

**Direction des bibliothèques**

**AVIS**

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

**NOTICE**

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

Développement de la sensibilité à la localisation sonore  
dans le collicule supérieur du rat Long-Evans

Par

Nadine Robert

Département des Sciences biologiques

Faculté des Arts et Sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures et postdoctorales

en vue de l'obtention du grade de

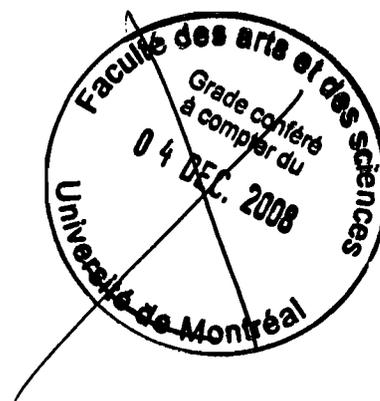
Maître ès Sciences (M.Sc.)

en Sciences biologiques



Mai, 2008

© Nadine Robert, 2008



Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Développement de la sensibilité à la localisation sonore  
dans le collicule supérieur du rat Long-Evans

Présenté par

Nadine Robert

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Stéphane Molotchnikoff, président-rapporteur

Dr Franco Lepore, directeur de recherche

Dr Jean-Paul Guillemot, codirecteur de recherche

Dr Jean-François Pflieger, membre du jury

## **RÉSUMÉ EN FRANÇAIS**

Plusieurs études ont montré la présence de neurones binauraux sensibles aux différences interaurales de temps et d'intensité dans le cortex auditif de même que dans diverses structures sous-corticales. Cependant, à notre connaissance, aucune étude n'a montré le développement de la sensibilité à la localisation sonore chez le rat. Cette étude vise à déterminer le déroulement temporel du développement de la sensibilité à la différence d'intensité sonore des neurones auditifs du collicule supérieur.

Les enregistrements unitaires extracellulaires sont effectués dans le collicule supérieur de rats Long-Evans anesthésiés. Les rats sont séparés en cinq groupes d'âge : P15-18, P21-24, P27-30, P36-39 et adulte. Les stimuli auditifs (bouffées de bruit gaussien) sont d'abord présentés monoralement à l'oreille controlatérale, puis, à l'oreille ipsilatérale et finalement, de manière dichotique. Chez tous les groupes d'âge étudiés, la majorité des neurones auditifs du collicule supérieur montre une réponse excitatrice lors de la stimulation monorale de l'oreille controlatérale et une absence de réponse lors de la stimulation monorale de l'oreille ipsilatérale. Une faible proportion (17%) de neurones est sensible à la différence d'intensité interaurale chez le raton âgé entre P15 et P18, mais la majorité des neurones de ce groupe sont monoraux. La proportion de neurones binauraux croît avec l'âge et atteint les valeurs adultes (86%) vers P27-P30. Les interactions binaurales sont surtout inhibitrices peu importe l'âge.

**Mots clés :** collicule supérieur, développement, différence interaurale d'intensité, localisation sonore, neurones auditifs binauraux, système auditif.

## **RÉSUMÉ EN ANGLAIS**

Numerous studies have shown that neurons sensitive to interaural intensity and time difference are present in few sub-cortical structures and in the auditory cortices itself. However, to our knowledge, no study investigated the development of interaural intensity difference sensitivity in the rat's superior colliculus. The aim of this study is to examine the development of interaural intensity difference sensitivity in the rat's superior colliculus auditory neurons.

Extracellular unit recordings were carried out in the superior colliculus of anesthetized Long-Evans rats. Rats were separated in five age groups: P15-18, P21-24, P27-30, P36-39 and adult. Gaussian noise bursts were first presented monaurally to the contralateral ear, then to the ipsilateral ear and finally, dichotically. In all groups, most of the superior colliculus auditory neurons were classified as EO, that is, they showed an excitatory response to monaural stimulation of the contralateral ear and no observable response during stimulation of the ipsilateral ear. Already from P15-18, binaural interactions were present but in a low proportion (17%). At this age, most auditory neurons did not show any binaural interaction. The proportion of neurons sensitive to interaural intensity difference increased with age and adult values (86%) were reached by P27-30. At all ages, binaural interactions are mostly inhibitory.

**Key words :** auditory system, binaural auditory neurons, development, interaural intensity difference, sound localisation, superior colliculus.

## **TABLE DES MATIÈRES**

|   |             |
|---|-------------|
| <b>RÉSUMÉ EN FRANÇAIS</b> .....   | <b>iii</b>  |
| <b>RÉSUMÉ EN ANGLAIS</b> .....  | <b>v</b>    |
| <b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....   | <b>vii</b>  |
| <b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....   | <b>x</b>    |
| <b>LISTE DES FIGURES</b> .....  | <b>xii</b>  |
| <b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....   | <b>xv</b>   |
| <b>REMERCIEMENTS</b> .....  | <b>xvii</b> |
| <br>  |             |
| <b>CONTEXTE THÉORIQUE</b> .....   | <b>1</b>    |
| Organisation anatomique des voies auditives ascendantes du rat .....                                  | 2           |
| Le complexe des noyaux cochléaires .....  | 4           |
| Le complexe de l'olive supérieure .....   | 6           |
| Les noyaux du lemnisque latéral .....   | 8           |
| Le collicule inférieur .....  | 10          |
| Le corps genouillé médian .....   | 11          |
| Le cortex auditif .....   | 12          |
| Développement des connexions auditives ascendantes .....  | 13          |
| Période de croissance axonale.....  | 14          |
| Période de bourgeonnement collatéral .....  | 14          |
| Période de maturation des structures spécialisées.....  | 15          |
| Le collicule supérieur .....  | 17          |
| Représentation et développement de l'espace auditif .....   | 19          |
| Rôle de l'expérience visuelle lors du développement de la représentation<br>spatiale dans le CS ..... | 23          |
| Rôle de l'expérience auditive dans la formation des cartes de l'espace .....                          | 26          |
| Taux de réponse des neurones colliculaires à l'intensité sonore.....                                  | 27          |
| Sensibilité des cellules auditives à la DII et la DIT .....   | 28          |
| Développement de la sensibilité des neurones auditifs à la DII.....                                   | 32          |
| Hypothèses .....  | 35          |
| <b>MÉTHODOLOGIE</b> .....   | <b>39</b>   |

|  |           |
|--|-----------|
| Sujets .....   | 40        |
| Procédures chirurgicales .....                             | 40        |
| Enregistrements électrophysiologiques.....                 | 41        |
| Stimulation auditive .....                                 | 42        |
| Protocoles expérimentaux .....                             | 43        |
| Euthanasie et Histologie.....                              | 47        |
| <b>RÉSULTATS</b> .....                                     | <b>48</b> |
| Types de réponse neuronale à la stimulation auditive ..... | 49        |
| Courbes de réponses à l'intensité sonore .....             | 52        |
| Sensibilité à la différence interaurale d'intensité .....  | 57        |
| Synthèse des résultats.....                                | 67        |
| <b>DISCUSSION</b> .....                                    | <b>69</b> |
| Type de réponse neuronale à la stimulation auditive.....   | 70        |
| Courbes de réponse à l'intensité d'une source sonore ..... | 71        |
| Sensibilité à la DII.....                                  | 77        |
| Implications fonctionnelles .....                          | 87        |
| <b>CONCLUSION</b> .....                                    | <b>91</b> |
| <b>RÉFÉRENCES</b> .....                                    | <b>93</b> |

## **LISTE DES TABLEAUX**

**Tableau 1**

Pourcentage de neurones auditifs du collicule supérieur du rat ayant des réponses phasiques, toniques ou pauses lors de la présentation de bouffées de bruit gaussien à différents groupes d'âge..... 51

**Tableau 2**

Pourcentage de neurones du collicule supérieur du rat montrant une réponse excitatrice (E) ou une réponse nulle (O) lors de la stimulation monaurale de l'oreille controlatérale et ipsilatérale à différents groupes d'âge. .... 55

**Tableau 3**

Pourcentage de neurones répondant à une intensité (dB SPL) sonore liminaire (seuil) enregistrés dans le collicule supérieur du rat à différents groupes d'âge. .... 56

**Tableau 4**

Pourcentage de neurones enregistrés dans le collicule supérieur de rats montrant une réponse monaurale, une réponse binaurale inhibitrice ou facilitatrice lors de la stimulation dichotique à différents groupes d'âge. .... 66

**Tableau 5**

Pourcentage de neurones binauraux et monauraux du collicule supérieur du rat et du chat adultes..... 79

## **LISTE DES FIGURES**

|   |    |
|---|----|
| <b>Figure 1</b><br>Principales voies auditives ascendantes du rat.....  | 6  |
| <b>Figure 2</b><br>Organisation synaptique des circuits primaires de la localisation sonore.....  | 8  |
| <b>Figure 3</b><br>Représentations polaires des champs récepteurs<br>des neurones auditifs du CS.....   | 21 |
| <b>Figure 4</b><br>Représentation topographique de l'espace auditif dans le collicule supérieur du<br>cochon d'inde.....  | 24 |
| <b>Figure 5</b><br>Coupes coronales de cerveaux de rats.....  | 47 |
| <b>Figure 6</b><br>Histogrammes péri-stimulus (durée: 300 ms, binwidth: 1 ms) de réponses neuronales<br>enregistrées dans le collicule supérieur de rats âgés de P23, P29 et P37<br>lors de la présentation (n = 20) d'un bruit gaussien.....                                   | 50 |
| <b>Figure 7</b><br>(A et C) Courbes de réponse à l'intensité sonore et (B et D) histogrammes péri-<br>stimulus (HPS) de deux neurones enregistrés dans les couches profondes du<br>collicule supérieur chez deux rats âgés de 37 jours (A et B)<br>et de 24 jours (C et D)..... | 53 |
| <b>Figure 8</b><br>(A) Courbe d'accord à la différence interaurale d'intensité (DII) et (B) histogrammes<br>péri-stimulus (HPS) de la réponse d'un neurone enregistré dans le collicule<br>supérieur d'un rat adulte.....   | 59 |
| <b>Figure 9</b><br>Courbes de sensibilité à la différence interaurale d'intensité (DII) de quatre neurones<br>enregistrés dans le collicule supérieur de rats âgés de P17 à P38.....  | 60 |
| <b>Figure 10</b><br>(A) Courbe de sensibilité et (B) histogrammes péri-stimulus (HPS) à la différence<br>interaurale d'intensité (DII) d'un neurone enregistré dans le collicule supérieur d'un<br>raton âgé de 24 jours.....   | 61 |

**Figure 11**

Courbe de sensibilité à la différence interaurale d'intensité (DII) d'un neurone enregistré dans le collicule supérieur de deux rats âgés de 25 jours (A) et

30 jours (B). ..... 62

**Figure 12**

Pourcentage de neurones auditifs présentant des interactions inhibitrices, facilitatrices ou ne présentant aucune interaction (monaural) à différents groupes

d'âge..... 64

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

|      |                                    |
|------|------------------------------------|
| CI   | Collicule inférieur                |
| CS   | Collicule supérieur                |
| dB   | Décibels                           |
| DII  | Différence interaurale d'intensité |
| DIT  | Différence interaurale de temps    |
| GABA | Acide gamma-aminobutyrique         |
| HPS  | Histogramme péri-stimulus          |
| Hz   | Hertz                              |
| IBM  | Intensité binaurale moyenne        |
| IMC  | Intensité moyenne constante        |
| kHz  | kiloHertz                          |
| SPL  | Sound pressure level               |
| TDT  | Tucker-Davis Technology            |

## **REMERCIEMENTS**

Mes premiers remerciements s'adressent à Messieurs Franco Lepore et Jean-Paul Guillemot qui m'ont accueillie dans leur équipe de recherche et m'ont soutenue tout au long de mes deux années à la maîtrise. Je voudrais remercier M. Franco Lepore d'avoir partagé son savoir et de m'avoir fait bénéficier de son expertise dans le domaine de la recherche. Son ouverture d'esprit, son sens de l'humour et sa délicatesse m'ont permis de travailler dans un environnement des plus adéquats. Je tiens particulièrement à remercier M. Jean-Paul Guillemot pour m'avoir donné l'opportunité de vivre une expérience enrichissante et mémorable. Sa patience, ses encouragements ainsi que son sens de la compréhension m'ont permis de terminer ces deux années de maîtrise avec fierté. Son support m'a été d'une grande aide et les mots me manquent pour lui exprimer toute ma gratitude.

Je voudrais remercier Messieurs Stéphane Molotchnikoff et Jean-François Pflieger, respectivement président-rapporteur et membre de mon comité-conseil. Leurs commentaires ont été fortement appréciés et leur collaboration m'a permis de remettre un travail complet.

Je voudrais également témoigner ma reconnaissance à mes collègues de travail. Je voudrais faire une mention spéciale à Stéphane Denis qui a toujours su me rendre service avec le plus grand des plaisirs. Sa générosité a été fortement appréciée. Puis, je voudrais remercier Maria Sanchez, dotée de qualités exceptionnelles, pour m'avoir continuellement encouragée et soutenue. Finalement, je tiens à remercier plus particulièrement Marie-Ève Tremblay qui m'a été d'une aide précieuse pendant tout le temps qu'elle a été à mes côtés. Sa patience et sa gentillesse m'ont très touchée.

Je tiens à remercier mon copain, Jason Laframboise, qui m'a supportée dans les moments les plus difficiles, qui a cru en moi et qui m'a encouragée à tout moment.

Je termine par un remerciement tout spécial, le plus important, à mes parents sans qui ce travail aurait été impossible. Leurs encouragements et leur support m'ont permis de ne jamais abandonner. L'amour inconditionnel et la reconnaissance que je voudrais leur témoigner est inexprimable. Je leur dédie donc, avec toute ma fierté, ce mémoire.

## **CONTEXTE THÉORIQUE**

Plusieurs études ont démontré que les cellules auditives de plusieurs espèces d'oiseaux et de mammifères sont sensibles à la différence interaurale d'intensité (DII) et à la différence interaurale de temps (DIT). La plupart de ces études ont été effectuées au niveau des noyaux sous-corticaux et des aires auditives de l'animal adulte. Cependant, peu de ces recherches se sont attardées à l'étude du développement des mécanismes de la localisation sonore. À notre connaissance, aucune étude n'a été entreprise afin de déterminer le déroulement temporel du développement de la sensibilité aux indices de localisation sonore dans le collicule supérieur (CS) du rat.

## **ORGANISATION ANATOMIQUE DES VOIES AUDITIVES**

### **ASCENDANTES DU RAT**

Chez la plupart des espèces animales, le système auditif joue un rôle primordial. En effet, ce système sensoriel favorise la survie des espèces en permettant à chaque individu de repérer un prédateur, une proie ou un partenaire sexuel. À cette fin, le système auditif doit permettre de localiser et d'identifier les différentes sources sonores dans l'espace. Ces fonctions nécessitent, chez la plupart des espèces, une expérience sensorielle postnatale et une représentation de l'espace.

Le système auditif de la majorité des espèces est sensible à différents types de signaux acoustiques allant des plus simples (sons purs) aux plus complexes (bruits). Dans un milieu aérien, les signaux sonores font référence aux ondes de pression produites par le déplacement des molécules d'air qui se propagent dans les

trois dimensions. Plusieurs paramètres caractérisent les signaux sonores: leur forme, leur fréquence (Hz), leur phase et leur amplitude (dB). L'amplitude du signal correspond à l'intensité du son alors que la fréquence réfère à la hauteur ou à la gravité de celui-ci (Purves *et al.*, 2005). Tel que mentionné plus haut, une des fonctions importantes du système auditif est de localiser la source des stimuli sonores en azimuth et en élévation. Les différences interaurales d'intensité et de temps entre les signaux sonores arrivant aux deux oreilles sont les deux principaux indices utilisés afin d'estimer la position d'une source sonore en azimuth. Les indices spectraux monauraux sont quant à eux utilisés pour déterminer la position des sources sonores situées dans le plan vertical (Arthur, 2003; Davis *et al.*, 2003). La majorité des neurones du système auditif central du rat répondent à des fréquences supérieures à 1 kHz et sont insensibles à la différence interaurale de temps lorsque des sons sont présentés. Toutefois, ces neurones sont très sensibles à la différence interaurale de temps lorsque des changements brusques de haute fréquence (tels que des clics) sont présentés (Kidd et Kelly, 1996; Kelly *et al.*, 1998).

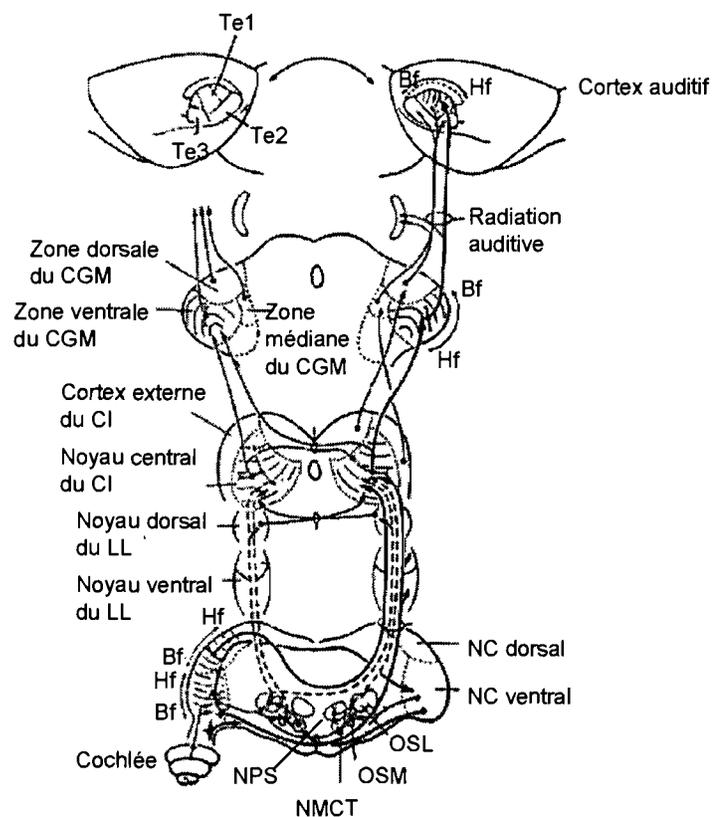
Dès l'entrée dans le système auditif, le signal sonore est modifié au niveau des structures auditives périphériques. L'onde sonore pénètre dans l'oreille externe et est ensuite focalisée sur le tympan. L'énergie sonore captée par ce dernier est amplifiée par une série d'osselets (le marteau, l'enclume et l'étrier) de l'oreille moyenne. Ainsi, la pression appliquée à la surface de la membrane tympanique est reportée sur la surface plus petite de la fenêtre ovale, endroit où les osselets entrent en contact avec l'oreille interne. L'étrier, en faisant osciller mécaniquement la

fenêtre ovale, déplace l'endolymphe et la membrane basiliaire du compartiment cochléaire appelé organe de Corti. L'onde sonore qui se propage fait bouger les cellules ciliées de la membrane basiliaire qui, en se courbant selon la déformation de cette membrane, stimulent les cellules du ganglion spiral dont les axones forment le nerf auditif. Les cellules ciliées assurent ainsi la transformation de l'énergie mécanique en énergie bioélectrique. Le traitement des informations auditives entre la cochlée et le cortex cérébral s'effectue au niveau de différents relais des voies auditives ascendantes : les noyaux cochléaires, le complexe de l'olive supérieure, les noyaux du lemnisque latéral, les collicules inférieurs et supérieurs et les corps genouillés médians (Pickles, 1988; De Cheveigné, 2003).

### **Le complexe des noyaux cochléaires**

Le complexe des noyaux cochléaires est situé latéralement et superficiellement dans le tronc cérébral et comprend les noyaux cochléaires dorsal et ventral (Figure 1). La cochlée présente une tonotopie de sorte que les basses fréquences sont représentées au sommet de la cochlée et les hautes fréquences sont représentées à la base de la cochlée. Dans le noyau cochléaire ventral, les basses fréquences provenant de la cochlée sont représentées ventralement et les hautes fréquences provenant de la cochlée sont représentées dorsalement (Malmierca, 2003). Par ailleurs, dans le noyau cochléaire dorsal (Clopton *et al.*, 1974), les basses fréquences sont représentées ventrolatéralement alors que les hautes fréquences sont représentées dorsomédialement (Figure 1). Les axones du noyau cochléaire ventral projettent bilatéralement à l'olive supérieure médiane et à l'olive supérieure latérale

ainsi qu'aux noyaux controlatéraux du lemnisque latéral. La majorité des neurones du noyau cochléaire dorsal projettent vers le collicule inférieur (CI) controlatéral (Figure 1). Les études comportementales effectuées chez le chat ont montré que les neurones du noyau cochléaire dorsal jouent un rôle dans l'attention vers la source sonore (Masterton et Granger, 1988) et qu'ils participent à la localisation sonore, plus particulièrement en élévation (May, 2000). L'activité spontanée dans les fibres nerveuses auditives est présente avant le début de l'audition et est essentielle à la survie des neurones de projections des noyaux cochléaires, au bon développement des voies auditives et au raffinement des cartes tonotopiques dans les noyaux cochléaires (Friauf et Lohmann, 1999; Gabriele *et al.*, 2000). Les résultats de Tritsch *et al.* (2007) montrent que certaines cellules de l'organe de Kölliker (structure temporaire de la cochlée en développement trouvée chez les mammifères) initient des bouffées d'activité électrique dans les neurones du ganglion spiral avant le début de l'audition (P11-13) suite à une excitation ATP-dépendante des cellules ciliées. L'activité synchrone à travers des groupes de cellules ciliées de la cochlée peut contribuer à établir et maintenir une ségrégation tonotopique des projections neuronales auditives (Kandler, 2004). Il est probable que des indices de guidage codés génétiquement soient responsables de l'initiation des cibles de projections et de la ségrégation des inputs dans les noyaux cochléaires. Quant à l'activité périodique décrite par Tritsch *et al.* (2007), elle pourrait davantage aider à raffiner et maintenir les connections synaptiques (Laeke *et al.*, 2006; Erazo-Fischer *et al.*, 2007).



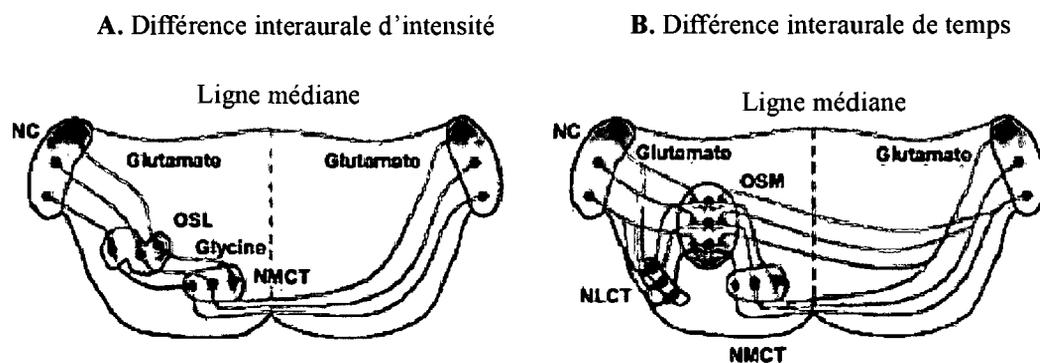
**Figure 1: Principales voies auditives ascendantes du rat.** (Modifiée de Malmierca, 2003). Bf; Basses fréquences; Hf: Hautes fréquences; CI: collicule inférieur; CGM: corps genouillé médian; LL: lemnisque latéral; NC: noyau cochléaire; NMCT: noyau médian du corps trapézoïde; NPS: noyau paraolivaire supérieur; OSL: olive supérieure latérale; OSM: olive supérieure médiane.

