Pub., Pacific Grove.
- GOOLER, D. M. & FENG, A. S. (1992). Temporal coding in the frog auditory midbrain: the influence of duration and rise-fall time on the processing of complex amplitude-modulated stimuli. *J Neurophysiol* **67**, 1-22.
- GROTHER, B. & NEUWEILER, G. (2000). The function of the medial superior olive in small mammals: temporal receptive fields in auditory analysis. *J Comp Physiol A* **186**, 413-23.
- HE, J. (2002). OFF responses in the auditory thalamus of the guinea pig. *J Neurophysiol* **88**, 2377-86.
- HE, J., HASHIKAWA, T., OJIMA, H. & KINOCHI, Y. (1997). Temporal integration and duration tuning in the dorsal zone of cat auditory cortex. *J Neurosci* **17**, 2615-25.

- HEFFNER, H. & MASTERTON, B. (1980). Hearing in Glires - Domestic Rabbit, Cotton Rat, Feral House Mouse, and Kangaroo Rat. *Journal of the Acoustical Society of America* **68**, 1584-1599.
- HEFFNER, H. E. & HEFFNER, R. S. (2007). Hearing ranges of laboratory animals. *J Am Assoc Lab Anim Sci* **46**, 20-2.
- HEFFNER, H. E., HEFFNER, R. S., CONTOS, C. & OTT, T. (1994). Audiogram of the hooded Norway rat. *Hear Res* **73**, 244-7.
- HELMS, M. C., OZEN, G. & HALL, W. C. (2004). Organization of the intermediate gray layer of the superior colliculus. I. Intrinsic vertical connections. *J Neurophysiol* **91**, 1706-15.
- ISA, T. & HALL, W. C. (2009). Exploring the superior colliculus in vitro. *J Neurophysiol* **102**, 2581-93.
- ISOKAWA-AKESSON, M. & KOMISARUK, B. R. (1987). Difference in projections to the lateral and medial facial nucleus: anatomically separate pathways for rhythmical vibrissa movement in rats. *Exp Brain Res* **65**, 385-98.
- JACKSON, L. L., HEFFNER, R. S. & HEFFNER, H. E. (1999). Free-field audiogram of the Japanese macaque (*Macaca fuscata*). *J Acoust Soc Am* **106**, 3017-23.
- KALTWASSER, M. T. (1990). Acoustic signaling in the black rat (*Rattus rattus*). *J Comp Psychol* **104**, 227-32.
- KANASEKI, T. & SPRAGUE, J. M. (1974). Anatomical organization of pretectal nuclei and tectal laminae in the cat. *J Comp Neurol* **158**, 319-37.
- KANDLER, K. & FRIAUF, E. (1993). Pre- and postnatal development of efferent connections of the cochlear nucleus in the rat. *J Comp Neurol* **328**, 161-84.
- KELLY, J. B., BUCKTHOUGHT, A. D. & KIDD, S. A. (1998). Monaural and binaural response properties of single neurons in the rat's dorsal nucleus of the lateral lemniscus. *Hear Res* **122**, 25-40.

