

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

VIEILLISSEMENT ET PROPRIÉTÉS DES NEURONES AUDITIFS DU
COLLICULE SUPÉRIEUR DU RAT

MÉMOIRE
PRÉSENTÉ
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DE LA MAÎTRISE EN KINANTHROPOLOGIE

PAR
MARGARIDA COSTA

MAI 2010

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

Je voudrais adresser tous mes remerciements et ma gratitude à Messieurs Franco Lepore et Jean-Paul Guillemot de m'avoir fait confiance en me permettant de faire ma maîtrise au sein de leur équipe de recherche et de m'avoir épaulée tout au long des mes deux années à la maîtrise. Je remercie M. Franco Lepore pour son expertise dans le domaine de la recherche et pour son éternel optimisme qui m'ont permis de travailler dans un environnement très enrichissant et mémorable.

Je tiens principalement à remercier M. Jean-Paul Guillemot pour avoir cru en mes capacités, pour sa patience, sa gentillesse, sa disponibilité, ses encouragements dont j'ai bénéficié tout au long de ces deux années passées. Les mots me manquent pour vous exprimer ma gratitude, mille fois merci pour les belles opportunités et les excellentes conditions de travail.

Je remercie Dave St Amour et Victor Frak pour avoir accepté de faire partie de mon comité d'évaluation, j'apprécie énormément.

Un merci spéciale à Lucie Lamontagne, pour avoir, avant tout, eu confiance en mes capacités et de m'avoir suggéré de faire ma maîtrise en neurosciences. Je vous en serai toujours reconnaissante.

Je voudrais également adresser mes remerciements à tou(te)s mes collègues de travail, passé(e)s et présent(e)s, pour leur collaboration ainsi que pour tous les moments de joie partagés.

Je tiens à remercier mon époux, Jean-Luc LeBel, pour son appui, sa patience, ses encouragements à tout moment, pour avoir été là pour moi et de m'avoir épaulée dans les moments les plus difficiles.

Je termine par un remerciement tout spécial à ma mère pour son soutien et son encouragement tout au long de mes études ainsi qu'à mon père, qui ne fait plus partie de ce monde, pour leurs amours inconditionnels. Je leur dédie donc, avec gratitude, ce mémoire.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	ii
TABLE DES MATIÈRES.....	iv
LISTE DES FIGURES.....	viii
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	x
RÉSUMÉ EN FRANÇAIS.....	xi
RÉSUMÉ EN ANGLAIS.....	xii
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I.....	4
REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	4
1.1 Organisation anatomo-fonctionnelle du système auditif ascendant du rat.....	4
1.1.1 Le système auditif périphérique.....	5
1.2.1 Les voies auditives ascendantes.....	6
1.2.2 Le complexe des noyaux cochléaires.....	6
1.2.3 Le complexe olivaire supérieur.....	9
1.2.4 Les noyaux du lemnisque latéral.....	11
1.2.5 Le collicule inférieur.....	12
1.2.6 Le corps genouillé médian.....	13
1.2.7 Le cortex auditif.....	15
1.3 Collicule Supérieur: organisation anatomo-fonctionnelle.....	17
1.3.1 Profils de réponses des neurones auditifs du collicule supérieur.....	21
1.3.2 L'intensité sonore et les réponses des neurones auditifs du collicule supérieur.....	23
1.3.3 Sensibilité spectrale des neurones du collicule supérieur.....	24

1.3.4 Localisation d'une source sonore: sensibilité des neurones du collicule supérieur à la DIT et à la DII.....	28
1.3.5 Types de champs récepteurs des neurones auditifs du collicule supérieur....	31
1.3.6 Rôle de l'expérience visuelle et auditive lors de la formation de la carte spatiale auditive au niveau du collicule supérieur.....	33
1.4 Effets de la sénescence sur le système auditif.....	38
HYPOTHÈSES.....	45
Vieillessement et hypothèses spectrales.....	45
Hypothèses spectrales spécifiques.....	47
Vieillessement et hypothèses directionnelles.....	48
Hypothèses directionnelles spécifiques.....	50
CHAPITRE II.....	52
MÉTHODOLOGIE.....	52
2.1 Sujets.....	52
2.2 Procédures chirurgicales.....	52
2.3 Enregistrements de l'activité neuronale.....	54
2.4 Stimulation auditive.....	55
2.5 Protocoles expérimentaux.....	56
Protocole 1: Étude de la sensibilité spectrale des neurones auditifs au niveau des couches profondes du collicule supérieur du rat.....	57
Protocole 2: Étude de la sensibilité directionnelle des neurones auditifs au niveau des couches profondes du collicule supérieur du rat.....	57
2.6 Analyses des données.....	59
2.7 Euthanasie et procédures histologiques.....	61
CHAPITRE III.....	63
RÉSULTATS.....	63
3.1 Sensibilité et sélectivité spectrale des neurones auditifs du collicule supérieur du rat adulte et du rat âgé.....	64

3.2 Bruits complexes et propriétés des neurones auditifs du collicule supérieur du rat adulte et du rat âgé.....	72
3.2.1 Activité spontanée.....	72
3.2.2 Types de réponse neuronale au bruit gaussien.....	72
3.2.3 Réponse à l'intensité d'un bruit gaussien.....	75
3.3 Sensibilité et sélectivité directionnelle des neurones auditifs du collicule supérieur.....	80
3.3.1. Direction préférentielle.....	80
3.3.2 Sélectivité directionnelle.....	84
3.4 Types de champs récepteurs directionnels au niveau du collicule supérieur.....	86
3.5 Organisation topographique de la direction au niveau du collicule supérieur.....	89
3.6 Synthèse des résultats.....	90
CHAPITRE IV.....	93
DISCUSSION.....	93
4.1 Activité spontanée.....	93
4.2 Sensibilité et sélectivité spectrale.....	95
4.3 Sensibilité aux bruits.....	104
4.3.1 Types de réponse neuronale au bruit gaussien.....	104
4.3.2 Réponse à l'intensité d'un bruit gaussien.....	106
4.4 Sensibilité et sélectivité directionnelle.....	109
4.4.1 Direction préférentielle.....	109
4.4.2 Sélectivité directionnelle.....	110
4.4.3 Types de champs récepteurs directionnels.....	110
4.4.4 Représentation topographique de la direction.....	111
4.5 Implications fonctionnelles.....	115
4.5.1 Localisation sonore.....	115
4.5.2 Vieillessement du système auditif.....	117

CONCLUSION.....	120
RÉFÉRENCES.....	122

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 : Schéma des principales voies auditives ascendantes du rat.	7
Figure 1.2 : Coupe coronale du collicule supérieur du rat.	18
Figure 1.3 : Réponses de trois neurones auditifs du collicule supérieur du rat.....	22
Figure 1.4 : Courbes d'accord réponse-intensité sonore.....	23
Figure 1.5 : Courbe d'accord intensité-fréquence d'un neurone auditif du collicule supérieur du rat.....	25
Figure 1.6 : Représentations polaires de champs récepteurs directionnels.....	32
Figure 1.7 : Représentation topographique de l'espace auditif dans le collicule supérieur du cochon d'Inde.....	35
Figure 2.1 : Coupe coronale du collicule supérieur du rat.....	62
Figure 3.1 : Exemple de syntonisation du taux de réponse d'un neurone aux fréquences et à l'intensité sonore enregistré chez rat adulte.....	65
Figure 3.2 : Distribution des neurones auditifs du collicule supérieur des rats adultes et des rats âgés en fonction de la fréquence caractéristique.....	67
Figure 3.3 : Relation entre l'intensité du seuil et la fréquence caractéristique des neurones auditifs du collicule supérieur des rats adultes et des rats âgés.	68
Figure 3.4 : Distribution des neurones auditifs du collicule supérieur des rats adultes et des rats âgés en fonction de l'intensité des seuils aux fréquences caractéristiques. ..	69
Figure 3.5 : Distribution des neurones auditifs du collicule supérieur des rats adultes et des rats âgés en fonction de l'étendue (octave) de la bande-passante spectrale.	71
Figure 3.6 : Réponses de six neurones auditifs du collicule supérieur enregistrées chez le rat adulte et le rat âgé lors de la stimulation avec un bruit gaussien.....	73

Figure 3.7 : Distribution des neurones auditifs enregistrés dans le collicule supérieur de rats adultes et de rats âgés en fonction des types de réponses neuronales observés .	75
Figure 3.8 : Courbes de réponse-intensité sonore observées chez le rat adulte et le rat âgé.....	76
Figure 3.9 : Distribution des neurones auditifs enregistrés dans le collicule supérieur de rats adultes et de rats âgés en fonction des courbes d'accord réponse-intensité sonore	78
Figure 3.10 : Distribution des neurones auditifs enregistrés dans le collicule supérieur de rats adultes et de rats âgés en fonction des seuils d'intensité lors de la stimulation avec un bruit gaussien.	79
Figure 3.11 : Type de champs récepteurs auditifs directionnels enregistrés dans le collicule supérieur de rats adultes et de rats âgés	81
Figure 3.12 : Distribution des neurones enregistrés au niveau du collicule supérieur des rats adultes et des rats âgés en fonction de la direction préférentielle en azimut. ..	83
Figure 3.13 : Distribution des neurones enregistrés au niveau du collicule supérieur des rats adultes et des rats âgés en fonction de l'étendue directionnelle.	85
Figure 3.14 : Distribution des neurones auditifs enregistrés dans le collicule supérieur de rats adultes et de rats âgés en fonction du type de champs récepteurs directionnels.....	87
Figure 3.15 : Relation entre la position rostro-caudale (re: bregma) des sites d'enregistrement et la direction préférentielle en azimut des champs récepteurs auditifs du CS des rats âgés et des rats adultes.	90
Figure 4.1 : Audiogramme du rat Sprague-Dawley.....	99

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMPA	Acide α-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole proprionate
CS	Collicule supérieur
DII	Différence interaurale d'intensité
DIT	Différence interaurale de temps
ED	Étendue directionnelle
ISD	Index de sélectivité directionnelle
GABA	Acide gamma-aminobutyrique
GAD	Décarboxylase de l'acide glutamique
HTPS	Histogramme temporel péri-stimulus
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
SPL	Sound pressure level
TDT	Tucker-Davis Technologies

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS

Chez l'humain, le vieillissement provoque des déficits auditifs centraux qui perturbent la localisation de sources sonores et la perception de la parole.

Cette étude vise à déterminer si le vieillissement affecte les propriétés spectrales et directionnelles des neurones auditifs du collicule supérieur (CS), seule structure du système nerveux central à posséder une représentation topographique de l'espace auditif.

Des enregistrements unitaires extracellulaires sont effectués dans les couches profondes du CS de rats Sprague-Dawley adultes (10-12 mois) et âgés (22-24 mois), anesthésiés. Les stimuli (sons purs et bruits gaussiens) sont présentés en champ libre à différentes positions en azimut de manière pseudo-aléatoire.

Les résultats révèlent que, chez les rats âgés, les seuils d'intensité des fréquences caractéristiques et les seuils d'intensité aux bruits gaussiens des neurones auditifs du CS sont significativement plus élevés. De plus, l'étendue de la bande-passante spectrale des rats âgés, est aussi significativement plus large. Chez les deux groupes de rats, les champs récepteurs directionnels des neurones auditifs du CS sont tous situés dans l'hémi-espace controlatéral. Cependant, chez le rat âgé, l'organisation topographique de la carte directionnelle auditive est abolie et la sélectivité directionnelle est significativement plus vaste.

Ces résultats montrent la présence de déficits centraux au niveau de la sélectivité spectral et directionnelle des neurones auditifs du CS dû au vieillissement.

Mots clés : Perte auditive, collicule supérieur, système auditif, audition spectrale et directionnelle, localisation sonore, vieillissement du système auditif.

RÉSUMÉ EN ANGLAIS

Hearing loss is a hallmark sign in the geriatric population: a decline in auditory perception provokes deficits in the ability to localize sound sources and reduces speech perception.

The present study examined how ageing affects the spectral and directional properties of auditory neurons in the rat's superior colliculus (SC), the only structure of the central nervous system to possess a topographic representation of auditory space.

Extracellular single-unit recordings were conducted in the deep layers of the SC of anaesthetized Sprague-Dawley adult (10-12 months) and aged rats (22-24 months). Auditory stimuli (pure tone and gaussian noise bursts) were presented in free-field at different azimuthal directions in pseudo-random order.

Our data's show, that SC auditory neurones of the aged rats have significantly higher intensity thresholds when frozen pure tone bursts and gaussian noise were presented in the contralateral hemispace. Furthermore, aged rats have significantly broader spectral band-widths. Moreover, in both groups, our data shows that SC auditory neurons have directional receptive fields in the contralateral hemispace. However, in aged rats, the directional topographical organization of auditory space was abolished and directional band-widths tuning of the receptive fields were significantly larger.

These results show central deficits due to age-related changes of the spectral and directional selectivity of auditory neurons in the SC.

Key words: Hearing loss, superior colliculus, auditory system, spectral and directional hearing, sound localisation, age-related changes.

INTRODUCTION

Le son résulte d'une perturbation mécanique du milieu aérien qui se traduit par une vibration de molécules d'air due au déplacement de l'onde sonore. Ces vibrations aériennes stimulent le système auditif humain si leur fréquence est comprise entre 0,04 et 20 kHz (Kandel et al., 2000) alors que chez le rat pour être efficaces, ces vibrations doivent avoir une fréquence entre 1 et 40 kHz (Kelly et Masterton.,1977). Le système auditif des mammifères est essentiellement sensible à deux paramètres sonores: la fréquence (le nombre de vibrations sinusoïdales par seconde) exprimée en hertz ce qui permet de distinguer un son aigu (haute fréquence) d'un son grave (basse fréquence); et l'intensité (l'amplitude de la vibration sonore exprimée en décibels (dB)) ce qui permet de caractériser les sons forts et faibles (Kandel et al., 2000).

D'emblée, il faut souligner qu'un son peut n'avoir qu'une seule fréquence (son pur), mais les sons retrouvés dans l'environnement (sons complexes: bruits et voix) sont plutôt composés d'un ensemble de fréquences d'amplitudes variables. En fait, ces sons complexes sont le résultat d'une somme d'ondes sinusoïdales d'amplitude, de fréquence et de phases variées. Un son pur peut aussi être modulé en amplitude (AM) ou en fréquence (FM). Dans le cas d'un son AM, la fréquence sonore demeure constante alors que l'amplitude de ce son varie. En revanche, pour un son FM, l'amplitude de la vibration est maintenue constante mais la fréquence de ce son est soit augmentée ou abaissée (Pinel, 1990; Buser et Imbert, 1987).

Ceci dit, la majorité des mammifères et des humains sont sensibles seulement à certains types de stimuli acoustiques présents dans la nature. Par contre, l'ensemble des oiseaux et des mammifères peut localiser les différentes sources sonores en azimut grâce à leur sensibilité à la différence interaurale d'intensité (rat: fréquence sonore > 3000 Hz, humain: > 1500 Hz) et de temps (rat: fréquence sonore \leq 3000 Hz, humain: \geq 31 Hz) (Heffner et Heffner., 2007b). Par contre, la sensibilité aux indices spectraux monauraux permet de déterminer la position en élévation des sources sonores (Davis et al, 2003). Il importe aussi de mentionner que, l'intégration neuronale des indices spectraux est aussi importante pour l'analyse des sons complexes tels que les vocalisations chez l'animal et la voix chez l'humain (Portfors, 2004).

Le plaisir de jouir des bienfaits d'une excellente audition est l'apanage de la jeunesse des individus; cependant, la population mondiale compte environ 250 millions de personnes affectées de pertes auditives associées au vieillissement (Gratton et Vazquez, 2003). En effet, au cours des ans notre système auditif a tendance à subir les tourments dus à l'environnement bruyant dans lequel nous vivons. Cela se traduit surtout par des difficultés à localiser les sources sonores dans l'espace et à comprendre le message du locuteur, surtout si ce message sonore est émis dans un environnement bruyant. Ces troubles auditifs semblent présents chez tous les mammifères âgés.

Le vieillissement est souvent accompagné de presbiacousie qui se manifeste au niveau du système auditif périphérique 1^o par une diminution des capacités auditives dues à une élévation de l'intensité du seuil de détection auditif, 2^o par une difficulté à discriminer les fréquences, surtout au niveau des hautes fréquences. La perte auditive, qui correspond à l'atténuation des sons est essentiellement due à des lésions périphériques au niveau de la cochlée impliquant la perte de cellules ciliées

externes ou internes (Kandel et al., 2000). Ce type de déficit auditif affecte environ le tiers de la population âgée entre 60 et 74 ans et plus de la moitié des personnes âgées de 74 ans et plus (Corso, 1984; Olshansky et al., 1993).

La presbiacousie peut aussi être due à une atteinte des structures auditives centrales impliquées particulièrement dans le traitement des caractéristiques spatiales et temporelles des signaux sonores (Jerger, 1973; Corso, 1982, 1984; Nadol, 1989; Singh et al., 2008). D'autre part, plusieurs études neurophysiologiques et comportementales semblent montrées que les rats âgés ont également des troubles auditifs similaires à ceux observés chez l'humain âgé (Backoff et Caspary, 1994; Turner et al, 2005).

La présente étude vise donc à déterminer, chez le rat, si le vieillissement affecte les propriétés spectrales et directionnelles des neurones auditifs du CS, seule structure du système nerveux central à posséder une représentation topographique de l'espace auditif.

CHAPITRE I

REVUE DE LA LITTÉRATURE

1.1 Organisation anatomo-fonctionnelle du système auditif ascendant du rat

L'audition est la modalité sensorielle qui permet à une même espèce animale d'échanger et de percevoir des signaux de communication efficaces: par la voix chez l'humain et par l'émission de vocalisations chez l'animal. Ce système sensoriel joue un rôle de premier plan au niveau de la survie de l'espèce permettant non seulement la détection et la localisation des prédateurs et des proies mais aussi la localisation et l'identification de partenaires pour la reproduction. À cette fin, le système auditif des mammifères et de l'humain est sensible à différents indices sonores en azimut et en élévation. L'habileté de l'animal et de l'humain à repérer un signal sonore dans un environnement tridimensionnel requiert une représentation stable de l'espace ainsi qu'une intégration computationnelle des différences interaurales d'intensité (DII), de temps (DIT) et de fréquences tout au long du système auditif ascendant.

Grossièrement parlant, le système auditif comprend deux systèmes fonctionnels: le système auditif périphérique qui capte et transforme les sons en influx nerveux et le système auditif central qui analyse et intègre le signal auditif au niveau des différents noyaux sous-corticaux ainsi qu'au niveau des différentes aires auditives.

1.1.1 Le système auditif périphérique

L'oreille est l'organe auditif périphérique de la majorité des mammifères, on y distingue trois parties: l'oreille externe (le pavillon, la conque et le conduit auditif), l'oreille moyenne (qui inclut trois osselets: le marteau, l'enclume et l'étrier) et l'oreille interne (la cochlée). En fait, dès son entrée au niveau de l'oreille externe, le signal auditif pénètre et fait vibrer la membrane tympanique. Ces signaux sont amplifiés et filtrés au niveau de l'oreille moyenne en faisant vibrer le marteau, l'enclume et l'étrier ainsi que la fenêtre ovale de l'oreille interne. En fait, l'organisation mécanique des osselets forme un levier permettant à la force exercée par l'étrier d'être transmise à la fenêtre ovale en faisant vibrer la membrane basilaire (située à la base de la cochlée) initiant ainsi une onde qui se propage tout le long de la membrane basilaire jusqu'à l'hélicotreme qui est situé à l'apex de la cochlée, ce qui permet à la rampe vestibulaire de communiquer avec la rampe tympanique (Kandel et al., 2000).

Selon la fréquence, l'amplitude maximale de l'onde se déplace à différents endroits sur la membrane basilaire. Cette onde mécanique déplace les cilium des cellules ciliées internes et externes situées sur la membrane basilaire. La stimulation des cellules ciliées provoque la libération de neurotransmetteurs au niveau afférent tel que la libération de glutamate, alors qu'au niveau efférent, il y a libération de plusieurs neurotransmetteurs dont l'acétylcholine, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et la dopamine (Puel, 1995). Il faut noter que les cellules ciliées internes sont surtout connectées aux fibres afférentes et transmettent les signaux bio-électriques vers les noyaux auditifs du tronc cérébral, alors que les cellules ciliées externes transmettent des signaux bio-électriques vers le système nerveux central. D'autre part, les cellules ciliées externes ont pour fonction d'amplifier mécaniquement le mouvement de la membrane de Corti, ce qui permet d'augmenter l'amplitude de la stimulation des cellules ciliées internes. Ce mécanisme permet

surtout de convertir les ondes sonores en influx nerveux (Puel, 1995) qui sont acheminés aux différentes structures auditives du système nerveux central via les axones des cellules du ganglion spiral qui forment le nerf auditif. Au niveau de la cochlée, il existe une organisation tonotopique, celle-ci est telle que les hautes fréquences sont analysées à la base de la membrane basilaire et les basses fréquences sont analysées à l'apex de la membrane basilaire. Cette organisation tonotopique se retrouve au niveau de chacun des relais de la voie auditive ascendante de même qu'au niveau de la plupart des aires auditifs (Kandel et al., 2000).

1.2.1 Les voies auditives ascendantes

La voie auditive ascendante permet au signal sonore d'être acheminée de la cochlée au cortex auditif primaire. Cette voie ascendante inclut quatre relais. Les deux premiers sont situés dans le bulbe rachidien, ce sont le noyau cochléaire et le complexe olivaire supérieur. Le collicule inférieur, situé dans la partie supérieure du mésencéphale, constitue le troisième relais obligatoire. Alors que le corps géniculé médian constitue le quatrième et dernier relais avant que le signal auditif atteigne les différentes aires auditives.

1.2.2 Le complexe des noyaux cochléaires

Le complexe des noyaux cochléaires assure l'intégration des signaux auditifs monauraux. Il possède trois sub-divisions; 1- le noyau cochléaire dorsal dont les neurones traitent les hautes fréquences auditives, 2- le noyau cochléaire antéro-ventral dont les neurones assurent le traitement des basses fréquences auditives et 3- le noyau cochléaire postéro-ventral dont les neurones traitent aussi les basses fréquences auditives (Figure 1.1).

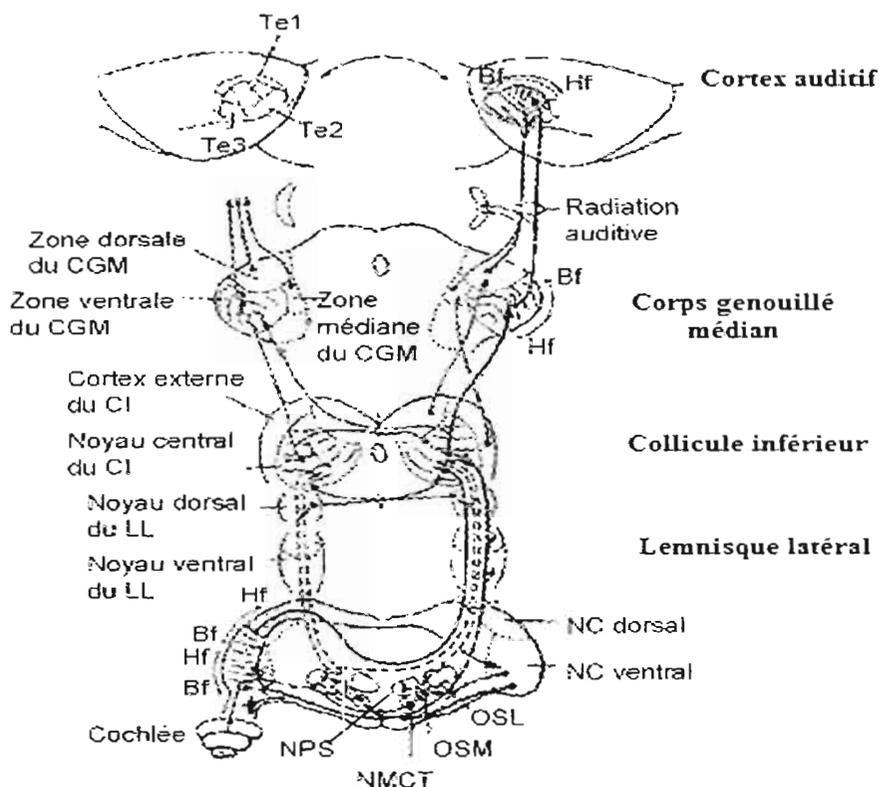


Figure 1.1 : Schéma des principales voies auditives ascendantes du rat. Basses fréquences: **Bf**; Hautes fréquences: **Hf**; collicule inférieur: **CI**; corps genouillé médian: **CGM**; lemnisque latéral: **LL**; noyau cochléaire: **NC**; noyau médian du corps trapézoïde: **NMCT**; noyau paraolivaire supérieur: **NPS**; l'olive supérieure latérale: **OSL** et l'olive supérieure médiane: **OSM**. Modifié de Malmierca, 2003.

Ce complexe nucléaire est situé latéralement et superficiellement dans le tronc cérébral. Le noyau cochléaire dorsal renferme une grande quantité d'interneurons de type inhibiteur. Des études comportementales effectuées chez le chat, ayant subi des lésions au niveau du noyau cochléaire dorsal, suggèrent que les neurones de ce noyau sont impliqués dans les mécanismes attentionnels vers la source sonore (Masterton et

Granger, 1988). May (2000) mentionne aussi que les neurones du noyau cochléaire dorsal sont aussi impliqués dans la localisation en élévation d'une source sonore.

Quant aux neurones du noyau ventral postérieur et antérieur, ils reçoivent surtout des inputs intrinsèques et extrinsèques de neurones glycinergiques qui permettent d'interpréter rapidement les changements d'intensité (Frisina et al., 1990; Caspary et Finlayson, 1991). Ceci dit, les fibres ascendantes du nerf auditif innervent les neurones du noyau cochléaire antéro-ventral dont les axones projettent bilatéralement au complexe de l'olive supérieure médiane et latérale. Par contre, les fibres descendantes innervent les neurones du noyau cochléaire dorsal et postéro-ventral (Figure 1.1) qui établissent directement des synapses avec les neurones du lemnisque latéral et du collicule inférieur (Harrison et Feldman, 1970).

Un fait important de l'exploration physiologique des noyaux cochléaires est la mise en évidence d'une organisation tonotopique précise dans chacune des divisions du complexe des noyaux cochléaires. En effet, les fibres du noyau cochléaire ventral, se situant dans la partie ventrale, représentent au niveau apical les basses fréquences. En revanche, celles se situant dans la partie dorsale, représentent plutôt au niveau basal les hautes fréquences. Il importe aussi de mentionner que la projection de la spécificité des fréquences du noyau cochléaire dorsal vers le noyau cochléaire ventral est possible par le biais de petits interneurons qui reçoivent des inputs GABAergiques et glycinergiques (Moore et al., 1996). Le complexe des noyaux cochléaires est essentiellement un site d'intégration des signaux auditifs monauraux permettant de localiser une source sonore en élévation (May, 2000).

1.2.3 Le complexe olivaire supérieur

Le complexe olivaire supérieur assure l'intégration des signaux auditifs binauraux. En fait, tous les neurones de ce complexe sont binauraux, et sensibles soit aux DIT (rat: basses fréquences (≤ 3000 Hz)) soit aux DII (rat: hautes fréquences (> 3000 Hz)), ce qui permet la localisation d'une source sonore en azimuth (Tsuchitani et Johnson, 1991). Ce complexe olivaire supérieur est composé de trois noyaux: le noyau olivaire latéral, le noyau olivaire médian et le noyau médian du corps trapézoïde (Figure 1.1). Chez le rat, certaines études ont mis en évidence l'existence d'un quatrième noyau, soit le noyau paraolivaire supérieur situé dans la partie dorsomédiane de ce complexe (Malmierca, 2003). Il existe au niveau du noyau olivaire latéral une organisation tonotopique où les basses fréquences sont représentées latéralement et les hautes fréquences, médialement (Friauf, 1992). Ce noyau reçoit directement des inputs provenant des deux côtés du noyau cochléaire ventral; des inputs excitateurs glutamatergiques ipsilatéraux du noyau cochléaire et des inputs inhibiteurs glycinergiques controlatéraux provenant des projections des axones du noyau médian du corps trapézoïde (Harrison et Irving, 1966; Henkel et Gabriele, 1999). À cet égard, les neurones du noyau olivaire latéral sont excités ipsilatéralement par une source sonore et inhibés par les sons émis controlatéralement. En outre, ils encodent les DII en intégrant les inputs excitateurs des deux noyaux cochléaires et les inputs inhibiteurs du noyau médian du corps trapézoïde (Kandler et Gillepsie, 2005). Il importe de mentionner que, les neurones du noyau olivaire latéral projettent aussi bilatéralement vers le noyau central du collicule inférieur. La plupart de ces projections sont ipsilatérales de type glycinergiques, tandis que, les projections controlatérales sont plutôt glutamatergiques (Saint-Marie et al., 1989; Saint-Marie et Baker, 1990).