### Le complexe de l'olive supérieure

Le complexe de l'olive supérieure est composé de trois noyaux: l'olive supérieure latérale, l'olive supérieure médiane et le noyau médian du corps trapézoïde (Figure 1). Chez le rat, un quatrième noyau a été clairement mis en évidence, soit le noyau paraolivaire supérieur (Malmierca, 2003). L'olive supérieure latérale contient une carte tonotopique telle que les basses fréquences sont représentées latéralement et les hautes fréquences, médialement (Clopton *et al.*, 1974; Friauf, 1992). Les inputs proviennent du noyau cochléaire ventral des deux

côtés. Les neurones de l'olive supérieure latérale sont excités par les sons émis ipsilatéralement, inhibés par les sons émis controlatéralement et ils encodent les DII (Figure 2A) en intégrant les inputs excitateurs glutamatergiques du noyau cochléaire et les inputs inhibiteurs glycinergiques du noyau médian du corps trapézoïde (Yin et Chan, 1990; Kandler et Gillespie, 2005). Les neurones de l'olive supérieure latérale projettent bilatéralement au CI; la majorité des projections ipsilatérales sont inhibitrices alors que la majorité des projections controlatérales sont excitatrices (Glendenning et Baker, 1988). Située entre l'olive supérieure latérale et le noyau médian du corps trapézoïde, l'olive supérieure médiane reçoit également des inputs du noyau cochléaire ventral des deux côtés (Figure 1). Les inputs de ce noyau sont toutefois excitateurs des deux côtés (Lindsey, 1975). La carte tonotopique de ce noyau est établie dorsomédialement pour les basses fréquences et ventromédialement pour les hautes fréquences (Clopton *et al.*, 1974). Les neurones de cette structure sont sensibles à la DIT (Yin et Chan, 1990) et sont surtout responsables de la localisation des sons de basses fréquences (Friauf, 1992). Les neurones de l'olive supérieure latérale encodent les différences interaurales de temps (Figure 2B) en intégrant les inputs excitateurs des deux noyaux cochléaires et les inputs inhibiteurs des noyaux latéral et médian du corps trapézoïde (Kandler et Gillespie, 2005). Les neurones de l'olive supérieure médiane projettent au noyau dorsal ipsilatéral du lemnisque latéral et au CI. Le noyau médian du corps trapézoïde constitue la partie la plus médiane du complexe olivaire supérieur. Ce noyau apporte des projections ipsilatérales tonotopiques à l'olive supérieure médiane et latérale, au noyau paraolivaire supérieur et au complexe ventral du lemnisque latéral (Adams,

1979). Il est organisé de façon dorsolatérale pour les basses fréquences et de façon ventromédiane pour les hautes fréquences (Clopton *et al.*, 1974). Les neurones de ce noyau exercent un effet amplificateur sur le complexe olivaire supérieur en réponse à la stimulation de l'oreille controlatérale. Le noyau paraolivaire supérieur reçoit des projections excitatrices du noyau cochléaire ventral controlatéral et des projections inhibitrices du noyau médian du corps trapézoïde controlatéral et ses neurones projettent au CI ipsilatéral (Figure 1). Cette structure semble encoder les propriétés temporelles des sons complexes, mais sa fonction exacte demeure encore inconnue (Kulesza *et al.*, 2003).



**Figure 2 : Organisation synaptique des circuits primaires de la localisation sonore.** A. Les neurones de l'olive supérieure latérale encodent les DII. B. Les neurones de l'olive supérieur médiane encodent les DIT (Modifiée de Kandler et Gillespie, 2005). NC : noyau cochléaire; NLCT : noyau latéral du corps trapézoïde; NMCT : noyau médian du corps trapézoïde; OSL : olive supérieure latérale; OSM : olive supérieure médiane.

### Les noyaux du lemnisque latéral

Le lemnisque latéral se divise en un complexe ventral et en un noyau dorsal.

Les inputs vers le complexe ventral proviennent essentiellement du noyau cochléaire

ventral controlatéral et du noyau médian du corps trapézoïde ipsilatéral et les projections issues de ce complexe neuronal se dirigent vers le CI ipsilatéral (Figure 1). Les enregistrements unitaires effectués lors de pénétrations dorsoventrales dans le complexe ventral et dans le noyau dorsal du lemnisque latéral montrent une organisation ascendante des fréquences (Brugge *et al.*, 1970). La majorité des neurones du complexe ventral répondent uniquement à la stimulation controlatérale et sont responsables de l'analyse monaurale de la scène auditive (Aitkin *et al.*, 1970; Brugge *et al.*, 1970; Covey et Casseday, 1991). À cause de l'habileté des cellules à détecter les variations et les propriétés temporelles d'un stimulus auditif, le complexe ventral semble être une composante fondamentale du circuit neuronal et est impliqué dans la perception des vocalisations (Malmierca, 2003).

Le noyau dorsal du lemnisque latéral reçoit des inputs controlatéraux des noyaux cochléaires ventraux ainsi que des inputs ipsilatéraux de l'olive supérieure médiane, du noyau paraolivaire supérieur, du complexe ventral du lemnisque latéral de même que des inputs bilatéraux de l'olive supérieure latérale. Ce noyau dorsal projette au CI ipsilatéral et controlatéral (van Adel et Kelly, 1998). Aitkin *et al.* (1970) ainsi que Brugge *et al.* (1970) ont démontré, chez le chat, que la majorité des neurones du noyau dorsal sont sensibles à la stimulation binaurale et sont conséquemment importants pour la localisation de sources sonores. Le neurotransmetteur impliqué dans l'input exciteur au noyau dorsal est le glutamate (Glendenning *et al.*, 1992) alors que la majorité des cellules du noyau dorsal utilisent un neurotransmetteur inhibiteur, le GABA (Adams et Mugnaini, 1984). L'inhibition soutenue sur les cellules du noyau dorsal et du CI controlatéraux suggère que cette

dernière est importante pour la localisation de multiples sources sonores (Kelly *et al.*, 1998).

### **Le collicule inférieur**

Le CI est caractérisé par la convergence des inputs neuronaux provenant des centres auditifs inférieurs (Irvine, 1992). La grande majorité des fibres auditives ascendantes établissent des contacts synaptiques avec les neurones du CI (Figure 1) et pour cette raison, ce dernier est considéré comme un relais obligatoire (Adams, 1979). Toutefois, certaines fibres contournent cette structure et projettent directement au collicule supérieur (CS) ou au corps genouillé médian (Malmierca, 2003). Les neurones du CI reçoivent des projections bilatérales des noyaux cochléaires, du complexe olivaire supérieur ipsilatéral, des noyaux du lemnieque latéral ipsilatéral et du CI controlatéral (Coleman et Clerici, 1987). La majorité des neurones du CI projettent de façon tonotopique au corps genouillé médian ipsilatéral, mais quelques neurones projettent également au corps genouillé médian ipsilatéral (Figure 1). Certains neurones du CI projettent également au CS (Druga et Syka, 1984; Malmierca, 2003). Le CI est formé d'un noyau central, d'un cortex externe et d'un brachium (Paxinos et Watson, 1998). La région dorsolatérale du CI contient des neurones sensibles aux basses fréquences alors que ceux de la région ventromédiane sont sensibles aux hautes fréquences (Kelly *et al.*, 1991). Les neurones du CI analysent les informations auditives et jouent un rôle majeur dans l'intégration multimodale des informations auditives, visuelles et somesthésiques (Druga et Syka, 1984). Le CI possède également des neurones auditifs binauraux et

chez le rat, la majorité de ces neurones montrent une réponse excitatrice suite à la stimulation d'une ou l'autre des deux oreilles (Vischer *et al.*, 1997). Chez le chat ayant subi des lésions au niveau du CI, on observe des déficits profonds et permanents lors de tâches de localisation de sources sonores situées dans l'espace auditif controlatéral (Jenkins et Masterton, 1982).

### **Le corps genouillé médian**

Le corps genouillé médian représente le principal centre auditif du thalamus et est le dernier site de traitement de l'information auditive avant que les neurones genouillés acheminent l'information auditive aux différentes aires corticales (Malmierca, 2003). Il se subdivise en trois zones: dorsale, ventrale et médiane (Ledoux *et al.*, 1987; Malmierca, 2003). La principale voie tecto-thalamo-corticale provient des neurones du noyau central du CI qui établissent des contacts synaptiques avec les neurones de la zone ventrale du corps genouillé médian. Ceux-ci sont organisés tonotopiquement et projettent à leur tour vers l'aire A1 du cortex auditif (Kelly et Sally, 1988; Winer *et al.*, 1999). Chez le rat, les neurones sensibles aux hautes fréquences sont situés dans la partie ventrale de la zone ventrale du corps genouillé médian et envoient leurs inputs à la partie rostrale de l'aire A1. Les neurones sensibles aux basses fréquences sont situés dans la partie dorsale de la zone ventrale du corps genouillé médian et envoient leurs inputs à la partie caudale de A1 (Kelly et Sally, 1988; Romanski et Ledoux, 1993; Winer *et al.*, 1999). Les neurones de la zone dorsale et médiane du corps genouillé médian ne sont pas organisés de façon tonotopique bien qu'ils reçoivent leurs afférences du CI. Ils envoient leurs

projections à différentes aires auditives temporales dont Te2 et Te3 chez le rat (Roger et Arnault, 1989; Winer *et al.*, 1999).

### **Le cortex auditif**

Le cortex auditif du rat est situé sur la face latérale du cortex cérébral et comprend une région centrale (A1) ceinturée par les aires Te2 et Te3 (Paxinos et Watson, 1998). Plus de 95% des neurones du cortex auditif du rat montrent des interactions binaurales. Dans l'aire A1, les cellules d'une même catégorie binaurale tendent à se regrouper dans l'axe dorso-ventral (Kelly et Sally, 1988). La région A1 reçoit presque la totalité des fibres provenant de la zone ventrale du corps genouillé médian et projette aux aires Te2 et Te3 ipsilatérales et controlatérales ainsi qu'à l'aire A1 controlatérale (Arnault et Roger, 1990). L'aire A1 est composée de neurones dont les champs récepteurs sont syntonisés aux sons purs et dont la réponse neuronale augmente de façon monotone en fonction de l'augmentation de l'intensité de la stimulation (Polley *et al.*, 2007). L'aire Te2 reçoit ses inputs de l'aire A1 et des zones médiane et dorsale du corps genouillé médian (Shi et Cassell, 1997). L'aire Te3 reçoit des projections de l'aire A1 ainsi que de la zone médiane du corps genouillé médian. Ces deux aires projettent au cortex piriforme, à l'amygdale, au gyrus cingulaire, au putamen et au noyau caudé (Arnault et Roger, 1990) et semblent jouer un rôle dans la localisation sonore (Rauschecker et Tian, 2000; Stecker *et al.*, 2003). Polley *et al.* (2007) ont décrit cinq aires organisées topographiquement dans le cortex auditif du rat : le cortex auditif primaire (A1), l'aire auditive ventrale (VAF), l'aire auditive suprarhinale (SRAF), l'aire auditive antérieure (AAF) et l'aire

auditive postérieure (PAF). Les inputs de l'aire auditive ventrale proviennent du corps genouillé ventral et cette aire partage une limite des basses fréquences avec l'aire A1. L'aire SRAF montre une organisation tonotopique, les basses fréquences étant représentées ventralement et les hautes fréquences étant représentées dorsalement (Polley *et al.*, 2007). L'aire AAF et l'aire A1 possèdent une organisation des champs récepteurs ainsi que des caractéristiques de réponse neuronale similaires ce qui suggère que ces deux aires fonctionnent de façon parallèle dans le cortex auditif (Lee *et al.*, 2004). L'aire PAF montre une image miroir inverse de la tonotopie des basses fréquences à la limite de A1, ceci marquant la limite caudale de PAF.

### **DÉVELOPPEMENT DES CONNECTIONS AUDITIVES ASCENDANTES**

Le noyau cochléaire représente le premier relais des voies auditives ascendantes chez les mammifères. Chez le rat, l'ontogénie des projections efférentes à partir du noyau cochléaire peut être divisée en trois phases. La première phase, celle de la croissance axonale, s'étend de E15 à E17. La deuxième phase, celle du bourgeonnement collatéral, s'étend de E18 à P15. La dernière phase, celle de la maturation des structures terminales spécialisées, s'étend de P5 à P14 (Kandler et Friauf, 1993).

### **Période de croissance axonale**

Dès E15, les fibres des neurones du noyau cochléaire commencent à se diriger vers le tronc cérébral. Alors que les fibres auditives ont déjà commencé à entrer dans le noyau cochléaire, le peu de branches terminales indique une faible connectivité synaptique avec les neurones du noyau cochléaire (Angulo *et al.*, 1990). La majorité des neurones auditifs destinés au noyau cochléaire naissent entre E13 et E15 (Altman et Bayer, 1980; Friauf et Kandler, 1992). Puisque les neurones les plus jeunes naissent à E13, il n'y a que deux jours entre la naissance neuronale et le début de la croissance axonale (Kandler et Friauf, 1993). Les axones traversent le complexe olivaire supérieur controlatéral dès E16 et un jour plus tard (E17), les axones passent par le complexe olivaire supérieur ipsilatéral. Quelques axones traversent ensuite le lemnisque latéral et les fibres les plus matures commencent à pénétrer dans la partie ventrale du collicule inférieur controlatéral (Kandler et Friauf, 1993).

### **Période de bourgeonnement collatéral**

Le début de la collatéralisation représente aussi le début de l'innervation. Les premières collatérales des fibres du noyau cochléaire apparaissent à E18 dans la partie ventroantérieure du CI controlatéral et dans la partie latérale du complexe olivaire supérieur ipsilatéral (Kandler et Friauf, 1993). Kandler et Friauf (1993) mentionnent que le bourgeonnement collatéral dans le CI débute avant le bourgeonnement collatéral dans le complexe de l'olive supérieur, car à E18, les branches sont plus longues dans le CI que dans le complexe olivaire supérieur. Dès

E18, l'innervation se poursuit dans le complexe olivaire supérieur controlatéral et dans le complexe ventral du lemnisque latéral. Environ deux jours avant la naissance (E20), les projections vers le complexe olivaire supérieur ipsilatéral et controlatéral sont similaires à celles trouvées chez l'adulte. L'innervation du noyau dorsal du lemnisque latéral commence à E21. Cinq jours après la naissance (P5), le patron de base des connections du noyau cochléaire est similaire à celui trouvé chez le rat adulte (Kandler et Friauf, 1993). De plus, l'innervation par les axones du noyau cochléaire est représentée selon un gradient spatio-temporel dans le CI et le noyau cochléaire controlatéral. Dans le CI, le bourgeonnement collatéral commence dans la partie rostroventrale et se poursuit dans la direction dorsocaudale. Au niveau du noyau cochléaire controlatéral, l'innervation suit un patron dorsomédian à ventrolatéral. De plus, dans ces deux noyaux, les zones où les hautes fréquences sont représentées chez l'adulte sont innervées avant les zones représentant les basses fréquences (Kandler et Friauf, 1993).

### **Période de maturation des structures spécialisées**

Malgré qu'à P5 plusieurs propriétés des projections du noyau cochléaire soient similaires à celles de l'adulte, la croissance des collatérales et le remodelage se poursuivent au cours de la période postnatale. En effet, Kandler et Friauf (1993) observent la présence de cônes de croissance à l'extrémité des collatérales et des calices de Held immatures dans le noyau médian du corps trapézoïde.

Plusieurs études du système auditif montrent qu'il existe un délai de quelques jours entre la formation des branches axonales et la formation des synapses. Chez le

hamster, Schweitzer et Cant (1984) montrent que l'invasion par les fibres nerveuses auditives provenant du noyau cochléaire dorsal précède d'environ deux jours la formation des synapses. Par contre, Kandler et Friauf (1993) sont incapables d'identifier le moment où les mécanismes de transmission synaptique apparaissent pour la première fois chez le rat et selon eux, aucune étude à ce sujet n'a encore été faite chez les mammifères. Toutefois, ils stipulent que si le début de la formation synaptique chez le rat a lieu également quelques jours après l'invasion des fibres afférentes, la transmission synaptique entre les neurones du noyau cochléaire et leurs cibles postsynaptiques devrait précéder la naissance. Par exemple, les collatérales des fibres du noyau cochléaire traversent le complexe olivaire supérieur à E18, c'est-à-dire quatre jours avant la naissance. Ainsi, avec un délai estimé à quelques jours, il est possible que la transmission synaptique entre les neurones du noyau cochléaire et ceux du complexe olivaire supérieur existe déjà chez les animaux nouveau-nés (Kandler et Friauf, 1993). L'hypothèse d'une transmission synaptique dans les noyaux auditifs du tronc cérébral du rat naissant est confirmée par une étude immunohistochimique montrant que la synapsine et la synaptophysine sont présentes dans le noyau cochléaire et le complexe olivaire supérieur du rat néonatal (Friauf *et al.*, 1992). Ces deux molécules sont associées aux vésicules synaptiques et sont impliquées dans le relâchement des neurotransmetteurs (De Camilli et Jahn, 1990). Wu et Oertel (1987) ont enregistré, chez la souris, l'activité de neurones du noyau cochléaire *in vitro* et ont montré que la transmission synaptique est présente dès P4. Chez le rat, les premières efférences synaptiques vers les cellules ciliées de la cochlée apparaissent vers P6 (Lenoir *et al.*, 1980). Despres *et al.* (1988) ont montré

par immunohistochimie que chez le rat, le facteur de croissance neuronale s'exprime au niveau des cellules ciliées de la cochlée entre la naissance et P8. Ceci suggère une formation dynamique du système médian efférent au cours des dix premiers jours postnataux (Robertson *et al.*, 1989).

## LE COLLICULE SUPÉRIEUR

Chez les mammifères, les CS forment la partie antérieure du toit du mésencéphale et sont situés de part et d'autre de la ligne médiane sous la partie postérieure du cortex cérébral (King, 2004). Les neurones du CS participent à la genèse des mouvements oculaires saccadiques et de poursuite visuelle ainsi qu'au déclenchement des mouvements de la tête et des pavillons de l'oreille vers une source de stimulation visuelle, somesthésique ou auditive (Wurtz et Albano, 1980; Stein et Clamman, 1981; King, 2004).

Le CS est formé de trois couches superficielles recevant exclusivement des inputs visuels et de quatre couches profondes recevant des inputs multisensoriels, soit visuels, somatosensoriels et auditifs (Kanaseki et Sprague, 1974; Graybiel, 1975; Meredith et Clemo, 1989). Les couches superficielles comprennent la couche zonale (I), la couche grise superficielle (II) et la couche optique (III). Chez le rat, 80% des neurones de ces couches superficielles reçoivent leurs inputs en provenance des cellules ganglionnaires de la rétine (Linden et Perry, 1983) et de nombreuses

afférences des cortex visuels (aire 17, 18 et 18a) qui projettent de façon à maintenir l'organisation rétinotopique au niveau du CS.

Les couches profondes incluent la couche grise intermédiaire (IV), la couche blanche intermédiaire (V), la couche grise profonde (VI) et la couche blanche profonde (VII). Les neurones de ces couches reçoivent également des afférences des cellules ganglionnaires et des cortex visuels. De plus, les neurones des couches superficielles du CS projettent aux neurones des couches profondes (Linden et Perry, 1983; Serizawa *et al.*, 1994; Hall et Lee, 1997). Les neurones de la partie rostrale des couches profondes reçoivent des projections somesthésiques des noyaux spinal et principal trigéminaux controlatéraux alors que les neurones de la partie caudale reçoivent des inputs somesthésiques provenant des noyaux gracile et cunéiforme controlatéraux (Huerta *et al.*, 1983; Cadusseau et Roger, 1985). Les neurones de l'aire S1 projettent également vers les neurones des couches profondes du CS (Wise et Jones, 1977; Kassel, 1982; Cadusseau et Roger, 1985). Les neurones de ces couches sont organisés rostrocaudalement de façon à former une carte somatotopique (Stein et Meredith, 1993; King, 2004). Par exemple, chez le rat, les neurones somesthésiques nociceptifs de la tête et des avant-membres sont représentés rostralement dans le CS alors que ceux du tronc et des membres arrières sont représentés caudalement. Les membres sont généralement représentés latéralement dans le CS alors que les régions corporelles plus proximales sont représentées plus médialement (McHaffie *et al.*, 1989). Les afférences auditives parvenant au CS proviennent surtout du cortex externe du CI, mais aussi des noyaux périolivaires, du sagulum ainsi que des aires auditives ipsilatérales (Druga et Syka,

1984; Cadusseau et Roger, 1985). Une représentation de l'espace auditif est présente au niveau des couches profondes du CS et celle-ci est alignée avec la carte de l'espace visuel présente dans les couches superficielles du CS (Middlebrooks et Knudsen, 1984; Stein et Meredith, 1993).

Chaque neurone du CS répond à un stimulus présenté dans une zone spatiale spécifique appelée champ récepteur. Certains neurones des couches profondes du CS sont unimodaux et répondent à une seule modalité sensorielle, soit visuelle, somesthésique ou auditive. D'autres neurones sont dits polymodaux, car ils intègrent les inputs provenant soit de deux (visuel/auditif, auditif/somesthésique ou visuel/somesthésique) ou des trois modalités sensorielles (Stein et Meredith, 1993; Wallace *et al.*, 1996; King, 2004).

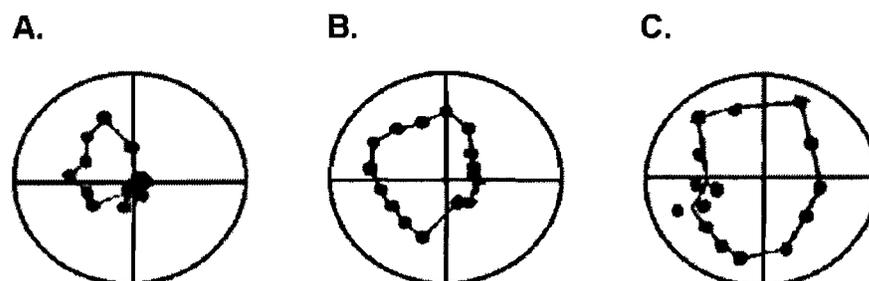
### **Représentation et développement de l'espace auditif**

Comportementalement, Milner et Taylor (1990) ont mis en évidence le rôle du CS dans la localisation sonore: l'ablation bilatérale du CS du rat abolit le comportement d'orientation vers les stimuli auditifs. Au niveau du système nerveux central, la représentation de l'espace visuel et somesthésique reflète l'organisation spatiale des récepteurs rétiniens et cutanés, respectivement. Au contraire, le système auditif est organisé tonotopiquement de la cochlée aux aires. Ce n'est qu'au niveau des couches profondes du CS des mammifères qu'il existe une organisation topographique de l'espace auditif (Middlebrooks et Knudsen, 1984). Les modalités visuelle, somatosensorielle et auditive possèdent chacune une carte de l'espace au niveau du CS (souris : Dräger et Hubel, 1976; rat : Zhang *et al.*, 2001; cochon

d'Inde : Palmer et King, 1982; chat : Middlebrooks et Knudsen, 1984; furet : King et Hutchings, 1987. La majorité des neurones colliculaires ont un champ récepteur restreint à l'hémichamp controlatéral. Au niveau du CS, l'espace auditif horizontal est représenté le long de l'axe rostrocaudal de telle sorte que les neurones sensibles aux positions arrières sont situés caudalement et les neurones sensibles aux positions avant sont situés rostralement (Middlebrooks et Knudsen, 1984; Sterbing *et al.*, 2002). La dimension verticale de l'espace auditif est représentée sur l'axe médio-latéral du CS (Middlebrooks et Knudsen, 1984). Bien que cette organisation topographique soit présente chez presque toutes espèces animales, quelques différences existent au niveau des champs récepteurs. Ainsi, le cochon d'Inde possède des champs récepteurs beaucoup plus étendus que ceux du furet et du chat (Sterbing *et al.*, 2002; King et Hutchings, 1987; Middlebrooks et Knudsen, 1984).

L'étendue des champs récepteurs en azimuth des neurones auditifs du CS varie d'un type de neurone à l'autre. Ainsi, les champs récepteurs axiaux (Figure 3A) présentent une réponse optimale à une position précise en azimuth et en élévation dans l'hémichamp controlatéral (Aitkin *et al.*, 1984; Aitkin et Martin, 1987; Schnupp et King, 1997). Les neurones possédant des champs récepteurs de type hémichamp (Figure 3B) sont importants pour latéraliser un son car leur champ récepteur couvre une partie importante sinon l'ensemble de l'hémichamp auditif controlatéral. L'étendue spatiale du champ récepteur de ces neurones est plus grande que celle des neurones axiaux. Les champs récepteurs axiaux et hémichamps permettent donc la formation d'une représentation spatiale de l'espace auditif controlatéral (Aitkin *et al.*, 1984; Aitkin et Martin, 1987; Schnupp et King, 1997).

Un dernier type de champs récepteurs, dit omnidirectionnel, ne fournit aucune information spécifique sur la position d'une source sonore dans l'espace (Figure 3C). Les champs récepteurs omnidirectionnels montrent un taux de réponse constant peu importe la position de la source sonore en azimuth, qu'elle se trouve dans l'hémichamp controlatéral ou ipsilatéral (Aitkin *et al.*, 1984; Aitkin et Martin, 1987; Schnupp et King, 1997).



**Figure 3: Représentations polaires des champs récepteurs des neurones auditifs du CS.** Les neurones du collicule supérieur possèdent des champs récepteurs axial (A), hémichamp (B) ou omnidirectionnel (C) (Modifié de Schnupp et King, 1997).

Certains noyaux du CI tels que le cortex externe du cochon d'Inde (Binns *et al.*, 1992) et le brachium du furet (Schnupp et King, 1997) possèdent également une représentation spatiale de l'espace auditif. En effet, lors d'enregistrements extracellulaires, Binns *et al.* (1992) ainsi que Schnupp et King (1997) ont montré qu'un nombre important de neurones auditifs présentent une préférence à détecter des sons situés dans un espace restreint dans le plan horizontal et jouent un rôle crucial dans le codage de l'emplacement des sources sonores. De même, les animaux ayant subi des lésions du CI montrent des déficits profonds et permanents lors de tâches de localisation sonore (Jenkins et Masterton, 1982; Kelly et Kavanagh, 1994).