- KELLY, J. B. & SALLY, S. L. (1988). Organization of auditory cortex in the albino rat: binaural response properties. *J Neurophysiol* **59**, 1756-69.
- KETTNER, R. E., FENG, J. Z. & BRUGGE, J. F. (1985). Postnatal development of the phase-locked response to low frequency tones of auditory nerve fibers in the cat. *J Neurosci* **5**, 275-83.
- KING, A. J. (1993). The Wellcome Prize Lecture. A map of auditory space in the mammalian brain: neural computation and development. *Exp Physiol* **78**, 559-90.
- KING, A. J. (1999). Sensory experience and the formation of a computational map of auditory space in the brain. *Bioessays* **21**, 900-11.
- KING, A. J., HUTCHINGS, M. E., MOORE, D. R. & BLAKEMORE, C. (1988). Developmental plasticity in the visual and auditory representations in the mammalian superior colliculus. *Nature* **332**, 73-6.
- KNUDSEN, E. I., DU LAC, S. & ESTERLY, S. D. (1987). Computational maps in the brain. *Annu Rev Neurosci* **10**, 41-65.
- KNUTSON, B., BURGDORF, J. & PANKSEPP, J. (2002). Ultrasonic vocalizations as indices of affective states in rats. *Psychol Bull* **128**, 961-77.
- KULESZA, R. J., JR., SPIROU, G. A. & BERREBI, A. S. (2003). Physiological response properties of neurons in the superior paraolivary nucleus of the rat. *J Neurophysiol* **89**, 2299-312.
- LEDOUX, J. E., SAKAGUCHI, A., IWATA, J. & REIS, D. J. (1985). Auditory emotional memories: establishment by projections from the medial geniculate nucleus to the posterior neostriatum and/or dorsal amygdala. *Ann N Y Acad Sci* **444**, 463-4.
- LENOIR, M., SHNERSON, A. & PUJOL, R. (1980). Cochlear receptor development in the rat with emphasis on synaptogenesis. *Anat Embryol (Berl)* **160**, 253-62.
- LIU, R. C., MILLER, K. D., MERZENICH, M. M. & SCHREINER, C. E. (2003). Acoustic variability and distinguishability among mouse ultrasound vocalizations. *J Acoust Soc Am* **114**, 3412-22.

- LUO, F., METZNER, W., WU, F., ZHANG, S. & CHEN, Q. (2008). Duration-sensitive neurons in the inferior colliculus of horseshoe bats: adaptations for using CF-FM echolocation pulses. *J Neurophysiol* **99**, 284-96.
- MALMIERCA, M. S. (2003). The structure and physiology of the rat auditory system: an overview. *Int Rev Neurobiol* **56**, 147-211.
- MASTERTON, B., DIAMOND, I. T., HARRISON, J. M. & BEECHER, M. D. (1967a). Medial superior olive and sound localization. *Science* **155**, 1696-7.
- MASTERTON, B., JANE, J. A. & DIAMOND, I. T. (1967b). Role of brainstem auditory structures in sound localization. I. Trapezoid body, superior olive, and lateral lemniscus. *J Neurophysiol* **30**, 341-59.
- 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.
- MAY, P. J. (2006). The mammalian superior colliculus: laminar structure and connections. *Prog Brain Res* **151**, 321-78.
- MCHAFFIE, J. G., KAO, C. Q. & STEIN, B. E. (1989). Nociceptive neurons in rat superior colliculus: response properties, topography, and functional implications. *J Neurophysiol* **62**, 510-25.
- MELLENDEZ, K. V., JONES, D. L. & FENG, A. S. (2006). Classification of communication signals of the little brown bat. *J Acoust Soc Am* **120**, 1095-102.
- MIDDLEBROOKS, J. C. & KNUDSEN, E. I. (1984). A neural code for auditory space in the cat's superior colliculus. *J Neurosci* **4**, 2621-34.
- MIDDLEBROOKS, J. C. & KNUDSEN, E. I. (1987). Changes in external ear position modify the spatial tuning of auditory units in the cat's superior colliculus. *J Neurophysiol* **57**, 672-87.
- MOORE, D. R. & IRVINE, D. R. (1979). A developmental study of the sound pressure transformation by the head of the cat. *Acta Otolaryngol* **87**, 434-40.