Par ailleurs, le noyau olivaire médian situé entre le noyau olivaire latéral et le noyau médian du corps trapézoïde, reçoit directement des inputs excitateurs du noyau cochléaire ventral provenant du côté ipsilatéral et du côté controlatéral (Stotler, 1953; Smith, 1995) (Figure 1.1). Les neurones de ce noyau projettent également des inputs excitateurs vers le noyau dorsal ipsilatéral du lemnisque latéral et vers le centre du noyau du collicule inférieur (Henkel et Spangler, 1983). Ce noyau renferme également une organisation tonotopique où les basses fréquences sont représentées dorsomédialement et les hautes fréquences ventromédialement (Goldberg et Brown, 1968). D'autre part, certaines études ont mis en évidence que le noyau olivaire médian reçoit également du même côté, des inputs glycinergiques provenant des projections des axones du noyau médian et latéral du corps trapézoïde (Banks et Smith, 1992). Ce noyau est considéré comme le site des détecteurs de coïncidence, qui encodent la DIT (Joris et al., 1998). Les neurones de cette structure sont donc responsables de la localisation des sons de basses fréquences (Friauf, 1992).

Quant au noyau médian du corps trapézoïde, il représente la partie la plus médiane du complexe olivaire supérieur (Figure 1.1). Les neurones du noyau médian du corps trapézoïde fournissent les projections ipsilatérales tonotopiques divergentes au complexe olivaire supérieur, incluant le complexe olivaire latéral, le complexe olivaire médian, le noyau paraolivaire supérieur, le noyau du corps trapézoïde ventral et latéral ainsi que la portion du complexe ventral du lemnisque latéral (Banks et Smith, 1992). Les cellules de ce noyau sont surtout de type glycinergiques (Kulesza et Berrebi, 2000). Cette structure renferme également une organisation tonotopique où les basses fréquences sont représentées dorsomédialement et les hautes fréquences, ventromédialement (Clopton et al., 1974). Il importe aussi de mentionner que, les neurones du noyau médian du corps trapézoïde exercent un effet amplificateur sur le complexe olivaire supérieur en réponse à une stimulation de l'oreille controlatérale (Malmierca, 2003).

En ce qui concerne le noyau paraolivaire supérieur, il reçoit des inputs excitateurs provenant du côté controlatéral du noyau cochléaire ventral ainsi que des inputs ipsilatéraux du noyau cochléaire postéro-ventral et des inputs inhibiteurs du noyau médian du corps trapézoïde controlatéral (Friauf et Ostwald, 1988). Les neurones de type GABAergiques de ce noyau projettent majoritairement vers le collicule inférieur ipsilatéral (Kulesza et Berrebi, 2000). Kulesza et al. (2003) suggèrent que les neurones de ce noyau encodent les propriétés temporelles des sons complexes, toutefois, sa véritable fonction demeure encore inconnue.

1.2.4 Les noyaux du lemnisque latéral

Les noyaux du lemnisque latéral sont situés entre la région bulbo-pontique et le collicule inférieur (Figure 1.1). On distingue trois noyaux: le noyau lemnisque ventral, le noyau lemnisque intermédiaire et le noyau lemnisque dorsal. Le noyau lemnisque ventral est situé entre le complexe olivaire supérieur et le noyau lemnisque dorsal, il reçoit majoritairement des inputs monauraux de l'oreille controlatérale. À cet égard, les noyaux lemnisque ventral et intermédiaire sont responsables de l'analyse monaurale de la scène auditive (Malmierca et al., 1998; Glendenning et al., 1981). De plus, la majorité des neurones du noyau lemnisque ventral sont glycinergiques ou GABAergiques. La sensibilité des neurones de ce noyau permet de détecter les variations et les propriétés temporelles du stimulus auditif. En fait, il semble que cette structure est une composante essentielle du circuit neuronal impliquée dans la perception des vocalisations chez l'animal et la parole chez l'humain (Malmierca, 2003).

Quant au noyau lemnisque dorsal, il reçoit des inputs controlatéraux des noyaux cochléaires ventraux et des inputs ipsilatéraux à partir de l'olive supérieure médiane, du noyau paraolivaire supérieur et du noyau du lemnisque ventral ainsi que

des inputs binauraux du complexe olivaire latéral (Adel et Kelly, 1998; Chen et al., 1999). Signalons que, le noyau du lemnisque dorsal reçoit également des afférences qui innervent le collicule inférieur. Les connections afférentes et efférentes du noyau lemnisque dorsal semblent jouer un rôle important au niveau de l'intégration binaurale permettant la localisation des stimuli auditifs (Malmierca, 2003). En effet, une étude menée chez le chat a démontré que les neurones du noyau lemnisque dorsal sont sensibles à la stimulation binaurale (Aitkin et al, 1970). D'autre part, les neurones du noyau lemnisque dorsal sont majoritairement GABAergiques (Adams et Mugnaini, 1984). À cet égard, certains auteurs (Yang et Pollak, 1994a,b; Kelly et al., 1998) suggèrent que l'inhibition soutenue des neurones du noyau lemnisque dorsal et du collicule inférieur controlatéral est importante pour la localisation de diverses sources sonores.

1.2.5 Le collicule inférieur

Le collicule inférieur est un relais essentiel le long de la voie auditive ascendante (Hosomi et al., 1995). Il se divise en trois parties (Figure 1.1), un noyau central, un cortex externe et un brachium (Hilde et al., 1985; Malmierca, 2003). Cette structure renferme également des neurones auditifs binauraux dont la majorité sont excitateurs lors de la stimulation de chacune des deux oreilles (Visher et al., 1997). Le collicule inférieur reçoit des projections provenant des centres auditifs inférieurs et supérieurs ainsi que des structures non auditives. Le noyau central du collicule inférieur est majoritairement influencé par les centres auditifs inférieurs. Alors que, le cortex externe du collicule inférieur est plutôt influencé par les voies auditives descendantes. Toutefois, les neurones se trouvant aux limites du noyau central et du cortex externe peuvent être influencés par les projections des voies auditives ascendantes, descendantes, les projections intrinsèques et par les inputs

commissuraux (Malmierca, 2003). Il importe de souligner que les neurones du collicule inférieur projettent essentiellement au corps genouillé médian. Cependant, certaines fibres des axones du collicule inférieur bifurquent vers le CS (Malmierca, 2003). Les neurones du collicule inférieur sont sensibles à l'intensité sonore (Rose et al., 1963), à la fréquence (Merzenich et Reid, 1974), au délai (Rose et al., 1966) et à la durée du son (Casseday et al., 1994). Le collicule inférieur dispose également d'une organisation tonotopique, les neurones de la région dorsolatérale du collicule inférieur sont sensibles aux basses fréquences, tandis que ceux de la région ventromédiane sont plutôt sensibles aux hautes fréquences (Kelly et al., 1991).

Par ailleurs, en se référant à certaines études (Hosomi et al., 1995; Malmierca, 2003), le neurotransmetteur GABA semble joué un rôle important au niveau des fonctions neuronales du collicule inférieur; conséquemment, les neurones du collicule inférieur possèdent une latence de courte durée. Chez le rat, les neurones du collicule inférieur sont pourvus de récepteurs GABAergiques, glycinergiques et glutamatergiques. D'autre part, l'étude de Zhang et de Kelly (2001) a démontré que les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate, réponse excitatrice de plus longue durée) et AMPA (l'acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole proprionate, réponse excitatrice de très courte durée) sont impliqués dans le maintien de la réponse neuronale pendant toute la durée de la présentation du stimulus auditif (Malmierca, 2003).

2.5 Le corps genouillé médian

Le corps genouillé médian est situé au niveau de la zone postéro-latérale du thalamus (Figure 1.1). Cette structure est essentiellement le principal centre auditif du thalamus et est le dernier site de traitement de l'information auditive avant qu'elle parvienne aux différentes aires corticales (Malmierca, 2003). Le corps genouillé

médian contient trois divisions essentielles: une zone dorsale, une zone ventrale et une zone médiane. Il importe de mentionner que les neurones de la zone ventrale sont purement auditifs, alors que, ceux des zones dorsale et médiane sont impliquées respectivement dans l'attention auditive et l'apprentissage émotionnel auditif (Linke et al., 2000). D'autre part, certains neurones de la zone ventrale du corps genouillé médian traitent l'information visuelle (voie parvocellulaire). Les neurones de cette zone ventrale projette également (Buser et Imbert, 1987; Malmierca, 2003) au cortex auditif primaire (AI). La majorité des neurones de la zone ventrale du corps genouillé médian reçoivent des inputs convergents de types excitateurs et inhibiteurs provenant du collicule inférieur. Les inputs inhibiteurs parviennent généralement au corps genouillé plus rapidement que les inputs excitateurs. Car les axones glutamatergiques du collicule inférieur et du cortex auditif activent les récepteurs AMPA et les récepteurs NMDA de la zone ventrale (Malmierca, 2003). Soulignons que, la zone ventrale du corps genouillé médian établit des contacts synaptiques avec les neurones du cortex auditif Te1 qui est doté d'une organisation tonotopique. À cet égard, les neurones de la zone ventrale du corps genouillé médians sont aussi organisés tonotopiquement: les basses fréquences sont représentées dorsalement et les hautes fréquences ventralement (Bordi et LeDoux, 1994). Chez le rat, les neurones genouillés sensibles aux hautes fréquences envoient leurs outputs vers la partie rostrale de l'aire AI du cortex auditif, alors que ceux qui sont sensibles aux basses fréquences envoient plutôt leurs outputs vers la partie caudale de l'aire AI du cortex auditif.

Par ailleurs, la zone dorsale du corps genouillé médian occupe les parties caudales et rostrales du corps genouillé médian. Cette zone reçoit des inputs excitateurs et inhibiteurs ascendants provenant du côté ipsilatéral de la zone dorsale du collicule inférieur et des inputs descendants excitateurs provenant des aires corticales, Te1, Te2 et Te3 (Shi et Cassell, 1997). De plus, les neurones de la zone dorsale du corps genouillé médian projettent vers les aires de la ceinture du cortex

auditif (Sally et Kelly, 1988). Remarquons d'emblée, que les neurones de la zone dorsale ne sont pas disposés tonotopiquement comme ceux de la zone ventrale du corps genouillé médian (Malmierca, 2003).

Quant aux neurones de la zone médiane du corps genouillé médian, ils reçoivent surtout des projections auditives ascendantes mais aussi des inputs non-auditifs. Les neurones de cette structure projettent vers toutes les régions du cortex auditif mais principalement vers les neurones des aires Te2 et Te3 ainsi que vers certains neurones de régions non auditives. Cette zone médiane ne possède pas d'organisation tonotopique comme celle présente au niveau de la zone ventrale du corps genouillé médian (Malmierca, 2003).

1.2.7 Le cortex auditif

Le cortex auditif (Figure 1.1) est la cible terminale des messages auditifs acheminés par les fibres ascendantes du corps genouillé médian. On distingue au niveau de cette structure une région centrale (AI ou Te1) ceinturée par les aires Te2 et Te3 (Zilles et al., 1980, 1990; Doron et al., 2002). Une étude récente basée sur les projections de Te2 et Te3, suggère que fonctionnellement l'aire Te2 serait reliée à la voie visuelle (Shi et Cassell, 1997). Les neurones de la couche IV de l'aire AI reçoivent surtout des projections ascendantes provenant des neurones de la zone ventrale du corps genouillé médian (Brodal, 1981; Winer et Lee, 2007). Les neurones de l'aire AI reçoivent également mais, en plus petit nombre, des projections diffuses des zones médianes et dorsales du corps genouillé médian. D'autre part, les couches II et VI de l'aire AI reçoivent des inputs provenant du cortex auditif controlatéral, ainsi que des inputs non auditifs (Winer et al., 1998; Winer, 2006). Il importe de souligner que les neurones de l'aire AI sont essentiels à la détection et à

l'interprétation des stimuli auditifs (Caspary et al., 2008). Plus spécifiquement, les neurones de l'aire AI jouent un rôle crucial au niveau de l'analyse des séquences temporelles des sons complexes, plus particulièrement au niveau des vocalisations et de la voix (Wang et al., 2008).

Signalons que, l'aire AI est organisée tonotopiquement. À cet égard, les études physiologiques effectuées chez le rat montrent que les neurones situés dans la partie rostrale de l'aire AI sont sensibles aux hautes fréquences, alors que ceux situés dans la partie caudale répondent aux basses fréquences (Malmierca, 2003). Ajoutons que presque tous les neurones de l'aire AI sont sensibles à la stimulation des deux oreilles. Cette sensibilité est soit excitatrice (neurones EE, i.e. excités par les deux oreilles) soit inhibitrice (neurones EI, i.e. excités par l'oreille controlatérale et inhibés par l'oreille ipsilatérale) le long de l'axe ventro-dorsal de l'aire AI (Caspary et al., 2008). De plus, Kelly et Sally (1988) ont mis en évidence que plus de 95% des neurones du cortex AI du rat montrent des interactions binaurales.

Par ailleurs, l'aire Te2 située caudalement reçoit ses inputs de l'aire AI ainsi que des zones médianes et dorsales du corps genouillé médian. Quant à l'aire Te3, elle est située ventro-rostralement et elle reçoit des projections des neurones de l'aire AI ainsi que des neurones de la zone médiane du corps genouillé médian (Winer et al., 1999). Étant donné que les aires de la ceinture (Te2 et Te3) du cortex auditif reçoivent des afférences plus diffuses de la zone médiane du corps genouillé médian, elles ont de ce fait une organisation tonotopique moins précise. Selon Carretta et al. (1999) les neurones de l'aire Te2 sont impliqués dans le codage et l'intégration des stimuli auditifs simples, alors que ceux de l'aire Te3, participent plutôt à l'analyse de sons complexes tel que les vocalisations propre à l'espèce (Wan et al., 2001).

Les travaux récents de Polley et al. (2007) montrent qu'au niveau du cortex auditif du rat, on retrouve quatre aires qui forment une ceinture autour de l'aire AI, ceux-ci sont: l'aire auditive ventrale (VAF), l'aire auditive suprarhinale (SRAF),

l'aire auditive antérieure (AAF) et l'aire auditive postérieure (PAF). L'aire auditive ventrale (VAF) reçoit des projections auditives de la région ventrale du corps genouillé médian. De plus, cette aire partage avec l'aire AI une zone limite représentant les basses fréquences. Par ailleurs, l'aire auditive suprarhinale (SRAF), située au niveau de Te3, reçoit des inputs auditifs de la zone dorsale du corps genouillé médian, des aires AI ipsilatérale et de controlatérale. Cette aire est organisée tonotopiquement, de tel sorte que les basses fréquences sont présentées ventralement et les hautes fréquences, dorsalement (Polley et al., 2007). Quant à l'aire auditive antérieure (AAF), elle renferme aussi une organisation tonotopique mais en miroir avec celle de l'aire AI et des caractéristiques fonctionnelles similaires à celles de l'aire AI, suggérant ainsi que ces deux aires fonctionnent de manière parallèle (Lee et al., 2004). Finalement, l'aire auditive postérieure (PAF) renferme aussi une organisation tonotopique inversé par rapport à celle de l'aire AI (Doron et al., 2002; Horikawa et al., 1988).

1.3 Collicule Supérieur: organisation anatomo-fonctionnelle

Le CS des mammifères est une structure proéminente, présente dans la partie dorsale du mésencéphale (Huerta et Harting, 1984). Ce noyau sous-cortical est constitué de six couches de neurones (Figure 1.2). Les couches superficielles sont formées de la couche stratum griseum (SGS) et de la couche stratum opticum (SO). Les couches intermédiaires comprennent les sous-couches stratum griseum intermedium (SGI a,b,c) et la couche stratum album intermedium (SAGI). Les couches profondes incluent la couche stratum griseum profundum (SGP) et la couche stratum album profundum (SAP).

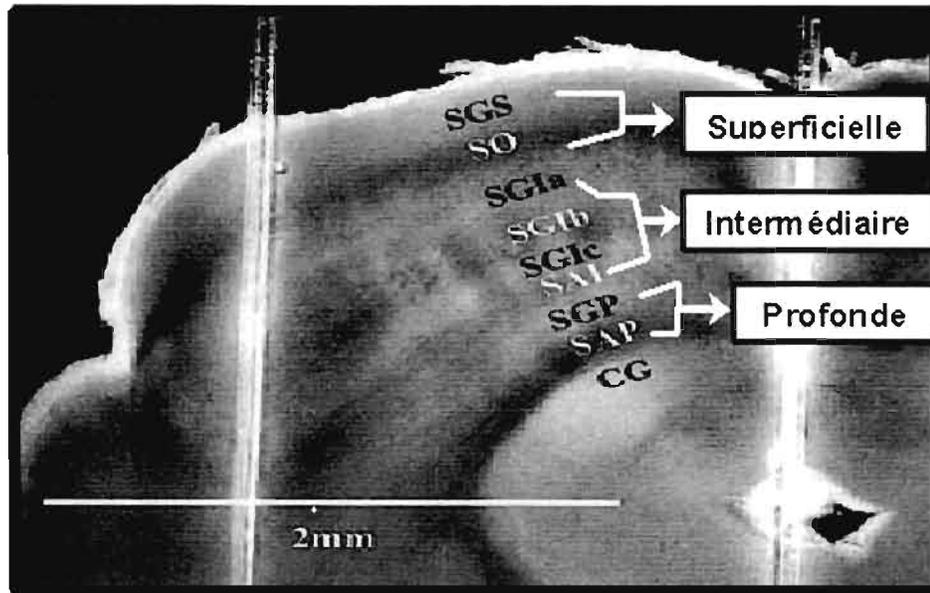


Figure 1.2 : Coupe coronale du collicule supérieur du rat. Les couches superficielles sont formées de la couche stratum griseum (SGS) et de la couche stratum opticum (SO). Les couches intermédiaires comprennent les sous-couches stratum griseum intermedium (SGI_{a, b, c}) et la couche stratum album intermedium (SAI). Les couches profondes incluant la couche stratum griseum profundum (SGP) et la couche stratum album profundum (SAP). Modifié de Helm et al., 2004.

Les neurones du CS reçoivent des afférences visuelles au niveau des couches superficielles (SGS et SO), des afférences somesthésiques au niveau des couches intermédiaires (SGI a,b,c, et SAI) ainsi que des afférences auditives au niveau des couches profondes (SGP et SAP). L'intégration de ces inputs sensoriels permet de générer un pattern d'activité neuronale afin de contrôler les mouvements oculaires de poursuite ou les saccades ainsi que les mouvements des pavillons et de la tête vers une cible lumineuse ou sonore située dans une direction spécifique de l'espace (Kanaseki et Sprague, 1974; Graybiel, 1975; Meredith et Clemo, 1989; Roucoux et al., 1981 ; Stein et Clamman, 1981 ; Wurtz et Albano, 1980).

Chez le rat, les neurones visuels des couches superficielles reçoivent leurs inputs directement des cellules ganglionnaires de la rétine controlatérale ainsi que des projections provenant des cortex visuels ipsilatéraux (aire 17, 18 et 18a). Les neurones de ces couches superficielles sont organisés rétinotopiquement de façon à maintenir une représentation de l'hémi-espace controlatéral au niveau du CS. Les neurones du CS situés dans les couches intermédiaires reçoivent des afférences somesthésiques provenant des neurones des noyaux de la colonne dorsale ainsi que des neurones de la substance noire, du cervelet et du cortex oculogyre. Les neurones du CS des couches intermédiaires reçoivent aussi des afférences visuelles provenant des neurones des couches superficielles (SGS et SO) qui projettent aussi sur les neurones des couches profondes du CS.

Les neurones somesthésiques des couches intermédiaires sont organisés de manière à former une carte somatotopique de l'hémicorps controlatéral tout en mettant l'emphase sur les régions du corps qui sont fréquemment utilisées lors de l'orientation vers une cible et lors de l'analyse tactile: la face, les pattes antérieures et les membres antérieurs (Stein et Meredith, 1993). Chez le rat, les neurones colliculaires qui reçoivent des inputs somesthésiques provenant des récepteurs de la tête, de la face et des membres antérieurs sont situés dans la partie rostrale du CS, alors que les neurones qui reçoivent des inputs somesthésiques provenant des récepteurs du tronc et des membres postérieurs sont situés dans la partie caudale du CS. Par ailleurs, les parties distales (doigts) des membres sont représentés latéralement alors que les régions proximales des membres sont représentées médialement (McHaffie et al., 1989).

Quant aux neurones des couches profondes du CS, ils reçoivent des inputs auditifs des noyaux du tronc cérébral et des aires AI, Te2 et T3 (Carretta et al., 1999) ainsi que du brachium, du cortex externe et du noyau central du collicule inférieur (Druga et Syka, 1984; Cadusseau et Roger, 1985; King, 1999; Garcia Del Caño et al., 2006).

Les neurones auditifs des couches profondes du CS sont disposés de façon à former une carte topographique de l'hémi-espace auditif controlatéral en azimut et en élévation (King et Hutchings 1987; Middlebrooks et Knudsen 1984; Palmer et King, 1982). Ainsi les neurones auditifs situés dans la partie antérieure du CS sont sensibles aux sons présentés en avant du sujet. Alors que les neurones auditifs situés dans la partie médiane du CS, sont sensibles aux sons présentés latéralement. Tandis que les neurones situés dans la partie caudale du CS, sont sensibles aux sons présentés à l'arrière du sujet. D'autre part, la dimension verticale de l'espace auditif est représentée le long de l'axe médio-latéral; les neurones sensibles aux sons présentés au-dessus de l'azimut sont disposées médialement alors que les neurones sensibles aux sons présentés en-dessous de l'azimut sont situés dans la partie latérale du CS (Middlebrooks et Knudsen, 1984; Buser et Imbert, 1987). Il est important de souligner que le CS est la seule structure du système auditif à posséder une représentation topographique de l'hémi-espace auditif controlatéral et cette représentation spatiale est alignée avec la représentation rétinotopique de l'hémi-espace visuel controlatéral ainsi qu'avec la représentation somatotopique de l'hémicorps controlatéral (Huerta et Harting, 1984; Seagraves et Goldberg, 1987; Helms et al., 2004; Middlebrooks et Knudsen, 1984; Stein et Meredith, 1993).

Il est intéressant de noter que les neurones GABAergiques du CS, dont la majorité sont des interneurones, jouent un rôle important au niveau du traitement de l'information sensorielle (Mize, 1992; Okada, 1992; Behan et Kime, 1996; Meredith et Ramoa, 1998; Binns, 1999; Binns et Salt, 1997).

King et Palmer (1983) ont mis en évidence la présence de neurones auditifs unimodaux au niveau du CS, alors que d'autres sont bimodaux ou multimodaux. Les neurones unimodaux répondent à une seule modalité sensorielle, soit visuelle, somesthésique ou auditive. En revanche, les neurones bimodaux reçoivent des inputs provenant des deux modalités sensorielles (visuel/auditif, auditif/somesthésique ou visuel/somesthésique). Quant aux neurones multimodaux, ils reçoivent leurs inputs des trois modalités sensorielles (visuelles, somesthésiques et auditives) (Stein et Meredith, 1993; Wallace et al., 1996; King, 2004). Il est intéressant de souligner que les neurones bimodaux et multimodaux des couches profondes du CS ont leurs champs récepteurs visuels et auditifs en coïncidence spatiale permettant ainsi une représentation uniforme de l'espace audio-visuel contralatéral.

1.3.1 Profils de réponses des neurones auditifs du collicule supérieur

Les neurones du CS présentent divers profils de réponses lors de la stimulation auditive. En fait, trois profils de réponses neuronales sont présents: phasique, tonique et pause (Figure 1.3). La réponse phasique (Figure 1.3A) est caractérisée par une réponse excitatrice brusque, de courte durée (10 à 20 ms) à la suite de l'apparition du stimulus auditif. Cette réponse phasique est présente seulement au début de la stimulation et elle cesse même si le stimulus auditif est encore présent. La réponse tonique (Figure 1.3B) est caractérisée par une réponse excitatrice brusque suivie d'une baisse du taux de réponse. Cependant le taux de réponse neuronale pendant toute la durée de la stimulation est toujours nettement plus élevé que l'activité spontanée de ce neurone.

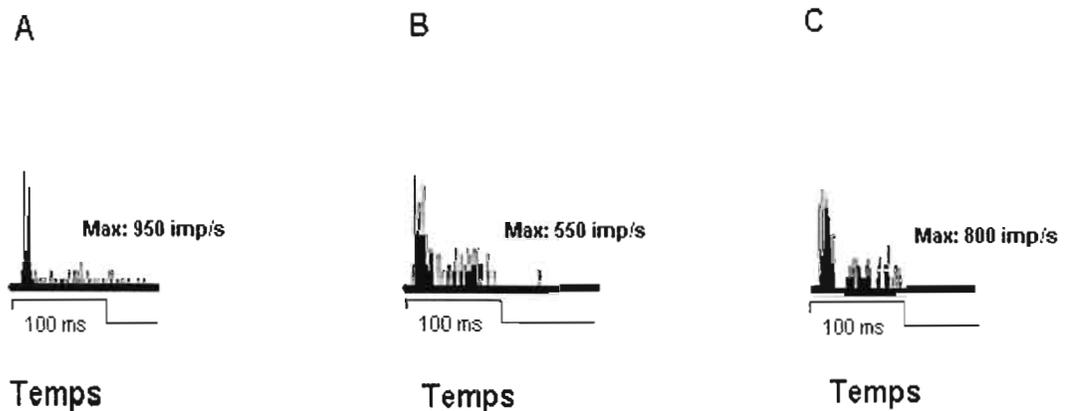


Figure 1.3 : Réponses de trois neurones auditifs du collicule supérieur du rat. Lors de la présentation d'une bouffée de bruit gaussien (durée 100 ms; intensité: 60 dB SPL), trois différents types de réponses peuvent être observés: phasique (A), tonique (B) et pause (C).

En ce qui concerne la réponse neuronale de type pause (Figure 1.3C), lors de la stimulation auditive, celle-ci se caractérise par une augmentation abrupte du taux de réponses pendant une courte durée (5-20 ms) suivie d'une inhibition de la réponse neuronale pendant 20-150 ms. Cette inhibition neuronale est suivie de la ré-apparition de la réponse excitatrice jusqu'à la fin de la stimulation. Alors que, la majorité (~90%) des neurones auditifs du CS répondent à l'apparition de la stimulation sonore (réponse ON), un certain nombre (< 10 %) répondent à la présence et à la cessation (réponses ON/OFF) de la stimulation auditive; seul un très faible nombre de neurone de type pause peut être observée (1-2 %) (Gaese et Johnen, 2000).

1.3.2 L'intensité sonore et les réponses des neurones auditifs du collicule supérieur

L'intensité d'un signal sonore est fonction de l'amplitude des vibrations des ondes sonores qui le constitue; plus cette amplitude est élevée, plus le signal sonore est perçu intense. Les cellules du CS sont particulièrement sensibles aux variations d'intensité d'une source sonore. En règle générale, le taux de réponse neuronale croît en fonction de l'intensité de la stimulation auditive. Ainsi la courbe de réponses des neurones du CS en fonction de l'intensité de la stimulation auditive peut être de type monotone, non-monotone ou encore saturée (Figure 1.4).

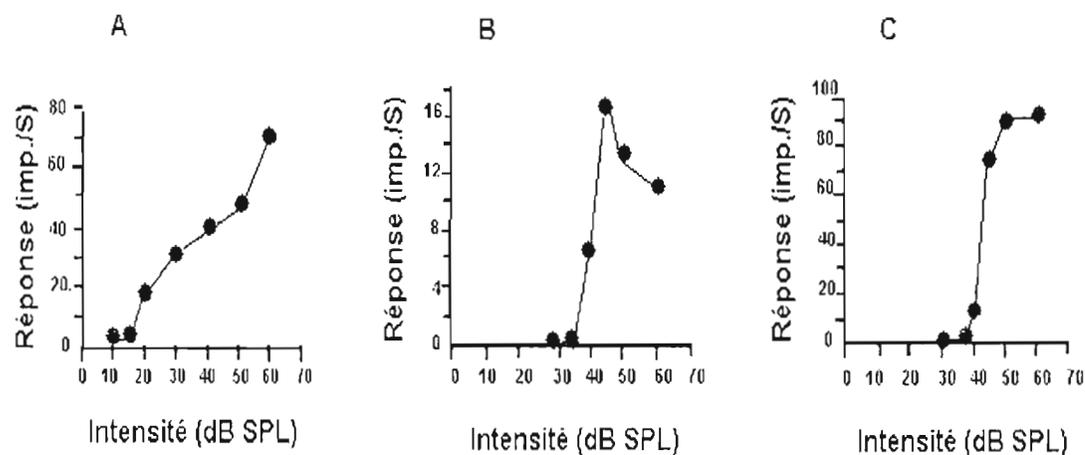


Figure 1.4 : Courbes d'accord réponse-intensité sonore. Réponses de trois neurones auditifs du collicule supérieur du rat lors de la présentation d'une bouffée de bruit gaussien (durée 100 ms; intensité: 60 dB SPL), trois différents types de réponses peuvent être observés: monotone (A), non-monotone (B) et saturée (C).

Une courbe de réponse monotone est caractérisée par un accroissement linéaire (Figure 1.4A) du taux de réponse neuronal en fonction de l'intensité du stimulus sonore (Aitkin, 1991; Kelly et al., 1998). L'étude de Hirsch et al (1985) montre que la plupart (73 %) des neurones auditifs du CS présentent des courbes de réponse de type monotone à l'intensité. Toutefois, certains (13 %) neurones auditifs du CS présentent des courbes de réponse à l'intensité sonore de type non-monotone; celles-ci (Figure 1.4B) sont caractérisées par un accroissement du taux de réponse neuronale aux faibles intensités sonores puis par une réduction drastique du taux de réponse aux intensités sonores élevées. Quant aux courbes de réponse à l'intensité de type saturé (Figure 1.4C), elles se caractérisent par un accroissement du taux de réponses neuronales au fur et à mesure que l'intensité croît et par une saturation de la réponse neuronale aux intensités sonores élevées (Semple et Kitzes, 1985; Aitkin et al., 1994; Syka et al., 2000).