La présence de neurones sensibles à une position dans l'espace auditif a aussi été observée au niveau de certaines aires auditives du chat. En effet, un certain nombre de neurones auditifs des aires DZ et PAF montrent une préférence à détecter des sons présentés dans une région particulière de l'espace auditif controlatéral (Stecker *et al.*, 2005).

Peu après la naissance et au cours du développement du CS, les neurones auditifs des mammifères répondent de façon similaire à la présentation de sons peu importe la position de la source sonore dans l'espace. De plus, ces neurones ne montrent pas d'organisation topographique (furet : King et Carlile, 1995; chat : Wallace et Stein, 1997; cochon d'Inde : Withington-Wray *et al.*, 1990a). Au cours des semaines suivantes, les neurones des couches profondes du CS mammalien deviennent progressivement plus sélectifs à la position d'une source sonore et une représentation de l'espace auditif apparaît graduellement (King, 1999). La formation de cette carte de l'espace auditif est basée sur la sensibilité différentielle des neurones à utiliser les indices générés par les propriétés acoustiques des oreilles et de la tête. Ainsi, les changements reliés à la grandeur et à la forme de ces deux structures vont progressivement modifier la valeur des indices correspondant à des positions sonores particulières (King et Carlile, 1995; Moore et Irvine, 1979). Les propriétés spatiales des neurones auditifs du CS du furet se développent presque en même temps que la sélectivité aux indices spectraux monauraux et aux DII et DIT (King et Carlile, 1995). De plus, les résultats de King et Carlile (1995) indiquent que les mécanismes neuronaux à la base de la mise en place de la carte de l'espace auditif ne sont pas ajustés de façon continue, mais ce n'est que lorsque ces indices

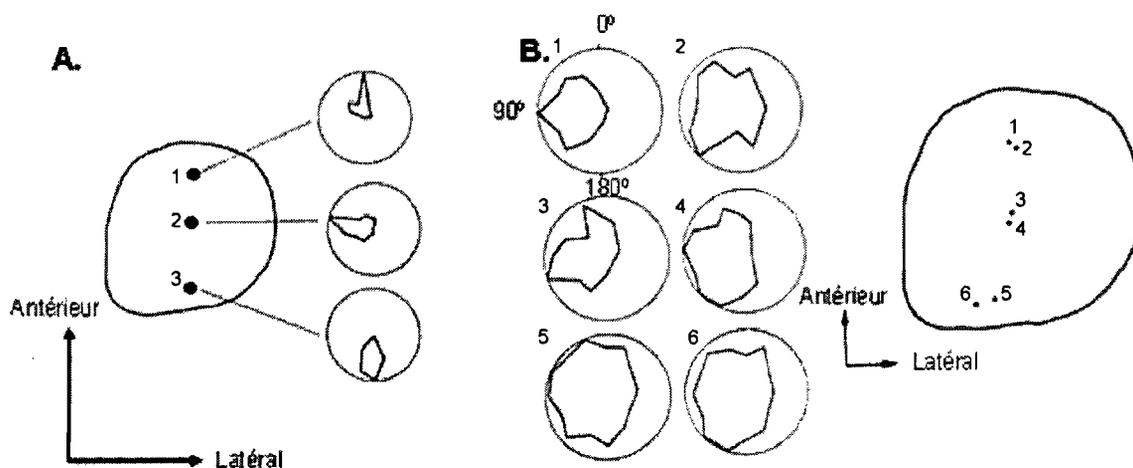
atteignent leurs valeurs adultes que la représentation topographique de l'espace auditif est établie définitivement au niveau du CS.

### **Rôle de l'expérience visuelle lors du développement de la représentation spatiale dans le CS**

Les résultats expérimentaux montrent la présence d'interactions entre les inputs visuels et auditifs lors du développement du CS et l'expérience visuelle est essentielle à la formation de la carte de l'espace auditif (King, 1999).

Lorsque le cochon d'Inde est élevé à la noirceur dès la naissance, le développement de la représentation topographique de l'espace auditif est perturbé ce qui se traduit par un élargissement de l'étendue des champs récepteurs auditifs du CS (Withington-Wray *et al.*, 1990b). La figure 4 montre les sites d'enregistrements des neurones dans le CS et les champs récepteurs dont la longueur des vecteurs correspond à la réponse des neurones lors de la stimulation auditive. Ces graphiques permettent de visualiser la position préférentielle de la source sonore pour ces neurones ainsi que l'étendue de leur champ récepteur. Chez le cochon d'Inde normal (Figure 4A), la position préférée de la source sonore des neurones varie systématiquement le long de l'axe rostrocaudal pour ainsi former une carte topographique de l'espace auditif. En effet, au fur et à mesure que la position d'enregistrement dans le CS change d'une position rostrale vers une position plus caudale, la position optimale du champ récepteur se déplace progressivement d'une position antérieure vers une position postérieure dans l'hémichamp controlatéral. Chez le cochon d'Inde né et élevé à l'obscurité (Figure 4B), cette organisation de la

carte spatiale auditive n'existe pas puisqu'il n'y a aucune relation entre la position optimale de la source sonore et la position rostrocaudale des neurones auditifs dans le CS. De plus, les champs récepteurs auditifs des animaux élevés à l'obscurité sont beaucoup plus étendus que ceux des sujets normaux. L'élevage à la noirceur allonge la période de plasticité développementale et, possiblement, altère l'expression des propriétés fonctionnelles des neurotransmetteurs ce qui pourrait bloquer les changements synaptiques qui surviennent normalement dans le CS (Kirkwood *et al.*, 1995; King, 1999). Dans le même ordre d'idée, lorsque la chouette est privée de vision à la suite de la suture des deux paupières, on observe que le développement de la carte auditive de l'espace est imprécise et dégradée et que l'organisation topographique de la représentation spatiale est anormale (Knudsen, 1988). De même, la privation de la vision binoculaire lors du développement du système auditif du furet ne permet que l'établissement d'une carte primitive de l'espace auditif (King et Carlile, 1995).



**Figure 4: Représentation topographique de l'espace auditif dans le collicule supérieur du cochon d'inde. A. Sujet normal. B. Sujet né et élevé à l'obscurité. (Modifiée de Withington-Wray *et al.*, 1990b).**

De plus, l'expérience visuelle normale joue un rôle crucial dans l'alignement des cartes de l'espace auditif et de l'espace visuel. En effet, chez la chouette, le déplacement horizontal du champ visuel, effectué à l'aide de prismes, provoque un changement des représentations de l'espace visuel et auditif au niveau du tectum optique (Knudsen et Brainard, 1991; Feldman et Knudsen, 1997). À la suite de cette déviation du champ visuel, les neurones déplacent leur champ récepteur auditif de manière à compenser cette déviation, et ainsi, les deux cartes restent correctement alignées. Chez le jeune furet dont l'œil a été dévié latéralement suite à la section d'un des muscles extraoculaires, la représentation de l'espace auditif dans le CS controlatéral est modifiée de concert avec la représentation visuelle de façon à ce que les cartes visuelles et auditives puissent partager la même organisation topographique (King *et al.*, 1988; King *et al.*, 1996). Toutefois, la rotation de l'œil chez le furet juvénile déforme la représentation de l'espace auditif (King *et al.*, 1988). Ces résultats impliquent que le développement de la carte auditive est influencée par l'expérience visuelle et qu'il existe une capacité limitée de réorganisation de la carte auditive de façon à rester alignée avec la carte visuelle.

Goodale et Murison (1975) ont montré que les rats ayant subi des dommages colliculaires ne montrent pas de réflexe d'orientation de la tête lors de présentations de stimuli visuels et auditifs. Leurs résultats suggèrent que le collicule supérieur n'est pas essentiel pour le contrôle visuel dans l'orientation locomotrice, mais participe à la médiation des changements brusques de fixation ainsi qu'à l'attention.

### **Rôle de l'expérience auditive dans la formation des cartes de l'espace**

La contribution de l'expérience auditive au développement de la représentation de l'espace auditif peut être déterminée en observant les conséquences physiologiques de la privation de stimulations auditives adéquates. Les indices binauraux utilisés pour la localisation d'une source sonore peuvent être altérés de façon réversible en obstruant une des deux oreilles à l'aide d'un bouchon. Chez la chouette (Knudsen, 1985) et le furet (King *et al.*, 1988) adultes élevés avec une oreille obstruée, une carte de l'espace auditif similaire à celle trouvée chez les sujets normaux se développe en autant que le bouchon d'oreille reste en place. Mogdans et Knudsen (1992) ont montré, chez la chouette, que le développement de la carte de l'espace auditif dépend d'un changement compensatoire dans les indices binauraux présents dans le CS. Ceci représente un exemple de plasticité développementale car une période similaire d'occlusion monaurale chez les animaux adultes ne produit aucun changement équivalent de la sensibilité spatiale des neurones auditifs du CS. Chez le furet juvénile dont on a enlevé le pavillon de l'oreille externe, la formation de la carte spatiale auditive est altérée. En effet, plusieurs neurones montrent des réponses spatiales ambiguës ou syntonisées à des directions sonores inappropriées (Schnupp *et al.*, 1998). Chez le cochon d'Inde, l'exposition à un bruit blanc omnidirectionnel constant, ayant pour conséquence de masquer toute information spécifique à la localisation, prévient la formation normale des champs récepteurs et leur assemblée en une carte de l'espace auditif (Withington-Wray *et al.*, 1990b).

Afin d'examiner les effets d'une expérience auditive modifiée sur le développement du cortex auditif, Zhang *et al.* (2001) ont exposé des rats à des stimuli sonores simples et répétitifs pendant une période limitée de leur développement. Lorsque le raton âgé de P9 est exposé à des sons de 4 kHz jusqu'à P28, une zone spécifique postérieure de l'aire A1 se montre syntonisée aux basses fréquences (2-6 kHz) dès P14. À P22, le nombre de neurones auditifs corticaux répondant aux basses fréquences est plus grand par rapport aux ratons non-exposés du même âge ce qui se traduit en une augmentation de l'étendue de cette zone spécifique de A1. Chez l'animal non exposé, cette syntonisation n'apparaît que vers P18-P20 et l'étendue de la zone spécifique de A1 syntonisée aux basses fréquences n'est pas modifiée avec l'âge. Ainsi, l'exposition à des sons de 4 kHz accélère l'apparition de la représentation corticale des sons de basses fréquences et mène à un agrandissement de cette représentation dans la zone auditive postérieure de l'aire A1. Les résultats d'un groupe de ratons exposés à des sons de 19 kHz pendant la même période développementale (P9 à P28) montrent une augmentation de l'étendue de la région postérieure de A1 syntonisée aux fréquences caractéristiques de ou avoisinant 19 kHz. Encore une fois, les ratons non exposés ne montrent pas de changements dans l'étendue de cette zone spécifique et possèdent des champs récepteurs fréquentiels moins vastes.

### **Taux de réponse des neurones colliculaires à l'intensité sonore**

Les courbes illustrant le taux de réponse en fonction de l'intensité sonore des neurones du CS peuvent être de deux types : monotones ou non-monotones. Une

courbe de réponse monotone à l'intensité est caractérisée par une augmentation du taux de réponse neuronal au fur et à mesure que l'intensité de la stimulation augmente (Aitkin, 1991; Kelly *et al.*, 1998). La majorité des neurones du CS présentent des courbes de réponse monotone en fonction de l'intensité (King et Palmer, 1983; Hirsch *et al.*, 1985). Les résultats de la figure 7A et C (voir section résultats, p.53) montrent des courbes de réponse monotone à l'intensité de la stimulation controlatérale et ipsilatérale. Certains neurones auditifs du CS montrent des courbes de réponse non-monotone à l'intensité de la stimulation. Ce type de courbes se caractérise par une augmentation du taux de réponse lorsque l'intensité de la stimulation sonore croît puis par une diminution rapide du taux de réponse au fur et à mesure que l'intensité de la stimulation continue d'augmenter (Aitkin, 1991; Kelly *et al.*, 1998).

Les seuils de détection des neurones auditifs du CS lors de la présentation de bruits complexes avoisinent 25 dB SPL (King et Palmer, 1983; Middlebrooks et Knudsen, 1984) alors que ceux obtenus lors de la présentation de la fréquence caractéristique sont autour de 35 dB SPL (Wise et Irvine, 1983; King et Palmer, 1983). Ces résultats peuvent toutefois varier d'une étude à l'autre en fonction du critère d'évaluation fixé.

## **SENSIBILITÉ DES CELLULES AUDITIVES À LA DII ET À LA DIT**

Il est possible de localiser une source sonore en utilisant les indices spatiaux qui interagissent avec la tête et les oreilles externes. Les signaux provenant d'une

source sonore située en azimuth et face à l'animal parviennent simultanément et avec une intensité égale aux deux oreilles. Par contre, lorsqu'une source sonore est située d'un côté ou de l'autre du plan médian, on observe une différence interaurale de temps ou de phase (DIT) et une différence interaurale d'intensité (DII) (Blauert, 1983; King, 1999). Les sons de basses fréquences ( $\leq 3$  kHz) présentés en azimuth sont localisés grâce aux DIT (Mills, 1972; Blauert, 1983). Pour leur part, les sons de hautes fréquences ( $>3$  kHz) sont caractérisés par une longueur d'onde plus étroite que la largeur de la tête du rat. Il en résulte que les sons  $>3$  kHz ne peuvent être localisés qu'en utilisant la DII. De plus, les sons de hautes fréquences sont diffractés par la boîte crânienne ce qui génère un effet d'ombre créant ainsi une différence de pression entre les deux oreilles. Cette zone d'ombre est d'autant plus importante lorsque les longueurs d'ondes du stimulus sonore sont petites par rapport aux dimensions de la tête. C'est pourquoi la DII est surtout efficace pour les sons de hautes fréquences. En fait, la DIT et la DII sont les seuls indices qui permettent à la majorité des mammifères de localiser un son en azimuth. Chez la chouette, dont les oreilles sont disposées de façon asymétrique, la DII permet d'encoder la position en élévation plutôt que la position en azimuth (Arthur, 2003).

Les DIT et DII sont à prime abord respectivement analysées au niveau du noyau latéral et du noyau médian du complexe de l'olive supérieure (King, 1999). Les enregistrements unitaires effectués dans le noyau dorsal du lemnisque latéral du rat montrent que si l'oreille controlatérale est stimulée avant l'oreille ipsilatérale, les neurones sont fortement excités. Toutefois, lorsque l'oreille ipsilatérale est d'abord stimulée, la réponse est inhibée (Kelly *et al.*, 1998). Ces mêmes résultats ont été

montrés dans le CI du rat (Kidd et Kelly, 1996) et au niveau de la commissure de Probst du rat (van Adel *et al.*, 1999).

Des études neurophysiologiques du système auditif mammalien utilisant des stimuli dichotiques ont montré que la majorité des cellules sensibles à la DII reçoivent des inputs excitateurs d'une oreille et des inputs inhibiteurs de l'autre. Au-delà du complexe de l'olive supérieure, l'input excitateur provient essentiellement de l'oreille controlatérale et l'input inhibiteur, de l'oreille ipsilatérale (Rose *et al.*, 1966; Boudreau et Tsuchitani, 1968; Moore et Irvine, 1981; Phillips et Irvine, 1981).

De nombreuses études neurophysiologiques ont permis de classer en différentes catégories les neurones sensibles à la DII (Aitkin *et al.*, 1975; Wise et Irvine, 1983, 1985; Hirsch, *et al.*, 1985). Le système de classification est basé sur la réponse de l'oreille controlatérale et de l'oreille ipsilatérale lors de la stimulation monaurale avec un stimulus sonore de même intensité. Ainsi, les neurones recevant des inputs excitateurs de l'oreille controlatérale et ne montrant aucune réponse observable de l'oreille ipsilatérale sont classés EO et cette classe inclut la plus grande proportion de neurones auditifs du CS. Les neurones de cette classe montrant des interactions binaurales inhibitrices produites par l'oreille ipsilatérale lors de la stimulation dichotique forment la sous-classe EO/I (voir figures 8 et 9, section résultats, p.59-60). Par ailleurs, les neurones EO montrant des interactions binaurales facilitatrices forment la sous-classe EO/F (voir figure 10, section résultats, p.61). La deuxième grande classe de neurones sensibles à la DII inclue les neurones dont la stimulation monaurale de l'oreille controlatérale n'engendre aucune réponse observable et dont la stimulation monaurale de l'oreille ipsilatérale engendre une

réponse excitatrice (OE). De la même façon que pour la classe précédente, les interactions binaurales lors de la stimulation dichotique peuvent être de nature inhibitrice (OE/I) ou facilitatrice (OE/F). Les neurones binauraux de la troisième grande classe montrent des réponses excitatrices lors de la stimulation indépendante de chacune des deux oreilles et des interactions binaurales facilitatrices (EE/F) lors de la stimulation dichotique. La dernière classe de neurones binauraux inclut les neurones ne montrant aucune réponse lors de la stimulation monaurale de chacune des oreilles, mais dont la réponse est facilitée par la stimulation simultanée des deux oreilles (OO/F). Ces différents types de neurones binauraux ont été trouvés chez le rat (Kelly *et al.*, 1998), le chat (Wise et Irvine, 1983, 1985; Hirsch *et al.*, 1985; Blatchley et Brugge, 1990), le cochon d'Inde (Rutkowski *et al.*, 2000) et le chien (Goldberg et Brown, 1969). Le corps trapézoïde (Guinan *et al.*, 1972), le complexe de l'olive supérieure (Goldberg et Brown, 1969), le CI (Aitkin *et al.*, 1975; Kuwada *et al.*, 1984; Li et Kelly, 1992), le corps genouillé médian (Aitkin et Webster, 1972) et le cortex auditif (Phillips et Irvine, 1981; Rutkowski *et al.*, 2000) possèdent également des neurones auditifs EO, OE et EE montrant des interactions facilitatrices ou inhibitrices lors de la stimulation dichotique.

Bref, chez les mammifères, les mécanismes neuronaux de l'analyse de la localisation en azimuth des signaux sonores sont présents tout au long de la voie auditive ascendante, et ce, dès le complexe de l'olive inférieure et jusqu'au niveau des aires associatives auditives.

Une organisation topographique rostrocaudale des neurones sensibles à la DII a aussi été trouvée dans les couches profondes du CS du chat (Wise et Irvine,

1985). Ainsi, les neurones auditifs du CS situés caudalement sont de type EO/I alors que ceux situés rostralement sont de type OO/F et ceux situés de façon intermédiaire sont de type EO/F.

### **Développement de la sensibilité des neurones auditifs à la DII**

Chez le rat Sprague-Dawley, l'obstruction du conduit auditif externe et la présence de mésochyme dans l'oreille moyenne atténue la conduction de l'énergie sonore jusqu'à P12-14 (Clopton et Silverman, 1977b). Il est cependant possible d'enregistrer des émissions otoacoustiques dès P9 et celles-ci sont similaires en amplitude et en latence à celles de l'adulte environ une semaine plus tard (Crowley et Hepp-Raymond, 1966). De plus, chez le raton, le réflexe d'orientation de la tête vers une source sonore apparaît entre P11 et P14. Pendant cette période du développement, le conduit auditif externe commence à s'ouvrir et la première réponse comportementale d'orientation à un son peut ainsi être observée (Potash et Kelly, 1980; Kelly *et al.*, 1987). Chez le chaton, la réponse comportementale d'orientation vers des sons intenses est également présente dès P10-12 (Hubel et Wiesel, 1965).

Les résultats de Blatchley et Brugge (1990) montrent que les cellules du CI recevant des inputs excitateurs et inhibiteurs sont présents chez le chaton âgé de deux semaines, et ce, dans la même proportion que chez le chat adulte. Leurs résultats montrent également la présence de neurones sensibles à la DII au moment où le système auditif n'est pas encore mature et alors que certaines propriétés fonctionnelles sont encore en voie de développement. Blatchley et Brugge (1990)

suggèrent que lors de la maturation fonctionnelle et structurelle du système auditif ascendant, les changements observés dans les réponses monaurales sont pairés avec les changements concomitants provenant des deux oreilles, de façon à permettre des interactions excitatrices et inhibitrices analogues à celles trouvées chez l'adulte au niveau du CI. Chez tous les groupes d'âges étudiés (P4-105), ils retrouvent une majorité (80%) de cellules de type EO/I, et une minorité de cellules OE/I et EE/monaurales. De plus, Brugge *et al.* (1988) ont trouvé des neurones dans l'aire A1 du chat qui montrent une sensibilité à la DII. En effet, dès P8, la majorité des neurones auditifs de A1 du chaton montrent une réponse similaire à celle trouvée chez l'adulte lors de stimulations dichotiques. Brugge *et al.* (1988) montrent que 39% des neurones auditifs sont excités par la stimulation de l'oreille controlatérale et ne montrent aucun effet observable lors de la stimulation de l'oreille ipsilatérale (EO). La majorité des autres neurones auditifs sont excités par la stimulation de l'une ou l'autre des deux oreilles (EE). De plus, chez le chaton, la présence d'interactions binaurales observées dans le cortex auditif lors de la deuxième semaine postnatale coïncide avec le moment d'apparition des comportements d'orientation vers des sons (Olmstead et Villablanca, 1980).

Clopton et Silverman (1977b) montrent dans le CI de rats âgés de P14, P16 et P17 la présence de neurones (20/25) sensibles à la DII. Leurs résultats montrent également que 20% des neurones du CI présentent une inhibition peu importe les DII testées dichotiquement. Clopton et Silverman (1977b) concluent que les connexions essentielles aux interactions binaurales sont génétiquement prédéterminées, qu'elles sont présentes dès le début de l'audition et que les

processus mis en cause au cours des interactions binaurales se raffinent avec l'expérience auditive. Lorsque les rats subissent une ligature du conduit auditif externe à P10, Silverman et Clopton (1977a) montrent que les projections controlatérales et ipsilatérales provenant des deux oreilles ont des effets antagonistes sur la réponse des neurones du CI du rat. La stimulation auditive de la voie controlatérale a un effet excitateur au niveau de la réponse neuronale alors que la stimulation de la voie ipsilatérale supprime l'activité neuronale. Selon Silverman et Clopton (1977a), l'effet de la privation auditive sur les interactions binaurales dépend du type de privation (unilatérale ou bilatérale) et du site d'enregistrement (ipsilatéral ou controlatéral à l'oreille privée). Ainsi, lors d'une privation unilatérale, les neurones du CI ipsilatéral ne montrent aucune interaction binaurale, ceci étant dû à l'absence de la suppression ipsilatérale de l'activité évoquée par la stimulation controlatérale. De plus, lors de la privation auditive unilatérale, les neurones du CI controlatéral montrent une suppression ipsilatérale plus marquée de l'activité évoquée controlatéralement lors de la stimulation dichotique. Par contre, la privation bilatérale a peu d'effet sur les interactions binaurales et l'équilibre fonctionnel entre les projections controlatérales et ipsilatérales est maintenu normalement.

## **HYPOTHÈSES**

Dès l'âge E18 (Friauf et Lohmann, 1999), les connections synaptiques entre les cellules ciliées et les afférences sont présentes chez le raton. De plus, les résultats de Friauf et Kandler (1990) montrent que les connections ascendantes dans le CI du rat sont présentes avant la naissance, soit entre E12 et E21. Environ deux jours avant la naissance, les projections auditives vers les complexes olivaires supérieur ipsilatéral et controlatéral sont similaires à celles trouvées chez le rat adulte. L'innervation du noyau dorsal du lemnisque latéral débute dès E21. Dès P5, le patron de base des connections du noyau cochléaire est similaire à celui observé chez le rat adulte (Kandler et Friauf, 1993). Le facteur de croissance neuronale s'exprime au niveau des cellules ciliées de la cochlée entre la naissance et P8 (Despres *et al.*, 1988) et les premières efférences synaptiques sur les cellules ciliées de la cochlée apparaissent vers P6 (Lenoir *et al.*, 1980). Ceci suggère une formation dynamique du système auditif médian efférent au cours des dix premiers jours postnataux (Robertson *et al.*, 1989).

Chez la chouette, les connections synaptiques entre le CI et le tectum optique (homologue au CS des mammifères) s'établissent dès E14-E16 (Nieder *et al.*, 2003). De plus, à la naissance (E32), une topographie auditive dorsoventrale similaire à celle trouvée chez la chouette adulte est observée dans le tectum optique.

Le début de l'audition chez le rat s'amorce entre P10 (Clopton et Silverman, 1977 b) et P12 (Zhang *et al.*, 2001). Dès P14, le raton montre un robuste réflexe d'orientation de la tête vers une source sonore (Kelly *et al.*, 1987).

Par ailleurs, les résultats de Blatchley et Brugge (1990) montrent la présence d'interactions binaurales dans le CI du chaton âgé de P4. Par contre, Clopton et

Silverman (1977b) montrent la présence d'interactions binaurales dans le CI du rat moins d'une semaine après le début de l'audition.