- MORA, E. C. & KOSSL, M. (2004). Ambiguities in sound-duration selectivity by neurons in the inferior colliculus of the bat *Molossus molossus* from Cuba. *J Neurophysiol* **91**, 2215-26.
- MOUSHEGIAN, G., RUPERT, A. L. & GIDDA, J. S. (1975). Functional characteristics of superior olivary neurons to binaural stimuli. *J Neurophysiol* **38**, 1037-48.
- MRSIC-FLOGEL, T. D., SCHNUPP, J. W. & KING, A. J. (2003). Acoustic factors govern developmental sharpening of spatial tuning in the auditory cortex. *Nat Neurosci* **6**, 981-8.
- NARINS, P. M. & CAPRANICA, R. R. (1980). Neural adaptations for processing the two-note call of the Puerto Rican treefrog, *Eleutherodactylus coqui*. *Brain Behav Evol* **17**, 48-66.
- OSEN, K. K., MUGNAINI, E., DAHL, A. L. & CHRISTIANSEN, A. H. (1984). Histochemical localization of acetylcholinesterase in the cochlear and superior olivary nuclei. A reappraisal with emphasis on the cochlear granule cell system. *Arch Ital Biol* **122**, 169-212.
- PAXINOS, G. & WATSON, C. (1998). *The rat brain in stereotaxic coordinates*, 4th ed. edition. Academic, San Diego ; London.
- PEREZ-GONZALEZ, D., MALMIERCA, M. S., MOORE, J. M., HERNANDEZ, O. & COVEY, E. (2006). Duration selective neurons in the inferior colliculus of the rat: topographic distribution and relation of duration sensitivity to other response properties. *J Neurophysiol* **95**, 823-36.
- PINHEIRO, A. D., WU, M. & JEN, P. H. (1991). Encoding repetition rate and duration in the inferior colliculus of the big brown bat, *Eptesicus fuscus*. *J Comp Physiol A* **169**, 69-85.
- POPULIN, L. C., TOLLIN, D. J. & YIN, T. C. (2004). Effect of eye position on saccades and neuronal responses to acoustic stimuli in the superior colliculus of the behaving cat. *J Neurophysiol* **92**, 2151-67.

- POTTER, H. D. (1965). Patterns of acoustically evoked discharges of neurons in the mesencephalon of the bullfrog. *J Neurophysiol* **28**, 1155-84.
- PUEL, J. L. (1995). Chemical synaptic transmission in the cochlea. *Prog Neurobiol* **47**, 449-76.
- RAZAK, K. A. & FUZESEY, Z. M. (2006). Neural mechanisms underlying selectivity for the rate and direction of frequency-modulated sweeps in the auditory cortex of the pallid bat. *J Neurophysiol* **96**, 1303-19.
- ROBERT, N. (2008). *Développement de la sensibilité à la localisation sonore dans le collicule supérieur du rat Long-Evans*. Université de Montréal, Montréal.
- RUTKOWSKI, R. G., WALLACE, M. N., SHACKLETON, T. M. & PALMER, A. R. (2000). Organisation of binaural interactions in the primary and dorsocaudal fields of the guinea pig auditory cortex. *Hear Res* **145**, 177-89.
- SAYEGH, R., AUBIE, B. & FAURE, P. A. (2011). Duration tuning in the auditory midbrain of echolocating and non-echolocating vertebrates. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol* **197**, 571-83.
- SAYEGH, R., AUBIE, B. & FAURE, P. A. (2014). Dichotic sound localization properties of duration-tuned neurons in the inferior colliculus of the big brown bat. *Front Physiol* **5**, 215.
- SCHNUPP, J. W., KING, A. J. & CARLILE, S. (1998). Altered spectral localization cues disrupt the development of the auditory space map in the superior colliculus of the ferret. *J Neurophysiol* **79**, 1053-69.
- SIMMONS, J. A. (1989). A view of the world through the bat's ear: the formation of acoustic images in echolocation. *Cognition* **33**, 155-99.
- SOMMER, I., LINGENHOHL, K. & FRIAUF, E. (1993). Principal cells of the rat medial nucleus of the trapezoid body: an intracellular in vivo study of their physiology and morphology. *Exp Brain Res* **95**, 223-39.