1.3.3 Sensibilité spectrale des neurones du collicule supérieur

La principale caractéristique des neurones du système auditif est leur capacité de répondre à un son pur ayant une fréquence spécifique et leur sélectivité à une gamme restreinte de fréquences (Hernandez et al., 2005). De plus, au niveau des différents relais du système auditif, les neurones auditifs sont organisés de façon tonotopique (Pickles, 1988; Huang et Fex, 1986; Aitkin et al., 1986) sauf au niveau des noyaux sous-corticaux et des aires corticales possédant des neurones auditifs polymodaux, tel que les neurones des couches profondes du CS (Stein et Meredith, 1993).

La presque totalité des neurones auditifs du CS répondent à une fréquence caractéristique; celle-ci correspond à la fréquence sonore la plus élevée suscitant une

réponse à l'intensité la plus faible (Figure 1.5). Par contre, certains neurones auditifs du CS, ne répondent pas aux sons purs; néanmoins, ils présentent une réponse stable et robuste lors d'une stimulation avec un signal auditif complexe tel qu'un bruit ou des vocalisations (Mast et Chung, 1973).

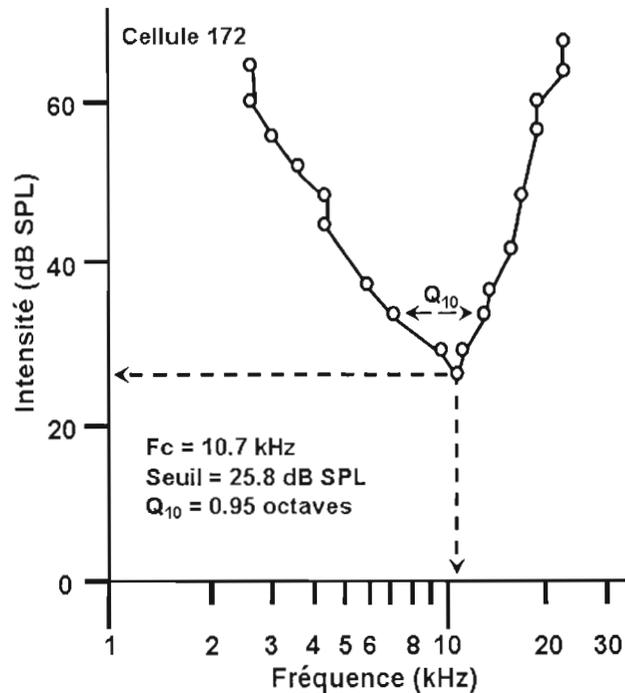


Figure 1.5 : Courbe d'accord intensité-fréquence d'un neurone auditif du collicule supérieur du rat. Ce neurone auditif du collicule supérieur répond à une fréquence caractéristique de 10.7 kHz lors d'une stimulation à une intensité liminaire (seuil) de 25,8 dB SPL. L'étendue de la bande passante spectrale à 10 dB au-dessus du seuil (Q_{10}) est de 0,95 octaves.

On assume souvent que les capacités auditives des animaux sont similaires, sinon identiques aux nôtres. Cependant, les études comparatives menées chez différentes espèces animales (Heffner et Masterton, 1980; Heffner et Heffner, 2006; Heffner et al., 1994; Heffner et al., 2001) ont mis en évidence que la sensibilité auditive peut varier considérablement d'une espèce à l'autre, particulièrement, en ce qui concerne la capacité à discriminer les stimuli auditifs de basses et de hautes fréquences (Heffner et Heffner, 2007ab).

Chez le rat Sprague-Dawley, Kelly et Masterton (1977) ont démontré que ce rat possède une sensibilité spectrale préférentielle autour de 8 kHz. De plus, ils ont montré que le rat peut discriminer des stimuli auditifs de basses fréquences (≥ 1 kHz) à condition d'utiliser des intensités sonores élevées; il peut également discriminer des stimuli auditifs de hautes fréquences (entre 32-38 kHz) mais à des intensités élevées. Wesolek et al. (2010) ont également démontré que le rat Sprague-Dawley utilise seulement la DII pour localiser les stimuli auditifs. Cette sensibilité aux stimuli auditifs de hautes fréquences correspond au contenu spectral des vocalisations ultrasoniques qu'utilisent les rats dans leur environnement (Allin et Banks, 1972).

Godfrey et al. (1987), Heffner et Heffner, (1985) ainsi que Heffner et al. (1994) soulignent que l'albinisme chez le rat n'affecte pas les capacités auditives. En effet, les audiogrammes du rat Norway (pigmenté) et du rat Sprague-Dawley (albinos) sont similaires; entre 0,5 et 64 kHz leurs audiogrammes se superposent et ils ne varient en moyenne que de 3 dB SPL. De plus, les deux audiogrammes montrent une courbe audiométrique similaire: accroissement rapide de la sensibilité aux stimuli auditifs pour les basses fréquences ≥ 1 kHz, sensibilité auditive spectrale préférentielle vers 8 kHz et perte de sensibilité aux stimuli auditifs de hautes fréquences (32-38 kHz). Les seules différences entre ces deux audiogrammes sont au niveau des fréquences extrêmes. Ainsi à une intensité de 60 dB SPL, les plus basses

fréquences perçues sont respectivement pour le rat Norway et le rat Sprague-Dawley de 530 Hz et de 400 Hz; à l'autre extrémité du spectre, les limites spectrales perçues sont de 68 kHz pour le rat Norway et de 76 kHz pour le rat Sprague-Dawley. Au niveau des extrémités spectrales, ces différences représentent moins de 0,5 octaves et ceci pourrait être simplement les reflets des variations individuelles au niveau des deux races de rats (Heffner et al., 1994).

Les neurones du CS sont sensibles à une bande restreinte de fréquences auditives. Lorsque la bande passante spectrale est large (≥ 2 octaves), le neurone est dit faiblement sélectif aux fréquences. En revanche, lorsque la bande passante est ≤ 1 octave, le neurone est dit sélectif aux fréquences auditives (Nuding et al., 1999; Syka et al., 2000; Hernandez et al., 2005). Le coefficient Q_{10} est l'indice le plus couramment utilisé pour quantifier la sélectivité des neurones auditifs aux fréquences sonores (Figure 1.5). Le coefficient Q_{10} est sans dimension et il est défini comme étant le rapport entre la fréquence caractéristique et la bande-passante spectrale, exprimé en Hertz, à une intensité de 10 dB au-dessus du seuil de la fréquence caractéristique (Buser et Imbert, 1987; Syka et al., 2000; Hernandez et al., 2005). Ainsi, plus la valeur Q_{10} est élevée, plus la courbe d'accord est restreinte, et par conséquent, plus les neurones auditifs sont sélectifs aux fréquences sonores. À l'inverse plus la valeur du Q_{10} est basse moins le neurone est sélectif aux fréquences sonores. Le désavantage de cette métrique est qu'elle ne tient pas compte du fait que la fréquence caractéristique est basse ou élevée (Syka et al., 2000; Hernandez et al., 2005).

1.3.4 Localisation d'une source sonore: sensibilité des neurones du collicule supérieur à la DIT et à la DII

Chez le rat, l'ablation bilatérale du CS, abolit la réaction d'orientation vers une source sonore (Milner et Taylor, 1990). Ce déficit semble dû à la destruction des neurones polysensoriels des couches profondes du CS. Ceux-ci assurent le traitement et l'intégration des inputs visuels, somesthésiques et auditifs. En effet, ces neurones répondent à la stimulation simultanée de deux (auditif/visuel, auditif/somesthésique) ou trois modalités sensorielles (auditif/ visuel/somesthésique) et leurs réponses montrent des interactions excitatrices ou inhibitrices plus fortes que la somme des réponses unisensorielles (Stein et Meredith, 1993). Tel que mentionné précédemment, les champs récepteurs de ces cellules polysensorielles sont organisés topographiquement de façon à former trois cartes spatialement alignées. Ainsi au niveau du CS, la modalité visuelle reflète l'organisation rétinotopique de l'espace, alors qu'au niveau de la modalité somesthésique, elle reflète la représentation de l'espace cutané qui est représenté somatotopiquement (King et Palmer 1983; Stein et al., 1975). Cependant, contrairement à ces deux modalités qui possèdent au niveau de leurs récepteurs et tout au long de leurs voies ascendantes, une représentation du monde extérieur spatialement organisée, le système auditif ne possède pas de représentation spatiale du monde externe mais une organisation tonotopique. En fait, la représentation de l'espace auditif est le résultat d'une série d'opérations computationnelles effectuée au niveau des différentes structures du système auditif ascendant et qui tiennent compte des caractéristiques et des propriétés morphologiques de la tête et des oreilles (King, 1999). Essentiellement, les opérations computationnelles sont fondées sur le calcul de la DIT et la DII.

Chez la majorité des mammifères (l'humain, l'éléphant, le chat, le singe et le macaque), les stimuli auditifs de basses fréquences ($\leq 1,5$ kHz) sont localisés en azimut grâce à la sensibilité neuronale à la DIT. Par contre, pour les sons de hautes

fréquences ($>1,5$ kHz), les neurones auditifs doivent être sensible à DII pour pouvoir localiser adéquatement une source sonore en azimut (Heffner et Heffner, 2007ab; Mills, 1960; Blauert, 1983). Toutefois, chez le rat Sprague-Dawley, très peu de neurones auditifs sont sensibles à des fréquences < 2 kHz et de ce fait la très grande majorité des neurones du système auditif du rat sont insensibles aux DIT et donc le rat est incapable de localiser les sons purs en-dessous de 2,8 kHz (Wesolek et al., 2010). Il n'en demeure pas moins que, la localisation d'une source sonore en azimut chez tous les mammifères repose exclusivement sur la comparaison entre le moment d'arrivée du stimulus sonore au niveau de chacune des oreilles et le calcul de la DII (Blauert, 1983; Dye et Hafter, 1984).

Ceci étant dit, la DIT et la DII est probablement à l'origine de la carte spatiale auditive présente dans les couches profondes du CS (Wise et Irvine, 1985). Néanmoins, chez certaines espèces animales, à l'instar du furet (Campbell et al., 2006) et probablement chez le rat Sprague-Dawley, l'origine de la carte spatiale auditive présente dans les couches profondes du CS est due au fait que les neurones auditifs du CS sont seulement sensibles à la DII. Chez l'humain (Wightman et Kistler, 1992) comme chez le chat (Hirsch et al., 1985; Yin, 1985) la sensibilité à la DIT est un indice computationnel essentiel pour localiser en azimut les stimuli auditifs de basses fréquences ($\leq 1,5$ kHz). La DIT et la DII sont analysées dès le complexe de l'olive supérieur, soit au niveau des neurones du noyau latéral pour la DII et au niveau des neurones du noyau médian pour la DIT (King, 1999). Les mécanismes neuronaux de la localisation sonore fondée sur la DII et DIT sont présents tout au long de la voie auditive ascendante.

La plupart des neurones du CS du rat sont binauraux (Rose et al., 1966; Boudreau et Tsuchitani, 1968; Moore et Irvine, 1981). Trois grandes classes de neurones binauraux sensibles à la DII peuvent être mis en évidence (Aitkin et al., 1975; Wise et Irvine, 1983, 1985; Hirsch et al., 1985). La première classe inclut les

neurones de type EO, qui sont excités (E) par la stimulation monaurale controlatérale et ne montre aucune réponse (O) lors de la stimulation monaurale de l'oreille ipsilatérale. Cette classe de neurones représente la majorité des neurones auditifs présents au niveau du CS. Ces neurones montrent lors d'une stimulation dichotique des interactions binaurales inhibitrices (EO/I) produites par l'oreille ipsilatérale. En revanche, certains neurones EO montrent des interactions binaurales facilitatrices (EO/F). Une deuxième classe de neurones binauraux inclut les neurones auditifs, dits OE; ces neurones se caractérisent par une réponse excitatrice monaurale de l'oreille ipsilatérale mais la stimulation monaurale de l'oreille controlatérale n'engendre aucune réponse observable. Cette deuxième classe de neurones du CS montre des interactions binaurales de type inhibitrices (OE/I) ou facilitatrices (OE/F). Une troisième classe de neurones, dites EE/F, se caractérise par des réponses excitatrices monaurales (ipsilatérale et controlatérale) et des interactions binaurales facilitatrices lors de la stimulation dichotique. Finalement, une dernière classe inclut les neurones auditifs, dits OO/F; ces neurones ne montrent aucune réponse lors de la stimulation monaurale de chacune des oreilles, toutefois, ils montrent une réponse facilitatrice lors de la stimulation dichotique.

Wise et Irvine (1985) ont mis en évidence l'existence d'une organisation topographique rostrocaudale des neurones auditifs sensibles à la DII au niveau des couches profondes du CS du chat. Les neurones auditifs du CS situés caudalement sont de type EO/I, tandis que ceux situés rostralement sont de type OO/F. Pour leur part, les neurones auditifs de type EO/F sont situés dans la partie médiane du CS. Ainsi donc, les neurones auditifs du CS montrant des interactions binaurales, varie systématiquement le long de l'axe rostrocaudal, suggérant que la carte topographique de l'espace auditif est le résultat de l'analyse computationnelle de la DII (Wise et Irvine, 1985).

1.3.5 Types de champs récepteurs des neurones auditifs du collicule supérieur

La majorité des neurones auditifs du CS ont un champ récepteur restreint à l'hémichamp contralatéral et seul une très faible proportion des neurones du CS ont un champ récepteur dans l'hémichamp ipsilatéral (Semple et Aitkin, 1979; King et Palmer, 1983; Aitkin et Martin, 1987; Binns et al., 1992; Schnupp et King, 1997). Chez les mammifères, les neurones auditifs au niveau des couches profondes du CS ont des champs récepteurs spatiaux circonscrits en azimut, agencés de manière à former une carte directionnelle de l'espace auditif controlatéral (King et Hutchings, 1987 ; Middlebrooks et Knudsen, 1984 ; Palmer et King, 1982).

Essentiellement, les champs récepteurs des neurones auditifs situés dans les couches profondes du CS sont sensibles à la direction d'une source sonore en azimut (Middlebrooks et Knudsen, 1984). L'étendue de ces champs récepteurs et leur sensibilité à une direction préférentielle, varient d'un neurone à l'autre. Plus des deux tiers (71,6 %) des neurones auditifs du CS (Figure 1.6A) possèdent des champs récepteurs dits axiaux (Vachon-Presseau et al., 2009), qui répondent optimalement lors de la présentation d'une source sonore dans une direction précise en azimut dans l'hémichamp auditif controlatéral. Les champs récepteurs axiaux possèdent une étendue directionnelle restreinte ($\leq 90^\circ$) autour de leur direction préférentielle.

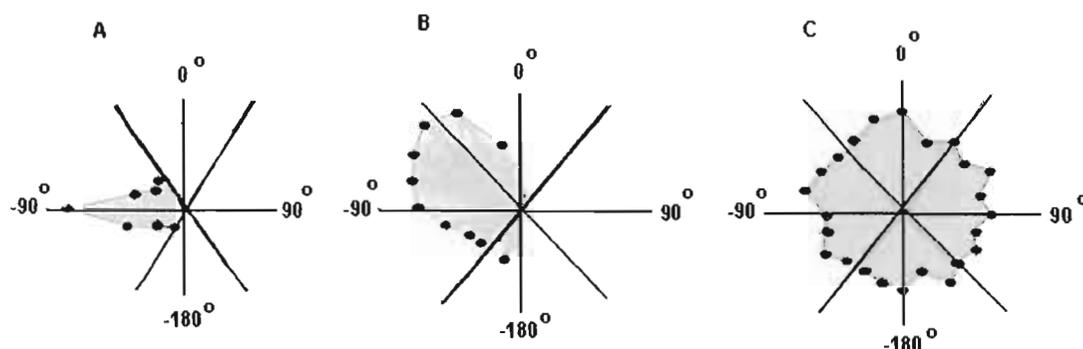


Figure 1.6 : Représentations polaires de champs récepteurs directionnels. Ces champs récepteurs des neurones auditifs du collicule supérieur du rat sont de type axial (A), hémichamp (B) ou omnidirectionnel (C).

Environ le quart (25,7 %) des neurones auditifs du CS possèdent des champs récepteurs (Figure 1.6B) de type hémichamps (Vachon-Pressseau et al., 2009), s'étendant sur tout l'hémichamp auditif controlatéral (étendue directionnelle: $> 90^\circ$ à 180°) mais n'envahissant que rarement l'hémichamp ipsilatéral. À vrai dire, les champs récepteurs de type hémichamps ont une étendue telle qu'ils permettent de latéraliser une source sonore. Finalement, une faible proportion (2,7 %) des neurones du CS (Figure 1.6C) possèdent des champs récepteurs, dits omnidirectionnels (Vachon-Pressseau et al., 2009). Ceux-ci ne fournissent aucune information spécifique sur l'emplacement d'une source sonore, car ils répondent à la stimulation auditive peu importe la direction de la source sonore en azimut, que cette source sonore soit dans l'hémichamp controlatéral ou ipsilatéral.

Les neurones auditifs ayant des champs récepteurs axiaux sont situés dans la partie rostrale du CS; alors que, les neurones ayant des champs récepteurs de type hémichamp sont situés dans la partie caudale du collicule supérieur (Middlebrooks et Knudsen, 1984). Par ailleurs, plusieurs études ont mis en évidence que certains

noyaux du collicule inférieur tels que le noyau central (Moore et al., 1983; Pageau et al., 2008), le noyau externe (Binns et al., 1992) ainsi que le brachium (Schnupp et King, 1997) possèdent aussi une représentation de l'espace auditif controlatéral. De plus, chez le cochon-d'Inde, Binns et al. (1992) ont montré que les champs récepteurs auditifs des neurones du noyau externe du collicule inférieur sont organisés topographiquement le long de l'axe rostrocaudal formant ainsi une représentation spatiale de l'espace auditif en azimut. Ainsi, les neurones auditifs du noyau externe du collicule inférieur du cochon-d'Inde situés rostralement sont présentés dans l'hémichamp antérieur controlatéral, tandis que les neurones auditifs situés caudalement répondent aux sons présentés dans la partie postérieure de l'hémichamp auditif controlatéral.

La sensibilité des neurones auditifs à une direction dans l'espace a aussi été observée chez les animaux (le chat (Jenkins et Masterton, 1982) et le furet (Kelly et Kavanagh, 1994)) lésés unilatéralement au niveau du collicule inférieur. Les résultats de ces études montrent des déficits permanents très profonds, lors de tâches de localisation sonore dans l'hémi-espace controlatéral. D'autre part, au niveau de certaines aires corticales du chat telles que DZ et PAF, on retrouve également un certain nombre de neurones auditifs sensibles à une région préférentielle de l'espace auditif (Stecker et al., 2005) mais ces neurones bien que regroupés ne présentent aucune organisation topographique.

1.3.6 Rôle de l'expérience visuelle et auditive lors de la formation de la carte spatiale auditive au niveau du collicule supérieur

Les neurones au niveau des couches superficielles du CS reçoivent non seulement des inputs rétiniens mais aussi des inputs de différentes aires visuelles. Les résultats de King (1999), de Lee et al. (1997) et de Withington et al. (2008) montrent

que les neurones des couches superficielles du CS sont agencés de manière à former une représentation de l'espace visuel controlatéral. Les neurones de la partie la plus rostrale du CS assurent la représentation rétinotopique de l'hémichamp visuel controlatéral. En outre, les neurones des couches intermédiaires de la partie rostrale du CS déchargent fortement lors d'une fixation visuelle (Kandel et al., 2000). Cette organisation rétinotopique est en étroite relation avec les couches profondes du CS. En effet, quelques études *in vitro*, menées sur les différentes espèces animales (Doubell et al., 2003; Isa et al., 1998; Lee et al., 1997; Özen et al., 2000), ont mis en évidence, un réseau intrinsèque de connections permettant à l'activité des neurones visuels situés au niveau des couches superficielles d'être transmis aux neurones pré-moteurs des couches profondes du CS. Chez l'humain, ce même arrangement topographique de connectivité semble aussi être présent au niveau des couches superficielles et profondes du CS (Tardif et al., 2005).

Les neurones des couches superficielles du CS sont impliqués exclusivement dans le traitement de l'information visuel. Notons d'ailleurs que, le glutamate est le principal neurotransmetteur impliqué au niveau des inputs provenant de la rétine et des différentes aires corticales présent au niveau des couches superficielles du CS. Certaines études (Ingham et al., 1998; Schnupp et al., 1995) ont mis en évidence que lors de la période postnatale, la présence de l'antagoniste ((+)-10,11-Dihydro-5méthyl-5H-dibenzoa(a,d)-cyclohepten-5,10-imine-maléate (MK801) ou du D(-)-2-Amino-5-phosphono-4,5-³H acide pentanoïque (APV)) au niveau du récepteur glutamate NMDA perturbe la formation des cartes visuelles et auditives dans les couches superficielles et profondes du CS.

Certaines études montrent que les interactions entre les inputs visuels et auditifs sont nécessaires à la formation de la carte spatiale auditive. La mise en place de celle-ci requiert impérativement une expérience visuelle normale. En effet, dès la

naissance, le développement de la représentation de l'espace auditif est perturbé chez le cochon d'Inde élevé à l'obscurité (Withington-Wray et al., 1990).

La représentation de l'espace auditif controlatéral chez le cochon d'Inde normal est organisée topographiquement selon un axe rostro-caudale dans le CS (Figure 1.7A). En revanche, chez le cochon d'Inde né et élevé à l'obscurité (Figure 1.7B), l'organisation de la carte spatiale auditive est clairement perturbée et il n'y a plus de relation entre la direction préférentielle des champs récepteurs auditifs et la position des neurones auditifs dans le CS le long de l'axe rostrocaudal. Ajoutons aussi que, les champs récepteurs auditifs du CS des cochons d'Inde élevés à l'obscurité sont nettement plus vastes que ceux des cochons d'Inde normaux.

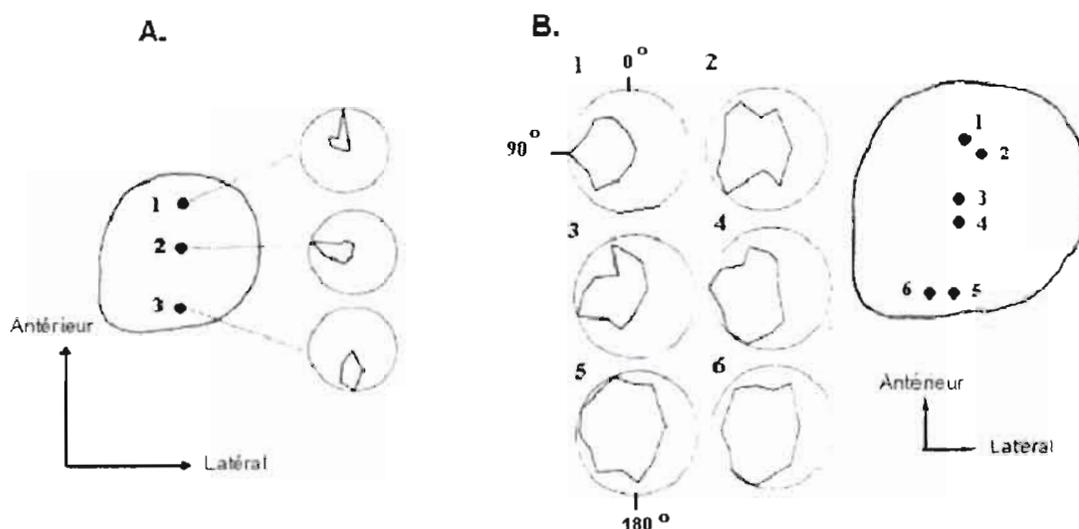


Figure 1.7 : Représentation topographique de l'espace auditif dans le collicule supérieur du cochon d'Inde. A: Sujet normal. B: Sujet né et élevé à l'obscurité dès la naissance. Modifié de Withington-Wray et al., 1990.

Plusieurs études (Knudsen et Brainard, 1991; Feldman et Knudsen, 1997; King et al., 1988; King et Carlile, 1993) ont aussi mis en évidence le rôle capital de l'expérience visuelle dans l'alignement de la carte directionnelle de l'espace auditif avec la carte rétinotopique de l'espace visuel. En effet, chez la chouette le déplacement horizontal du champ visuel, effectué dès la naissance à l'aide de prismes, provoque un changement drastique des représentations de l'espace visuel et auditif au niveau du tectum optique (Knudsen et Brainard, 1991; Feldman et Knudsen, 1997). En fait, au cours de la déviation prismatique du champ visuel, les neurones du CS déplacent leurs champs récepteurs auditifs de façon à compenser la déviation visuelle; faisant en sorte que les cartes de l'espace visuel et de l'espace auditif demeurent correctement alignées. Ces résultats montrent qu'une expérience visuelle adéquate est essentielle au niveau des neurones des couches superficielles du CS. Ceci suppose qu'un nombre important de neurones visuels des couches superficielles fait synapse avec les neurones auditifs des couches profondes du CS permettant d'établir et de maintenir en registres des interactions polymodales adéquates.

Par ailleurs, l'expérience auditive joue aussi un rôle prépondérant lors du développement de la représentation de l'espace auditif au niveau du CS. En effet, les résultats de Knudsen (1985) et ceux de King et al. (1988) montrent respectivement chez la chouette et le furet l'importance des indices auditifs binauraux (DII et DIT) lors de la localisation d'une source sonore. Ces indices auditifs binauraux peuvent être également modifiés de manière réversible en obstruant une des deux oreilles. Chez la chouette (Knudsen, 1985) et le furet (King et al., 1988) adultes élevés avec une oreille obstruée, la carte spatiale auditive au niveau du tectum optique ou des couches profondes du collicule supérieur est similaire à celle retrouvée chez les animaux normaux. En fait, chez la chouette, Mogdans et Knudsen (1992) ont montré que la mise en place d'une carte spatiale auditive similaire à celle des animaux sans obstruction d'une oreille est due à un changement compensatoire au niveau des

indices binauraux. Selon King et Carlile (1995) ainsi que Knudsen (1985), ce phénomène représente un exemple de la plasticité développementale, car il n'y a pas de changements équivalents de la sensibilité spatiale des neurones auditifs du CS chez les animaux adultes ayant subi une période similaire d'occlusion monaurale.

1.4 Effets de la sénescence sur le système auditif

Les capacités auditives sont fréquemment altérées chez l'humain âgé. Ceci se traduit chez les sujets âgés de plus de 50 ans par une gêne importante de la compréhension langagière lors de conversations; et ce, surtout en milieu bruyant.

La sénescence de l'oreille est un phénomène biologique normal auquel nul n'échappe mais qui est plus ou moins accentué. L'audition peut être altérée de différentes façons; la presbiacousie est la forme de surdité bilatérale progressive la plus fréquemment rencontrée tant chez l'humain âgé que chez l'animal âgé (Nozawa et al., 1996). Elle affecte autant les structures périphériques que les voies auditives centrales. Au niveau périphérique elle se caractérise par une perte de cellules ciliées (externes ou internes), au niveau de l'organe de Corti ainsi que par une perte de neurones ganglionnaires. Au niveau de la cochlée, c'est surtout l'extrémité apicale (basses fréquences) et l'extrémité basale (hautes fréquences) qui sont les plus affectées autant chez la personne âgée que chez le rat âgé (Johnson et al., 1990; Keithley et Feldman, 1982). La presbiacousie périphérique se caractérise par une diminution des capacités de détection auditive due à une élévation du seuil de perception de l'intensité auditive et par une difficulté à discriminer surtout les hautes fréquences.

En revanche, la presbiacousie d'origine centrale affecte surtout le traitement des caractéristiques spatiales et temporelles des signaux auditifs (Jerger, 1973; Corso, 1982, 1984; Nadol, 1989). Plus récemment, Caspary et al. (2008) ont montré que la presbiacousie d'origine centrale occasionne des difficultés à localiser une source sonore (en azimut et en élévation). Ces déficits auditifs centraux liés à l'âge, se caractérisent aussi par une élévation du seuil de perception de l'intensité auditive ainsi que par une difficulté à discriminer les fréquences. Selon Caspary et al. (2008),

ces déficits auditifs sont causés en partie par une diminution du GABA présent dans les différents relais ascendants du système auditif. À cet égard, l'habilité de l'animal et de l'humain âgé à repérer un signal sonore dans un environnement tridimensionnel serait en partie perturbée soit par l'absence d'une représentation stable de l'espace ou soit à cause des difficultés d'intégration computationnelle des DII, des DIT et des différences spectrales. Plusieurs études neurophysiologiques et comportementales (Backoff et Caspary, 1994; Turner et Caspary, 2005; Rybalko et al., 2008; Palombi et Caspary, 1996) ont mis en évidence que ces troubles auditifs (difficulté à localiser une source sonore, difficulté de perception de l'intensité auditive et difficulté à discriminer les fréquences) sont similaires chez le rat âgé et les humains âgés (Mazelová et al., 2002; Moore et al., 1992; Abel et al., 1990).

Le vieillissement du système auditif affecte également les capacités de traitement des paramètres temporels (Gap) du signal auditif (Burianova et al., 2009). Ce déficit auditif se manifeste par une augmentation du temps de latence et par une élévation des seuils de détection de l'intensité auditive lors du test Gap (Rybalko et al., 2008). Le Gap est une mesure fiable permettant de déterminer la résolution temporelle du système auditif central lors du vieillissement tant chez l'humain que chez l'animal (Fitzgibbons, 1983; Walton et al., 1998). Ce test permet de détecter l'intervalle minimum de silence entre deux sons ((soit ~ 2-3 ms chez l'humain adulte (Fitzgibbons et Wightman, 1982) et chez l'animal adulte (Ison et al, 1993)). La diminution de l'acuité temporelle lève le voile sur la difficulté qu'on les mammifères âgés à traiter les paramètres temporels de sons complexes tel que les vocalisations chez l'animal (Geissler et Ehret, 2002) et la voix chez l'humain (Gordan-Salant et Fitzgibbons, 1993).