Ceci nous amène à émettre l'hypothèse que les neurones auditifs du CS du raton devraient montrer des interactions binaurales dès P15-18 étant donné la présence d'interactions binaurales très tôt après la naissance au niveau des neurones du CI (Clopton et Silverman, 1977b) et le fait que les neurones du CI constituent une source importante de projections auditives vers le CS (furet : King *et al.*, 1998; rat : Cadusseau et Roger, 1985; Druga et Syka, 1984). De plus, comme le système auditif efférent se développe surtout au cours des dix premiers jours postnataux chez le rat (Friauf et Kandler, 1990), il est probable que certains neurones auditifs du CS montreront des interactions binaurales dès P15-18. Cependant, puisque le développement du système auditif ascendant du rat n'est pas complètement terminé à cet âge (P15-18), la proportion de cellules monaurales (ne montrant pas d'interactions binaurales) devrait être élevée chez les plus jeunes ratons, mais cette proportion devrait diminuer avec l'âge. La proportion de neurones auditifs montrant une interaction inhibitrice (EO/I) ou excitatrice (EO/F) devrait être très faible chez les ratons âgés entre P15 et P18.

Quant aux neurones auditifs du CS chez les ratons des groupes P21-24, P27-30 et P36-39, ils devraient être plus nombreux à être sensibles à la DII. La proportion de neurones EO/I et EO/F devrait aussi augmenter avec l'âge pour se rapprocher de plus en plus des proportions trouvées chez le rat adulte par et Wise et Irvine (1985) et Kelly *et al.* (1998).

Les seuils d'intensité moyens ne devraient pas varier significativement entre les différents groupes d'âge (chaton : Blatchley et Brugge, 1990; furet : Moore et Hine, 1992) et, quoi que pouvant être extrêmement variables (Moore *et al.*, 1983; Ehret et Merzenich, 1988), devraient être d'environ 25-35 dB (Gaese et Johen, 2000).

## **MÉTHODOLOGIE**

## **Sujets**

Les enregistrements sont effectués chez des rats Long Evans âgés de P15 à P120. Ceux-ci sont séparés en cinq groupes d'âge: P15-P18 (nombre de rats = 5), P21-P24 (nombre de rats = 6), P27-P30 (nombre de rats = 6), P36-39 (nombre de rats = 7), et adulte (P90-P120; nombre de rats = 8). L'expérimentation chez les plus jeunes rats (P15) est effectuée trois jours après le début de l'audition (P12), ce qui correspond à l'ouverture complète du canal auditif (Zhang *et al.*, 2001). Toutes les expériences sont effectuées en conformité avec les directives proposées par le Conseil Canadien de la Protection des Animaux et sont approuvées par le Comité de Déontologie de l'Expérimentation sur les Animaux (C.D.E.A.) de l'Université de Montréal.

## **Procédures chirurgicales**

Avant l'expérimentation, les rats subissent un examen otoscopique pour s'assurer qu'ils n'ont aucune obstruction ni pathologie au niveau des canaux auriculaires et des tympans. Au cours de la pré-anesthésie, le rat reçoit une injection i.m. d'atropine (0,05 – 0,20 ml) afin de limiter les sécrétions bronchiques ainsi qu'une injection i.m. de dexaméthasone (1,00 – 2,00 ml) afin de limiter les oedèmes cérébraux. Lors de la chirurgie préparatoire, les rats sont maintenus sous anesthésie chirurgicale par injection i.m. d'une solution de kétamine (75 mg/kg) et de xylazine (25 mg/kg), ainsi que par une injection i.p. d'une solution de sodium pentobarbital (18 mg/kg). Au cours de la période d'enregistrement subséquente (durée: 10-12 heures), le niveau d'anesthésie est contrôlé périodiquement en vérifiant la stabilité

du rythme cardiaque (enregistré en continu) et en s'assurant de l'absence de réflexes plantaires. Afin de maintenir un état d'anesthésie adéquat, des injections de rappel de kétamine et de xylazine représentant le tiers de la dose initiale sont effectuées lorsque nécessaire (kétamine : 25 mg/kg; xylazine : 8 mg/kg).

Lors de la chirurgie, les animaux sont installés en décubitus ventral dans un appareil stéréotaxique. Afin d'accéder au CS, une craniotomie est effectuée au-dessus de celui-ci (A-P : -4 à -11 mm; L : 0 à 4 mm par rapport au bregma). La surface du cortex exposée est protégée avec une fine couche d'huile minérale. Des applications topiques fréquentes d'un gel ophtalmologique (Lacrinorm<sup>TM</sup> : 0,2%) permettent d'éviter la déshydratation cornéenne. Un tapis chauffant hydraulique, placé sous l'animal, permet de maintenir la température corporelle à environ 37,5 °C ( $\pm 0,5$  °C).

### **Enregistrements électrophysiologiques**

Les enregistrements unitaires sont effectués dans une chambre insonorisée partiellement anéchoïque. Lors de pénétrations dorso-ventrales, l'activité extracellulaire des neurones est enregistrée à l'aide d'une micropipette de verre (impédance 1–3 M $\Omega$ ) remplie de NaCl (3M) et d'une microélectrode de tungstène. La microélectrode est d'abord abaissée manuellement jusqu'à atteindre la surface du CS, puis la descente à travers les différentes couches du CS est poursuivie à l'aide d'un microdescendeur hydraulique.

L'activité neuronale est filtrée (0,3 à 10 kHz), amplifiée (10 000 X), affichée sur un oscilloscope numérique et transférée à un moniteur audio. Les potentiels

d'action sont isolés en temps réel à l'aide d'un discriminateur temps/amplitude. L'activité neuronale est transférée à un micro-ordinateur afin d'enregistrer numériquement le déroulement temporel (précision: 7  $\mu$ s) de l'apparition des potentiels d'action. Ceci permet d'effectuer certaines analyses (évaluation du taux de réponse neuronale, évolution temporelle de la réponse neuronale sous la forme de trames de points et d'histogrammes péri-stimulus) en temps réel ou *a posteriori*.

Afin de localiser le CS, les coordonnées stéréotaxiques de Paxinos et Watson (1998) par rapport au bregma sont utilisées (A-P : -5,3 à -9,3 mm, L : 0 à 2,8 mm). Lors d'une descente à travers le CS, la position de la microélectrode dans les différentes couches est confirmée grâce à l'enregistrement: 1- de réponses neuronales clairement évoquées lors de stimulations visuelles (éclairs lumineux et grilles défilantes) dans les couches superficielles du CS, 2- puis, de réponses neuronales suscitées par la stimulation somesthésique (flexions pileuses ou pressions cutanées) dans les couches intermédiaires du CS et 3- finalement, de réponses synchrones avec la stimulation auditive (vocalisations, clics et bruits) dans les couches intermédiaires et profondes du CS.

### **Stimulation auditive**

Les stimuli auditifs utilisés sont des bouffées (durée: 100 ms; montée et descente: 5 ms; temps inter-essai: 2000 ms) de bruits gaussiens (1-30 kHz) générées (16 bits, 200 kHz) avec un système Tucker-Davis Technology (TDT) muni d'un logiciel développé dans notre laboratoire. Les stimuli auditifs sont amplifiés (TDT, modèle ED1), filtrés et acheminés à une paire de haut-parleurs (Etymotic: ER-2-48)

reliés à des tubes acoustiques (longueur: 27,5 mm; diamètre interne: 1,2 mm) insérés dans les canaux auriculaires externes à ~ 2 mm de la membrane tympanique. Ce dispositif permet de stimuler en écoute dichotique le système auditif du rat. L'intensité (maximum 70 dB SPL) des stimuli auditifs présentés à chacune des oreilles est contrôlée par des atténuateurs (TDT, modèle PA5). Ces stimuli auditifs sont acheminés indépendamment à chacun des deux tubes acoustiques et sont calibrés en fonction du niveau de pression sonore (SPL, ref. 20  $\mu$ Pa; échelle: A) avec un sonomètre (Brüel et Kjaer: modèle 2130) muni d'un microphone (Brüel et Kjaer: modèle 4138). Au cours de l'enregistrement d'un même neurone, les bouffées de bruit gaussien sont identiques (même composition spectrale) et seule l'intensité varie.

### **Protocoles expérimentaux**

Après que le potentiel d'action d'un neurone est isolé, un premier protocole permet de déterminer la sensibilité des neurones du CS à la stimulation auditive. Pour ce, des bouffées de bruits gaussiens sont présentées à un rythme de 0,5/s à une intensité supraliminaire (5 à 10 dB SPL au-dessus du seuil). Ces stimuli sont présentés en premier lieu monoralement à l'oreille controlatérale au site d'enregistrement, puis, à l'oreille ipsilatérale et finalement, binauralement.

Dès ce moment et lors des protocoles suivants, la réponse neuronale est enregistrée avant (100 ms), pendant (100 ms) et après la stimulation auditive (100 ms). Afin d'évaluer en temps réel l'évolution de la réponse neuronale, des trames de points sont présentées et des histogrammes péri-stimulus (HPS) sont dressés en

synchronie avec la stimulation auditive. Ces HPS sont divisés en 300 bins ayant chacune une durée d'une milliseconde. L'enregistrement des réponses émises pendant les 100 ms précédant la présentation du stimulus permet de déterminer le taux de réponse spontanée de la cellule en absence de stimulation auditive (niveau de base). Le taux de réponse d'un neurone lors de la stimulation auditive correspond au nombre de potentiels d'action produits par ce neurone pendant la durée de la stimulation sonore (100 ms) duquel est soustrait le niveau de base.

Au cours du second protocole, une courbe de couplage réponse-intensité sonore est dressée lors de la stimulation ( $n = 20$ ) monaurale de l'oreille controlatérale et ipsilatérale avec des bouffées de bruit gaussien. Ce protocole permet de classer les neurones auditifs du CS selon leur type de réponse lors de la présentation à l'oreille controlatérale d'une bouffée (durée: 100 ms) de bruits gaussiens à une intensité supra-liminale (5 à 10 dB SPL au-dessus du seuil). Ces réponses sont classées en trois catégories: phasique, tonique et pause. Ce protocole permet également de déterminer l'intensité auditive liminaire (seuil); celle-ci est définie comme étant l'intensité minimale requise, en dB SPL, pour déclencher une réponse au-dessus du niveau de base lors de 70% des présentations ( $n = 20$ ). Les différents niveaux d'intensité de stimulation sont présentés aléatoirement. De plus, l'influence excitatrice (E) ou nulle (0) exercée par chacune des oreilles lors de la stimulation auditive monaurale est déterminée.

Un troisième protocole permet d'évaluer la sensibilité à la différence interaurale d'intensité (DII) en utilisant soit la méthode d'intensité monaurale constante (IMC) ou soit la méthode d'intensité binaurale moyenne (IBM). La

méthode de stimulation IMC permet de stimuler l'oreille controlatérale, généralement excitatrice, avec une intensité constante (5-10 dB SPL au-dessus du seuil) tout en faisant varier l'intensité du stimulus dans l'oreille ipsilatérale (généralement inhibitrice). Puisque l'intensité de l'oreille controlatérale est soustraite de celle de l'oreille ipsilatérale, une valeur négative de DII signifie donc que l'intensité de la stimulation ipsilatérale est plus petite que celle de la stimulation controlatérale.

Lors de l'utilisation de la méthode IBM, la sensibilité à la DII est établie en faisant varier les intensités de la stimulation ( $n = 20$ ) dans l'oreille controlatérale et dans l'oreille ipsilatérale de façon à maintenir une intensité de stimulation moyenne constante (5-10 dB SPL au-dessus du seuil). Par exemple, pour tester une DII de 0 dB à une IBM de 45 dB SPL, les intensités de stimulation dans l'oreille controlatérale et dans l'oreille ipsilatérale devront être de 45 dB SPL chacune. Alors que pour une DII de +10 dB, l'intensité de stimulation de l'oreille ipsilatérale sera de 50 dB et celle de l'oreille controlatérale sera de 40 dB SPL. Ainsi, la moyenne des intensités controlatérale et ipsilatérale est de 45 dB SPL ( $((40 \text{ dB SPL} + 50 \text{ dB SPL}) / 2 = 45 \text{ dB SPL})$ ) et la DII est de +10 dB étant donné que cet indice est calculé en soustrayant l'intensité de l'oreille controlatérale de celle de l'oreille ipsilatérale ( $50 \text{ dB SPL} - 40 \text{ dB SPL} = 10 \text{ dB SPL}$ ). Une valeur négative de DII signifie donc également que l'intensité de la stimulation ipsilatérale est plus faible que celle controlatérale. Lors de l'expérimentation, les DII sont présentées aléatoirement.

Ce troisième protocole permet donc de déterminer la courbe de sensibilité à la DII. Les neurones binauraux sont classés selon les critères de Aitkin *et al.* (1975)

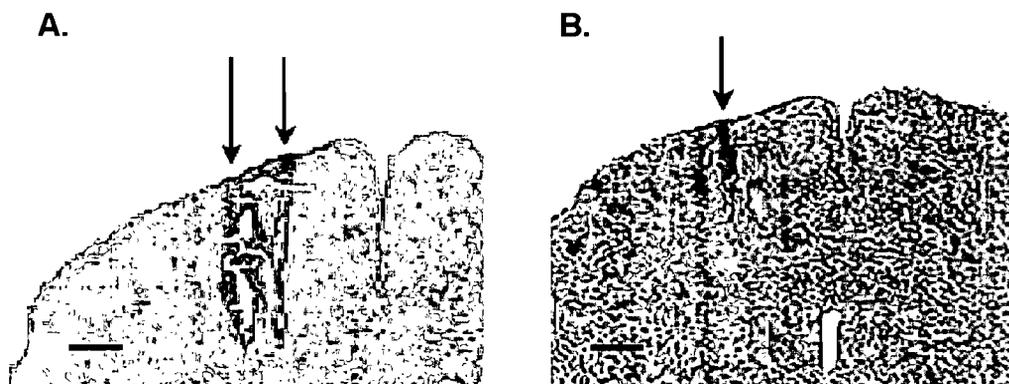
et de Rutkowski *et al.* (2000). Ainsi, les neurones EO peuvent présenter des interactions soit inhibitrices (EO/I) ou facilitatrices (EO/F). La présence d'interactions binaurales facilitatrices ou inhibitrices est établie selon un critère utilisé lors d'études précédentes (Rutkowski *et al.*, 2000). Le neurone dont les interactions binaurales sont facilitatrices est défini comme un neurone montrant un taux de réponse binaurale maximal au moins 20% supérieur à la réponse lors de la stimulation de l'oreille dominante (au seuil). De la même façon, le neurone dont les interactions binaurales sont inhibitrices doit montrer une diminution du taux de réponse (à une DII de 0 dB SPL) d'au moins 20% par rapport à la réponse lors de la stimulation de l'oreille dominante (au seuil). Les neurones OE peuvent également présenter des interactions binaurales inhibitrices (OE/I) ou facilitatrices (OE/F) alors que les neurones EE et OO ne peuvent présenter que des interactions binaurales facilitatrices (EE/F, OO/F). Tous les neurones dont la réponse binaurale ne peut être classée selon les critères ci-dessus ou les neurones ne montrant pas de réponse lors de la stimulation binaurale sont catégorisés monauraux.

Finalement, la présence de neurones montrant des interactions binaurales inhibitrices (I), facilitatrices (F) ou nulles (neurones monauraux) est vérifiée chez les rats des différents groupes d'âge afin de déterminer le moment d'apparition fonctionnelle des neurones impliqués dans la localisation sonore et le moment d'apparition d'un patron de localisation sonore similaire à celui observé chez l'adulte.

### Euthanasie et Histologie

Lors des enregistrements, la position des sites d'enregistrement dans le CS est vérifiée grâce à une analyse histologique (Figure 5). Pour ce faire, de petites lésions électrolytiques (20  $\mu$ A; durée : 30-40 s) sont effectuées au cours des pénétrations. À la fin d'une session d'enregistrement, l'animal est profondément anesthésié par une injection i.p. de pentobarbital sodique (100 mg/kg), puis le rat est perfusé avec une solution saline (NaCl, 0,9%) suivie d'une solution de formaline (4%). Finalement, le cerveau est extrait de la boîte crânienne, congelé (-20°C) et sectionné (épaisseur : 50  $\mu$ m) dans le plan coronal avec un microtome à congélation.

La figure 5 présente deux coupes coronales de cerveaux de rats. Ces coupes histologiques permettent de visualiser les lésions électrolytiques effectuées lors de pénétrations dorso-ventrales à travers les couches neuronales du CS.



**Figure 5: Coupes coronales de cerveaux de rats.** Les coupes montrent la trace de deux pénétrations (A) et la trace d'une pénétration (B) de l'électrode d'enregistrement dans le collicule supérieur. Échelle : 500  $\mu$ m.

## **RÉSULTATS**

Au cours de cette étude, 425 neurones auditifs ont été enregistrés dans les couches profondes du CS de rats Long Evans lors de stimulations dichotiques. Les neurones présentant des réponses instables et erratiques ( $n = 52$ ) lors des stimulations auditives ont été éliminés. L'analyse des résultats porte donc sur 373 neurones enregistrés à différents âges: P15-18 ( $n = 55$ ), P21-24 ( $n = 78$ ), P27-30 ( $n = 76$ ), P36-39 ( $n = 84$ ) et adulte ( $n = 80$ ).

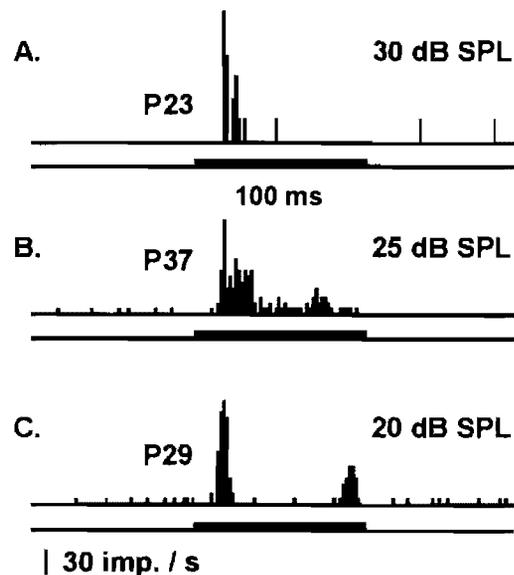
Lors d'une première étape, le type de réponse neuronale ainsi que l'évaluation des seuils de réponse à l'intensité de bruits gaussiens ont été déterminés. En second lieu, pour les différents groupes d'âge, le taux de réponse neuronale moyen lors de la stimulation monaurale de chacune des oreilles a été déterminé. Puis, le taux de réponse neuronale moyen lors de la stimulation binaurale a été évalué afin de dresser la courbe de réponse à la différence d'intensité sonore de chacun des neurones.

### **Types de réponse neuronale à la stimulation auditive**

L'analyse des HPS de la réponse des neurones auditifs du CS lors de la présentation ( $n = 20$ ) de bouffées de bruit gaussien a permis de déterminer trois types de réponse neuronale: phasique, tonique et pause.

La figure 6A présente l'HPS d'un neurone enregistré chez un raton âgé de 23 jours lors de la stimulation monaurale de l'oreille controlatérale. La réponse de ce neurone est dite phasique, car elle est caractérisée par une augmentation brusque et de courte durée du taux de réponse et ce, dès le début de la stimulation auditive. Cette augmentation du taux de réponse est ensuite suivie d'une diminution rapide et

d'un arrêt de la réponse avant la fin de la stimulation. La réponse tonique d'un neurone enregistré chez un raton âgé de 37 jours est présentée à la figure 6B. Ce type de réponse est caractérisé par une augmentation brusque du taux de réponse au début de la stimulation auditive, puis le taux de réponse diminue graduellement, mais se maintient au-dessus du taux de réponse spontanée pendant toute la durée de la stimulation. Finalement, la figure 6C montre un HPS de la réponse d'un neurone de type pause enregistré chez un raton âgé de 29 jours. Ce type de neurone montre une augmentation brusque de son taux de réponse au début de la stimulation, puis la réponse neuronale est inhibée pendant un court laps de temps et elle réapparaît à nouveau avant la fin de la présentation du stimulus auditif (Kelly *et al.*, 1998).



**Figure 6 : Histogrammes péri-stimulus (durée: 300 ms, binwidth: 1 ms) de réponses neuronales enregistrées dans le collicule supérieur de ratons âgés de P23, P29 et P37 lors de la présentation (n = 20) d'un bruit gaussien. Trois types de réponse neuronale sont observés: phasique (A), tonique (B) et pause (C). L'intensité des stimuli est exprimée en dB SPL.**

Le pourcentage de neurones ayant des réponses de type phasique, tonique ou pause dans chacun des groupes d'âge est présenté au tableau 1. Ainsi, lors de la stimulation avec une bouffée de bruit gaussien, plus de 90% des neurones présentent des réponses toniques, peu importe le groupe d'âge testé.

**Tableau 1**

**Pourcentage de neurones auditifs du collicule supérieur du rat ayant des réponses phasiques, toniques ou pauses lors de la présentation de bouffées de bruit gaussien à différents groupes d'âge.**

|                 | <b>P15-18</b><br><b>(n = 55)</b> | <b>P21-24</b><br><b>(n = 78)</b> | <b>P27-30</b><br><b>(n = 76)</b> | <b>P36-39</b><br><b>(n = 84)</b> | <b>Adulte</b><br><b>(n = 80)</b> |
|-----------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| <b>Phasique</b> | 9                                | 7                                | 0                                | 1                                | 0                                |
| <b>Tonique</b>  | 91                               | 93                               | 96                               | 99                               | 100                              |
| <b>Pause</b>    | 0                                | 0                                | 4                                | 0                                | 0                                |

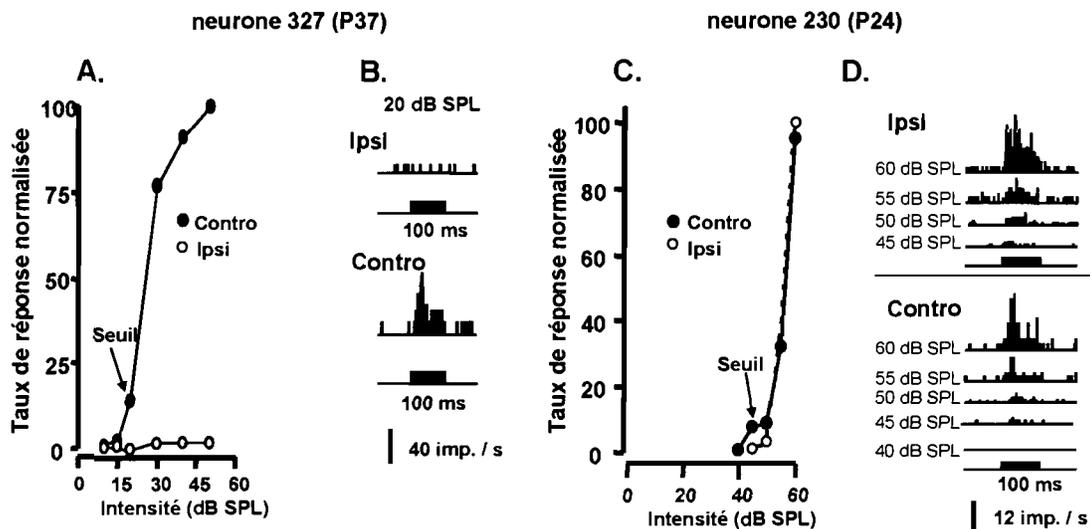
Par ailleurs, les réponses neuronales phasiques sont présentes dès P15-18. Cependant, la présence de ce type de réponse neuronale disparaît avant P27. De plus, il est important de noter que les neurones auditifs montrant des réponses de type pause sont relativement rares dans les couches profondes du CS du rat, et leur présence n'a été observée qu'entre P27-30.

### **Courbes de réponses à l'intensité sonore**

Les courbes de réponses à l'intensité de la stimulation sonore ont été dressées pour 373 neurones du CS chez des rats de cinq groupes d'âge différents. Ces courbes ont été établies lors de la stimulation dichotique de l'oreille controlatérale et de l'oreille ipsilatérale en présentant monoralement des bouffées de bruit gaussien de différentes intensités.

La courbe de couplage réponse-intensité ainsi que les HPS présentés respectivement aux figures 7A et 7B montrent la réponse d'un neurone auditif enregistré dans les couches profondes du CS d'un rat âgé de P37. Lors de la stimulation monaurale de l'oreille ipsilatérale avec une bouffée de bruit gaussien (20 dB SPL), ce neurone ne montre aucune réponse, comme en témoigne les HPS de la partie supérieure de la figure 7B. Il n'en va pas de même lors de la stimulation de l'oreille controlatérale avec le même stimulus; en effet, l'HPS de la partie inférieure de la figure 7B montre une réponse robuste.

La courbe de couplage réponse-intensité, lors de la stimulation controlatérale (Figure 7A, cercles pleins), montre une croissance monotonique de son taux de réponse liée à l'augmentation de l'intensité sonore. Par contre, la courbe de couplage réponse-intensité, lors de la stimulation de l'oreille ipsilatérale (Figure 7A, cercles vides), ne montre aucune réponse liée à l'intensité sonore, et ce, peu importe l'intensité sonore utilisée.