- SONNTAG, M., ENGLITZ, B., KOPP-SCHEINPFLUG, C. & RUBSAMEN, R. (2009). Early postnatal development of spontaneous and acoustically evoked discharge activity of principal cells of the medial nucleus of the trapezoid body: an in vivo study in mice. *J Neurosci* **29**, 9510-20.
- SQUIRE, L. R. (2008). *Fundamental neuroscience*, 3rd edition. Academic Press/Elsevier, Amsterdam.
- STEIN, B. E. & CLAMANN, H. P. (1981). Control of pinna movements and sensorimotor register in cat superior colliculus. *Brain Behav Evol* **19**, 180-92.
- STEIN, B. E. & MEREDITH, M. A. (1993). *The merging of the senses*. MIT Press, Cambridge, Mass.
- STRAUGHAN, I. R. (1975). Analysis of Mechanisms of Mating Call Discrimination in Frogs *Hyla-Regilla* and *Hyla-Cadaverina*. *Copeia*, 415-424.
- SYKA, J., POPELAR, J., KVASNAK, E. & ASTL, J. (2000). Response properties of neurons in the central nucleus and external and dorsal cortices of the inferior colliculus in guinea pig. *Exp Brain Res* **133**, 254-66.
- THOMPSON, A. M. & SCHOFIELD, B. R. (2000). Afferent projections of the superior olivary complex. *Microsc Res Tech* **51**, 330-54.
- TRIPLETT, J. W. (2014). Molecular guidance of retinotopic map development in the midbrain. *Curr Opin Neurobiol* **24**, 7-12.
- UZIEL, A., ROMAND, R. & MAROT, M. (1981). Development of cochlear potentials in rats. *Audiology* **20**, 89-100.
- VACHON-PRESSEAU, E., MARTIN, A., LEPORE, F. & GUILLEMOT, J. P. (2009). Development of the representation of auditory space in the superior colliculus of the rat. *Eur J Neurosci* **29**, 652-60.
- VAN ADEL, B. A. & KELLY, J. B. (1998). Kainic acid lesions of the superior olivary complex: effects on sound localization by the albino rat. *Behav Neurosci* **112**, 432-46.

- WALLACE, M. T. & STEIN, B. E. (1997). Development of multisensory neurons and multisensory integration in cat superior colliculus. *J Neurosci* **17**, 2429-44.
- WALSH, E. J., MCGEE, J. & JAVEL, E. (1986). Development of auditory-evoked potentials in the cat. I. Onset of response and development of sensitivity. *J Acoust Soc Am* **79**, 712-24.
- WATANABE, T., LIAO, T. T. & KATSUKI, Y. (1968). Neuronal response patterns in the superior olivary complex of the cat to sound stimulation. *Jpn J Physiol* **18**, 267-87.
- WINER, J. A., KELLY, J. B. & LARUE, D. T. (1999a). Neural architecture of the rat medial geniculate body. *Hear Res* **130**, 19-41.
- WINER, J. A., SALLY, S. L., LARUE, D. T. & KELLY, J. B. (1999b). Origins of medial geniculate body projections to physiologically defined zones of rat primary auditory cortex. *Hear Res* **130**, 42-61.
- WITHINGTON-WRAY, D. J., BINNS, K. E. & KEATING, M. J. (1990). The developmental emergence of a map of auditory space in the superior colliculus of the guinea pig. *Brain Res Dev Brain Res* **51**, 225-36.
- WURTZ, R. H. & ALBANO, J. E. (1980). Visual-motor function of the primate superior colliculus. *Annu Rev Neurosci* **3**, 189-226.
- XIA, Y. F., QI, Z. H. & SHEN, J. X. (2000). Neural representation of sound duration in the inferior colliculus of the mouse. *Acta Otolaryngol* **120**, 638-43.
- YIN, S., CHEN, Z., YU, D., FENG, Y. & WANG, J. (2008). Local inhibition shapes duration tuning in the inferior colliculus of guinea pigs. *Hear Res* **237**, 32-48.
- YOUNG, E. D., SPIROU, G. A., RICE, J. J. & VOIGT, H. F. (1992). Neural organization and responses to complex stimuli in the dorsal cochlear nucleus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **336**, 407-13.
- ZHANG, L. I., BAO, S. & MERZENICH, M. M. (2001). Persistent and specific influences of early acoustic environments on primary auditory cortex. *Nat Neurosci* **4**, 1123-30.