Les circuits neuronaux impliqués au niveau de la sensibilité auditive sont formés par l'expérience dès le plus jeune âge (Knudsen et Brainard, 1991; King et al., 1988). Toutefois, chez la personne âgée, la plasticité neuronale est plus restreinte

(King et al., 2000; Kacelnik et al., 2006). Des études récentes (Palombi et Caspari, 1996; Walton et al., 1998; Abbott et al., 1999 ; Turner et al., 2005) suggèrent que le vieillissement du système auditif central est occasionné par une diminution de la neurotransmission inhibitrice (GABA). Il semble démontré que l'action du GABA joue un rôle prépondérant au niveau des mécanismes neuronaux de la localisation d'une source sonore (Caspari et al., 2008). En effet, plusieurs études (Palombi et Caspari, 1996; Walton et al., 1998; Abbott et al., 1999; Turner et al., 2005) menées sur le vieillissement du système auditif central, ont montré que la diminution de GABA, amène une détérioration des propriétés spatiales, spectrales et temporelles. Ces déficits semblent être dues à une altération du site de réception neuronal GABA ne permettant pas au GABA de se fixer à ce dernier; et, à une baisse de l'activité GAD (enzyme qui convertit le glutamate en GABA). Ce qui laisse supposer que le vieillissement peut déclencher une altération des sites de réception, une diminution des connexions synaptiques et une réorganisation des circuits nerveux pour compenser les déficits auditifs (Burinova et al., 2009; Caspari et al., 2008).

Chez l'organisme en développement ou chez le jeune adulte, la plasticité neuronale permet de pallier les légers traumatismes, soit en levant des inhibitions ou en établissant de nouvelles connexions neuronales parallèles le long des voies auditives (Kandel et al., 2000; Romand, 1983). Par contre, lorsque la perte auditive est significative, ces deux mécanismes sont insuffisants (King et al., 2000; Ingham et al., 1993). La détérioration des capacités auditives peut entraîner une réorganisation intermodale mais elle est insuffisante pour compenser la perte auditive due au vieillissement. À cet égard, plusieurs études menées chez les mammifères âgés (Henry, 1983; Mikaelian, 1979) et les personnes âgées (Takeda et al., 1992; Willot, 1991) ont montré que ces organismes subissent des modifications similaires au niveau de la perte auditive (Syka, 2002). En effet, Turner et al. (2005) montrent que, chez le rat âgé, les champs récepteurs spectraux des neurones de AI sont plus vastes que ceux des rats adultes.

Chez la souris âgée, au niveau du collicule inférieur, Walton et al. (1998) rapportent une élévation des seuils de discriminations fréquentielles. Chez la personne âgée, Willot (1991) et Lutman et al. (1991) rapportent aussi une élévation des seuils de discriminations fréquentielles. Ces études indiquent aussi que les seuils de discriminations fréquentielles sont nettement plus élevés au niveau des hautes fréquences, ce qui traduit bien une perte progressive liée à l'âge. Mentionnons toutefois que, chez l'humain, la perte de sensibilité au niveau des hautes fréquences (> 8 kHz) est moins dramatique car la perception de la parole nécessite surtout une perception des fréquences entre 250 Hz et 4 kHz (Strickland et al., 1994).

D'autre part, Ingham et al. (1993, 1998) montrent aussi que le vieillissement amène un changement au niveau de l'organisation des champs récepteurs des neurones du collicule inférieur et du CS du cochon-d'Inde: l'étendue des champs récepteurs est large et souvent ceux-ci sont dépourvus de direction préférentielle. À l'inverse, les champs récepteurs des cochons-d'Inde adultes sont circonscrits en azimut autour d'une direction préférentielle dans l'hémi-espace controlatéral. Cette étude montre également que l'organisation topographique de la représentation de l'espace auditif au niveau du CS des cochons-d'Inde âgés est modifiée drastiquement. En fait, celle-ci est abolie au niveau des couches profondes du CS, alors que chez les cochons-d'Inde adultes, elle est présente et bien définie le long de l'axe antéro-postérieure du CS.

Par ailleurs, Singh et al. (2008) montre que chez l'humain, le vieillissement du système auditif central occasionne aussi des difficultés à localiser une source sonore dans l'espace. Ceci peut être dû à la difficulté d'intégration des interactions binaurales, DIT et DII suite au vieillissement du système auditif (Ingham et al, 1998). D'autre part, Caspary et al. (2008) soulignent qu'une diminution de l'inhibition due à la glycine et au GABA serait impliquée dans la détérioration du système auditif

central lors du vieillissement. Ainsi au niveau du noyau cochléaire, il y a non seulement une diminution du nombre de récepteurs périphériques mais aussi une réduction du niveau d'inhibition glycinergique dans les noyaux cochléaires dorsale et ventrale. Ces changements neurochimiques au niveau du noyau cochléaire provoquent des modifications des mécanismes neuronaux impliqués dans la localisation des sons en élévation ainsi que dans l'analyse des signaux auditifs AM et FM dans un environnement bruyant (Banay-Schwartz et al., 1989ab; Willott et al., 1997).

D'autre part, Zettel et al. (2007) ont montré que le vieillissement affecte les neurones du complexe de l'olive supérieure, centre d'intégration binaurale, en altérant l'activité des canaux potassium et les protéines qui lient le calcium. Mentionnons que, le complexe de l'olive supérieure latérale reçoit directement les inputs ipsilatéraux provenant du noyau cochléaire ventral, alors que les inputs controlatéraux font synapse dans le noyau du corps trapézoïde médian dans lequel le signal glutamatergique excitateur est converti en un message glycinergique inhibiteur permettant ainsi d'utiliser la différence interaurale d'intensité (DII) pour localiser une source sonore dans l'espace (Moore et Caspary, 1983; Finlayson et caspary, 1991). Par ailleurs, Burianova et al. (2009) ainsi que Caspary et al. (2008) rapportent que, chez le rat âgé, le vieillissement modifie la neurotransmission au niveau du collicule inférieur. Ce qui se traduit par, une diminution significative du niveau de GABA. Cette diminution affecte surtout le traitement temporel de la modulation du son (Palombi et Caspary, 1996a; Palombi et Caspary, 1996b; Palombi et Caspary, 1996c; Palombi et Caspary, 1996d; Shaddock-Palombi et al., 2001). Des changements neurochimiques similaires sont présents chez les souris âgées C57BL/6 et CBA (Willott, 1986). De plus, d'autres études (Banay-Schwartz et al., 1989a; Banay-Schwartz et al., 1989b; Caspary et al., 1990; Gutierrez et al., 1994; Raza et al., 1994; Milbrandt et al., 1994; Milbrandt et al., 1996) ont montré une baisse de l'activité GAD et des récepteurs GABA_A (récepteurs ionotropiques, activés par un ligand et

perméables au chlore) et GABA_B (récepteurs métabotropiques, liés à une protéine G) chez les rongeurs âgés au niveau du collicule inférieur. Ces changements neurochimiques élèvent le niveau de base de la réponse cellulaire, provoquent une augmentation de l'étendue des champs récepteurs spectraux et une détérioration lors de l'analyse temporelle des stimuli auditifs (Palombi et Caspary, 1996a; Palombi et Caspary, 1996b; Palombi et Caspary, 1996c; Shaddock-Palombi et al., 2001; Walton et al., 1997; Walton et al., 1998; Willott et al., 1988). Étant donné que les neurones du CS reçoivent surtout des afférences ascendantes du collicule inférieur (Garcia Del Caño et al., 2006), ces changements neurochimiques au niveau du collicule inférieur pourraient modifier drastiquement l'organisation de la carte topographique de l'espace auditif au niveau des couches profondes du CS (Ingham et al., 1998). De plus, ces changements neurochimiques perturberaient également l'analyse temporelle et l'intégration binaurale des signaux auditifs liés à la DII (Igham et al., 1998).

Finalement, au niveau du cortex auditif AI du rat et de la souris âgés, plusieurs études (Turner et al., 2005; Willott et al., 1993; Irvine et al., 2000) rapportent que le vieillissement affecte surtout l'analyse spectrale et temporelle. Cette détérioration semble être associée à une baisse de l'activité GAD et à une altération du récepteur GABA_A. Ceci affecterait selon Caspary et al. (2008), les capacités du système auditif à interpréter les sons complexes (la voix chez l'humain, les vocalisations chez l'animal) présents dans l'environnement.

En conclusion, chez l'humain et l'animal, le vieillissement du système auditif central se traduit par des difficultés à localiser les sources sonores ainsi que par une détérioration progressive des capacités discriminatives entre les sons complexes présents dans l'environnement. Les détériorations au niveau périphérique et au niveau central du système auditif semblent être associées à des pertes d'inputs synaptiques, à une modification de la transmission inhibitrice (GABA et glycine), à une diminution

de l'activité enzymatique GAD se traduisant par des difficultés de traitement des caractéristiques spatiales, spectrales et temporelles des signaux auditifs.

HYPOTHÈSES

Cette étude vise à déterminer les effets du vieillissement sur les propriétés spectrales et directionnelles des neurones auditifs du CS du rat, seule structure du système nerveux central à posséder une représentation topographique de l'espace auditif.

Vieillessement et hypothèses spectrales

Les neurones auditifs de l'ensemble des oiseaux et des mammifères, incluant l'Homme, sont sensibles à une très grande variété de stimuli sonores allant des sons purs aux bruits les plus complexes (Knudsen, 1985; Geissler et Ehret, 2002; Gordan-Salant et Fitzgibbons, 1993). La sensibilité du système auditif à l'environnement sonore dynamique, dans lequel évolue l'individu, joue un rôle primordial pour sa survie. En effet, ce système auditif permet à l'individu de repérer un prédateur ou une proie, de communiquer avec un partenaire sexuel ou encore d'évoluer sans incident dans un environnement rempli d'objets sonores plus ou moins pertinents. À ces fins, le système auditif doit permettre d'identifier les différentes sources sonores et de les localiser dans l'espace. Ces fonctions nécessitent que le système auditif de l'individu soit continuellement actif malgré que certains stimuli sonores sont parfois si intenses au point de provoquer soit la destruction des récepteurs auditifs ou encore une réorganisation fonctionnelle du système auditif ascendant. Les effets de ces

traumatismes semblent cumulatifs tout au long de l'existence et se font sentir plus particulièrement chez l'individu âgé (Willot, 1991; Herman et al., 1977).

Chacun des neurones du système auditif ascendant répond de façon optimale à une fréquence caractéristique (Hernandez et al., 2005; Kelly et Masterton, 1977). Dépendant de l'espèce animale, celle-ci se situe à l'intérieur d'une étendue spectrale et d'une gamme d'intensité plus ou moins vaste (Heffner et Heffner, 2007ab). La fréquence caractéristique correspond à la fréquence auditive suscitant une réponse neuronale lorsque présentée à l'intensité (dB SPL) la plus faible (Buser et Imbert, 1987). Plusieurs études auditives menées chez l'humain et chez l'animal démontrent que le vieillissement du système auditif occasionne des déficits spectraux, autant au niveau des aires corticales que des noyaux sous-corticaux (Lutman et al., 1991; Turner et al., 2005; Willot, 1986).

En effet, Turner et al. (2005) montrent que les champs récepteurs spectraux des neurones de l'aire AI, des rats âgés sont plus vastes que ceux des rats adultes. Ceci semble dû à la diminution de l'inhibition exercée par le GABA qui joue un rôle essentiel dans le raffinement des propriétés spatiales, spectrales et temporelles du système auditif central (Syka, 2002; Caspary et al., 1995). Cependant, lors du vieillissement du système auditif, l'inhibition exercée par le GABA diminue (Caspary et al., 2008), amenant ainsi un élargissement de la bande-passante spectrale (Willott et al., 1997).

De plus, au niveau des neurones du collicule inférieur des souris âgées, Willot (1986) ainsi que Felix et Portfors (2007) constatent une élévation des seuils de réponse aux sons purs. Ce résultat a été confirmé par les études comportementales de Willot (1991) et de Lutman et al. (1991) qui constatent aussi une élévation des seuils de discrimination spectrale chez l'humain. Cette élévation des seuils affecte surtout la discrimination des sons complexes tels que la voix humaine (Gordan-Salant et Fitzgibbons, 1993) et les vocalisations chez l'animal (Geissler et Ehret, 2002).

Kelly et Masterton (1977) ont mis en évidence que le rat adulte, Sprague-Dawley, détecte une fréquence caractéristique préférentielle avoisinant 8 kHz à un seuil d'environ 5 à 10 dB SPL. Par contre, le seuil de réponse aux basses fréquences (< 2,8 kHz), chez le rat Sprague-Dawley adulte, est d'environ 25 à 35 dB SPL; tandis que pour les hautes fréquences (20 à 42 kHz) il est d'environ 45-50 dB SPL. Toutefois, chez le rat adulte, Hernández et al. (2005) ont montré, électrophysiologiquement, que les seuils de réponses à l'intensité d'un son pur sont plus élevés (-4 à 78 dB SPL) pour les fréquences < 8 kHz que pour les fréquences >8 kHz (-20 à 41 dB SPL).

Tel que rapporté ci-haut, chez le rat adulte, la très grande majorité des neurones auditifs des couches profondes du CS sont particulièrement sensibles à une fréquence caractéristique. Par contre, certains neurones auditifs du CS ne répondent pas aux fréquences tonales; néanmoins, ils présentent une réponse stable et robuste lors d'une stimulation avec un signal auditif complexe tel qu'un bruit ou des vocalisations (Mast et Chung, 1973). Lorsque les neurones auditifs du CS du rat adulte sont stimulés avec une bouffée de bruits gaussiens, les seuils de réponse à l'intensité varient entre 38 et 55 dB SPL (Vachon-Presseau et al., 2009; Champoux et al., 2008).

Hypothèses spectrales spécifiques

En conclusion, l'ensemble de ces études permet de poser l'hypothèse que chez le rat adulte et le rat âgé, ne souffrant d'aucun déficit périphérique, la majorité des neurones auditifs du CS possèdent au niveau de l'oreille controlatérale un champ récepteur spectral variant entre 2 kHz et 32 kHz. Cependant au niveau de chacun des champs récepteurs spectraux, chez le rat adulte normal, l'intensité (en dB SPL) sonore minimale (seuil) nécessaire pour susciter une réponse neuronale est plus

élevée au niveau des basses et des hautes fréquences alors que l'intensité sonore minimale (seuil) nécessaire pour susciter une réponse neuronale est plus basse au niveau des fréquences intermédiaires. Chez le rat âgé les intensités sonores minimales (seuil) nécessaires pour susciter une réponse neuronale sont plus élevés tant au niveau des basses et des hautes fréquences qu'au niveau des fréquences intermédiaires. De plus, autant chez les rats adultes que chez les rats âgés, le champ récepteur spectral des neurones auditifs du CS montre une réponse préférentiellement à une fréquence caractéristique, c'est-à-dire, à une fréquence sonore dont l'intensité (en dB SPL) minimale (seuil) est la plus basse; cette intensité minimale (seuil) est plus élevée chez le rat âgé. L'effet du vieillissement provoque aussi une perte de sensibilité spectrale qui se manifeste au niveau de la bande passante spectrale dont l'étendue est plus large chez le rat âgé que chez le rat adulte. Cet élargissement de la bande-passante spectrale se traduit par une bande-passante à 10 dB au-dessus du seuil plus large chez le rat âgé que chez le rat adulte.

Vieillessement et hypothèses directionnelles

Contrairement au système visuel, le système auditif ne possède pas de représentation de l'espace. En effet, de la cochlée au cortex cérébral, les neurones des différentes structures du système auditif ascendant sont organisés de façon tonotopique (Kandel et al., 2000). La localisation en azimut d'une source sonore dans l'espace est le résultat d'opérations computationnelles basées sur la sensibilité à la DIT ou à la DII, dépendant des caractéristiques spectrales de l'objet auditif à localiser (King, 1999).

La seule structure du système nerveux central à posséder une représentation de l'espace auditif est le CS. En effet les neurones auditifs situés dans les couches profondes du CS sont organisés de façon à représenter l'hémi-espace auditif

controlatéral. Ceci permet aussi d'assurer que les représentations de l'espace visuel, somesthésique et auditif sont en registre. Cette organisation neuronale permet l'intégration des informations polysensorielles et la genèse des commandes motrices à la base de la réaction d'orientation de la tête et des oreilles vers une source audiovisuelle présentée en azimut ou en élévation (Knudsen et Konishi, 1980; Milner et Taylor, 1990).

Chez l'humain ainsi que chez l'animal, la précision des réactions d'orientation vers une source sonore ainsi que la précision de la localisation des stimuli auditifs dans l'espace controlatéral, se détériorent progressivement avec le vieillissement (Herman et al., 1977; Ingham et al., 1998). Les études comportementales montrent que le rat Sprague-Dawley âgé de 18 mois, exempt de pertes auditives périphériques, a de la difficulté à localiser une source sonore (Brown, 1984; Harrison, 1981, 1983). De même, chez plusieurs personnes âgées (60-72 ans) n'ayant pas de pertes auditives périphériques, on retrouve le même scénario que chez le rat Sprague-Dawley âgé (Herman et al., 1977). Ces déficits de localisation auditive se manifestent aussi bien en azimut qu'en élévation (Ingham et al. 1998).

Plusieurs études menées chez les mammifères (King et Hutchings, 1987; King et Palmer, 1983) révèlent qu'au niveau du CS, les neurones auditifs répondent optimalement lorsqu'un stimulus sonore est présenté en azimut dans une direction définie de l'espace auditif controlatéral. De plus, au niveau des couches profondes du CS, plusieurs travaux montrent chez les oiseaux (Knudsen, 1985; Knudsen, 1988; Knudsen et Brainard, 1991; Knudson et Konishi, 1978) et les mammifères (Gaese et Johnen, 2000; King et Palmer, 1983) la présence d'une représentation de l'espace auditif directionnel topographiquement organisée de telle sorte que les neurones auditifs situés dans la partie antérieure du CS sont sensibles aux signaux sonores présentés face à l'animal. Alors que les neurones auditifs situés dans la partie médiane du CS, sont sensibles aux sons présentés latéralement, les neurones situés

dans la partie postérieure du CS sont sensibles aux sons présentés à l'arrière de l'animal. De plus, ces études montrent également que chez l'animal adulte, une proportion importante des neurones auditifs des couches profondes du CS possède des champs récepteurs directionnels ayant une étendue restreinte ou couvrant entièrement l'hémi-espace controlatéral; ce sont respectivement les champs récepteurs axiaux et les champs récepteurs hémichamps. Chez le rat adulte, seul quelques neurones auditifs ont des champs récepteurs omnidirectionnels, ceux-ci sont insensibles à la direction, car, ils répondent de manière identique peu importe la direction en azimut de la source sonore, que celle-ci soit dans l'hémichamp controlatéral ou ipsilatéral.

L'étude d'Ingham et al. (1998) a mis en évidence que le vieillissement, chez les cochons-d'Inde, affecte les propriétés directionnelles des champs récepteurs auditifs du CS. En effet, ces auteurs rapportent que, chez l'animal âgé, les neurones auditifs du CS sont moins sensibles à la direction (champs récepteurs axiaux plus rares, étendue directionnelle plus vaste) lors de la présentation d'une source sonore en azimut. De plus, l'organisation topographique de la représentation directionnelle de l'espace auditif au niveau du CS est abolie.

Hypothèses directionnelles spécifiques

En conclusion, les résultats des plusieurs études menées chez l'humain âgé et chez l'animal âgé montrant des déficits centraux de localisation et d'orientation vers une source sonore permettent d'avancer l'hypothèse suivante: au niveau des champs récepteurs auditifs des neurones du CS le vieillissement affecte la sensibilité et la sélectivité directionnelle des neurones auditifs du CS du rat âgé. Ceci se traduit chez le rat âgé 1° par une diminution du nombre de neurones sensibles à une direction préférentielle (diminution du nombre de champs récepteurs axiaux et augmentation

du nombre de champs récepteurs hémichamps et omnidirectionnels), 2° par une augmentation de l'étendue directionnelle des champs récepteurs auditifs, ainsi que 3° par une disparition de la carte topographique de l'hémi-espace auditif controlatéral dans le CS.

CHAPITRE II

MÉTHODOLOGIE

2.1 Sujets

Les enregistrements sont réalisés chez des rats Sprague-Dawley (mâle ou femelle) adultes (10-12 mois) et âgés (22-24 mois) pesant entre 290 g et 620 g. Toutes les expériences sont menées selon les directives proposées par le Conseil Canadien de la Protection des Animaux. Les protocoles expérimentaux sont approuvés par le Comité Institutionnel de la Protection des Animaux de l'UQAM (certificat: 08-533) et de l'Université de Montréal (certificat: 08-035). Les rats subissent un examen otoscopique afin de vérifier s'ils n'ont aucune obstruction ni pathologie au niveau des canaux auriculaires et des tympanes.

2.2 Procédures chirurgicales

Lors de l'induction anesthésique, les rats reçoivent une injection i.m. de sulfate d'atropine (0,5 mg/kg, Atro-sol; Ormond Veterinary Supply Ltd, Ancaster, Ontario, Canada) afin de réduire les sécrétions bronchiques ainsi qu'une injection i.m. de dexaméthasone de phosphate sodique (10 mg/kg; Vetoquinol, Lavaltrie, Québec, Canada) afin de minimiser l'inflammation et les oedèmes cérébraux. Pendant la chirurgie préparatoire, les rats adultes sont maintenus sous anesthésie chirurgicale par

injection i.m. d'une solution de chlorhydrate de kétamine (75 mg/kg; Ketaset, Ayerst, Guelph, Ontario, Canada) et de xylazine (5 mg/kg; Rompun, Bayer, Toronto, Ontario, Canada), ainsi que par une injection i.p. d'une solution de sodium pentobarbital (18 mg/kg; Somnotol, MTC Pharmaceuticals, Cambridge, Ontario, Canada). Chez les rats âgés, les doses anesthésiques sont réduites de 20 % (Kétamine: 60 mg/kg ; xylazine: 4 mg/kg ; pentobarbitol: 14,4 mg/kg) afin de minimiser les troubles respiratoires et le taux de morbidité (Turner et al., 2005).

Au cours de la période d'expérimentation (durée: 12-14 heures), le niveau d'anesthésie du rat est monitoré en continu en évaluant la stabilité du rythme cardiaque et l'absence de réflexes plantaires. Au cours de cette période l'anesthésie est maintenue par inhalation en circuit ouvert d'un mélange gazeux de protoxyde d'azote, d'oxygène (N₂O:O₂, 70:30) et d'isoflurane (~ 0,5 % ; Bimeda- MTC Animal Health Inc., Cambridge, Ontario, Canada).

Lors de la chirurgie, une incision longitudinale de la peau est effectuée, les muscles temporaux sont rétractés et une tige métallique (longueur: 1,5 cm; diamètre: 2 mm) est fixée à la tête de l'animal à l'avant du bregma au moyen de vis d'ancrage et d'acrylique dentaire. Ceci permet de maintenir la tête en position physiologique et de libérer l'hémi-espace auditif controlatéral et ipsilatéral. Tout au long de l'expérience les points d'incision sont régulièrement infusés avec un analgésique local (Lidocaïne, 2 %; Astra Pharma Inc., Mississauga, Ontario, Canada). Des applications topiques fréquentes d'un gel ophtalmique (LacrinormTM: 0,2%, Novartis, Mississauga, Ontario, Canada) permettent d'éviter la déshydratation cornéenne. Une trépanation de la boîte crânienne est réalisée au-dessus du CS (Paxinos et Watson, 1998) droit (A-P: -3 à -11 mm, L: 0 à 4 mm; re: bregma). Afin de prévenir la déshydratation, la surface du cortex est protégée avec un lubrifiant commercial (Professionnal lube; Continental Plastic Corp., Delavan, Wisconsin, USA). Tout au

long de l'expérience la température corporelle de l'animal est maintenue, par rétroaction, à $37,5^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ au moyen d'un tapis chauffant hydraulique.

2.3 Enregistrements de l'activité neuronale

Les enregistrements unitaires de l'activité neuronale sont menés dans une chambre Faraday (3,1 X 3,4 X 2 m) à double paroi insonorisée ($> 0,6$ kHz). Cette chambre est rendue partiellement anéchoïque ($> 0,7$ kHz) grâce à des panneaux de mousse acoustique convolutive (Illbruck, Minneapolis, MN, USA).

L'activité unitaire extracellulaire des neurones du CS droit est enregistrée lors de pénétrations dorso-ventrales grâce à une micropipette de verre (impédance 1-3 M Ω) remplie d'une solution de NaCl de 3M. La microélectrode est abaissée dans le CS droit à l'aide d'un micro-descendeur hydraulique (David Kopf Instrument model 607W; Tujunga, CA, USA).

Les coordonnées stéréotaxiques de Paxinos et Watson (1998) par rapport au bregma sont utilisées pour localiser le CS. La position de la microélectrode dans les différentes couches du CS est confirmée par le biais d'enregistrements: 1° de réponses neuronales évoquées lors de stimulations visuelles (éclairs lumineux et grilles défilantes) dans les couches superficielles du CS, 2° de réponses neuronales suscitées par la stimulation somesthésique (flexion des vibrisses et stimulations mécaniques de surfaces cutanées de la face, des membres antérieures et du tronc) dans les couches intermédiaires du CS, et 3° de réponses neuronales synchrones à la stimulation auditive (claquement de doigts, bruits complexes et sons purs) dans les couches intermédiaires et profondes du CS. Les caractéristiques des réponses à la stimulation visuelle et somesthésique sont peu explorées.

L'activité bio-électrique des neurones est filtrée (0,3 - 10 kHz), amplifiée (10 000 X), affichée sur un oscilloscope numérique (Tektronix, modèle 5111A) et transférée à un moniteur audio (Grass, modèle AM8, Medical Instrument, Quincy, Mass USA). Les potentiels d'action des neurones sont isolés en temps réel grâce à une fenêtre discriminante temps/amplitude. L'activité neuronale est transformée en impulsions rectangulaires (amplitude: 5 V; durée 1 ms), acheminée à un micro-ordinateur (PC 486). Le moment d'apparition des potentiels d'action (résolution: 25 μ s) est enregistrée en synchronie avec la stimulation auditive. Différents logiciels permettent de dresser des histogrammes péri-stimulus (HPS) afin d'évaluer le taux de réponse neuronale. L'évolution temporelle de la réponse neuronale en temps réel est monitoré, grâce à la visualisation de trames de points correspondant à la réponse neuronale lors de la présentation de différents stimuli.

2.4 Stimulation auditive

Les stimuli auditifs (bruits gaussiens et sons purs) sont présentés grâce à un haut-parleur (Radio Shack 40-1310B) situé à 10° au-dessus de l'azimut et à 57 cm du centre du crâne de l'animal. Ce haut-parleur est attaché à un bras robotique, ce qui permet de présenter les stimuli auditifs à différentes positions en azimut. Par convention, la direction 0° correspond à la direction médiane face à l'animal, alors que la direction 180° correspond à la direction médiane à l'arrière de l'animal. Les directions situées dans l'hémi-espace controlatéral (gauche) au site de l'enregistrement sont négatives, alors que les directions dans l'hémi-espace ipsilatéral (droit) au site d'enregistrement sont positives. Les stimuli auditifs sont générés (16 bits, 100 kHz) à l'aide d'un système électronique (Tucker-Davis Technology: TDT; Gainesville, Florida, USA) asservi à un logiciel développé dans notre laboratoire. Les stimuli auditifs sont amplifiés (TDT, modèle ED1) et leur intensité est contrôlée par des atténuateurs (TDT, modèle PA-5). Les stimuli sont calibrés en fonction du niveau

de pression sonore (maximum: 70 dB SPL, ref. 20 μ Pa; échelle A) à l'aide d'un sonomètre (Brüel et Kjaer: modèle 4138) muni d'un microphone (Brüel et Kjaer: modèle 2230; 12,5 mm). Lors de la calibration du système de stimulation, ce microphone est situé face au haut-parleur de stimulation et à la même position que la tête de l'animal. La réponse du système de stimulation auditif varie de ± 2 dB entre 1 et 40 kHz.

2.5 Protocoles expérimentaux

Lorsque le potentiel d'action d'un neurone est isolé du bruit de fond bio-électrique, un premier protocole permet de déterminer la sensibilité de ce neurone à la stimulation auditive. Pour ce faire, des bouffées de bruits gaussiens sont présentées ($n = 20$) en champ libre à une intensité de 70 dB SPL. L'amplitude et les composantes spectrales de ces bruits gaussiens restent inchangées tout au long de l'expérience. Les stimuli sont présentés pendant 100 ms (plateau: 90 ms; montée/descente: 5ms) à un rythme de 0,5 /s afin d'éviter l'adaptation neuronale. Ces bruits sont présentés binauralement en champ libre dans l'hémichamp auditif controlatéral à la direction spatiale entraînant une réponse robuste et stable. Chez le rat, cette direction est habituellement située entre -75° et -90° en azimut et à 10° en élévation (Vachon-Presseau et al., 2009). Lors de ce protocole et pour tous les autres protocoles, l'activité des réponses neuronales est enregistrée 100 ms avant (niveau de base), 100 ms pendant (réponse à la stimulation) et 100 ms après la stimulation auditive (réponse à la cessation de la stimulation).