**Figure 7: (A et C) Courbes de réponse à l'intensité sonore et (B et D) histogrammes péri-stimulus (HPS) de deux neurones enregistrés dans les couches profondes du collicule supérieur chez deux rats âgés de 37 jours (A et B) et de 24 jours (C et D). Les stimuli sont présentés monoralement à l'oreille controlatérale (contro) puis à l'oreille ipsilatérale (ipsi). Les histogrammes péri-stimulus (B et D) montrent le déroulé temporel de la réponse tonique des deux neurones en fonction de l'intensité (dB SPL) sonore. Les seuils de réponse à l'intensité sonore de l'oreille controlatérale sont indiqués par une flèche.**

Les figures 7C et 7D présentent respectivement la courbe de couplage réponse-intensité et les HPS de la réponse d'un neurone auditif enregistré dans le CS d'un raton âgé de 24 jours. Les courbes de couplage montrent que le taux de réponse de ce neurone croît de façon monotone et qu'il est directement lié à l'augmentation de l'intensité sonore lors de la stimulation monaurale de l'oreille controlatérale et de l'oreille ipsilatérale. Ceci est également représenté par les HPS qui montrent que la réponse tonique de ce neurone est de plus en plus robuste et croît linéairement au fur et à mesure que l'intensité de la stimulation augmente, et ce, autant lors de la stimulation monaurale de l'oreille controlatérale que de l'oreille ipsilatérale.

L'analyse des courbes de couplage réponse-intensité ainsi que des HPS qui y sont associés montre que l'augmentation de l'intensité de la stimulation sonore engendre une croissance monotonique du taux de réponse, et ce, pour l'ensemble des neurones auditifs du CS que ce soit chez le rat adulte ou les ratons peu importe leur âge. La stimulation monaurale ainsi que l'analyse des courbes de réponse à l'intensité sonore et des HPS qui y sont associés permet de classer la réponse des neurones enregistrés dans les couches profondes du CS de ratons en réponse excitatrice ou nulle. Ainsi, la réponse controlatérale du neurone 327 (Figures 7A et 7B) est clairement une réponse excitatrice (E) alors que la réponse lors de la stimulation de l'oreille ipsilatérale peut être qualifiée de nulle (O). Ce neurone est donc classé comme un neurone auditif EO. En utilisant la même logique, le neurone 230 (Figures 7C et 7D) est classé comme un neurone auditif EE, car la stimulation monaurale provoque une réponse excitatrice, que ce soit lors de la stimulation de l'oreille controlatérale ou de l'oreille ipsilatérale.

Le tableau 2 montre le pourcentage de neurones du CS du rat montrant une réponse excitatrice (E) ou une réponse nulle (O) lors de la stimulation monaurale de l'oreille controlatérale et ipsilatérale aux différents groupes d'âge. La proportion de neurones auditifs du collicule supérieur de type EO varie entre 73% et 98 % pour les différents groupes d'âge et cette proportion augmente avec l'âge. De plus, alors que le pourcentage de cellules EO croît au fur et à mesure que le rat vieillit, le pourcentage de cellules EE diminue en vieillissant, passant de 27% dans le groupe P15-18 à 2% dans le groupe adulte.

Tableau 2

**Pourcentage de neurones du collicule supérieur du rat montrant une réponse excitatrice (E) ou une réponse nulle (O) lors de la stimulation monaurale de l'oreille controlatérale et ipsilatérale à différents groupes d'âge.**

|           | <b>P15-18<br/>(n = 55)</b> | <b>P21-24<br/>(n = 78)</b> | <b>P27-30<br/>(n = 76)</b> | <b>P36-39<br/>(n = 84)</b> | <b>Adulte<br/>(n = 80)</b> |
|-----------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <b>EO</b> | 73                         | 89                         | 87                         | 96                         | 98                         |
| <b>OE</b> | 0                          | 0                          | 7                          | 0                          | 0                          |
| <b>EE</b> | 27                         | 11                         | 6                          | 4                          | 2                          |

De plus, le tableau 2 indique que les neurones OE sont relativement rares (7%) chez le rat. En effet, au cours de cette étude, ce n'est que chez les ratons âgés entre 27 et 30 jours que l'on constate la présence de ce type de neurones. L'analyse des HPS et des courbes de couplage intensité-réponse a également permis de déterminer l'intensité sonore liminaire (seuil) à laquelle répondent les neurones auditifs du CS. Ce seuil est défini comme étant l'intensité sonore (dB SPL) minimale nécessaire pour déclencher une réponse neuronale au-dessus de la réponse spontanée du neurone lors de 70% des présentations (n = 20) d'une bouffée de bruit gaussien.

Le tableau 3 présente le pourcentage de neurones répondant à une intensité (dB SPL) sonore liminaire (seuil) enregistrés dans le CS du rat à différents âges. Ce

**Tableau 3**

**Pourcentage de neurones répondant à une intensité (dB SPL) sonore liminaire (seuil) enregistrés dans le collicule supérieur du rat à différents groupes d'âge.**

| <b>Seuil<br/>(dB SPL)</b> | <b>P15-18<br/>(n = 55)</b> | <b>P21-24<br/>(n = 78)</b> | <b>P27-30<br/>(n = 76)</b> | <b>P36-39<br/>(n = 84)</b> | <b>Adulte<br/>(n = 80)</b> |
|---------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| ≥ 61                      | 0                          | 0                          | 0                          | 0                          | 14                         |
| 51 - 60                   | 0                          | 0                          | 4                          | 13                         | 31                         |
| 41 - 50                   | 47                         | 46                         | 39                         | 36                         | 20                         |
| 31 - 40                   | 43                         | 28                         | 15                         | 19                         | 13                         |
| 21 - 30                   | 9                          | 18                         | 32                         | 24                         | 8                          |
| 11 - 20                   | 1                          | 7                          | 10                         | 8                          | 6                          |
| ≤ 10                      | 0                          | 1                          | 0                          | 0                          | 8                          |

tableau permet de constater que les seuils d'intensité sont extrêmement variables, se situant entre 1 dB SPL et 70,0 dB SPL. De plus, un pourcentage de neurones variant

entre 10% et 42% répondent à des seuils d'intensité sonores faibles, c'est-à-dire  $\leq 30$  dB SPL. De même, entre 58% et 90% des neurones auditifs du CS répondent à des intensités sonores liminaires  $\geq 31$  dB SPL. La moyenne des seuils d'intensité diffèrent peu entre les différents groupes d'âge (P15-18: 41.1,  $\sigma = 7.2$  dB SPL; P21-24: 38.2,  $\sigma = 10,9$  dB SPL; P27-30: 37.8,  $\sigma = 11,3$  dB SPL; P36-39: 39.0,  $\sigma = 11,7$  dB SPL; adulte: 45.8,  $\sigma = 17.1$  dB SPL). De plus, l'analyse de variance (ANOVA) montre qu'il n'y a aucune différence significative ( $F = 1.2$ ,  $dl = 4$ ;  $p > 0,32$ ) entre la moyenne des seuils des différents groupes d'âge.

### **Sensibilité à la différence interaurale d'intensité**

A cette étape de l'analyse des résultats, il est important de rappeler que le principal but de cette étude est de déterminer, chez le rat, la présence de neurones binauraux au niveau du CS montrant une sensibilité à la DII, ainsi que le moment d'apparition de cette sensibilité à la DII. Pour ce, la sensibilité à la DII a été testée en utilisant soit la méthode IMC ou soit la méthode IBM (voir section méthode, p.44).

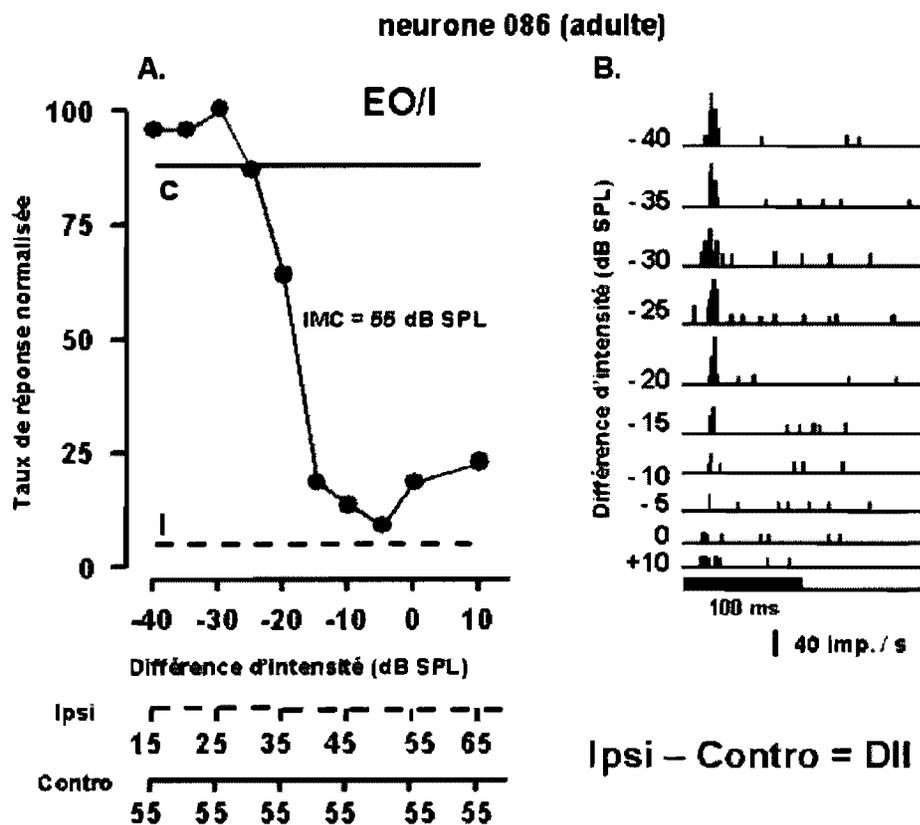
Au cours de cette étude, un premier type d'interaction binaurale a pu être mis en évidence chez le rat adulte et chez les jeunes rats. Tel qu'illustré à la figure 8A, la stimulation dichotique binaurale du neurone 086 a été effectuée en maintenant constante l'intensité binaurale de la stimulation auditive dans l'oreille controlatérale (55 dB SPL) tout en faisant varier l'intensité du stimulus auditif dans l'oreille ipsilatérale. Ainsi, lorsque l'oreille controlatérale est stimulée monoralement à une intensité de 55dB SPL, le neurone 086 (enregistré dans le CS d'un rat adulte) montre une réponse (trait horizontal continu) excitatrice (E) robuste, alors qu'il présente une

réponse (trait horizontal pointillé) quasi nulle (O) lorsque l'oreille ipsilatérale est stimulée monoralement à la même intensité. Lors de la stimulation binaurale, ce neurone EO présente également une réponse phasique robuste lorsque l'intensité sonore du stimulus présenté dans l'oreille controlatérale (55dB SPL) est supérieure à l'intensité sonore du stimulus présenté dans l'oreille ipsilatérale (pour les intensités de 15 dB SPL à 30 dB SPL).

Cependant, la réponse de ce neurone EO diminue drastiquement lorsque l'intensité sonore du stimulus présenté dans l'oreille ipsilatérale varie entre 35 dB SPL et 65 dB SPL. Il est également intéressant de noter que si l'intensité de la stimulation est identique dans les deux oreilles, c'est à dire à une DII nulle, ce neurone montre une importante occlusion de sa réponse. Les HPS (Figure 8B) ainsi que la courbe de réponse à la DII (Figure 8A) montrent clairement que lors de la stimulation binaurale, ce neurone EO subit un important effet inhibiteur (diminution du taux de la réponse binaurale à une DII de 0 dB SPL de 78% par rapport à la réponse lors de la stimulation monaurale controlatérale) provenant des inputs de l'oreille ipsilatérale. La courbe de réponse à la DII de ce type de neurone peut donc être qualifiée de EO/I.

La figure 9 présente les courbes de sensibilité de quatre neurones EO présentant des interactions binaurales inhibitrices (EO/I) lors de la stimulation dichotique. Ces neurones EO/I ont été enregistrés chez de jeunes rats, âgés de 17 à 38 jours. En écoute dichotique, lors de la stimulation binaurale, l'inhibition exercée par l'oreille ipsilatérale au niveau des cellules EO est soit partielle (Figure 9B) ou

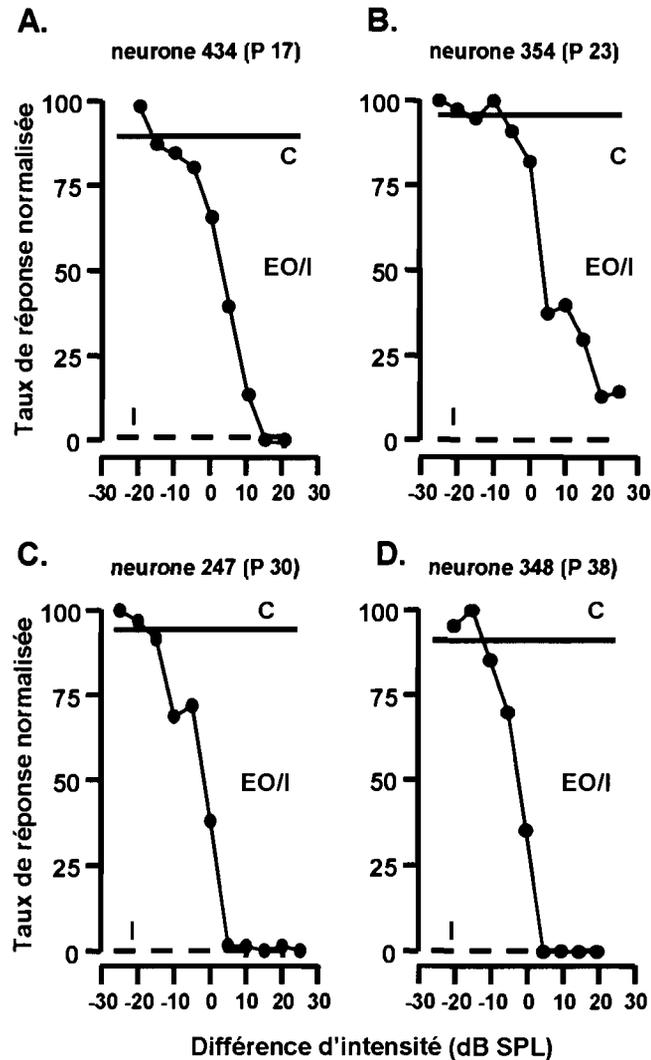
complète (Figure 9A, C et D), et ce, autant chez les rats des différents groupes que chez le rat adulte (Figure 8A). La présence de ces neurones binauraux sensibles à la



**Figure 8:** (A) Courbe d'accord à la différence interaurale d'intensité (DII) et (B) histogrammes péri-stimulus (HPS) de la réponse d'un neurone enregistré dans le collicule supérieur d'un rat adulte. La stimulation (intensité: 55 dB SPL) monaurale de l'oreille controlatérale (C) produit une réponse excitatrice (E) alors que celle de l'oreille ipsilatérale (I) produit une réponse nulle (O). Lors de la stimulation binaurale, l'intensité du stimulus est maintenue constante (55 dB SPL) dans l'oreille controlatérale et l'intensité (15-65 dB SPL) du stimulus auditif dans l'oreille ipsilatérale varie. Une valeur négative de DII indique que l'intensité de la stimulation ipsilatérale est plus faible que l'intensité de la stimulation controlatérale. La courbe de réponse et les HPS (binwidth: 1ms) indiquent que l'oreille ipsilatérale exerce une inhibition sur la réponse de l'oreille controlatérale lors de la stimulation binaurale (EO/I).

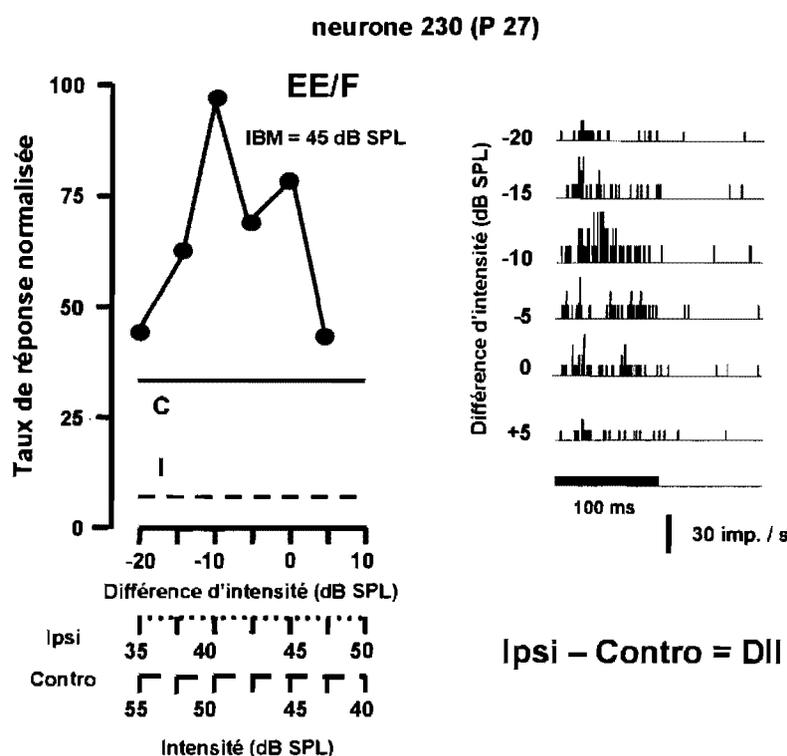
DII montre que peu de temps (3 à 6 jours) après l'ouverture des canaux auditifs externes et le début de l'audition (P12), les neurones des couches profondes du CS

sont sensibles au principal indice auditif permettant la localisation sonore chez le rat:  
la DII.



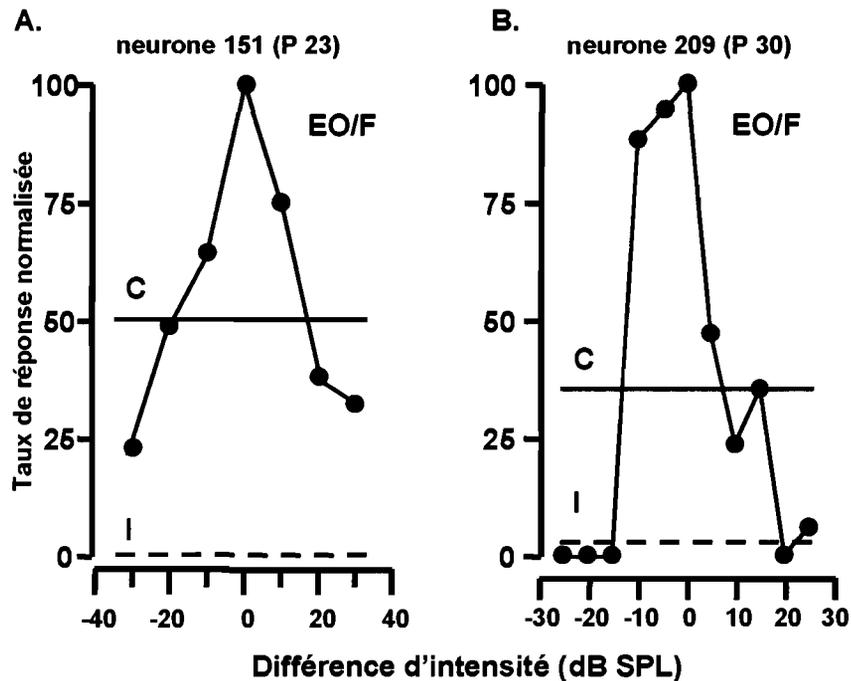
**Figure 9: Courbes de sensibilité à la différence interaurale d'intensité (DII) de quatre neurones enregistrés dans le collicule supérieur de rats âgés de P17 à P38.** Le taux de réponse est normalisé par rapport au taux maximum de réponses de chacun des neurones. La stimulation monaurale de l'oreille controlatérale produit une réponse excitatrice (E) et celle de l'oreille ipsilatérale une réponse nulle (O). Les traits horizontaux continus et pointillés représentent respectivement les taux de réponses évoquées lors de la stimulation de l'oreille controlatérale (C) et ipsilatérale (I). Les courbes de réponse indiquent que la stimulation l'oreille ipsilatérale exerce un effet inhibiteur lors de la stimulation binaurale (EO/I). Les enregistrements ont été effectués avec la méthode IBM (A et B) et la méthode IMC (C et D).

Par ailleurs, tel qu'illustré à la figure 10, la sensibilité à la DII peut être testée en maintenant l'IBM constante. La courbe de sensibilité à la DII du neurone 230 (enregistré dans le CS d'un raton âgé de 24 jours) a été dressée en utilisant une IBM constante (45 dB SPL) et les différentes DII sont produites en faisant varier simultanément l'intensité sonore dans l'oreille controlatérale (42,5 - 55 dB SPL) et



**Figure 10: (A) Courbe de sensibilité et (B) histogrammes péri-stimulus (HPS) à la différence interaurale d'intensité (DII) d'un neurone enregistré dans le collicule supérieur d'un raton âgé de 24 jours.** La stimulation monaurale de l'oreille controlatérale (C) et ipsilatérale (I) produit une réponse excitatrice (E). Les traits horizontaux continus et pointillés indiquent respectivement les taux de réponse lors de la stimulation monaurale de l'oreille controlatérale et ipsilatérale. L'intensité binaurale moyenne (IBM) du stimulus est de 45 dB SPL. La DII est produite en faisant varier simultanément l'intensité sonore dans l'oreille controlatérale (42,5 - 55 dB SPL) et celle dans l'oreille ipsilatérale (35 - 47,5 dB SPL). La courbe de réponse et les HPS (binwidth: 1ms) indiquent que lorsque la DII est de -10 dB SPL, une facilitation (F) survient produisant un taux de réponse maximum.

celle dans l'oreille ipsilatérale (35 – 47,5 dB SPL). Ainsi, tel que le montre la figure 10A, lorsque l'oreille controlatérale est stimulée monoralement (intensité: 45dB SPL), le neurone 230 montre une réponse (trait horizontal continu) excitatrice (E)

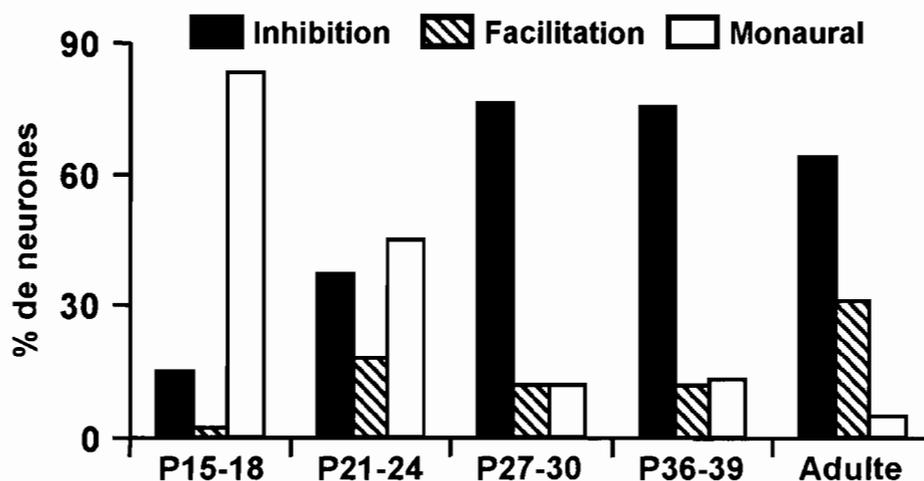


**Figure 11: Courbes de sensibilité à la différence interaurale d'intensité (DII) d'un neurone enregistré dans le collicule supérieur de deux rats âgés de 25 jours (A) et 30 jours (B). La stimulation monaurale de l'oreille controlatérale (C) produit une réponse excitatrice (E) alors que la stimulation monaurale de l'oreille ipsilatérale ne produit pas de réponse (O). Le taux de réponse est normalisé par rapport au taux maximum de réponse de chacun des neurones. Les traits horizontaux continus et pointillés indiquent respectivement les taux de réponse lors de la stimulation monaurale de l'oreille controlatérale et ipsilatérale. La courbe de réponse et les HPS (binwidth: 1ms) indiquent la présence d'une facilitation (F) produisant un taux de réponse maximal lorsque la DII est de 0 dB SPL. Les enregistrements ont été effectués avec la méthode IMC (A) et la méthode IBM (B).**

robuste. Il présente également une réponse (trait horizontal pointillé) excitatrice (E), quoique plus faible, lorsque l'oreille ipsilatérale est stimulée monoralement à la

même intensité. Lors de la stimulation binaurale, ce neurone EE présente une réponse tonique nettement plus robuste. En fait, tel que le montre la courbe de sensibilité (Figure 10A) et les HPS (Figure 10B), le taux de réponse de ce neurone est maximal lorsque la DII est de  $-10$  dB SPL mettant ainsi en évidence une facilitation (F) de la réponse. Une telle facilitation s'observe même si l'intensité de la stimulation est identique dans les deux oreilles, c'est-à-dire à une DII nulle. Cependant, au fur et à mesure que la DII augmente, au profit de l'oreille controlatérale ou ipsilatérale, le taux de réponse diminue, avoisinant le taux de réponse évoqué lorsque l'oreille controlatérale est stimulée monoralement. La courbe de réponse à la DII de ce type de neurone peut être qualifiée de EE/F (augmentation du taux maximal de la réponse binaurale de 182% par rapport à la réponse lors de la stimulation monaurale controlatérale). Au cours de la présente étude un seul (1/34 ou 3%) neurone EE (Figure 10) a montré une interaction facilitatrice. La figure 11 présente les courbes de sensibilité à la DII de deux neurones EO montrant une interaction facilitatrice à une DII de 0 dB SPL lorsque les deux oreilles sont stimulées avec des bruits gaussiens. Il est intéressant de signaler que la courbe de sensibilité de ces deux neurones montrent des effets occlusifs substantiels (Figure 11A) allant jusqu'à abolir complètement (Figure 11B) la réponse lorsque la DII est importante, que ce soit au bénéfice de l'oreille controlatérale ou ipsilatérale. Il est à noter, dans cette étude, que les méthodes de stimulation IMC et IBM n'engendrent pas de différence de profils de sensibilité à la DII. Cette observation est également vérifiée dans les études de Hirsch *et al.* (1985), Wise et Irvine (1985) et Irvine (1987).

La figure 12 montre la distribution des neurones ( $n = 373$ ) présentant des courbes de sensibilité à la DII montrant des interactions inhibitrices, facilitatrices ou aucune interaction en fonction des différents groupes d'âge. Ceci permet de constater que 15% des neurones auditifs présentent des interactions inhibitrices dès P15-18. Ce pourcentage augmente rapidement et atteint, chez le groupe P27-30, une valeur similaire (76%) à celle rencontrée chez le rat adulte (64%). L'augmentation de la proportion de neurones montrant des interactions binaurales facilitatrices s'observe entre P39 et l'adulte. La proportion de ces neurones est très faible (2%) dans le groupe P15-18 et le pourcentage oscille entre 9% et 15% chez les rats âgés entre P21 et P39. La proportion des neurones exerçant une interaction facilitatrice est plus importante chez le rat adulte représentant près du tiers (31%) des neurones enregistrés dans le CS du rat adulte.



**Figure 12 : Pourcentage de neurones auditifs présentant des interactions inhibitrices, facilitatrices ou ne présentant aucune interaction (monaural) à différents groupes d'âge.**

Parallèlement à l'augmentation du nombre de neurones ayant des interactions inhibitrices, il est important de noter que le pourcentage de neurones ne montrant aucune interaction diminue rapidement avec l'âge, passant de 83% pour le groupe P15-18 à 14% pour le groupe P27-30 et ne représentant que 5% chez le rat adulte. L'analyse statistique ( $\chi^2 = 149,73$ ;  $df = 8$ ;  $p \leq 0,001$ ) confirme que les trois distributions de neurones diffèrent significativement en fonction des groupes d'âge. Les résultats présentés dans le tableau 4 permettent de mieux cerner le développement de la sensibilité à la DII des neurones auditifs du CS. D'abord, le pourcentage de neurones auditifs de type EO et EE ne montrant aucune sensibilité à la DII (monaural) diminue au fur et à mesure que les rats vieillissent. C'est ainsi que la proportion de neurones EO/monauraux passe de 56% (P15-18) à 3% chez les rats adultes alors que la proportion de neurone EE/monauraux passe de 27% (P15-18) à 2% chez les rats adultes. Puis, la proportion de neurones OE sensibles à la DII et montrant des interactions inhibitrices (4%) et facilitatrices (3%) est très faible et n'est présente que chez le groupe P27-30. Il en est de même pour les neurones EE/F (1%) que nous avons présentés plus haut. Finalement, ce sont les neurones EO qui sont les plus nombreux à être sensibles à la DII et à présenter une augmentation de leur proportion en fonction du vieillissement, et ce, autant pour les neurones EO/I que pour les neurones EO/F. En effet, la proportion de neurones EO/I passe de 15% (P15-18) à 64% chez le groupe adulte. Quant aux neurones EO/F, leur proportion passe de 2% (P15-18) à 31% dans le groupe adulte. Ainsi, 17% des neurones du groupe P15-18 montrent des interactions inhibitrices ou facilitatrices et ce pourcentage croît avec l'âge, représentant la presque totalité des neurones (95%)

Tableau 4

**Pourcentage de neurones enregistrés dans le collicule supérieur de rats montrant une réponse monaurale, une réponse binaurale inhibitrice ou facilitatrice lors de la stimulation dichotique à différents groupes d'âge.**

|                     | <b>P15-18</b>   | <b>P21-24</b>   | <b>P27-30</b>   | <b>P36-39</b>   | <b>Adulte</b>   |
|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                     | <b>(n = 55)</b> | <b>(n = 78)</b> | <b>(n = 76)</b> | <b>(n = 84)</b> | <b>(n = 80)</b> |
| <b>EO</b>           |                 |                 |                 |                 |                 |
| <b>EO/monaural</b>  | 56              | 37              | 9               | 9               | 3               |
| <b>EO/I</b>         | 15              | 37              | 72              | 75              | 64              |
| <b>EO/F</b>         | 2               | 15              | 6               | 12              | 31              |
| <b>OE</b>           |                 |                 |                 |                 |                 |
| <b>OE/I</b>         | 0               | 0               | 4               | 0               | 0               |
| <b>OE/F</b>         | 0               | 0               | 3               | 0               | 0               |
| <b>EE</b>           |                 |                 |                 |                 |                 |
| <b>EE/ monaural</b> | 27              | 11              | 5               | 4               | 2               |
| <b>EE/F</b>         | 0               | 0               | 1               | 0               | 0               |

chez l'adulte. Alors qu'un peu plus de la moitié (52%) des neurones du groupe P21-24 montrent des interactions binaurales, le pourcentage de neurones montrant des

interactions binaurales est similaire, chez les rats du groupe P27-30 (86%), à celui observé chez le rat adulte.

### **Synthèse des résultats**

Les résultats de cette étude montrent que la majorité des neurones auditifs enregistrés dans les couches profondes du CS présentent des réponses toniques lorsque stimulés avec des bouffés de bruit gaussien. De plus, les courbes de couplage réponse-intensité de l'ensemble des neurones enregistrés sont de type monotone. Finalement, l'intensité liminaire (seuil) nécessaire pour évoquer une réponse ne diffère pas significativement entre les différents groupes d'âge.

Lors de la stimulation monaurale de chacune des oreilles, la majorité des neurones, peu importe le groupe d'âge, sont de type EO.

Cette étude montre la présence de neurones sensibles à la DII peu de temps (P15-18) après l'ouverture des canaux auriculaires externes et le début de l'audition.

Peu importe l'âge, la proportion la plus importante de neurones sensibles à la DII sont de type EO et la majorité de ces neurones présentent des interactions inhibitrices (EO/I). La proportion de neurones EO/I augmente avec l'âge, passant de 15% (P15-18) à 64% chez l'adulte.

Quoique très peu nombreux (2%) au cours du développement (P15-18), les neurones de type EO montrant des interactions facilitatrices (EO/F) augmentent avec l'âge atteignant, chez l'adulte, une proportion de 31%.

La proportion des neurones sensibles à la DII augmente avec l'âge alors que la proportion de neurones insensibles à la DII diminue avec l'âge. La proportion de

neurones binauraux est de 17% pour le groupe P15-18, puis 52% pour le groupe P21-24 et atteint finalement une proportion de 86% pour le groupe P27-30, une proportion similaire à celle observée chez le rat adulte (95%).

## **DISCUSSION**

### **Type de réponse neuronale à la stimulation auditive**

La majorité des neurones auditifs enregistrés au cours de cette étude montrent une réponse robuste lors de la présentation d'un bruit gaussien en écoute dichotique. La présence de neurones auditifs répondant à la cessation de la stimulation auditive n'a pu être mise en évidence lors de la stimulation avec des bruits gaussiens. La majorité des neurones enregistrés au cours de cette étude montrent des réponses toniques, quelques neurones montrent des réponses phasiques et une minorité de neurones présentent des réponses de type pause, et ce, peu importe l'âge des sujets. Ces résultats concordent avec ceux de Edwards *et al.*, (2002) obtenus lors d'enregistrements de neurones du CS du rat, mais différent de ceux d'études précédentes qui montrent que la majorité des neurones du CS ont une réponse phasique à des bouffées de bruit (chat : Wise et Irvine, 1983; rat : Gaese et Jochen, 2000) ou à des sons purs (chat : Hirsch *et al.*, 1985; chaton : Blatchley et Brugge, 1990). Plusieurs études décrivant les propriétés des neurones du CI montrent également une majorité de neurones phasiques lorsque stimulés avec un son pur (furet : King et Hutchings, 1987; rat : Kelly *et al.*, 1998). Toutefois, Kuwada *et al.* (1984) ainsi que Syka *et al.* (2000) montrent une majorité de cellules toniques dans le CI du chat et du cochon d'Inde, respectivement, lorsque celles-ci sont stimulées avec des bouffées de bruit.

La présente étude montre que tous les neurones du groupe P15-18 présentent des réponses toniques et la proportion de ce type de réponse diminue que très légèrement au cours du développement (passant à 91% chez l'adulte). Aucun neurone ayant une réponse phasique n'est présent dans le groupe P15-18 et la

proportion de ce type de réponse augmente légèrement avec l'âge (passant à 9% chez l'adulte). Ces résultats vont dans le même sens que ceux de Sanes et Rubel (1988) qui montrent une majorité de neurones toniques dans l'OSL des gerbilles adultes, mais, contrairement aux résultats de cette étude, une prépondérance de neurones phasiques est montrée dans l'OSL des gerbilles âgées de P13-14. Toutefois, les résultats de l'étude de Sanes et Rubel (1988) n'ont pas été quantifiés et il s'agit plutôt d'impressions subjectives, car un nombre limité de neurones a pu être enregistré et dans certains cas, la résolution des HPS ne permettait pas d'identifier précisément le type de réponses neuronales.

### **Courbes de réponse et seuils de réponse à l'intensité d'une source sonore**

La majorité des neurones auditifs du CS de la présente étude montre des courbes de réponse monotone lors de l'augmentation de l'intensité sonore. Nos résultats sont similaires à ceux de Hirsch *et al.* (1985) chez le chat. De même, les études effectuées dans le CS du cochon d'Inde (King et Palmer, 1983), dans le CI du chat (Kuwada *et al.*, 1984) et dans le noyau dorsal du lemnisque latéral du rat (Kelly *et al.*, 1998) montrent également une prédominance de neurones possédant des courbes de réponse monotone à l'intensité.

Les seuils de réponse à l'intensité des neurones du CS du rat sont très variables d'un neurone à l'autre. En effet, dans notre étude, les seuils de réponse à l'intensité des neurones du rat adulte se situent entre 5 dB SPL et 65 dB SPL; un peu plus du tiers (35%) des neurones possèdent des seuils de réponse variant entre 5 dB SPL et 40 dB SPL alors que la majorité (65%) des neurones montre des seuils se

situant entre 41 dB SPL et 65 dB SPL. Un peu plus de la moitié (51%) de ces neurones montre des seuils de réponse allant de 41 dB SPL à 60 dB SPL, le seuil moyen de réponse à l'intensité étant de 45,8 dB SPL. Ces résultats concordent avec ceux de Blatchley et Brugge (1990) qui montrent un seuil de réponse à l'intensité dans le CI du chat adulte d'environ 40 dB SPL (stimulation dichotique), mais diffèrent de ceux de Gaese et Jochen (2000) qui montrent une majorité de neurones du CS du rat présentant des seuils de réponse à l'intensité se situant entre 15-25 dB SPL lorsque ceux-ci sont stimulés avec des bouffées de bruit présentées en champ libre. Les seuils de réponse à l'intensité (0-20 dB SPL) obtenus par Middlebrooks et Knudsen (1984) lors d'enregistrements dans le CS du chat adulte suite à la présentation de bruits sont également plus faibles que ceux obtenus lors de la présente étude mais sont comparables lorsque les stimuli utilisés sont des sons (40 dB SPL).

Il est difficile de comparer les seuils de réponse à l'intensité sonore obtenus lors la présente étude avec ceux des études mentionnées ci-dessus à cause des différentes méthodologies employées et des différents critères établis entre celles-ci. En effet, le type de stimulus utilisé, la structure anatomique étudiée, les méthodes d'anesthésie et de stimulation ainsi que l'animal étudié influencent les réponses neuronales. Les seuils de réponse à l'intensité sonore obtenus lors d'études effectuées en champ libre sont plus élevés que ceux obtenus lors d'études en écoute dichotique, la source sonore étant beaucoup plus éloignée de la membrane tympanique. Or, l'étude de Gaese et Jochen (2000) dont les différents facteurs énumérés ci-haut se rapprochent le plus de ceux de la présente étude montre des

seuils de réponse à l'intensité sonore plus faibles que ceux de notre étude. Ceci peut s'expliquer par la définition du seuil. En effet, Gaese et Jochen (2000) ne mentionnent pas le critère utilisé afin de définir la notion de seuil. Notre critère relativement sévère (le seuil étant défini comme l'intensité minimale requise pour que le stimulus déclenche une réponse au-dessus de la réponse spontanée lors de 70% des présentations) peut expliquer la présence de seuils plus élevés. De plus, le choix de l'anesthésiant peut influencer la réponse neuronale. En effet, Middlebrooks et Knudsen (1984) ont montré que les neurones des couches profondes du CS ne répondent pas sous l'influence des barbituriques. Nous avons utilisé le sodium pentobarbital comme anesthésiant (combiné à la kétamine et la xylazine) ce qui peut avoir influencé la sensibilité des cellules des couches profondes du CS à la stimulation auditive. Ceci expliquerait la différence entre les seuils de réponse obtenus lors de la présente étude et ceux montrés par Gaese et Jochen (2000), ces derniers n'ayant utilisé que la kétamine et la xylazine afin d'induire l'anesthésie.

Notre étude montre un intervalle de 60 dB SPL entre la valeur minimale et la valeur maximale du seuil de réponse à l'intensité chez le rat adulte. D'autres études ont également montré que les seuils d'intensité sont extrêmement variables d'un neurone à l'autre; Moore *et al.* (1983) ont montré un intervalle de 90-100 dB dans le CI du furet et Ehret et Merzenich (1988) ont montré un intervalle de 75 dB dans le CI du chat.

Peu d'études ont été menées sur les neurones auditifs du CS d'animaux en développement. Pour cette raison, il est difficile de comparer nos résultats avec ceux d'autres études. Toutefois, les résultats du groupe P15-18 corroborent ceux de

Zhang *et al.* (2001) qui montrent, chez le raton âgé de 13 jours, la présence de neurones corticaux (A1) répondant à des seuils d'intensité d'environ 60 dB SPL lorsque stimulés dichotiquement avec un son pur. Nos résultats montrent qu'un peu moins de la moitié (47%) des neurones du groupe P15-18 possèdent des seuils se situant entre 41dB SPL et 50 dB SPL. Les seuils moyens de réponse à l'intensité des neurones auditifs du CS des ratons sont similaires pour les différents groupes d'âge et varient entre 37,8 dB SPL et 41,1 dB SPL. Nos résultats sont en accord avec ceux de Moore et Hine (1992) qui ont également montré des seuils de réponse à l'intensité variant entre 42 dB SPL et 50 dB SPL lors d'enregistrements dans le tronc cérébral du furet âgé de P29 jusqu'à l'âge adulte lors de présentations de clics en champ libre.

Brugge *et al.* (1978), Kettner *et al.* (1985) ainsi que Blatchley et Brugge (1990) ont montré, suite à la présentation de sons purs de manière dichotique, que les seuils de réponse à l'intensité dans le CI des chatons âgés d'une semaine sont très élevés ( $\geq 100$  dB SPL) et diminuent graduellement jusqu'à la troisième ou quatrième semaine postnatale pour atteindre les valeurs adultes (environ 40 dB SPL). Walsh *et al.* (1986) ont aussi montré la présence de seuils de réponse très élevés (135 dB SPL) à l'intensité sonore dans le tronc cérébral du chaton âgé de 2 jours (clics présentés directement à la membrane tympanique) ou

de 7 jours (clics présentés en champ libre). Les seuils de réponse à l'intensité diminuent par la suite de façon linéaire durant la deuxième semaine postnatale puis de façon exponentielle durant la troisième ou quatrième semaine postnatale. Les seuils très élevés présents lors de la première semaine postnatale sont dus à

l'inefficacité de l'oreille moyenne à recevoir et à transmettre les inputs acoustiques (la cavité est remplie de mésenchyme et la chaîne des osselets est encore non-ossifiée) et à l'immaturation de la cochlée (Brugge *et al.*, 1978). Les seuils de réponse commencent à diminuer lorsque les fluides présents dans l'oreille moyenne commencent se résorber et lorsque la membrane basale de la cochlée acquiert une anatomie presque mature. La chute linéaire des seuils de réponse observée à la fin de la première semaine jusqu'à la deuxième semaine s'explique par les différents changements que subit la cochlée durant cette période : changements de l'épaisseur de ses cloisons, du volume des espaces contenant les fluides hydrauliques et des connections entre la membrane tectoriale et les cellules de support (Linderman *et al.*, 1971; Kraus et Aulbach-Kraus, 1981). La chute exponentielle des seuils de réponse lors de la troisième ou quatrième semaine jusqu'à l'atteinte des valeurs adultes est due à la myélinisation et le développement neuronal synchrone à ce processus.

Moore et Hine (1992) ont également montré la présence de seuils de réponse à l'intensité très élevés dans le tronc cérébral du jeune furet. Une chute rapide du seuil de réponse à l'intensité de plus de 20 dB SPL est observée entre P26 et P32 et cette diminution concorde avec l'ouverture des canaux auditifs. Les valeurs adultes (~50 dB SPL) sont atteintes, chez le furet, dès P29, soit environ trois jours après le début de l'ouverture des canaux auditifs. Tel que chez le furet, nos résultats montrent que dès P15-18, les valeurs adultes des seuils de réponse à l'intensité chez le rat sont établies environ trois jours après le début de l'audition (à P12). Ceci est également en accord avec les résultats de Villers-Sidani *et al.* (2007) qui ont montré que les valeurs adultes des seuils de réponse à l'intensité dans l'aire A1 du rat sont

atteintes dès P14. Geal-Dor *et al.* (1993) ont montré que la maturation de l'oreille externe, moyenne et interne se termine, chez le rat, à P15.

À cause de difficultés rencontrées lors de l'anesthésie chez de très jeunes ratons, nous n'avons pu montrer ni la présence de seuils d'intensité très élevés à un âge très précoce (<P15) ni une chute rapide des seuils d'intensité jusqu'à l'âge où a lieu l'ouverture des conduits auditifs (P12). Toutefois, sachant que chez le rat, les premiers contacts efférents sur les cellules ciliées externes de la cochlée apparaissent vers P6, que l'organisation générale des projections efférentes à la cochlée est présente à la naissance et que la formation du patron d'innervation du système médian efférent se poursuit lors des dix premiers jours postnataux (Robertson *et al.*, 1989), il est probable que nous aurions observé de tels résultats lors de la première semaine postnatale.

Les résultats de Villers-Sidani *et al.* (2007) obtenus lors d'enregistrements dans A1 confirment la présence de seuils élevés de réponse à l'intensité chez le jeune raton. En effet, aucune réponse ne peut être observée chez le raton âgé de P10 suite à la stimulation avec une bouffée de bruit  $\leq 80$  dB SPL. Ceci suggère donc que les neurones dans A1 des ratons plus jeunes que 10 jours ont des seuils de réponse à une intensité  $> 80$  dB SPL ou ne montrent tout simplement pas encore de réponse auditive. Dans un même ordre d'idée, Geal-Dor *et al.* (1993) ont montré qu'avant neuf jours, même des sons de 110 dB SPL ne peuvent provoquer de réponse auditive dans le tronc cérébral du rat. Des études effectuées dans le CI de la souris (Ehret et Romand, 1992) et dans l'aire A1 du rat (Villers-Sidani *et al.*, 2007) montrent que la première réponse suite à la présentation d'un son apparaît à P10. Les seuils de

réponse à l'intensité à cet âge sont très élevés (environ 100 dB SPL) et diminuent rapidement jusqu'à P14 (Villers-Sidani *et al.*, 2007) ou P16-20 (Ehret et Romand, 1992) pour atteindre les valeurs adultes. Cette diminution du seuil de réponse à l'intensité concorde avec l'ouverture des canaux auditifs et corrobore donc les résultats de Moore et Hine (1992).

Ainsi, en combinant les résultats de ces études (Brugge *et al.*, 1978; Kettner *et al.*, 1985; Blatchley et Brugge, 1990; Ehret et Romand, 1992; Moore et Hine, 1992; Villers-Sidani *et al.*, 2007), il est possible d'émettre l'hypothèse qu'au niveau du CS du raton âgé de P0 à P9, la réponse auditive n'est pas encore présente ou n'est présente que si la stimulation auditive utilisée est d'une intensité extrêmement élevée (> 110 dB SPL).

### **Sensibilité à la DII**

La majorité (98%) des neurones auditifs du CS du rat adulte de la présente étude sont excités par la stimulation monaurale de l'oreille controlatérale et ne présentent pas de réponse observable lors de la stimulation monaurale de l'oreille ipsilatérale (EO). Ceci confirme les résultats de Yin *et al.*, 1985 obtenus dans le CS du chat. Nos résultats corroborent, quoiqu'avec une proportion légèrement supérieure, les études (voir tableau 5) de Wise et Irvine (1983) : 79%, Wise et Irvine (1985) : 66% et Hirsch *et al.* (1985) : 80%. À des fins de comparaison équivalente, les neurones montrant des réponses erratiques et classifiés comme étant imprécis par Wise et Irvine (1983) et comme étant mixtes par Hirsch *et al.* (1985) ont été éliminés. De la même manière, 8/165 neurones ont été éliminés (n = 157) dans

l'étude de Wise et Irvine (1983) et 3/80 neurones ont été éliminés ( $n = 77$ ) dans l'étude de Hirsch *et al.* (1985).

Les neurones de type EO de notre étude montrent majoritairement (64%) des interactions binaurales inhibitrices, mais aussi facilitatrices (31%) ou ne montrent aucune interaction binaurale (3%). La proportion des neurones EO dont les interactions sont inhibitrices (EO/I) est similaire pour toutes les études présentées dans le tableau 5.

La proportion de neurones EO/F de la présente étude (31%) est similaire (20%) à celle de l'étude de Wise et Irvine (1983) quoique légèrement supérieure. Par contre, les résultats de Wise et Irvine (1985) ainsi que ceux de Hirsch *et al.* (1985) montrent des proportions environ cinq fois inférieures à celles de notre étude (voir tableau 5).

La proportion de neurones EO de la présente étude n'ayant pas montré d'interactions binaurales (EO/mono) est faible et similaire (voir tableau 5) à celles des études de Wise et Irvine (1983, 1985), mais inférieure à celle montrée par Hirsch *et al.* (1985).

La présente étude ne montre aucun neurone auditif adulte de type OE, c'est-à-dire ne montrant aucune réponse observable lors de la stimulation monaurale controlatérale et montrant une réponse excitatrice lors de la stimulation monaurale ipsilatérale. Ces résultats sont en accord avec ceux des études présentées dans le tableau 5 qui montrent une faible proportion de ce type de neurones variant entre 1% et 3%.

Tableau 5

Pourcentage de neurones binauraux et monauraux du collicule supérieur du rat et du chat adultes.

|           | Robert<br>(2008):<br>CS du<br>rat<br>(n = 80) | Hirsch <i>et</i><br><i>al.</i> (1985):<br>CS du chat<br>(n = 77) | Wise <i>et</i> .<br>Irvine<br>(1985) :<br>CS du<br>chat<br>(n = 103) | Wise <i>et</i><br>Irvine<br>(1983) :<br>CS du<br>chat<br>(n = 157) |
|-----------|---|--|--|--|
| <b>EO</b> |   |  |  |  |
| EO/I      | 64  | 56   | 55   | 58   |
| EO/F      | 31  | 6  | 7  | 20   |
| EO/mono   | 3   | 18   | 4  | 1  |
| <b>OE</b> |   |  |  |  |
| OE/I      | 0   | 0  | 1  | 0  |
| OE/F      | 0   | 0  | 2  | 1  |
| OE/mono   | 0   | 1  | 0  | 0  |
| <b>EE</b> |   |  |  |  |
| EE/F      | 0   | 5  | 8  | 8  |
| EE/mono   | 2   | 0  | 2  | 0  |
| <b>OO</b> |   |  |  |  |
| OO/F      | 0   | 9  | 15   | 7  |

Les neurones de cette étude présentant des réponses excitatrices lors de la stimulation monaurale controlatérale et ipsilatérale (EE) sont peu nombreux (2%) et aucun ne montre d'interaction binaurale. La proportion de neurones EE/mono dans la présente étude est similaire aux proportions trouvées dans les autres études (voir tableau 5). Toutefois, la proportion de neurones EE montrant des interactions facilitatrices (EE/F) est légèrement supérieure dans les études de Wise et Irvine (1983, 1985) et de Hirsch *et al.* (1985). Le même phénomène s'observe quant aux neurones OO/F, c'est-à-dire les neurones ne montrant aucune réponse observable lors des stimulations monaurales controlatérale et ipsilatérale, mais montrant une réponse binaurale facilitatrice lors de la stimulation simultanée des deux oreilles; alors que nous n'avons pas montré la présence de tels neurones, les études de Wise et Irvine (1983, 1985) et de Hirsch *et al.* (1985) ont montré des proportions de 7%, 15% et 9%, respectivement.