Protocole 1: Étude de la sensibilité spectrale des neurones auditifs au niveau des couches profondes du collicule supérieur du rat.

Lors de ce protocole, la sensibilité spectrale des neurones du CS est étudiée. Plus spécifiquement, le seuil de réponse de la fréquence caractéristique ainsi que la bande-passante spectrale sont déterminées pour chacun des neurones auditifs enregistrés. Pour ce faire, les neurones auditifs sont stimulés ($n = 10$) en champ libre avec des bouffées de sons purs (durée: 100 ms; montée/descente: 5 ms ; fréquence: 1 - 40 kHz). L'intervalle inter-fréquence est de 1/3 octaves et l'intervalle inter-intensité est de 5 dB SPL. Les 2400 bouffées de sons purs sont présentées pseudo-aléatoirement à un rythme de 1/s. La fréquence caractéristique est définie comme étant la fréquence sonore ayant le seuil le plus bas. Le seuil de réponse est défini comme étant la plus basse intensité sonore (en dB SPL) déclenchant une réponse lors de 50 % des présentations à une fréquence donnée et à une intensité spécifique. Lors de ce protocole, l'électrode d'enregistrement est abaissée perpendiculairement dans les couches profondes du CS à différentes positions rostro-caudales. Au cours d'une pénétration, la fréquence caractéristique d'un à deux neurones auditifs différents est déterminée.

Protocole 2: Étude de la sensibilité directionnelle des neurones auditifs au niveau des couches profondes du collicule supérieur du rat.

Au cours de ce protocole, une courbe de couplage réponse-intensité sonore est dressée. Pour ce faire, des bruits gaussiens sont présentés (distance: 57 cm) de manière pseudo-aléatoire à des intensités variant de 0 - 70 dB SPL (intervalle : 5 ou

10 dB SPL). Ce protocole permet de classer les courbes de réponse à l'intensité en courbes monotones, non-monotones ou saturées. Il permet également de déterminer l'intensité auditive minimale (seuil), en dB SPL, requise pour provoquer ainsi une réponse au-dessus du niveau de base lors de 50 % des présentations ($n = 20$). Ce protocole permet aussi de classer en trois catégories (phasique, tonique et pause) la réponse des neurones auditifs du CS.

Puis, la sensibilité directionnelle du champ récepteur auditif des neurones du CS est déterminée. Pour ce faire, des bouffées (plateau: 90 ms; montée/descente: 5ms) de bruits gaussiens (intensité: 5 ou 10 dB SPL au-dessus du seuil) sont présentées ($n = 20$) de manière pseudo-aléatoire dans différentes directions (intervalle: 15° en azimut) dans l'hémichamp controlatéral et ipsilatéral et ce à une distance de 57 cm de l'animal.

Ce protocole permet de dresser une courbe du taux de réponses en fonction de la direction en azimut. Cette courbe permet de déterminer la direction préférentielle, mais aussi de classer le champ récepteur auditif. La direction préférentielle est définie comme étant la direction en azimut qui engendre le taux de réponse le plus élevé lors de stimulations auditives. Afin de classer les champs récepteurs, l'étendue directionnelle (ED) de chacun des neurones auditifs est calculée; celle-ci est définie comme étant l'étendue du champ récepteur à l'intérieur duquel la présentation d'un son suscite un taux de réponse d'au moins 50 % du taux de réponse maximum. Selon la valeur de l'ED ainsi que la présence d'une direction préférentielle, les champs récepteurs des neurones auditifs du CS sont classés en trois catégories. Un neurone ayant un champ récepteur axial répond exclusivement lorsqu'un son est présenté dans l'hémi-espace controlatéral et que son ED est $\leq 90^\circ$. Par contre, un neurone doté d'un champ récepteur hémichamp possède une ED $\geq 91^\circ$ et $\leq 180^\circ$ répondant seulement lorsque la source sonore se situe dans l'hémi-espace controlatéral. Finalement, un

neurone auditif du CS est dit omnidirectionnel (ED: $\geq 181^\circ$) s'il répond aussi bien peu importe la direction de la présentation de la source sonore qu'elle soit dans l'hémi-espace controlatéral ou ipsilatéral.

La sensibilité directionnelle des neurones auditifs du CS est déterminée à différents sites d'enregistrement. Ainsi lors d'une expérience chez un rat la microélectrode d'enregistrement est abaissée à différentes positions rostro-caudales dans les couches profondes du CS. Chez un même rat, un minimum de 8 à 12 pénétrations dorso-ventrales sont effectuées à différents plans rostro-caudaux (distances inter-pénétrations: $\sim 200 - 250 \mu\text{m}$). Cette procédure permet de déterminer s'il existe une représentation topographique de l'espace auditif dans les couches profondes du CS. Après qu'une courbe de syntonisation à la direction spatiale a été dressée pour un neurone auditif, les coordonnées antérieures/postérieures et latérales de la pénétration sont notées. Si au cours de deux pénétrations séquentielles aucune réponse neuronale à la stimulation auditive n'est retrouvée, il est assumé que l'électrode d'enregistrement est en-dehors du CS, permettant ainsi de déterminer les limites antérieures et postérieures du CS.

2.6 Analyses des données

Des trames de points et des histogrammes temporels péri-stimulus (HPS) sont dressés en synchronie avec la stimulation auditive afin de vérifier la stabilité et l'évolution temporelle de la réponse neuronale lors des différents essais d'une condition expérimentales. Chacun des HPS contient 300 bins ayant chacune une durée d'une milliseconde. L'activité spontanée des neurones auditifs du CS est enregistrée pendant les 100 premières ms précédant la présentation du stimulus auditif afin de déterminer la réponse de la cellule en absence de stimulation auditive (niveau de base). Au cours des 100 bins suivantes les réponses neuronales pendant la

stimulation auditive (durée: 100 ms) sont enregistrées. Les 100 dernières bins de chacun des HPS permettent d'évaluer pendant 100 ms l'évolution temporelle de la réponse neuronale après l'arrêt de la stimulation permettant ainsi de déterminer les réponses à la cessation de la stimulation et les effets de rebond de la réponse neuronale.

Afin de dresser les courbes de syntonisation à l'intensité d'un bruit gaussien et à la direction, un taux moyen de réponse à chacune des conditions est calculé. Pour ce faire, le niveau de base enregistré lors de chacun des essais est soustrait de la réponse pendant la stimulation lors de cet essai spécifique; puis la moyenne de ces réponses à cette condition est établie. De plus, la courbe de réponse à la direction de chacun des neurones auditifs du CS est ajustée à l'aide d'un logiciel commercial (Table Curve 2D, Jandel Scientific, San Rafael, CA, USA). Cette courbe d'ajustement doit avoir une corrélation $\geq 0,90$ avec les données brutes. Afin de classer les champs récepteurs auditifs et d'évaluer leur sélectivité directionnelle, l'ED est calculée à partir de la courbe d'ajustement; cet ED est définie comme l'étendue directionnelle (en degré d'angle) du champ récepteur à l'intérieur duquel la présentation d'un son suscite un taux de réponse moyen d'au moins 50 % du taux de réponse maximum de la courbe de syntonisation ajustée.

Afin de déterminer la sensibilité spectrale de chaque neurone auditif du CS, un graphique de l'évolution du taux de réponse neuronale en fonction de la fréquence et de l'intensité auditive est dressé. Ceci permet de déterminer 1- le seuil de réponse aux sons purs (la plus basse intensité sonore (en dB SPL) déclenchant une réponse lors de 50 % des présentations d'une fréquence sonore donnée à une intensité spécifique), 2- la fréquence caractéristique qui est définie comme étant la fréquence ayant le seuil le plus bas 3- ainsi que la finesse de l'étendue (en octave) de la bande-passante spectrale, calculée à 10 dB SPL au-dessus du seuil d'intensité de la fréquence caractéristique.

La différence de distribution intergroupes (adulte et âgé) des indices suivants est comparée en utilisant un test χ^2 : 1- types de courbes de réponse (monotones, non-monotones et saturées) à l'intensité sonore, 2- seuils de réponse aux bruits gaussiens, 3- types de champs récepteurs (axial, hémichamp et omnidirectionnel), 4- direction préférentielle 5- l'ED, 6- seuils de réponse aux sons purs, 7- fréquence caractéristique, 8- et l'étendue de la bande-passante spectrale.

La différence entre les seuils d'intensité aux bruits gaussiens, l'ED ainsi que les seuils d'intensité aux sons purs seront comparés entre les deux groupes de rats (adulte et âgé) à l'aide de tests t de student non-pairés. Une valeur de $p \leq 0,05$ (test bilatéral) est considérée significative.

La présence d'une organisation topographique d'une carte directionnelle dans les couches profondes du CS est estimée en calculant, pour les deux groupes expérimentaux, la valeur R de la corrélation de Pearson entre la direction préférentielle des neurones auditifs et la position rostro-caudal du site d'enregistrement dans le CS. Cette analyse inclut seulement les animaux chez lesquels entre 8 et 12 pénétrations sont effectuées chez un même animal. Une valeur de $p \leq 0,05$ (test bilatéral) est considérée significative.

2.7 Euthanasie et procédures histologiques

Lors de certaines pénétrations dans le CS, la position de l'électrode d'enregistrement est marquée. Pour ce faire, un colorant (bleu de tripan) est déposé par électrophorèse (20 μ A; durée: 30 s). À la fin de la 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 %) suivi d'une solution de formaline (4%). Le cerveau est extrait de la boîte crânienne, fixé,

déshydraté, congelé (-20°C) et sectionné (épaisseur: 50 µm) dans le plan coronal avec un microtome à congélation. Afin de faciliter l'analyse, les coupes histologiques sont colorées avec du crésyl-violet.

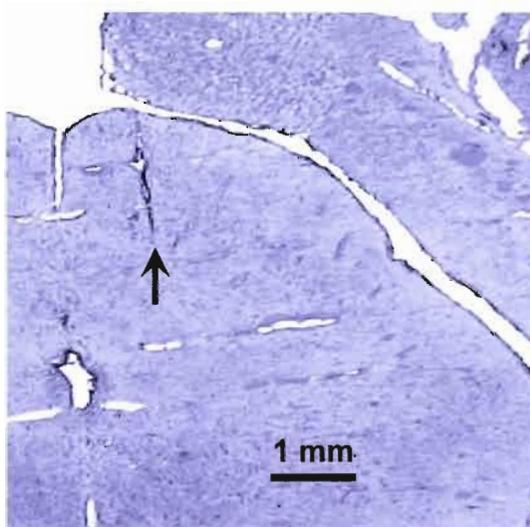


Figure 2.1: Coupe coronale du collicule supérieur du rat. Trace (flèche) de l'électrode d'enregistrement lors d'une pénétration dans les couches intermédiaires et profondes du collicule supérieur.

CHAPITRE III

RÉSULTATS

Au cours de cette expérience, l'activité des neurones des couches profondes du CS de rats Sprague-Dawley adultes (10-12 mois) et âgés (22-24 mois) est enregistrée lors de stimulations auditives en champ libre. Lors de l'analyse préliminaire seul les neurones présentant des réponses stables et robustes à la suite de stimulations auditives (claquements de doigt, bruits modulés et sons purs) ont été retenus. De plus, afin de s'assurer que les capacités auditives des rats âgés et des rats adultes sont comparables, tous les rats sont soumis à un premier protocole visant à déterminer la représentation des fréquences caractéristiques au niveau du CS. Pour ce, une série de pénétrations (rats adultes: 8-10 pénétrations; rats âgés: 10-15 pénétrations) sont effectuées dans le plan rostro-caudal chez un même rat. Au cours de chacune des pénétrations, la fréquence caractéristique d'au moins un neurone auditif est déterminée. La fréquence caractéristique est définie comme étant la fréquence sonore ayant le seuil d'intensité le plus bas. Celui-ci est défini comme étant la plus basse intensité sonore (en dB SPL) déclenchant une réponse lors de 50 % des présentations d'un son pur ayant une fréquence spécifique.

Les rats adultes ($n = 5$) et les rats âgés ($n = 4$) ayant des neurones sensibles à des fréquences caractéristiques comprises entre 3 et 17 kHz. (rats adultes: 3,32 – 16,69 kHz; rats âgés: 3,76 -16,23 kHz) ont été retenus pour les différentes analyses. Ceci permet de s'assurer que pour chacun des rats retenus la bande de fréquence ne

diffère pas. De plus, ceci permet de s'assurer que s'il y a une perte de cellules ciliées externes chez les rats âgés, celle-ci est comparable à ce qui est observé chez chacun des rats adultes. Ceci confirme que les rats âgés ne semblent pas avoir de trouble périphérique prédominant. L'analyse des résultats portent donc sur 106 neurones auditifs enregistrés dans le CS (rats adultes: 54 neurones; rats âgés: 52 neurones).

3.1 Sensibilité et sélectivité spectrale des neurones auditifs du collicule supérieur du rat adulte et du rat âgé

La principale caractéristique des neurones du système auditif est leur capacité de répondre à une gamme de fréquences sonores de part et d'autre d'une fréquence caractéristique. Celle-ci a été déterminée en présentant en champ libre des bouffées de fréquences variant entre 1 kHz et 40 kHz, par pas d'un tiers d'octaves, à différentes intensités (intervalle: 5 dB SPL) variant entre 0 et 70 dB SPL.

La sensibilité et la sélectivité spectrale des neurones du CS, est estimé au moyen d'un graphique tridimensionnel présentant le taux de réponse en fonction de la fréquence sonore et de l'intensité du stimulus auditif (Figure 3.1). L'amplitude des traits verticaux de ce graphique représente le taux de réponse moyen (réponse pendant la stimulation – niveau de base) pour chacune des conditions de stimulation avec un son pur. Les limites de la sensibilité spectrale sont déterminés en traçant deux droites de régression linéaire aux limites de la présence de réponse excitatrice aux hautes et aux basses fréquences. Le point d'intersection de ces droites permet de déterminer le seuil d'intensité minimum suscitant une réponse neuronale. Celui-ci est défini comme étant la plus basse intensité sonore (en dB SPL) déclenchant une réponse lors de 50 % des présentations d'un son pur ayant une fréquence spécifique à

une intensité donnée. Dès lors, il est possible de déterminer la fréquence caractéristique d'un neurone auditif qui est définie comme étant la fréquence sonore ayant le seuil d'intensité le plus bas. L'étendue de la sélectivité spectrale de chaque neurone auditif est calculée à 10 dB au-dessus du seuil. Celle-ci est exprimée en octaves afin que la valeur de la sélectivité spectrale soit indépendante de la valeur des fréquences testées.

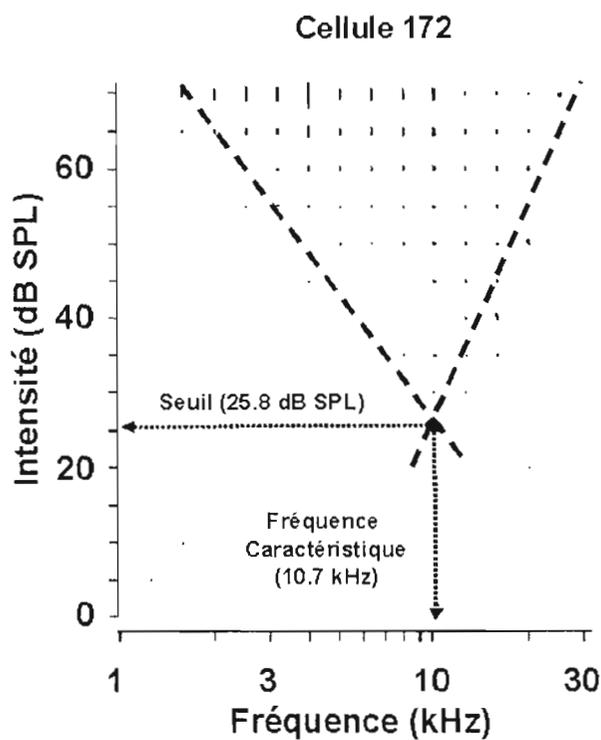


Figure 3.1 : Exemple de syntonisation du taux de réponse d'un neurone aux fréquences et à l'intensité sonore enregistré chez rat adulte.

La figure 3.1 présente un exemple de la syntonisation du taux de réponse d'un neurone aux fréquences et à l'intensité sonore. Ce neurone auditif, enregistré dans le CS d'un rat adulte, répond à une fréquence caractéristique de 10,7 kHz lors d'une stimulation à une intensité liminaire (seuil) de 25,8 dB SPL. La sélectivité spectrale à 10 dB au-dessus du seuil est de 0,94 octaves.

La figure 3.2 présente la distribution des fréquences caractéristiques des neurones auditifs du CS des rats adultes (54 neurones) et âgés (52 neurones). Celle-ci permet de constater que les neurones auditifs enregistrés au niveau des couches profondes du CS des rats adultes et âgés répondent à des stimuli auditifs de hautes fréquences. En effet, le pourcentage des neurones auditifs du CS des rats adultes (7 %) et des rats âgés (2%) répondant à des fréquences caractéristiques ≤ 4 kHz est très faible. De faibles proportions de neurones répondant à des fréquences caractéristiques ≥ 12 kHz se retrouvent aussi chez les rats adultes (15 %) et chez les âgés (8 %). Cette figure montre aussi que la majorité des neurones auditifs du CS des rats adultes (78 %) et des rats âgés (90 %) ont une fréquence caractéristique se situant entre 4,1 kHz et 11,9 kHz. La moyenne des fréquences caractéristiques des rats adultes (moyenne: 8,0 kHz; σ : $\pm 3,6$ kHz) ne diffère pas significativement ($t(104) = 0,085$; $p > 0,05$) de celle des rats âgés (moyenne = 8,0 kHz; σ : $\pm 2,6$ kHz). De plus, la distribution des fréquences caractéristiques des neurones auditifs du CS des rats adultes ne diffère pas significativement de celle des rats âgés ($\chi^2 = 5,0$; $dl = 3$; $p > 0,05$).

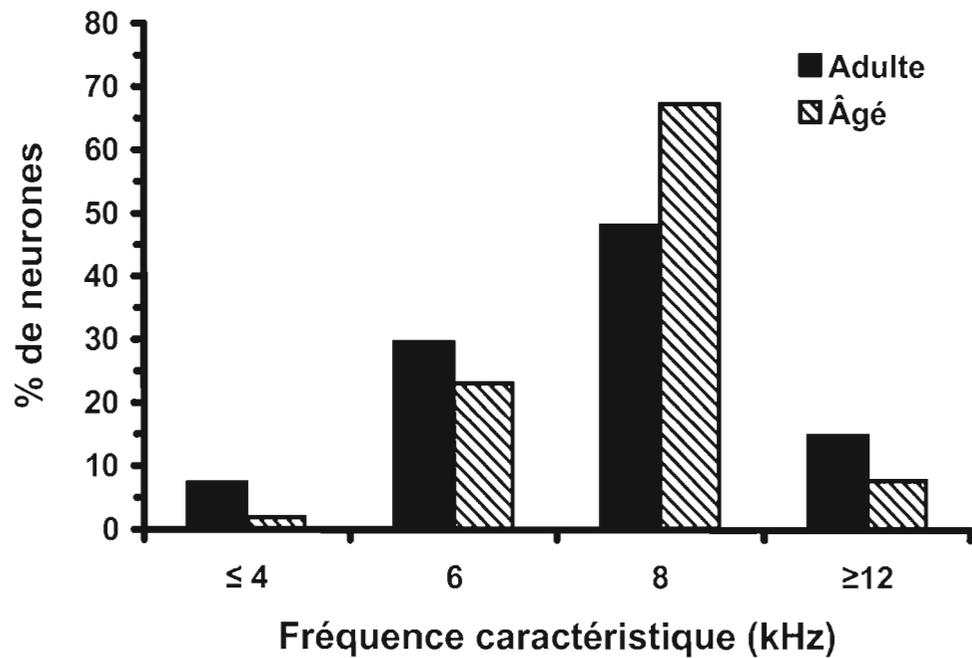


Figure 3.2 : Distribution des neurones auditifs du collicule supérieur des rats adultes et des rats âgés en fonction de la fréquence caractéristique.

La figure 3.3 présente la relation entre l'intensité liminaire et la fréquence caractéristique des neurones auditifs du CS des rats adultes (54 neurones) et des rats âgés (52 neurones). Cette figure montre que chez le rat adulte les seuils d'intensité des fréquences caractéristiques > 10 kHz sont nettement plus bas que les seuils d'intensité des fréquences caractéristiques < 5 kHz. Il en est de même pour les neurones auditifs du CS du rat âgé. Les seuils d'intensité aux fréquences caractéristiques varient entre 5,9 dB SPL et 54,9 dB SPL chez le rat adulte, alors que chez le rat âgé, ceux-ci varient entre 27,7 dB SPL et 61,0 dB SPL. Cette figure montre clairement que les seuils d'intensité de la majorité des fréquences caractéristiques des neurones auditifs du CS des rats âgés sont plus élevés que ceux

des rats adultes. De plus, cette figure met en évidence une relation hautement significative entre les seuils d'intensité et les fréquences caractéristiques chez les rats adultes ($r = 0,67$; $p \leq 0,001$) ainsi que chez les rats âgés ($r = 0,61$; $p \leq 0,001$). De même, les seuils moyens d'intensité aux fréquences caractéristiques des neurones auditifs du CS des rats âgés (moyenne: 46,0 dB SPL; σ : $\pm 9,1$ dB SPL) sont significativement plus élevés ($t(104) = -8,17$; $p \leq 0,001$) que ceux des rats adultes (moyenne: 29,0 dB SPL; σ : $\pm 11,7$ dB SPL).

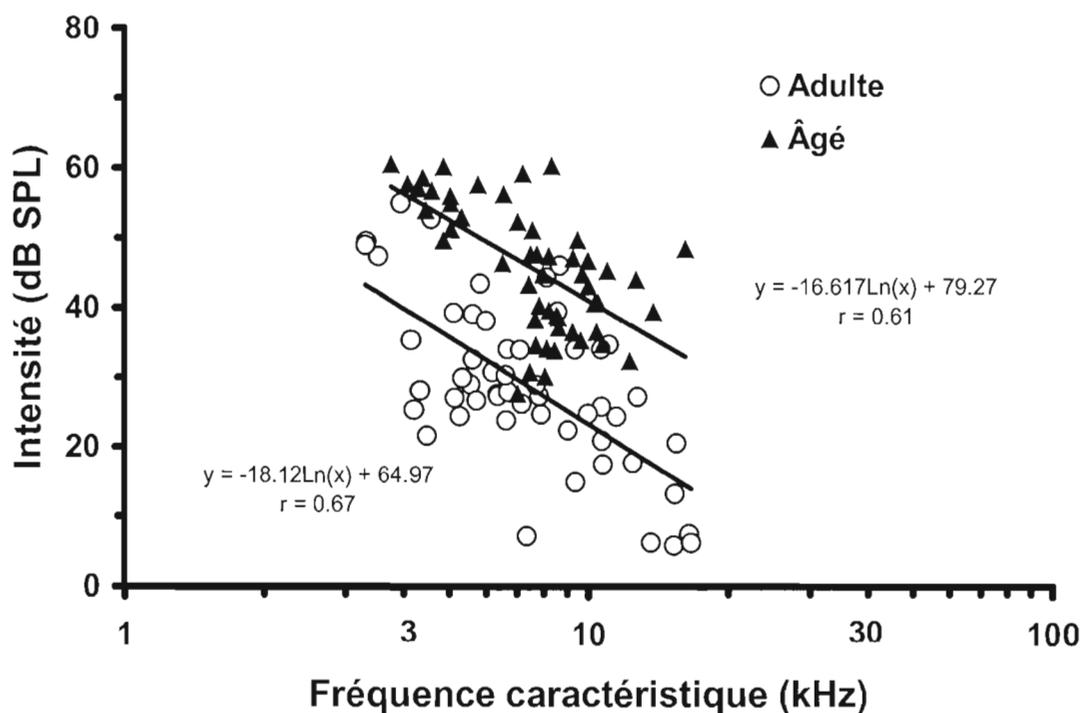


Figure 3.3 : Relation entre l'intensité du seuil et la fréquence caractéristique des neurones auditifs du collicule supérieur des rats adultes et des rats âgés.

La figure 3.4 présente la distribution des neurones auditifs du CS des rats adultes et des rats âgés en fonction des seuils d'intensité aux fréquences caractéristiques. Les deux distributions diffèrent significativement ($\chi^2 = 46,3$; dl; 6; $p \leq 0,001$) l'une de l'autre. Chez le rat adulte, 16% des neurones auditifs ont un seuil d'intensité à leur fréquence caractéristique relativement bas (≤ 20 dB SPL) ce qui n'est pas le cas chez le rat âgé qui ne possède aucun neurones auditifs ayant un seuil d'intensité aussi bas. Par contre, chez le rat âgé, le tiers (33 %) des neurones a un seuil d'intensité ≥ 51 dB SPL; ce qui est le cas de seulement 4 % des neurones auditifs du CS du rat adulte.

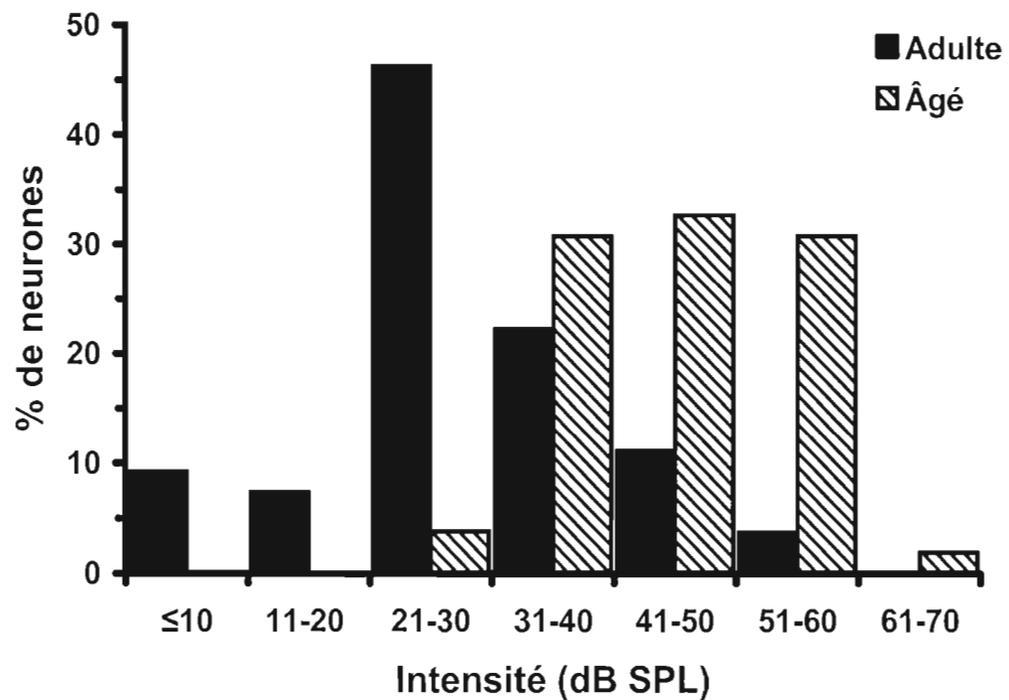


Figure 3.4 : Distribution des neurones auditifs du collicule supérieur des rats adultes et des rats âgés en fonction de l'intensité des seuils aux fréquences caractéristiques.

Par ailleurs, chez les rats adultes la majorité (79 %) des neurones auditifs du CS a un seuil d'intensité à leur fréquence caractéristique compris entre 21 et 50 dB SPL. Il en est de même de la majorité (68 %) des neurones auditifs du CS chez le rat âgé.

Afin de déterminer la sélectivité spectrale de chaque neurone auditif enregistré dans les couches profondes du CS des rats adultes la finesse de l'étendue (octave) de la bande-passante spectrale de chaque neurone auditif est calculée à 10 dB au-dessus du seuil d'intensité de la fréquence caractéristique. Ainsi, lorsque la valeur de la bande-passante spectrale est élevée, moins le neurone auditif est sélectif aux fréquences sonores, et inversement, lorsque la bande-passante est faible, plus le neurone est sélectif aux fréquences sonores.

La figure 3.5 présente la distribution de l'étendue des bandes-passantes spectrales des neurones auditifs du CS des rats adultes (54 neurones) et des rats âgés (52 neurones). Cette figure montre qu'un faible pourcentage (5,6 %) des neurones auditifs des rats adultes ont une bande-passante spectrale étroite ($\leq 0,6$ octaves); ce qui est également le cas des neurones auditifs (7,7 %) du CS des rats âgés.