Ainsi, les principales différences entre les résultats de la présente étude et ceux des études de Wise et Irvine (1983, 1985) et de Hirsch *et al.* (1985) proviennent de la présence de neurones EO/F, EE et OO.

Le type de stimulus auditif utilisé ainsi que l'intensité à laquelle les enregistrements ont été effectués peuvent expliquer ces différences. Wise et Irvine (1983) ont montré qu'il est préférable de stimuler avec un bruit plutôt qu'un son, car presque tous les neurones des couches profondes du CS répondent au bruit alors que plusieurs sont partiellement ou totalement insensibles aux sons purs. Ceci pourrait expliquer la grande proportion de neurones EO/mono dans l'étude de Hirsch *et al.* (1985), car les stimuli utilisés lors de cette étude étaient des son purs. Si des bruits

avaient été utilisés, il est probable que la proportion de neurones monauraux EO ait diminué au profit des neurones binauraux EO/F, EO/I ou même EE. Nous avons testé chaque neurone (peu importe la méthode employée : IMC ou IBM) avec des bouffées de bruit à une intensité de 5-10 dB SPL au-dessus du seuil de chacun. Or, Wise et Irvine (1983, 1985), quoiqu'ayant aussi stimulé avec des bouffées de bruit, ont testé à des IBM variant entre 65 dB SPL et 70 dB SPL (Wise et Irvine, 1983) ou entre 70 dB SPL et 80 dB SPL (Wise et Irvine, 1985). Wise et Irvine (1983) ont montré que plusieurs neurones du CS présentent des seuils de réponse à l'intensité variant entre 20 dB SPL et 55 dB SPL. La différence entre l'intensité du seuil du neurone testé monoralement et l'intensité à laquelle il a été testé binauralement est donc beaucoup plus grande dans l'étude de Wise et Irvine (1983). De plus, le seuil est défini par Wise et Irvine (1983) comme étant l'intensité minimale requise pour déclencher une réponse au-dessus du niveau de base lors de 30% des présentations (n = 10). Ce critère étant nettement moins sévère que celui établi lors de la présente étude (70%, n = 20), les seuils d'intensité sont plus bas, ce qui augmente d'autant plus la différence entre l'intensité du seuil et l'intensité utilisée lors de la stimulation binaurale. Ces hautes intensités de stimulation binaurale peuvent avoir provoqué des réponses excitatrices alors qu'elles auraient engendré des réponses nulles à une intensité de stimulation moindre, ce qui pourrait expliquer la proportion plus importante de neurones EE/F et OO/F observée dans les études de Wise et Irvine (1983, 1985).

Il est à noter que les méthodes de stimulation IBM et IMC n'engendrent pas de différence de profils de sensibilité à la DII dans la présente étude ainsi que dans

celles de Hirsch *et al.* (1985), Wise et Irvine (1985) et Irvine (1987). Nous ne pouvons donc prendre en considération la méthode de stimulation binaurale afin d'expliquer les différences de résultats entre des différentes études présentées dans le tableau 5.

Les études effectuées dans le noyau latéral de l'olive supérieur (Yin et Chan, 1990), le noyau dorsal du lemnisque latéral (Brugge *et al.*, 1970) ainsi que dans les aires primaires et dorsocaudales du cortex auditif (Rutkowski *et al.*, 2000) montrent aussi la présence de neurones sensibles à la DII. De plus, tel que montré dans le CS, la majorité des neurones montrant des interactions binaurales à la DII sont de type EO (CI du chat: 65% : Aitkin *et al.*, 1974; noyau dorsal du lemnisque latéral du rat: 91% : Kelly *et al.*, 1998) et la majorité des interactions binaurales des neurones de cette catégorie sont de nature inhibitrice.

Peu d'études existent sur le développement du système auditif, et à notre connaissance, aucune étude n'a été faite sur le développement de la sensibilité à la différence d'intensité dans le CS du rat. Nos résultats montrent que la majorité des neurones des ratons de tous les groupes d'âge répondent davantage à la stimulation de l'oreille controlatérale qu'à la stimulation de l'oreille ipsilatérale (EO). Des résultats similaires ont été obtenus dans le CI de chatons âgés entre P8 à P43 (Moore et Irvine, 1980; Blatchley et Brugge, 1990). Par contre, la majorité des neurones binauraux de l'aire A1 et du CI des chatons âgés de P5 à P44 (Aitkin et Reynolds, 1975; Brugge *et al.*, 1988) sont de type EE. La présence d'interactions binaurales chez le chaton est montrée dès P5 dans le CI (Aitkin et Reynolds, 1975) ou dès P8 dans l'aire A1 (Brugge *et al.*, 1988), c'est-à-dire au moment ou très peu de temps

après (1 à 2 jours) l'ouverture des canaux auditifs externes (P6 : Moore, 1982). Les résultats de la présente étude confirment aussi la présence d'interactions binaurales dans le CS du rat environ 3 jours après l'ouverture des canaux auditifs externes qui s'opère vers P12 (Zhang *et al.*, 2001).

Dans un même ordre d'idées, nos résultats confirment ceux de Brugge *et al.* (1988) qui montrent que les neurones corticaux de type EO et EE de l'aire A1 du jeune chaton montrent respectivement des interactions binaurales inhibitrices (EO/I) et facilitatrices (EE/F).

Blatchley et Brugge (1990) montrent aussi que, tous âges confondus, la majorité (90%) des neurones du CI du chaton âgé entre P8 et P43 sont de type EO/I. Par contre, notre étude montre que seulement 53% des neurones du CS sont de type EO/I. Cette différence est due au plus grand nombre de neurones monauraux dans les groupes P15-18 et P21-24. Aucune des deux études citées plus haut ne mentionne la présence de neurones monauraux ni la proportion de neurones binauraux présents dans chaque catégorie.

Moore et Irvine (1981) montrent la présence de neurones binauraux EO/I et EE/F dans le CI du chat âgé entre P11 et l'âge adulte, mais ne montrent pas d'augmentation de la proportion des neurones binauraux de type EO/I avec l'âge. Cependant, les proportions de neurones de type EO/I en fonction de l'âge sont toutefois similaires (36% - 88%) à celles de la présente étude (15% - 75%). Tous âges confondus, Moore et Irvine (1981) montrent que 12% des neurones sont monauraux alors que la présente étude montre une proportion supérieure, soit 28%. Dans une autre étude (Moore et Irvine, 1980), la diminution de la proportion des

neurones EE/monauraux en fonction de l'âge est montrée dans le CI des chatons âgés de P11 à l'adulte. De plus, Moore et Irvine (1980) montrent que 80% des neurones du CI des chatons âgés entre P11 et P20 sont de type EE/monauraux alors que nous trouvons 27% de ces neurones dans le CS des ratons âgés entre P15 et P18.

La majorité des neurones EO/I présents dans le CS des ratons de tous les groupes d'âge montre une chute drastique de leur taux de réponse (voir figure 9, section résultats, p.60) lorsque la stimulation est plus intense dans l'oreille ipsilatérale, cette dernière exerçant un effet inhibiteur sur la réponse de l'oreille controlatérale. Ce résultat a également été montré dans le CI de chatons (Blatchley et Brugge, 1990) et suggère que plusieurs neurones sont sensibles à la DII dès un très jeune âge et sont syntonisés à des stimulations présentées dans l'hémichamp controlatéral.

Les résultats de la présente étude montrent que, chez le raton, la proportion des neurones sensibles à la DII est similaire à celle du rat adulte dès P27 (voir figure 12, section résultats, p.65). Chez le chaton, la proportion de neurones auditifs du CI montrant des interactions binaurales est similaire à celle du chat adulte dès la deuxième semaine postnatale (Blatchley et Brugge, 1990). Cette différence peut s'expliquer par la vitesse du développement du système auditif qui se fait plus rapidement chez le chat que chez le rat, ce dernier commençant à entendre plus tardivement. De plus, comme les neurones du CI constituent la principale source de projections auditives vers le CS, il est normal que les connections synaptiques au CS se fassent un peu plus tardivement. Il est intéressant de noter qu'une période d'un peu moins de deux semaines est nécessaire entre la naissance et le début de

l'audition chez le rat. Les neurones auditifs du tronc cérébral sont spontanément actifs durant cette période et celle-ci est nécessaire lors du développement néonatal du système auditif afin de stabiliser les connections synaptiques entre elles (Friauf et Kandler, 1990). Cette période est plus courte chez le chat, soit moins qu'une semaine, ce qui montre que la période de maturation du système auditif du chat s'effectue plus rapidement que celle du rat.

Quoique nous n'ayons pu montrer la présence de neurones binauraux dès la naissance à cause de problèmes engendrés suite à l'anesthésie, les résultats de Friauf et Kandler (1990) suggèrent la présence de tels neurones chez le raton naissant. En effet, Friauf et Kandler (1990) ont montré que les connections entre les noyaux cochléaires, les noyaux du complexe de l'olive supérieure et celles du lemnisque latéral vers le CI sont présentes dès la naissance chez le rat. Toutes les connections des noyaux auditifs du tronc cérébral vers le CI sont établies avant la naissance, entre E12 et E21. Les projections des neurones de l'olive supérieure latérale vers le CI sont établies dès E21 ou P0. Sachant que, chez le rat, les neurones de l'olive supérieure latérale encodent les DII (Kandler et Gillepsie, 2005), les neurones binauraux sensibles à la DII devraient être présents au niveau du CI peu de temps après la naissance et au même moment ou un peu plus tardivement au niveau du CS.

Chez le rat, la réponse comportementale d'orientation lors de la présentation d'un stimulus auditif apparaît vers P10-12 (Clopton et Silverman, 1977b) et concorde avec l'ouverture des canaux auriculaires externes (Clopton et Silverman, 1977b; Zhang *et al.*, 2001). Chez le chat, la première réponse comportementale d'orientation vers un son apparaît au cours de la deuxième semaine postnatale

(Brugge *et al.*, 1988), mais ne concorde pas avec l'ouverture des canaux auditifs à P6 (Moore, 1982). La réponse comportementale d'orientation chez le chat semble plutôt concorder avec le moment (vers P12) où le canal auditif externe atteint sa profondeur maximale (Olmstead et Villablanca, 1980).

De plus, une étude précédente (Vachon-Preseu, 2007) effectuée dans notre laboratoire a montré que la représentation topographique de l'espace auditif au niveau du CS du rat est établie dès P27-30. En effet, les neurones auditifs du CS des groupes P15-18 et P21-24 ne montrent pas de relation entre la sensibilité à la direction optimale du neurone et leur position antéro-postérieure dans le CS. Dès P27-30, les neurones auditifs enregistrés dans la partie rostrale du CS sont plus sensibles à une stimulation auditive présentée dans la partie antérieure de l'hémichamp controlatéral alors que les neurones auditifs enregistrés dans la partie caudale du CS répondent de façon optimale aux stimulations présentées dans la partie postérieure de l'hémichamp controlatéral. Ces résultats corroborent ceux de Withington-Wray *et al.* (1990) qui montrent que la carte de l'espace auditif dans le CS du cochon d'Inde apparaît vers P32; la représentation en azimuth de l'espace auditif est distribuée sur l'axe rostrocaudal du CS, chaque champ récepteur montre une syntonisation précise et la position du site d'enregistrement est corrélée avec la direction optimale. Par ailleurs, les neurones du CS des cochons d'Inde âgés entre P1 et P31 montrent des champs récepteurs omnidirectionnels ou hémichamps sans syntonisation spatiale précise. De plus, aucune relation ne peut être observée entre le site d'enregistrement et la direction optimale. Gaese et Jochen (2000) ont montré que

les deux-tiers des neurones enregistrés dans le CS du rat adulte présentent des champs récepteurs situés dans l'hémichamp controlatéral, entre  $-60^{\circ}$  et  $-140^{\circ}$ .

### **Implications fonctionnelles**

Les résultats de cette étude montrent la présence d'interactions binaurales environ trois jours après l'ouverture des canaux auditifs et le début de l'audition. Plusieurs études ont montré que les neurones répondant à la stimulation auditive sont présents dans l'aire A1 du rat (Villers-Sidani *et al.*, 2007) et dans le CI de la souris (Ehret et Romand, 1992) dès P10 et que le seuil d'intensité est très élevé, environ 110 dB SPL. La possibilité qu'une réponse auditive apparaisse avant P10 dans le CS du rat n'est pas éliminée, mais implique que l'intensité de la stimulation soit très élevée. Par ailleurs, les seuils de réponse à l'intensité sonore diminuent progressivement jusqu'à P14 (Villers-Sidani *et al.*, 2007) ou P16-20 (Ehret et Romand, 1992) et les diminutions les plus rapides ont lieu entre P10 et P14 (Ehret et Romand, 1992). Ces diminutions concordent avec l'ouverture des canaux auditifs externes (P12), mais également avec l'ouverture des yeux et le début de la perception visuelle vers P15 (Kasper *et al.*, 1994). L'hypothèse approche/retrait émise par Schneirla (1966) stipule que tous les animaux, avec quelques différences développementales, ont tendance à s'approcher d'un stimulus de faible intensité et à s'éloigner d'un stimulus de haute intensité. Le même phénomène a été observé chez le rat lorsque des vocalisations de différentes intensités sont utilisées (Potash et Kelly, 1980). Ces observations corroborent la présence de seuils d'intensité faibles quelques jours après le début de l'audition.

La première réponse visuelle dans le CS apparaît vers P13 (Fortin *et al.*, 1999) et une première réponse corticale peut être évoquée par stimulation lumineuse dès P15 (Kasper *et al.*, 1994). Vivant dans un terrier, la vision du rat est peu développée. En effet, l'œil du rat est raisonnablement efficace afin de capter la lumière, mais est doté de propriétés optiques faibles. De plus, la rétine du rat apparaît homogène et ne possède pas de zone focale (Whishaw et Kolb, 2005); le système auditif joue donc un rôle important dans la survie de cette espèce.

Les neurones du CS des ratons âgés entre P15 et P18 de cette étude possèdent des seuils de réponse à l'intensité sonore similaires à ceux du rat adulte. Cependant, la majorité des neurones des jeunes ratons sont monauraux et ne montrent pas d'interactions binaurales. Le raton naissant est donc encore incapable d'intégrer les inputs auditifs provenant des deux oreilles simultanément.

La proportion des neurones auditifs binauraux augmente graduellement avec l'âge et ce n'est qu'entre P27 et P30 que cette proportion atteint les valeurs adultes. La période du sevrage chez le rat se termine vers trois semaines (Ronis *et al.*, 2006) et les ratons répondent à une phéromone présente dans les fèces de la mère jusqu'à P27 (Whishaw et Kolb, 2005). La capacité du raton à analyser les DII de façon aussi efficace que l'adulte concorde donc avec la période du sevrage et le moment où les ratons cessent de répondre à la phéromone de la mère. Olmstead et Villablanca (1978) ont montré, chez le chat, que les canaux auditifs externes atteignent leur profondeur maximale vers P12 et que les pavillons montrent une concavité similaire à celle de l'adulte vers P31. Ceci démontre que le développement du système auditif externe et interne est relié au développement de la tête. La présente étude montre

que la largeur de la tête du raton (~18,7 mm) âgé entre P27 et P30 est similaire à celle des rats adultes (~19,4 mm). Selon les résultats de Olmstead et Villablanca (1978), l'acquisition de la profondeur maximale du canal auditif externe du chat concorde avec la présence de neurones binauraux de type adulte. Nous pourrions donc supposer que la profondeur maximale du canal auditif externe du rat est atteinte vers P27. Le fait d'observer une largeur de la tête dans le groupe P27-30 similaire à celle de l'adulte confirme la présence d'interactions binaurales de type adulte dès ce groupe d'âge. De plus, l'organisation topographique des neurones auditifs syntonisés dans A1 est complétée vers la fin du premier mois (Zhang *et al.*, 2001). Cette période du développement (P27-30) où les interactions binaurales deviennent efficaces et où l'organisation topographique des neurones auditifs dans le CS est en voie d'être complétée concorde avec le moment du sevrage et permet au raton qui se sépare de sa mère de mieux repérer ses prédateurs, de se protéger de tout élément agressant et ainsi d'augmenter ses chances de survie lorsque laissé seul à lui-même.

Les stimuli de hautes fréquences sont plus facilement localisés par les jeunes ratons (Potash et Kelly, 1980). En effet, au début du développement postnatal et lorsqu'isolés du nid, les ratons produisent des vocalisations d'une fréquence dominante d'environ 40 kHz. Au fur et à mesure que le raton vieillit, la fréquence dominante de ses vocalisations diminue progressivement et s'approche de la fréquence (22 Hz) des vocalisations de l'adulte (Whishaw et Kolb, 2005).

Ainsi, la tendance des jeunes animaux à localiser et/ou approcher un stimulus auditif servirait à maintenir la cohésion du groupe et à rassembler les parents et leur

progéniture pendant le temps où les rejetons sont de plus en plus mobiles et particulièrement vulnérables aux prédateurs. Chez le rat, l'expérience auditive acquise pendant la période critique (P9-30) est cruciale pour la mise en place des circuits du système auditif et reflète la préférence, chez l'adulte, à répondre à un tel stimulus plutôt qu'un autre (Nakahara *et al.*, 2004).

## **CONCLUSION**

Les neurones auditifs du CS montrent majoritairement une courbe de réponse monotone à la stimulation auditive et une réponse de type tonique, et ce, peu importe le groupe d'âge. Le seuil d'intensité moyen ne diffère pas entre les groupes d'âge et les valeurs adultes (environ 46 dB SPL) sont atteintes dès le groupe P15-18. Les neurones auditifs du collicule supérieur sont majoritairement de type EO et les interactions binaurales sont surtout inhibitrices, et ce, peu importe le groupe d'âge. La proportion de neurones monauraux diminue progressivement avec l'âge alors que la proportion de neurones binauraux augmente en fonction de l'âge. La chute drastique de la proportion de neurones monauraux et l'augmentation brusque de la proportion de neurones binauraux a lieu dès P27-30, ce qui suggère que les valeurs adultes sont atteintes dès cet âge.

Dans une future étude, il serait intéressant d'étudier l'organisation topographique des cellules du CS du rat sensibles à la DII et de comparer les résultats avec ceux de Wise et Irvine (1985). Ces résultats, effectués dans les couches profondes du CS du chat adulte, ont montré que les neurones de type EO/I sont situés caudalement, les neurones OO/F sont situés rostralement et les neurones EO/F sont situés de façon intermédiaire, entre les neurones EO/I et OO/F. Il serait intéressant d'étudier l'évolution de la mise en place de la topographie des cellules auditives binaurales du CS du rat et de déterminer, tel que nous l'avons effectué dans cette étude, le moment d'apparition de cette topographie et le moment de l'établissement d'une carte topographique de type adulte.

## **RÉFÉRENCES**

- Adams, J.C., 1979. Ascending projections to the IC. *J. Comp. Neurol.* 183, 519-538.
- Adams, J.C. et Mugnaini, E., 1984. Dorsal nucleus of the lateral lemniscus, a nucleus of GABAergic projection neurons. *Brain Res. Bull.* 13, 585-590.
- Aitkin, L.L., 1991. Rate-level functions of neurons in the inferior colliculus of cats measured with the use of free-fields sound stimuli. *Brain Res.* 159, 321-330.
- Aitkin, L.M., Anderson, D.J. et Brugge, J.F., 1970. Tonotopic organization and discharge characteristics of single neurons in nuclei of the lateral lemniscus of the cat. *J. Neurophysiol.* 33, 421-440.
- Aitkin, L.M., Gates, G.R. et Phillips, S.C., 1984. Responses of neurons in inferior colliculus to variations in sound-source azimuth. *J. Neurophysiol.* 52, 1-17.
- Aitkin, L.M. et Martin, R.L., 1987. The representation of stimulus azimuth by high best frequency azimuth-selective neurons in the central nucleus of the inferior colliculus of the cat. *J. Neurophysiol.* 57, 1185-1200.
- Aitkin, L.M. et Reynolds, A., 1975. Development of binaural responses in the kitten inferior colliculus. *Neurosci. Lett.* 1, 315-319.
- Aitkin, L.M. et Webster, W.R., 1972. Medial geniculate body of the cat: organization and responses to tonal stimuli of neurons in ventral division. *J. Neurophysiol.* 35, 365-380.
- Aitkin, L.M., Webster, W.R., Veale, J.L. et Crosby, D.C., 1975. The inferior colliculus. I. Comparison of response properties of neurons in central, pericentral and external nuclei of the adult cat. *J. Neurophysiol.* 38, 1196-1207.
- Altman, J. et Bayer, S.A., 1980. Development of the brain stem in the rat. III. Thymidine-radiographic study of the time of origin of neurons of the vestibular and auditory nuclei of the upper medulla. *J. Comp. Neurol.* 194, 877-904.
- Angulo, A., Merchan, J.A. et Merchan, M.A., 1990. Morphology of the rat cochlear afferents during prenatal development: A cajal's reduced silver and rapid Golgi study. *J. Anat.* 168, 241-255.
- Arnault, P. et Roger, M., 1990. Ventral temporal cortex in the rat, connections of secondary areas Te2 and Te3. *J. Comp. Neurol.* 302, 110-123.
- Arthur, B.J., 2003. Sensitivity to spectral interaural intensity difference cues in space-specific neurons of the barn owl. *J. Comp. Physiol.* 190, 91-104 .

- Binns, K.E., Grant, S., Withington, D.J. et Keating, M.J., 1992. A topographic representation of auditory space in the external nucleus of the inferior colliculus of the guinea-pig. *Brain Res.* 589, 231-242.
- Blatchley, B.J. et Brugge, J.F., 1990. Sensitivity to binaural intensity and phase difference cues in kitten inferior colliculus. *J. Neurophysiol.* 64 No 2, 582-597.
- Blauert, J., 1983. Spatial hearing: the standard reference on the psychophysics for three dimensional hearing. MIT Press, Massachusetts.
- Boudreau, J.C. et Tsuchitani, C., 1968. Binaural interaction in the cat superior olive S segment. *J. Neurophysiol.* 31, 442-454.
- Brugge, J.F., Anderson, D.J. et Aitkin, L.M., 1970. Responses of neurons in the dorsal nucleus of the lateral lemniscus. *J. Neurophysiol.* 33, 421-440.
- Brugge, J.F., Javel, E. et Kitzes, L., 1978. Signs of functional maturation of peripheral auditory system in discharge patterns of neurons in anteroventral cochlear nucleus of kitten. *J. Neurophysiol.* 41, 1557-1579.
- Brugge, J.F., Raelle, R.A. et Wilson, G.F., 1988. Sensitivity of auditory cortical neurons of kitten to monaural and binaural high frequency sound. *Hear. Res.* 34, 127-140.
- Cadusseau, J. et Roger, M., 1985. Afferent projections to the superior colliculus in the rat, with special attention to the deep layers. *J. Hirnforsh.* 26, 667-681.
- Clopton, B.M., Jeffrey, A., Fkammno, W. et Fkammno, F.J., 1974. Tonotopic organization : review and analysis. *Brain Res.* 76, 1-20.
- Clopton, B.M. et Silverman, M.S., 1977b. Plasticity of binuaral interaction. II. Critical period and changes in midline response. *J. Neurophysiol.* 40, 1275-1280.
- Coleman, J.R. et Clerici, W.J., 1987. Sources of projections to subdivisions of the IC in the rat. *J. Comp. Neurol.* 262, 215-226.
- Covey, E. et Casseday, J.H., 1991. The monaural nuclei of the lateral lemniscus in an echolocating bat, parallel pathways for analyzing temporal features of sound. *J. Neurosci.* 11, 3456-3470.
- Crowley, D.E. et Hepp-Raymond, M.C., 1966. Development of cochlear functions in the era of the infant rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 62, 427-432.