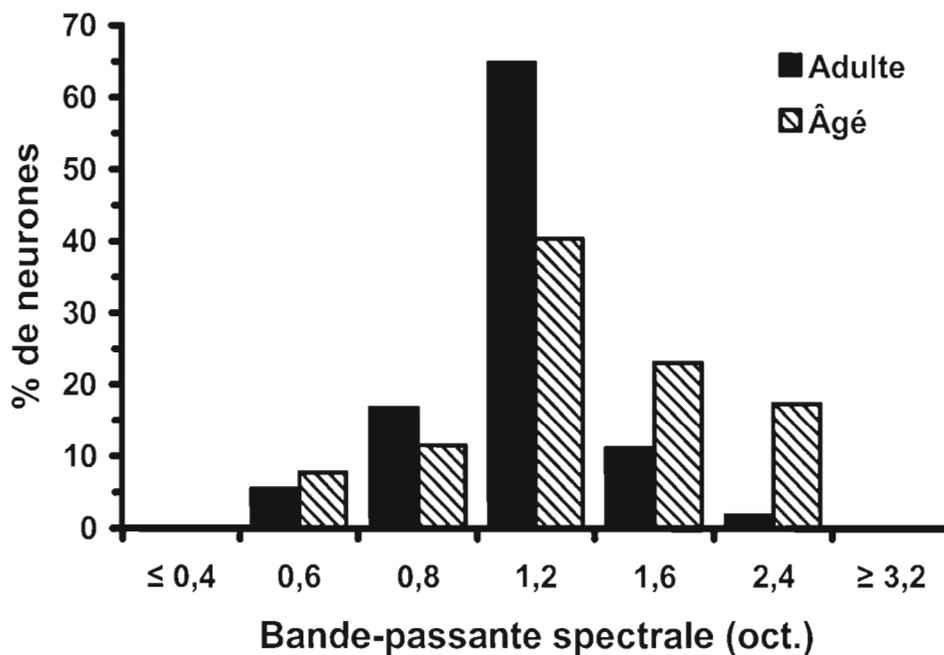


Figure 3.5 : Distribution des neurones auditifs du collicule supérieur des rats adultes et des rats âgés en fonction de l'étendue (oct : octave) de la bande-passante spectrale.

Par ailleurs, 17,3 % de neurones auditifs du CS des rats âgés ont une bande-passante spectrale supérieure à 1,6 octaves, alors que chez les rats adultes seulement 1,9 % des neurones ont une bande passante spectrale aussi large. La moyenne de l'étendue des bandes-passantes spectrales des rats âgés (1,3 octaves; σ : $\pm 0,46$ octaves.) est significativement ($t(104) = -3,649$; $p \leq 0,001$) plus élevée que celle des rats adultes (1,0 octaves; σ : $\pm 0,22$ octaves.). De plus, la distribution de l'étendue des bandes-passantes spectrales des neurones auditifs du CS des rats adultes diffère significativement ($\chi^2 = 12,6$; dl; 4; $p \leq 0,01$) de celle des rats âgés.

3.2 Bruits complexes et propriétés des neurones auditifs du collicule supérieur du rat adulte et du rat âgé

3.2.1 Activité spontanée

En absence de stimulation sonore, tant chez les rats adultes que chez les rats âgés, les neurones auditifs enregistrés au niveau des couches profondes du CS présentent une activité spontanée relativement élevée. Celle-ci est définie comme étant le taux moyen d'activité spontanée enregistrée pendant 100 ms avant la stimulation auditive. L'activité spontanée des neurones auditifs du CS a été évaluée (rats adultes: 54 neurones; rats âgés: 52 neurones) à la direction préférentielle en azimut (i.e. la direction en azimut qui engendre le taux de réponse le plus élevé lors de la présentation d'une bouffée de bruit gaussien). Le taux moyen d'activité spontanée des neurones auditifs du CS des rats adultes est de 5,8 impulsions/s (σ : \pm 5,7 impulsions/s) et ceux des rats âgés est de 6,2 impulsions/s (σ : \pm 6,6 impulsions/s). Bien que, le taux moyen d'activité spontanée soit légèrement plus élevé chez les rats âgés, celui-ci n'est pas significativement différents ($t(104) = -0,29$; $p > 0,05$) de celui des rats adultes.

3.2.2 Types de réponse neuronale au bruit gaussien

L'analyse du déroulement temporel de réponses neuronales (rats adultes: 54 neurones; rats âgés: 52 neurones) lors de la présentation de bouffées de bruit gaussien (60 dB SPL) a permis de déterminer trois profils de réponses. Les histogrammes de réponses post-stimulus (HPS) présentés aux figures 3.6A et 3.6D montrent une réponse phasique. Celle-ci est caractérisée par une réponse excitatrice brusque, de courte durée présente dès l'apparition du stimulus auditif. Cette réponse phasique

cesse quelques millisecondes plus tard même si le stimulus auditif est encore présent. Les figures 3.6B et 3.6E présentent une réponse neuronale de type tonique. Cette dernière est caractérisée par une réponse excitatrice brusque suivie d'une réponse soutenue pendant toute la durée de la stimulation auditive.

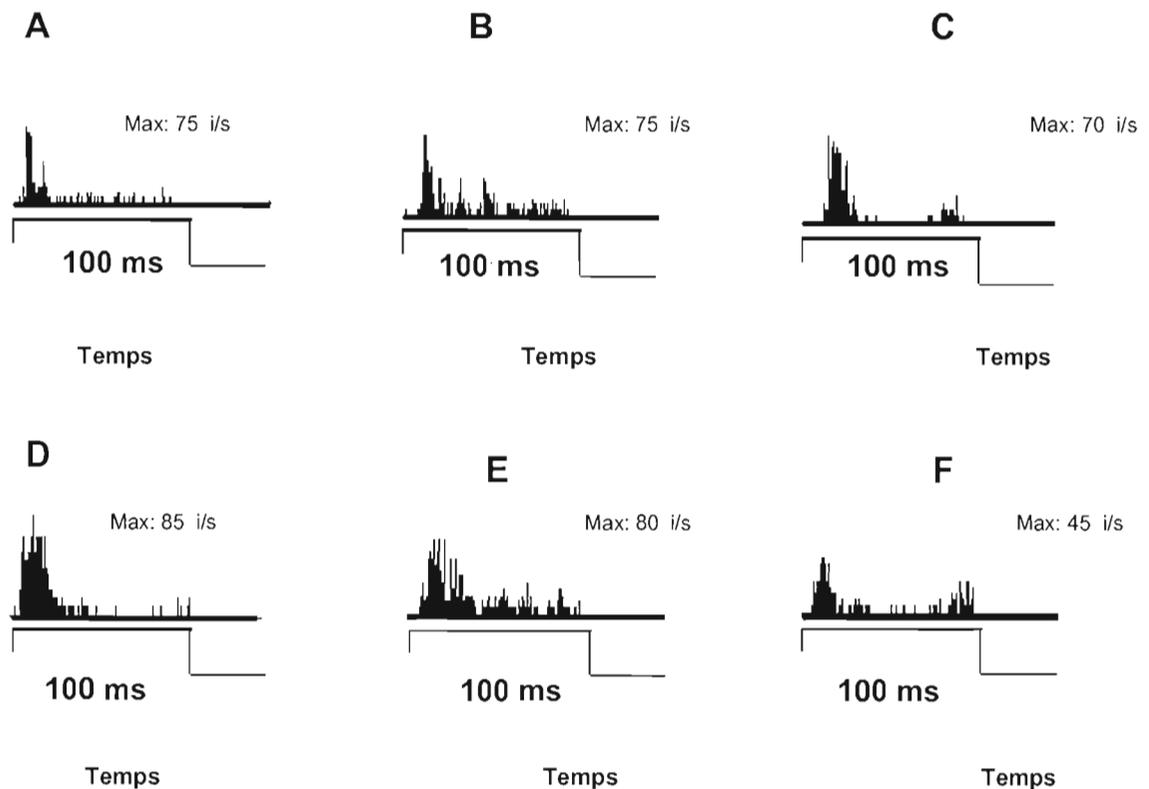


Figure 3.6 : Réponses de six neurones auditifs du collicule supérieur enregistrées chez le rat adulte (A-C) et le rat âgé (D-F). Trois types de réponses neuronales sont observés: phasique (A, D), tonique (B, E) et pause (C, F) lors de la présentation ($n = 20$) de bouffées de bruit gaussien (durée: 100 ms, intensité: 60 dB SPL).

Finalement, la réponse neuronale de type pause (Figures 3.6C et 3.6F) se caractérise par une augmentation abrupte du taux de réponses pendant une courte période de temps (5-20 ms) suivie d'une inhibition de la réponse neuronale pendant 20-150 ms. Cette inhibition est suivie d'une réapparition de la réponse excitatrice qui se maintient jusqu'à la fin de la stimulation.

La figure 3.7 présente le pourcentage de neurones auditifs du CS ayant des réponses neuronales de types phasique, tonique et pause chez les rats adultes et âgés. Les rats adultes présentent un pourcentage élevé (71 %) de neurones auditifs ayant une réponse de type phasique, alors qu'un peu plus de la moitié (56 %) des neurones auditifs du CS des rats âgés présente une réponse phasique. De plus, une faible proportion (19 %) de neurones des rats adultes présentent des réponses de type pause. Cette proportion est encore plus faible chez le rat âgé, soit de seulement 9 % de réponses neuronales de type pause. Par ailleurs, chez les rats adultes, seulement 10 % des neurones auditifs présentent des réponses neuronales de type tonique, alors que, chez les rats âgés plus du tiers (35 %) des neurones présentent des réponses neuronales de type tonique. Il s'en suit que la distribution des trois types de réponses neuronales chez les rats adultes et les rats âgés diffère significativement ($\chi^2 = 10,5$; $df = 2$; $p \leq 0,01$).

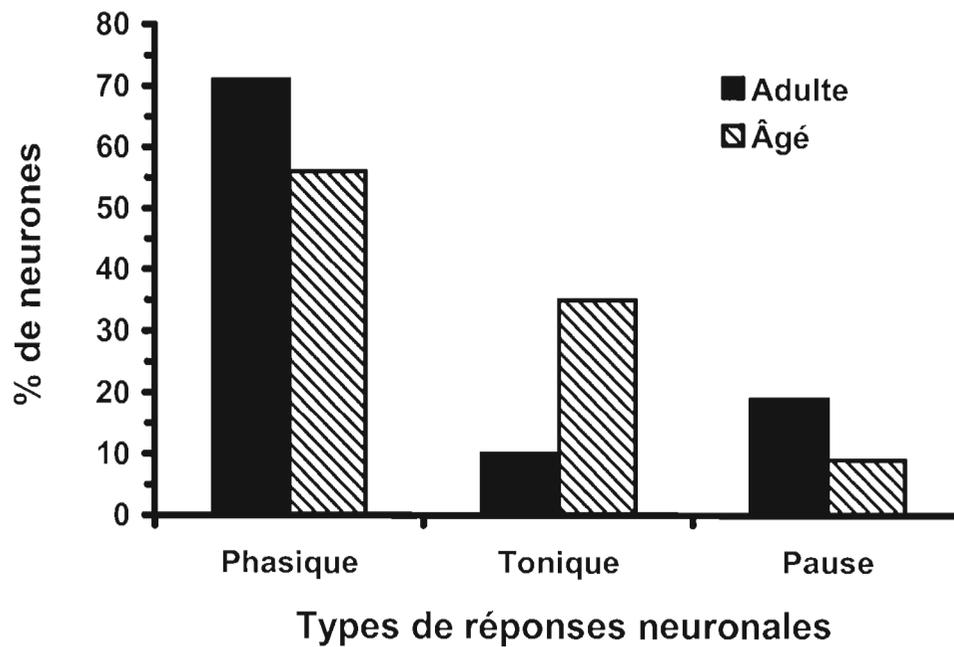


Figure 3.7 : Distribution des neurones auditifs enregistrés dans le collicule supérieur de rats adultes et de rats âgés en fonction des types de réponses neuronales observés.

3.2.3 Réponse à l'intensité d'un bruit gaussien

Le taux de réponses des neurones auditifs du CS en fonction de l'intensité sonore a été établi pour 106 neurones enregistrés dans le CS (rats adultes: 54 neurones; rats âgés: 52 neurones). Trois types de courbes de réponses à l'intensité sonore d'une bouffée de bruit complexe sont observés: monotone, non-monotone et saturée (Figure 3.8).

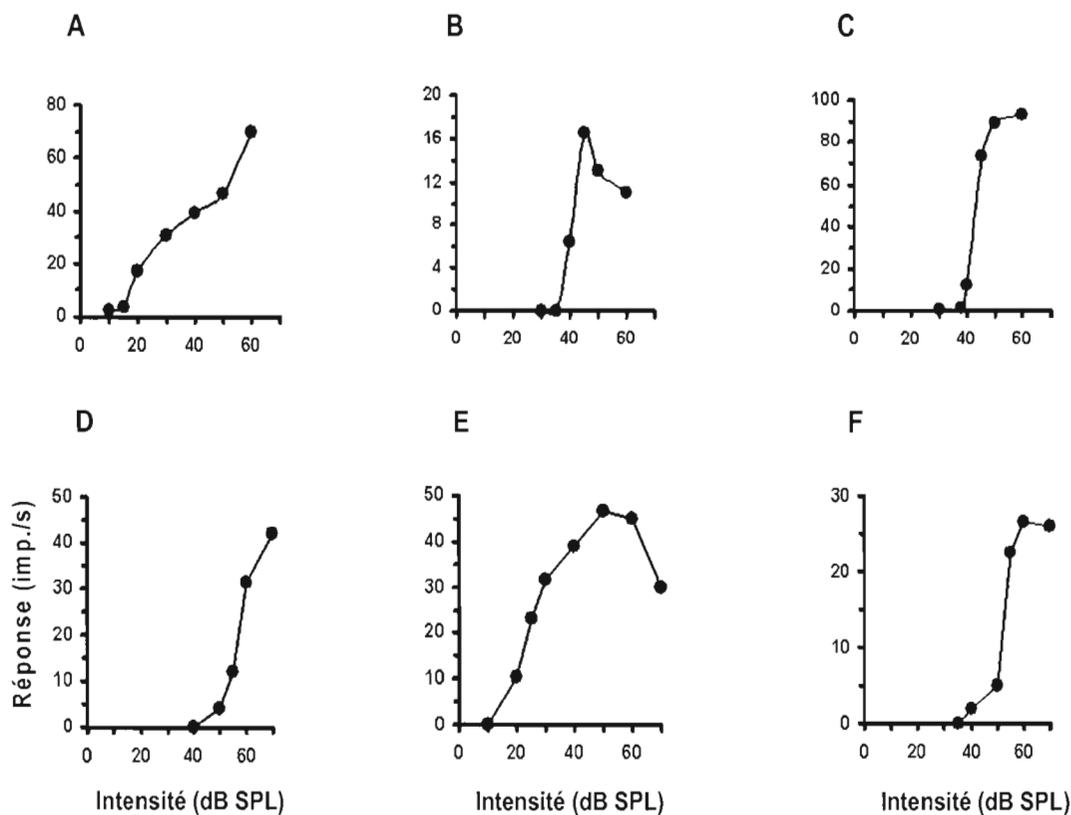


Figure 3.8 : Courbes de réponse-intensité sonore observées chez le rat adulte (A-C) et le rat âgé (D-F). Trois différents types de courbes de réponses sont présentes: monotone (A, D), non-monotone (B, E) et saturée (C, F).

La courbe d'accord réponse-intensité présentée à la figure 3.8A et 3.8D montrent des réponses neuronales de type monotone; le taux de réponse de ces deux neurones croît linéairement en fonction de l'intensité du stimulus sonore. Par contre, la figure 3.8B et 3.8E présentent des courbes réponse-intensité de type non-monotone; celles-ci montrent un accroissement du taux de réponse neuronale aux faibles intensités sonores suivi d'une réduction drastique du taux de réponse aux intensités sonores élevées. Finalement, certains neurones présentent une courbe

d'accord réponse-intensité de type saturé (Figure 3.8C et 3.8F), celle-ci montre un accroissement du taux de réponses neuronales au fur et à mesure que l'intensité croît; cependant, la réponse neuronale sature lorsque ce type de neurones est stimulé avec des intensités sonores élevées.

La figure 3.9 montre que plus de la moitié des neurones auditifs du CS chez les rats adultes (65 %) et les rats âgés (57 %) présente des courbes d'accord réponse-intensité de type monotone. Une faible proportion des neurones auditifs du CS des rats adultes (2 %) et âgés (9 %) présente des courbes d'accord réponse-intensité de type non-monotone. Par contre, le tiers (33 %) des neurones auditifs du CS montrent des courbes d'accord saturées et ce, autant chez les rats adultes que chez les rats âgés. De plus, la distribution des différents types de courbes d'accord réponse-intensité ne diffèrent pas entre les rats adultes et les rats âgés ($\chi^2 = 2,8$; $dl = 2$; $p > 0,05$).

Par ailleurs, l'analyse des HPS et des courbes intensité-réponse permet de déterminer le seuil d'intensité auditif nécessaire pour susciter une réponse neuronale lors de la présentation d'une bouffée de bruit gaussien. Le seuil est défini comme étant l'intensité auditive minimale, en dB SPL, requise pour provoquer une réponse neuronale au-dessus du niveau de base lors de 50 % des présentations ($n = 20$).

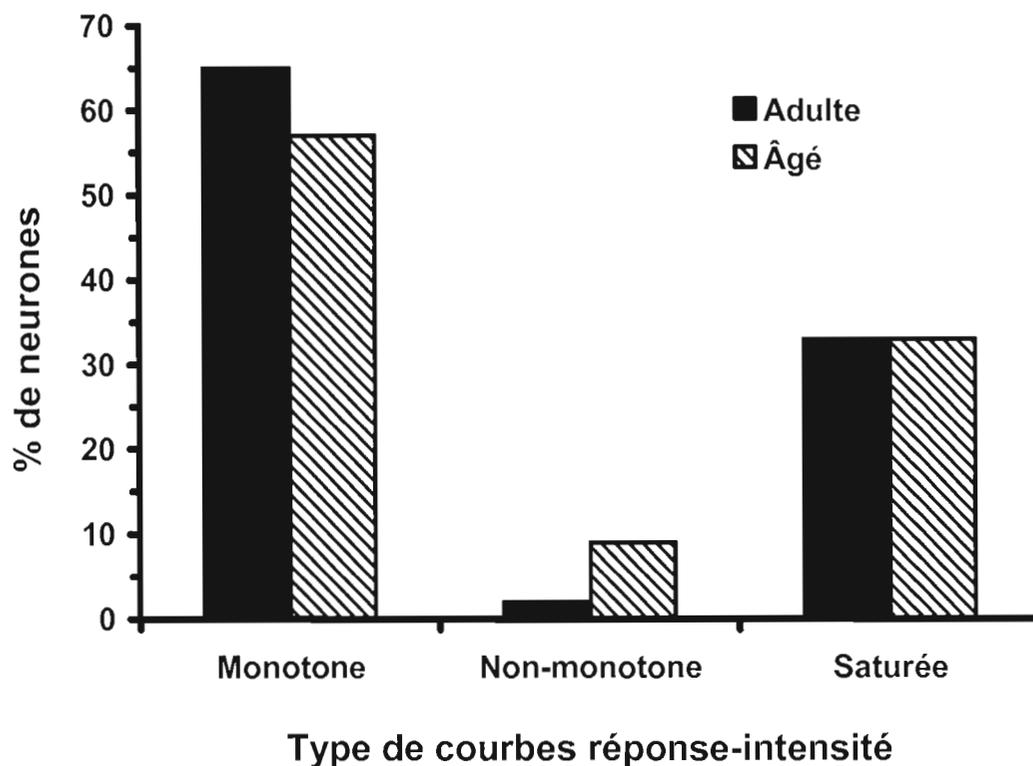


Figure 3.9 : Distribution des neurones auditifs enregistrés dans le collicule supérieur de rats adultes et de rats âgés en fonction des courbes d'accord réponse-intensité sonore.

La figure 3.10 présente la distribution des seuils d'intensité des neurones auditifs (rats adultes: 54 neurones ; rats âgés: 52 neurones) enregistrés dans le CS. Cette figure montre qu'environ le tiers (30,7 %) des neurones du CS du rat adulte ont un seuil \leq à 20 dB SPL alors qu'à peine un sixième (16,7 %) des neurones du CS du rat âgé ont un seuil \leq à 20 dB SPL. Par contre, plus du tiers (35,2 %) des neurones du rat âgé ont un seuil \geq à 51 dB SPL alors que seulement 5,8 % des neurones du rat adulte ont un seuil aussi élevé.

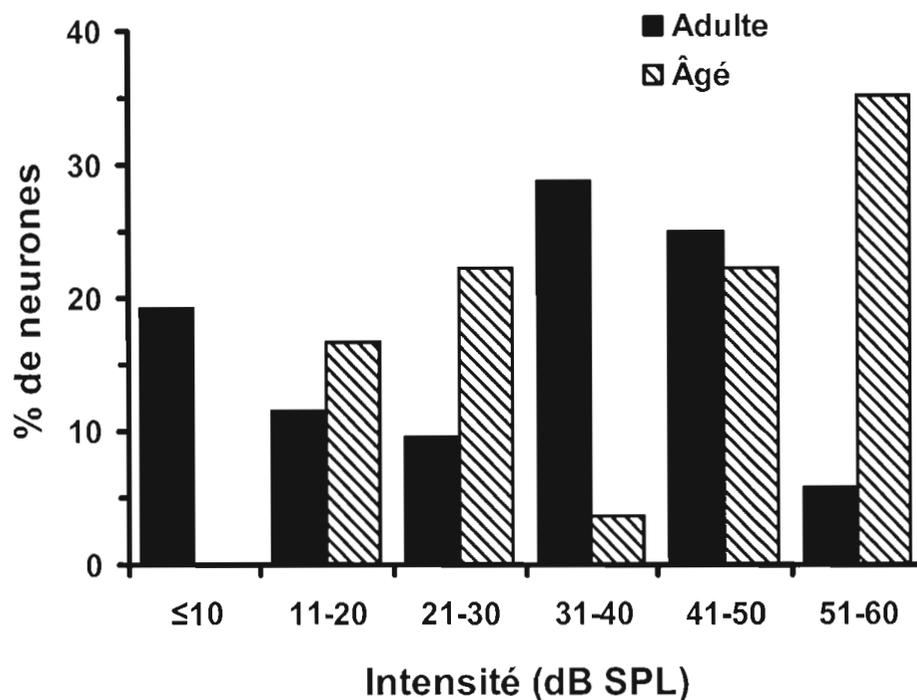


Figure 3.10 : Distribution des neurones auditifs enregistrés dans le collicule supérieur de rats adultes et de rats âgés en fonction des seuils d'intensité lors de la stimulation avec un bruit gaussien.

La distribution des seuils d'intensité à un bruit gaussien du rat adulte et du rat âgé diffère significativement l'une de l'autre ($\chi^2 = 35,1$; $dl = 5$; $p \leq 0,001$). Les neurones auditifs des couches profondes du CS des rats adultes possèdent un seuil d'intensité moyen au bruit gaussien de 32,8 dB SPL ($\sigma: \pm 15,6$ dB SPL) alors qu'il est de 40,5 dB SPL ($\sigma: \pm 15,2$ dB SPL) pour les neurones auditifs des rat âgés. De plus, l'intensité moyenne des seuils au bruit gaussien est significativement plus élevée chez les rats âgés ($t(104) = -2,58$; $p \leq 0,01$) que chez les rats adultes.

La comparaison des seuils d'intensité aux bruits gaussiens et aux sons purs chez les rats âgés et les rats adultes au moyen d'une analyse de variance (ANOVA) montre une différence significative ($F = 45,6$; $dl = 1$; $p \leq 0,001$) entre les seuils d'intensité et l'âge des rats. Par ailleurs, après une correction de Bonferroni aucune différence significative est présente ($F = 0,125$; $dl = 1$; $p > 0,05$) entre les seuils d'intensité et le type de son utilisé. Ces résultats indiquent donc que l'âge a un effet significatif sur les seuils d'intensité peu importe le type de stimulus auditif utilisé.

3.3 Sensibilité et sélectivité directionnelle des neurones auditifs du collicule supérieur

3.3.1 Direction préférentielle

La sensibilité directionnelle en azimuth de 106 neurones (rats adultes: 54 neurones; rats âgés: 52 neurones) a été testée; ce qui a permis de déterminer la direction préférentielle de chaque neurone étudié. Celle-ci est définie comme étant la direction en azimuth suscitant le plus haut taux de réponses lors de stimulations auditives présentées en champ libre (intervalle: 15°). Les résultats montrent que la majorité des neurones auditifs du CS des rats adultes (80,8 %) et âgés (98,1 %) montre une sensibilité directionnelle circonscrite à l'hémi-espace controlatéral. Cependant un petit nombre de neurones (rats adultes: 10 neurones; rats âgés: 1 neurone) ne montre aucune sensibilité à la direction. En effet, tel qu'illustré à la figure 3.11C et à la figure 3.11F, le taux de réponses de ces neurones est \geq à 50 % de la réponse maximum peu importe la direction où est présentée la source sonore. Ces neurones auditifs sont dits omnidirectionnels car ils répondent à une stimulation auditive peu importe que celle-ci soit située dans l'hémi-espace controlatéral ou dans

l'hémi-espace ipsilatéral. Ces neurones auditifs ne contribuent aucunement à la sensibilité directionnelle et sont donc exclus des analyses de cette étude.

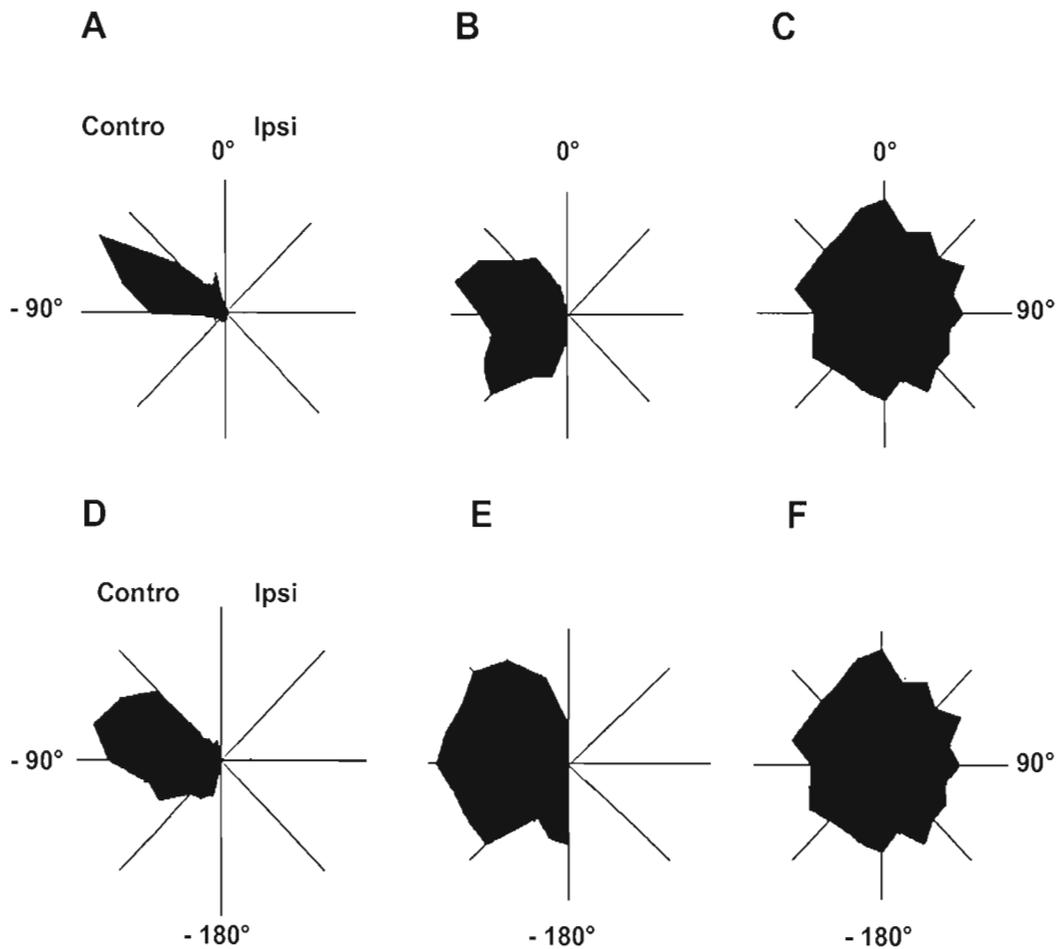


Figure 3.11 : Type de champs récepteurs auditifs directionnels enregistrés dans le collicule supérieur de rats adultes (A-C) et de rats âgés (D-F). Champ récepteur de type axial (A, D), hémichamp (B, E) et omnidirectionnel (C, F). La longueur des vecteurs représente le taux de réponse normalisé lors de la stimulation en champ libre d'un neurone auditif.

La figure 3.11A présente la courbe polaire de sensibilité directionnelle d'un neurone du CS enregistré chez le rat adulte lorsque stimulé avec bruit gaussien (intensité: 45 dB SPL). Ce neurone répond exclusivement lorsque le stimulus est présenté à un nombre restreint de directions dans l'hémi-espace controlatéral. De plus, celui-ci répond préférentiellement à la direction -60° en azimut. Chez le rat âgé, la figure 3.11D montre également la courbe polaire d'un neurone sensible à un nombre limité de directions dans l'hémi-espace controlatéral. Cette figure révèle aussi que ce neurone répond préférentiellement lorsqu'un stimulus sonore (bruit gaussien: 25 dB SPL) est présenté à -75° .

Les figures 3.11B et 3.11E montrent les courbes polaires de deux neurones sensibles à un plus grand nombre de directions. Ce type de neurones auditifs rencontrés au niveau du CS répond aux stimuli présentés dans l'hémi-espace controlatéral sans envahir l'hémi-espace ipsilatéral. La figure 3.11B (rat adulte) montre un exemple de neurone qui répond lorsque le stimulus auditif (bruit gaussien; intensité: 25 dB SPL) est présenté aux différentes directions dans l'hémi-espace controlatéral. Ce neurone répond préférentiellement à -135° , c'est-à-dire dans la partie postérieure de l'hémi-espace auditif controlatéral. Ce type de neurone se retrouve aussi chez les rats âgés; la figure 3.11E illustre la sensibilité directionnelle d'un neurone qui répond à l'ensemble des directions dans l'hémi-espace controlatéral. Cependant, ce neurone auditif montre une direction préférentielle à -45° .

La figure 3.12 présente la distribution directionnelle des neurones auditifs (rats adultes: 42 neurones; rats âgés: 51 neurones) du CS sensibles à la direction en azimut lors de la stimulation avec un bruit gaussien. Tel que mentionné plus haut ces neurones montrent une sensibilité directionnelle lorsque la source sonore est présentée dans l'hémi-espace controlatéral. Un pourcentage élevé de neurones auditifs chez les rats adultes (26%) et les rats âgés (23%) ont une sensibilité

directionnelle préférentielle à -75° . Cette figure montre aussi que la majorité des neurones auditifs du CS chez les rats adultes (79%) et les rats âgés (74%) présentent une sensibilité directionnelle préférentielle à détecter des stimuli auditifs présentés entre -45° et -90° . D'autre part, un faible pourcentage de neurones répondent préférentiellement aux stimuli auditifs présentés dans les zones antérieures (0° à -30° ; rats adultes: 12 %; rats âgés: 17 %) et postérieures (-105° à -135° ; rats adultes: 9 %; rats âgés: 10 %) de l'hémi-espace controlatéral. Les deux distributions de directions préférentielles des neurones sensibles à la direction chez les rats adultes et les rats âgés ne diffèrent pas significativement ($\chi^2 = 4,8$; $dl = 8$; $p > 0,05$).

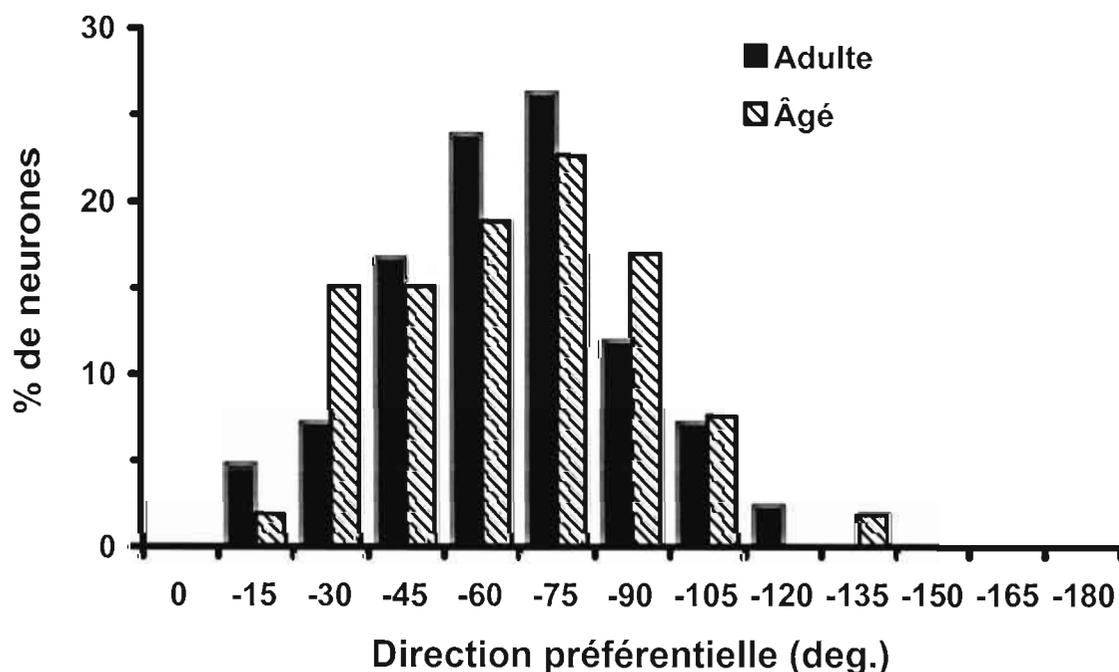


Figure 3.12 : Distribution des neurones enregistrés au niveau du collicule supérieur des rats adultes et des rats âgés en fonction de la direction préférentielle en azimut.

3.3.2 Sélectivité directionnelle

La sélectivité directionnelle de 94 neurones (rats adultes: 42 neurones; rats âgés: 52 neurones) a été calculé; celle-ci correspond à l'étendue directionnelle (ED) à l'intérieur de laquelle la présentation d'un stimulus sonore suscite un taux de réponse d'au moins 50 % du taux de réponse maximum.

L'ED de deux neurones enregistrés chez le rat adultes (Figure 3.11A, 3.11B) est respectivement de 60° et de 134°. De même, chez le rat âgé, les figures 3.11D et 3.11E montrent l'ED de deux neurones ayant respectivement une ED de 84° et de 169°.

La figure 3.13 présente la distribution de l'ED des neurones enregistrés au niveau des couches profondes du CS. Cette figure montre que chez les rats adultes, peu (14,3 %) de neurones auditifs présentent une ED restreinte c'est-à-dire $\leq 45^\circ$. Ce type de neurone est peu fréquent (rats adultes: 6 neurones; rats âgés: 0 neurone). Cette figure montre également, que plus de la moitié (54,8 %) des neurones auditifs des rats adultes ont une ED comprise entre 46° et 90°. En revanche, chez les rats âgés, on retrouve moins du quart (22,6 %) des neurones auditifs qui ont une ED comprise entre 46° et 90°.

Chez les rats âgés, plus des trois-quarts (77,3 %) des neurones auditifs possèdent une ED relativement vaste, comprise entre 91° et 179°. Par ailleurs, chez le rat adulte moins du tiers (31 %) des neurones ont une ED comprise entre 91° et 176°. De plus, les distributions de l'ED des neurones auditifs du CS des rats adultes et des âgés diffèrent significativement ($\chi^2 = 24,0$; $dl = 3$; $p \leq 0,001$) l'une de l'autre. D'autre part, l'ED moyenne des neurones auditifs du CS des rats adultes est nettement inférieure (80,8°; $\sigma: \pm 34,6^\circ$) à l'ED moyenne des rats âgés (114,3°; $\sigma: \pm$

27,9°). L'analyse statistique ($t(92) = -5,2; p \leq 0,001$) montrent une différence hautement significative entre l'ED des neurones pour les deux groupes d'âges de rats.

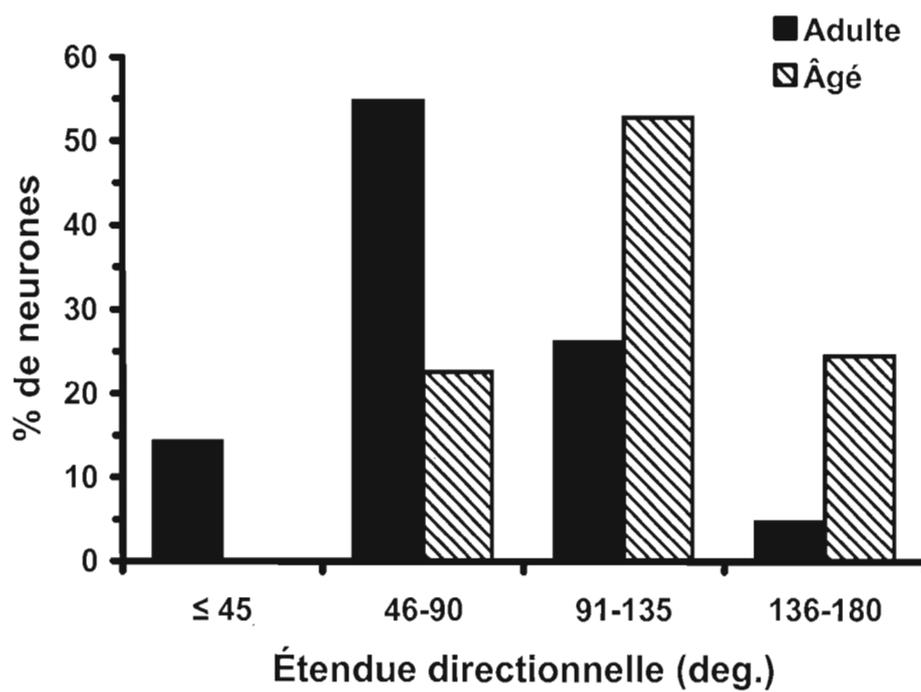


Figure 3.13 : Distribution des neurones enregistrés au niveau du collicule supérieur des rats adultes et des rats âgés en fonction de l'étendue directionnelle.

3.4 Types de champs récepteurs directionnels au niveau du collicule supérieur

Afin de classer les champs récepteurs directionnels des neurones auditifs du CS deux indices sont utilisés: la direction préférentielle et l'ED. Trois types de champs récepteurs peuvent ainsi être identifiés. Le premier type de champ récepteur directionnel est situé dans l'hémi-espace controlatéral et il a une ED restreinte ($\leq 90^\circ$) de part et d'autre d'une direction préférentielle. Ce type de champ récepteur est qualifié d'axial. Le second type de champ récepteur directionnel est situé dans l'hémi-espace controlatéral, il n'envahit que très peu l'hémi-espace ipsilatéral. Son ED est relativement vaste ($\geq 91^\circ$ et $\leq 180^\circ$) de part et d'autre d'une direction préférentielle. Ce type de champ récepteur est qualifié d'hémichamp. Quant au troisième type de champs récepteurs, celui-ci a une ED très vaste ($\geq 181^\circ$) qui envahit entièrement l'hémi-espace controlatéral mais aussi l'hémi-espace ipsilatéral. Ce dernier type de champ récepteur est dit omnidirectionnel.

La figure 3.14 présente les trois types de champs récepteurs directionnels enregistrés dans les couches profondes du CS du rat adulte (Figure 3.11A-3.11C) et du rat âgé (Figure 3.11D-3.11F). La figure 3.11A montre que ce neurone auditif enregistré chez un rat adulte, est sensible à des directions en azimut situées entre -15° et -90° dans l'hémi-espace controlatéral. De plus, la sélectivité directionnelle de celui-ci est relativement étroite (ED = 60°). Lors de la stimulation auditive avec un bruit gaussien (intensité: 45 dB SPL), ce neurone répond préférentiellement à une direction de -60° en azimut. Chez le rat âgé, la figure 3.11D montre le champ récepteur axial d'un neurone sensible à des positions directionnelles restreintes (ED = 84°) situées entre -45° et -165° dans l'hémi-espace controlatéral. Cette figure révèle également que ce neurone produit un haut taux de réponse maximum lorsqu'un stimulus sonore (bruit gaussien; intensité: 25 dB SPL) est présenté à -75° .

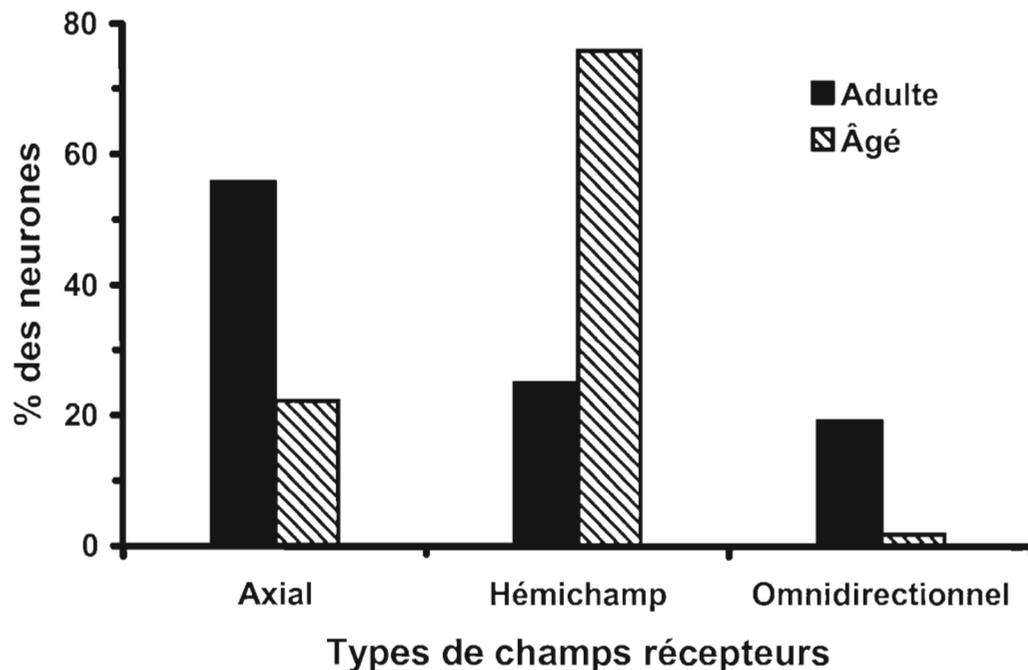


Figure 3.14 : Distribution des neurones auditifs enregistrés dans le collicule supérieur de rats adultes et de rats âgés en fonction du type de champs récepteurs directionnels.

La figure 3.11B présente le champ récepteur directionnel de type hémichamp d'un neurone sensible à des directions en azimut situées entre -30° et -165° ayant une sélectivité directionnelle relativement vaste ($ED = 134^\circ$) exclusivement situé dans l'hémi-espace controlatéral. Ce neurone auditif répond préférentiellement lorsqu'une source sonore (bruit gaussien; intensité 25 dB SPL) est présentée à -135° . Les champs récepteurs de type hémichamp se retrouvent aussi chez les rats âgés. La figure 3.11E illustre un champ récepteur directionnel de type hémichamp bien défini qui envahit la totalité de l'hémi-espace controlatéral sans déborder dans l'hémi-

espace ipsilatéral. Ce neurone auditif est sensible à des directions en azimut situées entre 0° et -180° tel que le démontre son ED (169°). De plus, ce neurone auditif répond préférentiellement lorsqu'un bruit gaussien (intensité: 60 dB SPL) est présenté à -45° .

Finalement, les figures 3.11C (rat adulte) et 3.11F (rat âgé) montrent deux exemples du troisième type de champs récepteur. Ces champs récepteurs omnidirectionnels sont dépourvus d'une direction préférentielle. De plus, ces type de champ récepteur ont une ED excessivement vaste, de tel sorte qu'ils répondent à la stimulation auditive peu importe que celle-ci soit présentée dans l'hémi-espace controlatéral ou dans l'hémi-espace ipsilatéral.

La figure 3.14 illustre la distribution des champs récepteurs auditifs de type axial, hémichamp et omnidirectionnel présents dans le CS. Cette figure montre que plus de la moitié (55,8%) des neurones du CS ont des champs récepteurs auditifs sont de type axial chez les rats adultes alors que chez les rats âgés moins du quart (22,2%) des neurones auditifs du CS sont dotés de ce type de champs récepteurs. Par contre, chez les rats âgés, 75,9 % des champs récepteurs des neurones auditifs du CS sont de type hémichamp; alors que chez les rats adultes, seulement 25 % de champs récepteurs des neurones auditifs du CS sont de type hémichamp. De plus, contrairement à la proportion (19,1%) de neurones auditifs du CS chez les rats adultes, moins de 2% des neurones auditifs du CS des rats âgés ont un champ récepteur de type omnidirectionnel. D'autre part, il est important de souligner que la distribution des types de champs récepteurs auditifs présents dans le CS des rats adultes diffère significativement de celle des rats âgés ($\chi^2 = 28,9$; $df = 2$; $p \leq 0,001$) à cause d'une prévalence plus élevée des champs récepteurs de type hémichamp chez les rats âgés.

3.5 Organisation topographique de la direction au niveau du collicule supérieur

Afin de déterminer s'il existe une représentation topographique de l'espace auditif dans les couches profondes du CS des rats adultes et des rats âgés un minimum de 8 à 12 pénétrations dorso-ventrales sont effectuées chez un même rat à différents plans rostro-caudaux (distances inter-pénétrations: $\sim 200 - 250 \mu\text{m}$). Les coordonnées antérieures/postérieures des différentes pénétrations sont notées et mises en relation avec la direction préférentielle du premier neurone ayant un champ récepteur axial ou hémichamp rencontré lors de ces pénétrations.

La figure 3.15 présente la relation entre la position rostro-caudale (re: bregma) des sites d'enregistrement et la direction préférentielle en azimuth des champs récepteurs auditifs du CS (rats adultes: 42 neurones; rats âgés: 53 neurones). Tel qu'illustré à la figure 23A, chez les rats âgés, la représentation topographique de la direction dans les couches profondes du CS n'est pas corrélée avec les positions rostro-caudales des sites d'enregistrement ($r = 0,22$; $p > 0,05$). Ce qui indique que, chez le rat âgé, l'organisation topographique de la représentation de la direction est abolie. Alors que chez les rats adultes (Figure 23B), celle-ci est organisée topographiquement ($r = 0,51$; $p \leq 0,001$) selon un axe rostro-caudale.

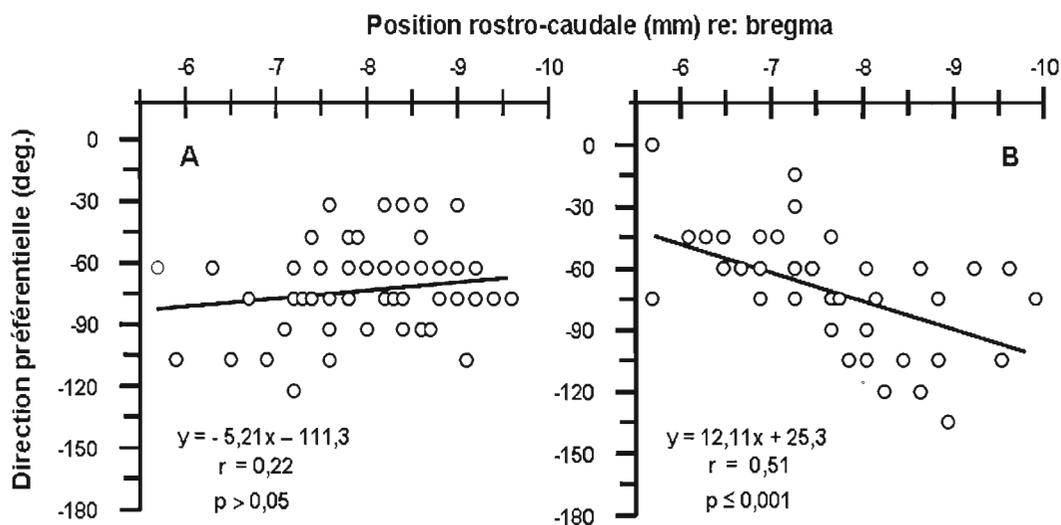


Figure 3.15 : Relation entre la position rostro-caudale (re: bregma) des sites d'enregistrement des neurones et la direction préférentielle en azimut de champs récepteurs auditifs du CS des rats âgés (A) et des rats adultes (B).

3.6 Synthèse des résultats

Les résultats de la présente étude illustre clairement que la majorité des neurones auditifs enregistrés au niveau des couches profondes du CS des rats adultes (78 %) et des rats âgés (90 %) répondent préférentiellement à des stimuli auditifs ayant des fréquences caractéristiques se situant entre 3 et 17 kHz. De plus, la moyenne des fréquences caractéristiques (8 kHz) des rats âgés ne diffère pas de celle des rats adultes. Ceci confirme que, dans la présente étude, les rats âgés utilisés ne semblent pas souffrir de déficits spectraux périphériques et possèdent une sensibilité spectrale comparable à celle des rats adultes. Par contre, l'étendue moyenne de la

bande-passante spectrale (1,3 octaves) des rats âgés est significativement plus large que l'étendue moyenne de la bande-passante spectrale (1,0 octaves) des rats adultes.

La majorité des neurones auditifs du CS des rats adultes et des rats âgés présentent des réponses neuronales de type phasique lors de la stimulation avec un bruit gaussien. Toutefois, les réponses toniques sont plus nombreuses chez le rat âgé (35%) que chez le rat adulte (10%); alors que les réponses de type pause sont plus nombreuses chez le rat adulte (19%) que chez le rat âgé (9%).

D'autre part, les résultats de cette étude montre que plus de la moitié des neurones auditifs du CS des rats adultes (65 %) et des rats âgés (57 %) présentent des courbes d'accord réponse-intensité de type monotone; alors que le tiers (33 %) des neurones auditifs du CS montrent des courbes d'accord saturées; et ce, autant chez les rats adultes que chez les rats âgés. L'analyse de variance (ANOVA) des seuils d'intensité chez les deux groupes de rats révèle que l'augmentation des seuils d'intensité est essentiellement dû à l'âge peu importe le type de son.

Lors d'une stimulation auditive avec un bruit gaussien, la majorité des neurones auditifs du CS des rats adultes (80,8 %) et des rats âgés (98,1 %) montre une sensibilité directionnelle circonscrite à l'hémi-espace controlatéral. Environ les trois-quarts des neurones auditifs du CS chez les rats adultes (79%) et les rats âgés (74%) possèdent une direction préférentielle située entre -45° et -90° . Parmi ceux-ci environ le quart des neurones auditifs du CS, chez les rats adultes (26%) et les rats âgés (23%), ont une sensibilité directionnelle préférentielle à -75° .

De plus, l'ED moyenne ($114,3^{\circ}$) des champs récepteurs des neurones auditifs du CS des rats âgés est plus vaste que l'ED moyenne ($80,8^{\circ}$) des rats adultes. Plus de la moitié (55,8 %) des neurones auditifs des rats adultes possède des champs

récepteurs de type axial, alors que les trois quarts (75,9 %) des neurones auditifs chez les rats âgés ont des champs récepteurs de type hémichamp.

Contrairement aux rats adultes, l'organisation topographique rostro-caudale de l'espace directionnel, au niveau des couches profondes du CS, est abolie chez les rats âgés.

Quoique l'activité spontanée des neurones auditifs enregistrés au niveau des couches profondes du CS soit légèrement plus élevée chez les rats âgés, celle-ci ne diffère pas significativement de celle des rats adultes.

L'ensemble de ces résultats confirme, chez le rat Sprague Dawley, la présence de déficits centraux dû au vieillissement, au niveau de la sensibilité spectrale et directionnelle des neurones auditifs du CS.

CHAPITRE IV

DISCUSSION

Les deux principaux objectifs de cette étude sont 1° d'examiner l'effet du vieillissement sur les propriétés spectrales des neurones auditifs du CS du rat âgé et 2° de vérifier, chez le rat âgé, les propriétés directionnelles des champs récepteurs auditifs des neurones du CS ainsi que l'organisation topographique rostro-caudale de la sensibilité directionnelle au niveau des couches profondes du CS.

Avant de discuter des résultats de la sensibilité spectrale et directionnelle obtenus dans la présente étude, on abordera une propriété physiologique générale des neurones auditifs du CS que nous avons étudié chez le rat âgé et le rat adulte : leur activité spontanée.

4.1 Activité spontanée

Le taux moyen d'activité spontanée des neurones auditifs enregistrés dans les couches profondes du CS des rats âgés (6,2 impulsions/s) n'est pas significativement différent de celui des rats adultes (5,8 impulsions/s). Ces résultats sont en accord avec ceux de Turner et al. (2005) qui rapportent que les neurones de l'aire AI ont une activité spontanée similaire chez le rat adulte (6,72 impulsions/s) et chez le rat âgé

(6,36 impulsions/s); celle-ci ne diffère pas significativement entre les deux groupes d'âge de rats. La présente expérience montre que l'activité spontanée des neurones auditifs du CS est similaire chez les rats adultes et les rats âgés. Ces résultats sont en désaccord avec certaines études (chez le rat (noyau cochléaire dorsal) : Wang et al., 2009); le chat (AI): Seki et Eggermont., 2003; l'humain : Ahmad et Seidman., 2004) pour qui la présence d'acouphènes est due à une hyperexcitation neuronale caractérisée par une activité spontanée très élevée, tant chez l'animal que chez l'humain, à la suite d'une exposition excessive à un bruit intense ou au vieillissement du système auditif.

Par ailleurs, dans la présente étude le taux moyen de l'activité spontanée des neurones auditifs du CS des rats adultes (5,8 impulsions/s) est nettement supérieur à celui des rats adultes (1,7 impulsions/s) rapporté par Vachon-Pressseau et al. (2009). Afin d'assurer un niveau d'anesthésie stable tout au long de leur expérience, Vachon-Pressseau et al. (2009) ont injecté i.p. une solution de kétamine (25 mg/kg) et de xylazine (3 mg/kg). Alors que dans la présente étude, l'anesthésie a été maintenue par inhalation, en circuit ouvert, d'un mélange gazeux de protoxyde d'azote, d'oxygène (N₂O:O₂, 70:30) et d'isoflurane (~ 0,5 %). Les études de Bock et Webster (1974) et d'Astl et al. (1996) ont montré que l'activité spontanée varie substantiellement selon l'anesthésique utilisé. L'utilisation de la kétamine comme anesthésique produit un effet inhibiteur sur le récepteur NMDA, en diminuant l'excitation glutaminergique au niveau du système nerveux auditif (Astl et al., 1996).

Ainsi la sensibilité des neurones auditifs du CS du rat peut être affectée par les différents anesthésiques, ceci pourrait expliquer la différence entre le taux d'activité spontanée des neurones auditifs du CS du rat adulte dans l'étude Vachon-Pressseau et al. (2009) et celui de la présente étude.

Nos résultats laissent aussi supposer que le vieillissement altère peu les interactions entre les inputs excitateurs et inhibiteurs lors de la réponse neuronale,

plus précisément au niveau des récepteurs inhibiteurs, car l'activité spontanée des neurones auditifs du CS du rat âgé ne diffère que très peu de celle des rats adultes. Ceci confirme les résultats de Palombi et al. (1996a), qui observent aussi une absence de différence significative entre l'activité spontanée du rat adulte (3 mois) et celle du rat âgé (24 mois) au niveau du collicule inférieur. Selon Palombi et al. (1996a), une réduction du taux de GABA, lors du vieillissement, amènerait une augmentation de l'activité spontanée. Cependant, étant donné que l'activité spontanée est similaire et ne diffère pas significativement entre les deux groupes d'âge de rats, Palombi et al. (1996a) suggèrent que le vieillissement altère la neurotransmission synaptique des neurones auditifs dès les premiers centres auditifs sous-corticaux.

4.2 Sensibilité et sélectivité spectrale

Les résultats de cette étude démontrent que tous les neurones auditifs du CS des rats adultes et des rats âgés répondent à une fréquence caractéristique et à une intensité liminaire. La majorité des neurones auditifs du CS des rats adultes (78 %) et des rats âgés (90 %) répondent préférentiellement à des stimuli auditifs ayant des fréquences caractéristiques se situant entre 3 et 17 kHz. Seul un très faible pourcentage des neurones auditifs du CS des rats adultes (7 %) et des rats âgés (2 %) répond à des fréquences caractéristiques ≤ 4 kHz. De plus, nos résultats démontrent aussi que de faibles proportions de neurones répondent à des fréquences caractéristiques ≥ 12 kHz chez les rats adultes (15 %) et chez les rats âgés (8 %). Notre étude montre aussi que la distribution des fréquences caractéristiques des rats âgés est similaire à celle observée chez les rats adultes. Ce qui indique que les rats des deux groupes n'ont pas de déficits spectraux périphériques au niveau des cellules ciliées externes, ou à tout le moins, les déficits sont comparables chez les rats adultes et les rats âgés. Ces résultats corroborent l'hypothèse de recherche qui supposait que

chez le rat adulte et le rat âgé, ne souffrant d'aucun déficit périphérique, la majorité des neurones auditifs du CS possèdent au niveau de l'hémi-espace controlatéral un champ récepteur spectral variant entre 2 et 17 kHz. Mentionnons aussi que, nos résultats corroborent ceux de l'étude de Turner et al. (2005) qui montrent, que la gamme des fréquences caractéristiques des neurones auditifs de AI, chez les rats âgés (4-50 kHz), demeurent inchangés par rapport à celle des rats adultes (2-50 kHz).

Par ailleurs, certains auteurs ont montré que les neurones auditifs du cochon-d'Inde adulte (King et Palmer, 1983; Carlile et Pettigrew, 1987) et ceux du chat adulte (Wise et Irvine, 1983; Hirsch et al., 1985) répondent à des stimuli auditifs ayant des fréquences caractéristiques qui varient le long de l'axe rostro-caudale des couches profondes du CS. Cependant, ces auteurs rapportent que les neurones auditifs du cochon-d'Inde adulte et du chat adulte ne présentent pas d'organisation tonotopique précise le long de l'axe rostro-caudale des couches profondes du CS. Ainsi, chez le cochon-d'Inde adulte, Carlile et Pettigrew (1987) montrent que les neurones auditifs du CS situés rostralement répondent préférentiellement à des stimuli auditifs ayant des fréquences caractéristiques se situant entre 10 et 14 kHz. Alors que, les neurones auditifs du CS situés caudalement répondent préférentiellement à des stimuli auditifs ayant des fréquences caractéristiques > 12 kHz. Toutefois, ceux situés au centre du CS, répondent plutôt à des stimuli auditifs ayant des fréquences caractéristiques se situant entre 5 et 25 kHz.