- Davis, K.A., Ramachandran, R. et May, B.J., 2003. Auditory processing of spectral cues for sound localization in the inferior colliculus. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology* 4, 148-163.
- De Camilli, P. et Jahn, R., 1990. Pathways to regulated exocytosis in neurons. *Annu. Rev. Physiol.* 52, 625-645.
- De Cheveigné, A., 2003. *Espace et son*. Colloque espaces de l'Homme, Collège de France.
- Despres, G., Giry, N. et Romand, R., 1988. Immunohistochemical localisation of nerve growth factor-like protein in the organ of Corti of the developing rat. *Neurosci. Lett.* 85, 5-8.
- Dräger, U.C. et Hubel, D.H., 1976. Topography of visual and somatosensory projections to mouse superior colliculus. *J. Neurophysiol.* 39, 91-101.
- Druga, R. et Syka, J., 1984. Projections from auditory structures to the superior colliculus in the rat. *Neurosci. Lett.* 45, 247-252.
- Edwards, M.D., White, A.-M. et Platt, B., 2002. Characterisation of rat superficial superior colliculus neurones: firing properties and sensitivity to GABA. *J. Neurosci.* 110, 93-104.
- Erazo-Fischer, E., Striessnig, J. et Taschenberger, H., 2007. The role of physiological afferent nerve activity during *in vivo* maturation of the calyx of Held synapse. *J. Neurosci.* 27, 1725-1737.
- Ehret, G. et Merzenich, M.M., 1988. Complex sound analysis (frequency resolution, filtering and spectral integration) by single units of the inferior colliculus of the cat. *Brain Res.* 472, 139-63.
- Ehret, G. et Romand, R., 1992. Development of tone response thresholds, latencies and tuning in the mouse inferior colliculus. *Dev. Brain Res.* 67, 317-326.
- Feldman, D.E. et Knudsen, E.I., 1997. An anatomical basis for visual calibration of the auditory space map in the barn owls' midbrain. *J. Neurosci.* 17, 6820-6837.
- Fortin, S., Chabli, A., Dumont, I., Shumikhina, S., Itaya, S.K. et Molotchnokoff, S., 1999. Maturation of visual receptive field properties in the rat superior colliculus. *Dev. Brain Res.* 112, 55-64.
- Friauf, E., 1992. Tonotopic order in the adult and developing auditory system of the rat as shown by *c-fos* immunocytochemistry. *Eur. J. Neurosci.* 4, 798-812.

- Friauf, E. et Kandler, K., 1990. Auditory projections to the inferior colliculus of the rat are present by birth. *Neurosci. Letters* 120, 58-61.
- Friauf, E. et Kandler, K., 1992. Cell birth, formation of efferent connections, and establishment of tonotopic order in the rat cochlear nucleus. In: Merchan, M.A., Juiz, J.M., Godfrey, D.A., Mugnaini, E. (eds): The mammalian cochlear nuclei: Organization and Function. NATO ASI series. NY: Plenum Press (in press).
- Friauf, E. et Lohmann, C., 1999. Development of auditory brainstem circuitry. *Cell Tissue Res.* 297, 187-195.
- Friauf, E., Zillus, H. et Gauck, V., 1992. Ontogeny of the synaptic vesicle-associated proteins synaptophysin and synapsin in the rat auditory brainstem. In «elsner, N., Richter, D. (eds): Rythmogenesis in Neurons and Networks. Proc. 20<sup>th</sup> Göttingen Neurobiology Conference, Stuttgart. NY: Thieme, p. 224.
- Gabriele, M.L., Brunso-Bechtold, J.K. et Henkel, C.K., 2000. Plasticity in the development of afferent patterns in the inferior colliculus of the rat after unilateral cochlear ablation. *J. Neurosci.* 20, 6939-6949.
- Gaese, B.H. et Jochen, A., 2000. Coding for auditory space in the superior colliculus of the rat. *Eur. J. Neurosci.* 12, 1739-1752.
- Geal-Dor, M., Freeman, S., Li, G. et Sohmer, H., 1993. Development of hearing in neonatal rats: air and bone conducted ABR thresholds. *Hear Res.* 69, 236-242.
- Glendenning, K.K., Baker, B.N., Neuroanatomical distribution of receptors for three potential inhibitory neurotransmitters in the brainstem auditory nuclei of the cat. *J. Comp. Neurol.* 8, 288-308.
- Glendenning, K.K., Baker, B.N., Hutson, K.A. et Masterton, R.B., 1992. Acoustic chiasm V: inhibition and excitation in the ipsilatérale and contralateral projections of LSO. *J. Comp. Neurol.* 319, 100-122.
- Goldberg, J.M. et 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, 613-636.
- Goodale, M.A. et Murison, R.C., 1975. The effects of lesions of the superior colliculus on locomotor orientation and the orienting reflex in the rat. *Brain Res.* 88, 243-261.
- Graybiel, A.M., 1975. Anatomical organization of retinotectal afferents in the cat: an autoradiographic study. *Brain Res.* 96, 1-23.

- Guinan, J.J., Guinan, S.S. et Noris, B.E., 1972. Single auditory units in the superior olivary complex, I: responses to sound and classification based on physiological properties. *J. Neurosci.* 4, 101-120.
- Hall, W.C. et Lee, P., 1997. Interlaminar connections of the superior colliculus in the tree shrew. III : the optic layer. *Vis. Neurosci.* 14, 647-661.
- Hirsch, J.A., Chan, J.C. et Yin, T.C., 1985. Responses of neurons in the cat's superior colliculus to acoustic stimuli. I. Monaural and binaural response properties. *J. Neurophysiol.* 53, 726-745.
- Hubel, D.H. et Wiesel, T.N., 1965. Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint. *J. Neurophysiol.* 28, 1041-1059.
- Huerta, M.F., Frankfurter, A. et Harting, J.K., 1983. Studies of the principal sensory and spinal trigeminal nuclei of the rat : projections to the superior colliculus, inferior olive and cerebellum. *J. Comp. Neurol.* 220, 147-167.
- Irvine, D.R.F., 1992. Physiology of the auditory brainstem. In "Springer Handbook of Auditory Pathway, Neurophysiology" pp. 153-231. Springer-Verlag, N.Y.
- Jenkins, W.M. et Masterson, R.B., 1982. Sound localization : effects of unilateral lesions in the central auditory system. *J. Neurophysiol.* 47, 987-1016.
- Kanaseki, T. et Sprague, J.M., 1974. Anatomical organization of pretectal nuclei and tectal laminae in the cat. *J. Comp. Neurol.* 158, 319-337.
- Kandler, K., 2004. Activity-dependent organization of inhibitory circuits: lessons from the auditory system. *Curr. Opin. Neurobiol.* 14, 96-104.
- Kandler, K. et Friauf, E., 1993. Pre- and postnatal development of efferent connections of the cochlear nucleus in the rat. *J. Comp. Neurol.* 328, 161-184.
- Kandler, K. et Gillespie, D.C., 2005. Developmental refinement of inhibitory sound-localization circuits. *TINS* 28, 290-296.
- Kasper, E.M., Larkman, A.U., Lübke, J. et Blakemore, C., 1994. Pyramidal neurons in layer 5 of the rat visual cortex. II. Development of electrophysiological properties. *J. Comp. Neurol.* 339, 475-94.
- Kassel, J., 1982. Somatotopic organization of SI corticotectal projections in rats. *Brain Res.* 231, 247-255.
- Kelly, J.B., Buckthought, A.D. et 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., Glenn, S.L. et Beaver, C.J., 1991. Sound frequency and binaural response properties of single neurons in rat IC. *Hear. Res.* 56, 273-280.
- Kelly, J.B., Judge, P.W. et Fraser, I.H., 1987. Development of the auditory orientation response in the albino rat (*Rattus norvegicus*). *J. Comp. Physiol.* 101, 60-66.
- Kelly, J.B. et Kavanagh, G.L., 1994. Sound localization after unilateral lesions of inferior colliculus in the ferret (*Mustela putorius*). *J. Neurophysiol.* 71, 1078-1087.
- Kelly, J.B. et Sally, S.L., 1988. Organization of AC in the albino rat, binaural response properties. *J. Neurophysiol.* 59, 1756-1769.
- Kettner, R.E., Feng, J.-Z. et 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, 275-283.
- Kidd, S. et Kelly, J.B., 1996. Contribution of the dorsal nucleus of the lateral lemniscus to binaural responses in the inferior colliculus of the rat: interaural time delays. *J. Neurosci.* 16, 7390-7397.
- King, A.J., 1999. Sensory experience and the formation of a computational map of auditory space in the brain. *BioEssays* 21, 900-911.
- King, A.J., 2004. The superior colliculus. *Curr. Biol.* 14, 335-338.
- King, A.J. et Carlile, S., 1995. Neural coding for auditory space. In: Gazzaniga MS, editor. *The cognitive neurosciences*, Cambridge, MA: MIT Press, 279-293
- King, A.J. et Hutchings, M.E., 1987. Spatial responses properties of acoustically responsive neurons in the superior colliculus of the ferret : a map of auditory space. *J. Neurophysiol.* 57, 596-652.
- King, A.J., Hutchings, M.E., Moore, D.R. et Blackemore, C., 1988. Development plasticity in the visual and auditory representations in the mammalian superior colliculus. *Nature* 332, 73-76.
- King, A.J., Jiang, Z.D. et Moore, D.R., 1998. Auditory brainstem projections to the ferret superior colliculus: anatomical contribution to the neural coding of sound azimuth. *J. Comp. Neurol.* 390, 342-365.
- King, A.J. et Palmer, A.R., 1983. Cells responsive to free-field auditory stimuli in guinea pig superior colliculus: distribution and responses properties. *J. Physiol.* 342, 361-381.

- King, A.J., Schnupp, J.W.H., Carlile, S., Smith, A.L. et Thompson, I.D., 1996. The development of topographically-aligned maps of visual and auditory space in the superior colliculus. *Prog. Brain Res.* 112, 335-350.
- Kirkwood, A., Lee, H.-K. et Bear, M.F., 1995. Co-regulation of long-term potentiation and experience-dependent synaptic plasticity in visual cortex by age and experience. *Nature* 375, 3258-331.
- Knudsen, E.I., 1985. Experience alters the spatial tuning of auditory units in the optic tectum during a sensitive period in the barn owl. *J. Neurosci.* 5, 3094-3109.
- Knudsen, E.I., 1988. Early blindness results in a degraded auditory map of space in the optic tectum of the barn owl. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85, 6211-6214.
- Knudsen, E.I. et Brainard, M.S., 1991. Visual instruction of the neural map of auditory space in the developing optic tectum. *Science* 253, 85-87.
- Kraus, H.J. et Aulbach-Kraus, K., 1981. Morphological changes in the cochlea of the mouse after the onset of hearing. *Hear. Res.* 4, 89-102.
- Kulesza, R.J., Spirou, J.A. jr. et Berrebi, A.S., 2003. Physiological response properties of neurons in the superior paraolivary nucleus of the rat. *J. Neurophysiol.* 89, 2299-2312.
- Kuwada, S., Yin, T.C., Syka, J., Buunen, T.J. et Wickesberg, R.E., 1984. Binaural interaction in low-frequency neurons in inferior colliculus of the cat. IV. Comparison of monaural and binaural response properties. *J. Neurophysiol.* 51, 1306-1325.
- Laeke, P.A., Hradek, G.T., Chair, L. et Snyder, R.L., 2006. Neonatal deafness results in degraded topographic specificity of auditory nerve projections to cochlear nucleus in cats. *J. Comp. Neurol.* 497, 13-31.
- LeDoux, J.E., Ruggiero, D.A., Forest, R., Stornetta, R. et Reis, D.J., 1987. Topographic organization of convergent projections to the thalamus from the IC and spinal cord in the rat. *J. Comp. Neurol.* 264, 123-146.
- Lee, C.C., Imaizumi, K., Schreiner, C.E. et Winer, J.A., 2004. Concurrent tonotopic processing streams in auditory cortex. *Cereb. Cortex* 14, 441-451.
- Lenoir, M., Shnerson, A. et Pujol, R., 1980. Cochlear receptor development in the rat with emphasis on synaptogenesis. *Anat. Embryol.* 160, 253-262.

- Li, L. et Kelly, J.B., 1992. Inhibitory influence of the dorsal nucleus of the lateral lemniscus on binaural responses in the rat's inferior colliculus. *J. Neurosci.* 12, 4530-4539.
- Lindeman, H.H., Ades, H.W., Bredberg, G. E The sensory hairs and the tectorial membrane in the development of the cat's organ of Corti. *Acta Otolaryngol.* 72, 229-242.
- Linden, R. et Perry, V.H., 1983. Massive retinotectal projection in rats. *Brain Res.* 272, 145-149.
- Lindsey, B.G., 1975. Fine structure and distribution of axons terminals from the cochlear nucleus on neurons in the medial superior olivary nucleus of the cat. *J. Comp. Neurol.* 160, 81-103.
- Malmierca M.S., 2003. The structure and physiology of the rat auditory system: an overview. *Int. Rev. Neurobiol.* 56, 147-211.
- Masterton, R.B. et Granger, E.M., 1988. Role of acoustic striae in hearing, contribution of dorsal and intermediate striae to detection of noises and tones. *J. Neurophysiol.* 60, 1841-1860.
- May, B.J., 2000. Role of the dorsal cochlear nucleus in the sound localization behaviour of cats. *Hear. Res.* 148, 74-87.
- McHaffie, J.G., Kao, C.-Q. et Stein, B.E., 1989. Nociceptive neurons in rat superior colliculus: response properties, topography and functional implications. *J. Neurophysiol.* 62, 510- 525.
- Meredith, M.A. et Clemo, H.R., 1989. Auditory cortical projection from the anterior ectosylvian sulcus (Field AES) to the superior colliculus in the cat: an anatomical and electrophysiological study. *J. Comp. Neurol.* 289, 687-707.
- Middlebrooks, J.C. et Knudsen, E.I., 1984. A neural code for auditory space in the cat's superior colliculus. *J. Neurosci.* 4, 2621-2634.
- Mills, A.W., 1972. Auditory localization. In: *Foundations of Modern Auditory Theory*, edited by J.V. Tobias. New York: Academic, 303-348.
- Milner, A.D. et Taylor, M.J., 1990. Auditory orienting and detection in rats following lesions of the superior colliculus. *Behav. Brain Res.* 26, 293-296.
- Mogdans, J. et Knudsen, E.I., 1992. Adaptive adjustment of unit tuning to sound localization cues in response to monaural occlusion in developing owl optic tectum. *J. Neurosci.* 12, 3473-3483.

- Moore, D.R., 1982. Late onset of hearing in the ferret. *Brain Res.* 253, 309-311.
- Moore, D.R. et Hine, J.E., 1992. Rapid development of the auditory brainstem response threshold in individual ferrets. *Dev. Brain Res.* 66, 229-235.
- Moore, D.R. et Irvine, D.R.F., 1980. Development of binaural input, response patterns, and discharge rate in single units of the cat inferior colliculus. *Exp. Brain Res.* 38, 103-108.
- Moore, D.R. et Irvine, D.R.F., 1981. Development of responses to acoustic interaural intensity differences in the cat inferior colliculus. *Exp. Brain Res.* 41, 301-309.
- Moore, D.R., Semple, M.N. et Addison, P.D., 1983. Some acoustical properties of neurones in the ferret inferior colliculus. *Brain Res.* 269, 69-82.
- Nakahara, H., Zhang, L. et Merzenich, M.M., 2004. Specialization of primary auditory cortex processing by sound exposure in the "critical period". *PNAS* 101, 7170-7174.
- Nieder, B., Wagner, H. et Luksh, H., 2003. Development of output connections from the inferior colliculus to the optic tectum in barn owls. *J. Comp. Neurol.* 464, 511-524.
- Olmstead, C.E. et Villablanca, J.R., 1980. Development of behavioral audition in the kitten. *Physiol. Behav.* 24, 705-712.
- Palmer, A.R. et King, A.J., 1982. The representation of auditory space in the mammalian superior colliculus. *Nature* 299, 248-249.
- Paxinos, G.E. et Watson, C., 1998. The rat brain in stereotaxic coordinates. San Diego: Academic Press.
- Phillips, D.P., 1987. Stimulus intensity and loudness recruitment: neural correlates. *J. Acoust. Soc. Am.* 82, 1-12.
- Pickles, J.O., 1988. An introduction to the physiology of hearing. Londres: Academic Press.
- Polley, D.B., Read, H.L., Storace, D.A. et Merzenich, M., 2007. Multiparametric auditory receptive field organization across five cortical fields in albino rat. *J. Neurophysiol.* 97, 3621-3638.
- Potash, M. et Kelly, J., 1980. Development of directional responses to sounds in the rat (*Rattus norvegicus*). *J. Comp. and Physiol. Psychol.* 94, 864-877.

- Purves, D., Augustine, G.J., Fitzpatrick, D., Hall, W.C., LaMantia, A.-S., McNamara, J.O. et Williams, S.M., 2005. Neurosciences, edition De Boek Université, 3è edition, 773p.
- Rauschecker, J.P. et Tian, B., 2000. Mechanisms and streams for processing of "what" and "where" in auditory cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 97, 11800-6.
- Robertson, D., Harvey, A.R. et Cole, S., 1989. Postnatal development of the efferent innervation of the rat cochlea. *Dev. Brain Res.* 47, 197-207.
- Roger, M. et Arnault, P., 1989. Anatomical study of the connections of the primary auditory area in the rat. *J. Comp. Neurol.* 287, 339-356.
- Romanski, L.M. et Ledoux, J.E., 1993. Organization of rodent auditory cortex: anterograde transport of PHA-L from MGv to temporal neocortex. *Cereb. Cortex* 3, 499-514.
- Ronis, M.J., Chen, Y., Badeaux, J., Laurenzana, E. et Badger, T.M., 2006. Soy protein isolate induces CYP3A1 and CYP3A2 in prepubertal rats. *Exp. Biol. Med.* (Maywood) 231, 60-9.
- Rose, J.E., Gross, N.B., Geisler, C.D. et Hind, J.E., 1966. Some neural mechanisms in the inferior colliculus of the cat which may be relevant to localization of a sound source. *J. Neurophysiol.* 29, 288-314.
- Rutkowski, R.G., Wallace, M.N., Shackleton, T.M. et Palmer, A.R., 2000. Organisation of binaural interactions in the primary and dorsocaudal fields of the guinea pig auditory cortex. *Hear. Res.* 145, 177-189.
- Sanes, D.H. et Rubel, E.W., 1988. The ontogeny of inhibition and excitation in the gerbil lateral superior olive. *J. Neurosci.* 8, 682-700.
- Shi, C.J. et Cassell, M.D., 1997. Cortical, thalamic, and amygdaloid projections of rat temporal cortex. *J. Comp. Neurol.* 382, 153-175.
- Schneirla, T.C., 1966. Behavioral development and comparative psychology. *Q. Rev. Biol.* 41, 283-302.
- Schnupp, J.W.H. et King, A.J., 1997. Coding for auditory space in the nucleus of the brachium of the inferior colliculus in the ferret. *J. Neurophysiol.* 78, 2712-2731.
- Schnupp, J.W.H., King, A.J. et Carlile, S., 1998. Altered spectral localization cue disrupt the development of the auditory space map in the superior colliculus of the ferret. *J. Neurophysiol.* 79, 1053-1069.

- Schweitzer, L. et Cant, N.B., 1984. Development of the cochlear innervation of the dorsal cochlear nucleus of the hamster. *J. Comp. Neurol.* 225: 228-243.
- Serizawa, M., McHaffie, J.G., Hoshino, K. et Norita, M., 1994. Corticostriatal and corticotectal projections from visual cortical areas 17, 18 and 18a in the pigmented rat. *Arch. Histol. Cytol.* 57, 493-507.
- Shi, C.J. et Cassell, M.D., 1997. Cortical, thalamic and amygdaloid projections of rat temporal cortex. *J. Comp. Neurol.* 382, 153-175.
- Silverman, M.S. et Clopton, B.M., 1977a. Plasticity of Binaural interaction. I. Effect of early auditory deprivation. *J. Neurophysiol.* 40, 1266-1274.
- Stecker, G.C., Harrington, I.A. et Middlebrooks, J.C., 2005. Spatial sensitivity in the dorsal zone (area DZ) of cat auditory cortex. *J. Neurophysiol.* 94, 1267-1280.
- Stecker, G.C., Mickey, B.J., Macpherson, E.A. et Middlebrooks, J.C., 2003. Spatial sensitivity in field PAF of cat auditory cortex. *J. Neurophysiol.* 89, 2889-2903.
- Stein, B.E. et Clamman, H.P., 1981. Control of pinnae movements and sensorimotor register in cat superior colliculus. *Brain Behav. Evol.* 19, 180-192.
- Stein, B.E. et Meredith, M.A., 1993. The merging of the senses. MIT press, Cambridge, MA.
- Sterbing, S.J., Hartung, K. et Hoffman, K.P., 2002. Representation of source direction in the superior colliculus of the guinea pig in a virtual environment. *Exp. Brain Res.* 142, 570-577.
- Syka, J., Popelar, J., Kvasnak, E. et 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, 254-266.
- Tritsch, N.X., Yi, E., Gale, J.E., Glowatzki, E. Et Bergles, D.E., 2007. The origin of spontaneous activity in the developing auditory system. *Nature* 1, 50-5.
- Vachon-Preseau, E., 2007. Le développement de la représentation de l'espace auditif dans le collicule supérieur du rat. Thèse de mémoire, Université de Montréal.
- Van Adel, B.A. et Kelly, J.B., 1998. Kaianic acid lesions of the superior olivary complex, effects on sound localization by the albino rat. *Behav. Neurosci.* 112, 432-446.

- Van Adel, B.A., Kidd, S.A. et Kelly, J.B., 1999. Contribution of the commissure of Probst to binaural evoked responses in the rat's inferior colliculus: interaural time differences. *Hear. Res.* 115-130.
- Villers-Sidani, E., Chang, E.F., Bao, S. et Merzenich, M., 2007. Critical period window for spectral tuning defined in the primary auditory cortex (A1) in the rat. *J. Neurosci.* 27, 180-189.
- Vischer, M.W., Bajo, V.M., Zhang, J.S., Calciati, E., Haenggeli, C.A. et Rouiller, E.M., 1997. Single unit activity in the inferior colliculus of the rat elicited by electrical stimulation of the cochlea. *Audiology* 36, 202-227.
- Wallace, M.T. et Stein, B.E., 1997. Development of multisensory neurons and multisensory integration in the cat superior colliculus. *J. Neurosci.* 17, 2429-2444.
- Wallace, M.T., Wilkinson, L.K. et Stein, B.E., 1996. Representation and integration of multiple sensory inputs in primate superior colliculus. *J. Neurophysiol.* 76, 1246-1266.
- Walsh, E.J., McGee, J. et Javel, E., 1986. Development of auditory-evoked potentials in the cat. I. Onset of response and development of sensitivity. *J. Acous. Soc. Am.* 79, 712-724.
- Winer, J.A., Sally, S.L., Larue, D.T. et Kelly, J.B., 1999. Origins of medial geniculate body projections to physiologically defined zones of rat primary auditory cortex. *Hear. Res.* 130, 42-61.
- Wise, L.Z. et Irvine, R.F., 1983. Auditory response properties of neurons in deep layers of cat superior colliculus. *J. Neurophysiol.* 49, 674-685.
- Wise, L.Z. et Irvine, R.F., 1985. Topographic organization of interaural intensity difference sensitivity in deep layers of cat superior colliculus: implications for auditory spatial representation. *J. Neurophysiol.* 54, 185-211.
- Wise, S.P. et Jones, E.G., 1977. Somatotopic and columnar organization in the corticotectal projection of the rat somatic sensory cortex. *Brain Res.* 133, 223-235.
- Wishaw, I.Q. et Kolb, B., 2005. The behavior of the laboratory rat. Oxford University Press, 504 p.
- Withington-Wray, D.J., Binns, K.E., Dhanjal, S.S., Brickley, S.G. et Keating, M.J., 1990a. The maturation of the superior collicular map of auditory space in the guinea pig is disrupted by developmental auditory deprivation. *Eur. J. Neurosci.* 2, 693-703.

- Withington-Wray, D.J., Binns, K.E., et Keating, M.J., 1990b. The maturation of the superior collicular map of auditory space in the guinea pig is disrupted by developmental visual deprivation. *Eur. J. Neurosci.* 2, 682-692.
- Wu, S. et Oertel, D., 1987. Maturation of synapses and electrical properties of cells in the cochlear nuclei. *Hear. Res.* 30, 99-110.
- Wurtz, R.H. et Albano, J.E., 1980. Visual-motor function of the orimate superior colliculus. *Annu. Rev. Neurosci.* 3, 189-226.
- Yin, T.C. T. et Chan, J.C., 1990. Interaural time sensitivity in medial superior olive of cat. *J. Neurophysiol.*, 64, 465-488.
- Yin, T.C.T, Hirsch, J.A. et Chan, J.C.K., 1985. Responses of neurons in the cat's superior colliculus to acoustic stimuli. II A model of interaurale intensity sensitivity. *J. Neurophysiol.* 53, 746-758.
- Zang, L., Bao, S. et Merzenich, M.M., 2001. Persistent and specific influences of early acoustic environments on primary auditory cortex. *Nature Neurosci.* 4, 1123-1130.