Dans le même ordre d'idée, Wise et Irvine (1983) montrent aussi chez le chat adulte, que les neurones auditifs du CS situés rostralement répondent préférentiellement à des stimuli auditifs ayant des fréquences caractéristiques se situant entre 16 et 21 kHz. De plus, ces auteurs montrent également que la majorité des neurones auditifs du CS situés caudalement répondent préférentiellement à des stimuli auditifs ayant des fréquences caractéristiques plutôt élevées, alors que ceux

situés au centre du CS, répondent à des stimuli auditifs ayant des fréquences caractéristiques se situant entre 10 et 35 kHz. D'autre part, Carlile et Pettigrew (1987) montrent que, chez le cochon-d'Inde adulte les neurones auditifs du CS répondent préférentiellement à des stimuli auditifs ayant des fréquences caractéristiques se situant entre 5 et 25 kHz. Par contre, chez le chat adulte, Wise et Irvine (1983) montrent que les neurones auditifs des couches profondes du CS répondent préférentiellement à des stimuli auditifs ayant des fréquences caractéristiques se situant entre 10 et 35 kHz. Signalons que, les résultats de Carlile et Pettigrew (1987) et ceux de Wise et Irvine (1983) diffèrent de ceux obtenus dans la présente étude qui montrent que la majorité des neurones auditifs des rats adultes et des rats âgés répondent préférentiellement à des stimuli auditifs ayant des fréquences caractéristiques se situant entre 3 et 17 kHz. Cette différence, s'explique par le fait que, chez les différentes espèces animales, la sensibilité spectrale auditive varie considérablement; particulièrement, en ce qui concerne la capacité de discriminer les stimuli auditifs de basses et de hautes fréquences (Heffner et Masterton, 1980; Heffner et Heffner, 2006; Heffner et al., 1994; Heffner et al., 2001).

D'autre part, le fait qu'un faible pourcentage de neurones auditifs chez les rats adultes (7%) et les rat âgés (2 %) répondent à des fréquences caractéristiques ≤ 4 kHz, est probablement dû au fait que, chez le rat Sprague-Dawley, très peu de neurones auditifs sont sensibles à des fréquences < 2 kHz (Wesoleck et al., 2010). Soulignons aussi que nos résultats, ne présentent pas de fréquences caractéristiques plus hautes que 17 kHz; ceci est probablement dû au fait que la zone centrale (60-120 degré) de l'hémi-espace auditif du rat est magnifié. Ainsi, il est probable que les enregistrements unitaires extracellulaires étaient plus souvent effectués au niveau du centre du CS. Il est donc possible que la zone colliculaire dévolue aux hautes fréquences caractéristiques (≥ 17 kHz) ait été peu explorée. D'autre part, ceci peut être également dû au fait que, les neurones auditifs du rat adulte et du rat âgé ne présentent pas d'organisation topographique des fréquences caractéristiques le long

de l'axe rostro-caudal des couches profondes du CS, tel qu'observé chez le cochon-d'Inde (King et Palmer, 1983; Carlile et Pettigrew, 1987) et le chat (Wise et Irvine, 1983; Hirsch et al., 1985).

Hernandez et al. (2005) rapportent que les neurones auditifs du collicule inférieur du rat adulte (Long Evans) sensibles aux fréquences caractéristiques se situant entre 6-12 kHz sont plus nombreux. Dans le même ordre d'idée, nos résultats montrent aussi que la majorité des neurones auditifs du CS des rats adultes (78 %) et des rats âgés (90 %) ont une fréquence caractéristique se situant entre 6-8 kHz. Étant donné que le CS reçoit des inputs auditifs majeurs provenant du collicule inférieur, ceci expliquerait grosso-modo pourquoi nos résultats sont similaires à ceux de Hernandez et al. (2005). De plus, selon Romand et Ehret (1984), cette sensibilité auditive plus élevée pour cette plage de fréquences caractéristiques correspond probablement au contenu spectrale des vocalisations des prédateurs potentiels tels que les chats. D'autre part, les résultats obtenus dans la présente étude montrent également que le rat adulte et le rat âgé, possèdent des neurones auditifs sensibles surtout aux fréquences caractéristiques avoisinant 8 kHz. Ce constat concorde avec l'étude comportementale de Kelly et Masterton (1977), qui montre, en effet, que le rat adulte Sprague-Dawley, possède une sensibilité spectrale préférentielle autour de 8 kHz (Figure 24). Ceci laisse supposer que peu importe leur âge, les neurones auditifs du CS du rat, Sprague-Dawley, répondent sélectivement aux stimuli auditifs qui sont d'une importance biologique propre à cette espèce (Hernandez et al., 2005).

Les résultats de la présente étude montrent une relation hautement significative entre les seuils d'intensités et les fréquences caractéristiques chez les rats adultes ainsi que chez les rats âgés. L'étude comportementale de Kelly et Masterton (1977) montre aussi que chez le rat adulte, Sprague-Dawley (Figure 4.1), les seuils d'intensité aux basses fréquences (< 2.0 kHz) et aux hautes fréquences (≥ 32 à 64 kHz) sont nettement plus élevés que pour les fréquences se situant entre 4 et 32 kHz

avec des seuils d'intensité très faible autour de 8 kHz. Dans le même ordre d'idée, Palombi et Caspary (1996a) montrent la présence chez le rat adulte (3 mois) et le rat âgé (24 mois) au niveau du collicule inférieur, de neurones auditifs qui présentent des seuils d'intensité plus élevés aux basses fréquences et aux hautes fréquences. Ces résultats corroborent ceux de la présente étude qui montrent que chez les rats adultes ainsi que chez les rats âgés les seuils d'intensité aux fréquences caractéristiques sont plus bas que les seuils d'intensité aux fréquences caractéristiques élevées.

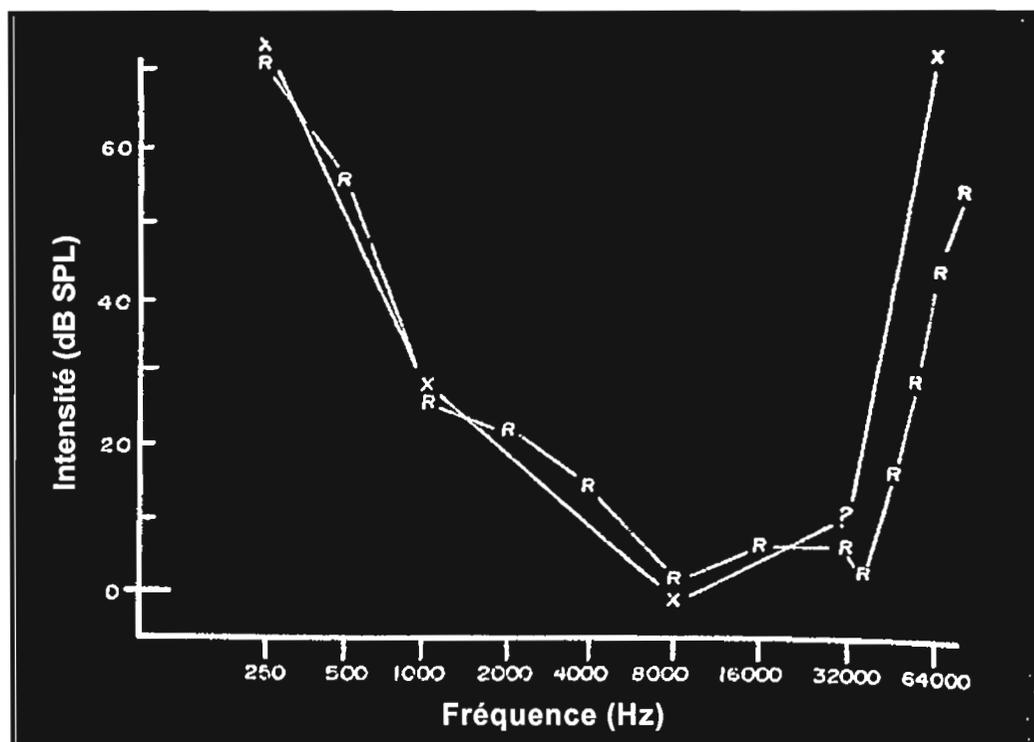


Figure 4.1 : Audiogramme du rat Sprague-Dawley. Modifié de Kelly et Masterton, 1977.

Par ailleurs, chez le rat adulte, au niveau du collicule inférieur, l'étude de Hernandez et al. (2005) rapporte que le seuil d'intensité aux fréquences caractéristiques est plus élevé (- 4 à 78 dB SPL) pour les fréquences < 8 kHz que pour les fréquences > 8 kHz (- 20 à 41 dB SPL). Nos résultats montrent aussi que les seuils d'intensité aux fréquences caractéristiques < 8 kHz sont nettement plus élevés (rats adultes : 36 dB SPL; rats âgés : 56 dB SPL) que ceux des fréquences caractéristiques > 8 kHz (rats adultes : 25 dB SPL; rats âgés : 42 dB SPL) et ce autant chez les rats adultes que chez les rats âgés. Cette sensibilité aux stimuli auditifs de hautes fréquences correspond au contenu spectral des vocalisations ultrasoniques qu'utilisent les rats dans leur environnement naturel pour communiquer et signaler les prédateurs (Allin et Banks, 1972).

D'autre part, les résultats de la présente étude montrent que les seuils d'intensités aux fréquences caractéristiques des neurones du CS du rat Sprague-Dawley sont très variables d'un neurone à l'autre. En effet, les seuils d'intensité aux fréquences caractéristiques des neurones auditifs du rat adulte varient entre 5,9 dB SPL et 54,9 dB SPL, alors que chez le rat âgé, ceux-ci varient entre 27,7 dB SPL et 61 dB SPL. L'étude de King et Palmer (1983) montre que, chez le cochon-d'Inde adulte, la majorité des neurones auditifs du CS ont des seuils d'intensités aux fréquences caractéristiques qui varient entre 10 dB SPL et 50 dB SPL. De même, Palombi et Caspary (1996a) montrent que les seuils de réponses aux fréquences caractéristiques des neurones auditifs du collicule inférieur chez les rats adultes (3 mois) et les rats âgés (24 mois) n'ayant pas de déficits spectraux périphériques prédominants sont très variables d'un neurone à l'autre. Ainsi, les seuils d'intensité aux fréquences caractéristiques des neurones auditifs varient entre -29 dB SPL et 78 dB SPL chez le rat adulte et entre 8 dB SPL et 100 dB SPL chez le rat âgé.

Par ailleurs, chez le rat adulte, notre étude montre aussi que 16 % des neurones auditifs ont un seuil d'intensité à leur fréquence caractéristique relativement bas (≤ 20 dB SPL), alors que chez le rat âgé, aucun des neurones auditifs ne possède un seuil d'intensité aussi bas. Par contre, ce que l'on remarque chez le rat âgé, c'est que le tiers (33 %) des neurones ont un seuil d'intensité ≥ 51 dB SPL; ce qui n'est le cas que de seulement 4% des neurones auditifs du CS du rat adulte. Bien que, la majorité des neurones auditifs du CS des rats adultes (79 %) et des rats âgés (68 %) a un seuil d'intensité à leur fréquence caractéristique compris entre 21 et 50 dB SPL, il n'en demeure pas moins, que la distribution des seuils d'intensité aux fréquences caractéristiques des rats adultes diffère significativement de celle des rats âgés. De même, le seuil moyen d'intensité aux fréquences caractéristiques des neurones auditifs du CS des rats âgés (46 dB SPL) est significativement plus élevé que celui des rats adultes (29 dB SPL). Ces résultats corroborent ceux de l'étude de Palombi et Caspary (1996a) qui montrent aussi, que les seuils moyens d'intensité aux fréquences caractéristiques des neurones auditifs du collicule inférieur sont significativement plus élevés chez les rats âgés (56,1 dB SPL) que chez les rats adultes (25,4 dB SPL), même si les rats âgés ne présentent pas de déficits spectraux périphériques prédominants. Toutefois, chez le chat adulte, l'étude de Hirsch et Yin (1985) montre au niveau du CS, que le seuil moyen des neurones auditifs aux sons purs (53 dB SPL) est plus élevé que celui des rats adultes (29 dB SPL) de la présente étude. Cette différence de sensibilité auditive, chez ces deux différentes espèces animales, diffère considérablement, particulièrement, en ce qui concerne la capacité à discriminer les stimuli auditifs de basses et de hautes fréquences (Heffner et Masterton, 1980; Heffner et Heffner, 2006; Heffner et al., 1994; Heffner et al., 2001).

D'autre part, chez l'humain ayant des troubles centraux, les études comportementales de Willot (1991) et de Lutman et al. (1991) montrent aussi une élévation des seuils de discrimination spectrale. Ces résultats mettent en évidence que

le vieillissement du système auditif central affecte les seuils de discrimination spectrale chez l'ensemble des mammifères âgés. Cette élévation des seuils d'intensité aux sons purs, lié au vieillissement, provoque une perte de la sensibilité spectrale, se traduisant par une augmentation de la difficulté à discriminer surtout les sons complexes tels que les vocalisations chez l'animal (Geissler et Ehret, 2002) et la voix chez l'humain (Gordan-Salant et Fitzgibbons, 1993). Selon Caspary et al. (2008), cette difficulté à discriminer les fréquences au niveau du système auditif central serait causée en partie par une diminution du GABA et de la glycine présente dans les différents relais ascendants du système auditif central. Le neurotransmetteur GABA, semble jouer un rôle prépondérant au niveau des mécanismes neuronaux de la localisation d'une source sonore (Caspary et al., 2008). Selon Park et Pollak (1993a et b), ce neurotransmetteur (GABA) est impliqué 1° dans le codage de l'intensité sonore, 2° dans la latence de la réponse neuronale, 3° dans le raffinement des champs récepteurs spectraux, 4° dans les interactions binaurales (Yang et al., 1994) et 5° au niveau de la durée de la sélectivité sonore (Casseday et al., 1994). La presbiacousie centrale serait donc liée à une diminution de la neurotransmission inhibitrice (GABA et glycine) induisant une surexcitation des récepteurs NMDA (glutamate) causant une "neurotoxication" qui amènerait une apoptose cellulaire provoquant ainsi une altération synaptique (diminution de la myéline), un réarrangement des récepteurs synaptiques (diminution de la fixation du neurotransmetteur) et un déséquilibre entre les interactions synaptiques excitatrices et inhibitrices (Kelly et al., 2006; Buckiova et al., 2007; Nevado et al., 2006).

En ce qui a trait à la sélectivité spectrale, nos résultats montrent que l'étendue des bandes-passantes spectrales des neurones auditifs du CS des rats adultes et des rats âgés se situe entre 0,6-2,4 octaves. Ces résultats montrent que les neurones des couches profondes du CS chez les rats adultes (5,6 %) et les rats âgés (7,7 %) sont sélectifs aux fréquences caractéristiques auditives lorsque la bande-passante spectrale est étroite ($\leq 0,6$ octaves) et faiblement sélectifs (rats adultes : 1,9 %; rats âgés : 17,3

%) lorsque la bande-passante spectrale est large ($>1,6$ octaves). Wise et Irvine (1983) montrent que la majorité des neurones auditifs du CS du chat adulte (62 %) présente une bande-passante spectrale étroite, alors que, 38 % des neurones auditifs du chat adulte possèdent une bande-passante plus vaste. Par contre, nos résultats montrent que, chez le rat adulte, la majorité (82 %) des neurones auditifs du CS a une bande-passante spectrale étroite ($\leq 1,2$ octaves) alors que seulement 1,9 % ont une bande-passante spectrale plus large ($> 1,6$ octaves). Nos résultats montrent également que la distribution de l'étendue des bandes-passantes spectrales des neurones auditifs du CS des rats adultes diffère significativement de celle des rats âgés. De plus, un faible pourcentage (5,6 %) des neurones auditifs des rats adultes ont une bande-passante spectrale très étroite ($\leq 0,6$ octaves); ce qui est également le cas des neurones auditifs (7,7 %) du CS des rats âgés. Quoique, chez les rats âgés, 17,3 % des neurones auditifs du CS ont une bande-passante spectrale large ($> 1,6$ octaves) alors que chez les rats adultes seulement 1,9 % ont une bande-passante spectrale aussi large. L'étendue moyenne des bandes-passantes spectrales des rats âgés (1,3 octaves) est significativement plus large que celle des rats adultes (1,0 octaves). Ces résultats confirment ceux de Turner et al. (2005) qui montrent aussi que, chez le rat âgé (29-30 mois), les champs récepteurs spectraux des neurones AI sont plus vastes que ceux des rats adultes (4-6 mois).

L'étude de Palombi et Caspary (1996a) montre également que les champs récepteurs spectraux des neurones auditifs du collicule inférieur des rats âgés (1,57 octaves) sont plus larges que ceux des rats adultes (1,23 octaves). Selon Syka (2002) et Caspary et al. (1995), ceci semble être dû à une diminution de l'inhibition exercée par le GABA, qui joue un rôle essentiel dans le façonnement du patron des bandes inhibitrices des courbe-d'accord de fréquences, permettant ainsi une syntonisation précise de la localisation d'une source sonore en azimut. À cet égard, Burianova et al. (2009) ont montré que le vieillissement du système auditif central occasionne une

diminution de l'inhibition exercé par le GABA et que cette diminution amène un élargissement de la bande-passante spectrale. Étant donné 1° que la distribution de l'étendue des bandes-passantes spectrales des neurones auditifs du CS des rats âgés diffère significativement de celle des rats adultes, 2° que 17,3 % de neurones auditifs du CS des rats âgés ont une bande passante plus large que 1,6 octaves, ce qui est le cas de seulement 1,9 % des neurones auditifs du CS du rat adulte; cela suggère que le vieillissement *per se* altère la finesse de la syntonisation des propriétés spectrales des neurones auditifs du CS du rat au niveau du système auditif central.

4.3 Sensibilité aux bruits

4.3.1 Types de réponse neuronale au bruit gaussien

Au cours de cette expérience, tous les neurones auditifs enregistrés dans les couches profondes du CS des rats adultes et des rats âgés présentent des réponses stables et robustes lors de la présentation de bouffées de bruits gaussiens en champ libre. Une proportion similaire (rats adultes : 6 %; rats âgés : 8 %) des deux groupes de neurones auditifs du CS répondent à l'apparition et à la cessation (réponse ON/OFF) de la stimulation avec des bruits gaussiens chez les rats adultes et âgés. Ces résultats sont en accord avec ceux de Gaese et Johnen (2000) qui trouvent chez le rat adulte, au niveau du CS, un faible pourcentage de neurones (< 10 %) qui répondent à l'apparition et à la cessation (réponse ON/OFF) de la stimulation auditive. Les résultats de la présente expérience montrent aussi que les neurones auditifs du CS des rats adultes et des rats âgés présentent des réponses de type phasiques, toniques et pauses. Les réponses toniques sont plus nombreuses chez le rat âgé (35 %) que chez le rat adulte (10 %). Par contre, la proportion de réponses de type pause est plus élevée chez le rat adulte (19 %) que chez le rat âgé (9 %). Toutefois, la majorité des

neurones auditifs du CS des rats adultes (71 %) et des âgés (56 %) présentent des réponses de type phasique. Ces résultats concordent avec ceux de l'étude de Wise et Irvine (1983) chez le chat adulte, ainsi qu'avec ceux de Gaese et Johnen (2000) qui montrent au niveau du CS du rat adulte, une majorité de neurones phasiques (61 %) lorsque stimulé avec des bouffées de bruits gaussiens. Hirsch et al. (1985) montrent aussi une majorité (77,5 %) de neurones phasiques dans le CS du chat adulte lorsque stimulé avec des sons purs.

Étant donné que dans le CS, la distribution des trois types de réponses neuronales aux bruits gaussiens diffère significativement entre les rats adultes et les rats âgés, ceci indique que le vieillissement altère le déroulement temporel de la réponse des neurones auditifs du CS du rat. Caspary et al. (2008), Burinova et al. (2009) et Kelly et al. (2006) laissent supposer que la diminution du neurotransmetteur (GABA) en serait responsable. Ainsi, sachant que le vieillissement occasionne une diminution du taux de GABA disponible, il est logique qu'un pourcentage restreint de neurones de type pause soit présent chez le rat âgé, car ce type de réponse est caractérisé par une forte inhibition. Il en est de même de la réponse neuronale de type tonique, celle-ci étant caractérisée par une forte réponse excitatrice présente pendant toute la durée de la stimulation auditive alors que l'inhibition ne se manifeste pas. La diminution du taux de GABA disponible s'opère rapidement. Lors du vieillissement, ceci engendre une inhibition moins efficace. La réponse neuronale pendant la stimulation auditive est donc faiblement inhibée, ce qui produit un plus grand nombre de réponses toniques aux dépens de la diminution du nombre de réponses phasiques. De plus, lors du vieillissement, un grand nombre d'arborisations dendritiques décroît, ce qui a pour conséquence de diminuer les interactions synaptiques entre les neurones auditifs chez l'animal âgé (Kelly et al., 2006). De ce fait, l'input exciteur est plus robuste et plus soutenue lors de la stimulation auditive. Ceci permet d'expliquer partiellement le fait que l'on trouve un plus grand nombre de réponses neuronales de type tonique chez le

rat âgé. Cette augmentation du nombre de neurones toniques, due au vieillissement, se fait au détriment de la perte des neurones de type pause et phasique.

4.3.2 Réponse à l'intensité d'un bruit gaussien

Lors de la stimulation avec un bruit gaussien, la majorité des neurones auditifs enregistrés dans les couches profondes du CS des rats adultes (65 %) et des rats âgés (57 %) présente des courbes d'accord réponse-intensité de type monotone. Cette prédominance des courbes d'accord réponse-intensité de type monotone a été observée dans le CS du cochon-d'Inde adulte (King et Palmer, 1983) et dans le CI du chat adulte (Kuwada et al., 1984; Aitkin, 1991).

Autant chez les rats adultes que chez les rats âgés, le tiers (33 %) des neurones auditifs du CS présente des courbes d'accord de réponse-intensité de type saturées. Signalons aussi que dans la présente étude quelques neurones chez les rats adultes (2 %) et les rats âgés (9 %) présentent des courbes d'accord réponse-intensité de type non-monotone. Bien que la distribution des différents types de courbes d'accord réponse-intensité ne diffère pas entre les rats adultes et les rats âgés, il y a toutefois, chez le rat âgé, une augmentation non significative du pourcentage des courbes d'accord de réponse-intensité de type non-monotone, permettant ainsi de compenser la perte des courbes d'accord de réponse-intensité de type monotone. Ces résultats confirment ceux de Palombi et Caspary (1996a) qui montrent chez le rat âgé (Sprague-Dawley) une légère augmentation non significative du nombre de courbes d'accord de type non-monotone, lors de la stimulation auditive (bruits) des neurones du collicule inférieur.

Les seuils de réponse à l'intensité d'un bruit varient d'un neurone à l'autre. Environ le tiers (30,7 %) des neurones du CS du rat adulte répond à un seuil ≤ 20 dB

SPL alors qu'à peine un sixième (16,7%) des neurones du CS du rat âgé répond à un seuil ≤ 20 dB SPL. Par contre, chez le rat âgé, plus du tiers (35,2 %) des neurones auditifs du CS ont un seuil ≥ 51 dB SPL; alors que, chez le rat adulte, seulement 5,8 % des neurones auditifs du CS ont un seuil aussi élevé. Les résultats de la présente étude concordent avec ceux d'Ingham et al. (1998) qui observent aussi, au niveau des neurones du CS du cochon-d'Inde âgé, une élévation significative des seuils de réponse à l'intensité d'un bruit. Chez la personne âgée, on retrouve également le même scénario que celui observé chez les animaux âgés (Singh et al., 2008). Mentionnons aussi que, nos résultats corroborent les résultats de Palombi et Caspary (1996a), Popelar et al. (2006); Felix et Portfors (2007), Walton et al. (1998), Willott (1991), Leong et al. (2009), Lutman et al. (1991) et Mazelová et al. (2002) menées sur le vieillissement tant chez l'animal âgé que la personne âgée lors de stimulations auditives avec des sons purs.

Par ailleurs, le seuil moyen (32,8 dB SPL) de réponse à l'intensité d'un bruit présenté en champ libre, chez le rat adulte, est plus bas que celui obtenu par Vachon-Pressseau et al. (2009) et Champoux et al. (2008). L'étude de Vachon-Pressseau et al. (2009) montre, que les neurones auditifs du CS du rat adulte, ont un seuil moyen de réponse à l'intensité d'un bruit de 38 dB SPL, alors que, celle de Champoux et al. (2008) montre un seuil moyen de réponse à l'intensité d'un bruit de 55 dB SPL. Ceci s'explique par la différence de critères utilisés pour définir le seuil. Vachon-Pressseau et al. (2009) et Champoux et al. (2008) définissent le seuil comme étant l'intensité auditive minimale, en dB SPL, requise pour que le stimulus auditif déclenche une réponse au-dessus de la réponse spontanée lors de 70 % des présentations ($n = 20$). Or, dans notre étude, le seuil est défini comme étant l'intensité auditive minimale, en dB SPL, requise pour provoquer une réponse neuronale au-dessus du niveau de base lors de 50 % des présentations ($n = 20$). Le critère moins sévère (50 % vs 70 %) utilisé pour définir le seuil, dans la présente étude, explique la présence de seuils moins élevés. Mentionnons aussi que, les seuils de réponse à l'intensité du bruit des

neurones auditifs du CS du rat adulte dans la présente étude diffèrent de ceux obtenus par Gaese et Jochen (2000). Ceux-ci varient majoritairement entre 15 et 25 dB SPL, alors qu'ils varient majoritairement entre 31 et 50 dB SPL dans la présente étude. Ceci peut être dû au différent critère utilisé pour la définition du seuil par ces auteurs, par contre, ils ne mentionnent pas le critère utilisé dans leur étude pour définir le seuil. De plus, cette différence des seuils de réponse à l'intensité du bruit des neurones auditifs du CS peut être aussi due au choix de l'anesthésique. En effet, Gaese et Jochen (2000) ont utilisé seulement de la kétamine et de la xylazine lors de l'anesthésie, alors que nous avons utilisé du sodium pentobarbital (barbiturique) comme anesthésique combiné à de la kétamine et de la xylazine lors de l'induction anesthésique. Selon Middlebrooks et Knudsen (1984), les neurones des couches profondes du CS du chat adulte répondent moins sous l'influence des barbituriques.

En conclusion, étant donné que les distributions des seuils d'intensité au bruit gaussien des neurones du CS du rat adulte et du rat âgé diffèrent significativement et que l'intensité moyenne des seuils au bruit gaussien est significativement plus élevée pour les neurones auditifs du CS des rats âgés (40,5 dB SPL) que pour les neurones auditifs du CS des rats adultes (32,8 dB SPL), il est probable que le vieillissement *per se* est responsable de l'élévation des seuils de réponse à l'intensité. Tel que mentionné précédemment, le même argument vaut chez les rat âgés lors de la stimulation auditive avec des sons purs. À cet égard, nos résultats montrent que l'augmentation des seuils d'intensité est essentiellement dû à l'âge peu importe le type de son (bruits gaussiens et sons purs).

Ce déficit auditif lié au vieillissement est probablement dû, tel que mentionné plus haut, à une baisse du niveau d'inhibition (GABA, glycine) au niveau du système auditif central causant ainsi une élévation des seuils.

4.4 Sensibilité et sélectivité directionnelle

4.4.1 Direction préférentielle

Les résultats de la présente étude confirment ceux obtenus chez le cochon-d'Inde adulte (King et Palmer, 1983), le chat adulte (Aitkin et Martin, 1987), le furet adulte (Schnupp et King, 1997) et le rat adulte (Gaese et Johnen, 2000; Pageau et al., 2008; Vachon-Pressseau et al., 2009) qui montrent que les neurones auditifs du CS ont un champ récepteur directionnel situé dans à l'hémi-espace controlatéral et que seul une faible proportion des neurones auditifs ont un champ récepteur qui chevauche l'hémi-espace auditif ipsilatéral.

La distribution des directions préférentielles des neurones auditifs du CS chez les rats adultes et les rats âgés ne diffèrent pas significativement, et la majorité des neurones auditifs du CS du rat adulte (79 %) et du rat âgé (74 %) sont sensibles aux directions situées entre -60° et -90° . De plus, environ le quart des neurones auditifs du CS, chez les rats adultes (26 %) et les rats âgés (23 %) ont une direction préférentielle situé à -75° . Les résultats de la présente étude montrent une distribution des neurones sensibles à la direction similaire à celle observée par Vachon-Pressseau et al. (2009). Ces auteurs observent aussi que les neurones auditifs du CS du rat adulte sont sensibles surtout aux stimuli auditifs présentés entre -60° et -90° . Nos résultats sont aussi en accord avec ceux de Gaese et Johnen (2000), chez le rat adulte Sprague-Dawley. Cependant, ils diffèrent des résultats obtenus chez les animaux adultes tel que le chat (Kadunce et al., 2001), le furet (King et Hutchings, 1987), le singe (Wallace et al., 1996) et la chouette (Knudsen et Konishi, 1978) qui montrent que la majorité des champs récepteurs auditifs du CS sont sensibles aux stimuli sonores présentés en avant de l'animal.

4.4.2 Sélectivité directionnelle

Notre étude montre que plus de la moitié (54,8 %) des neurones auditifs des rats adultes ont une ED allant de 46° à 90° (moyenne : 80,8°), alors que chez les rats âgés, moins du quart (22,6 %) des neurones auditifs ont une telle ED (moyenne : 114,3°). Par contre, ce que l'on remarque chez les rats âgés, c'est que plus des trois-quarts (77,3 %) des neurones auditifs du CS ont une ED vaste, allant de 91° à 179°, alors que chez les rats adultes, moins du tiers (31 %) des neurones ont une telle ED. Ces résultats corroborent ceux d'Ingham et al. (1998) qui montrent également une ED plus vaste chez les cochons-d'Inde âgés.

4.4.3 Types de champs récepteurs directionnels

Trois différents types de champs récepteurs ont été observés chez les rats adultes et les rats âgés : axial, hémichamp et omnidirectionnel. Ainsi chez les rats adultes, plus de la moitié (55,8 %) des champs récepteurs sont de type axial, alors que, chez les rats âgés, moins du quart (22,2 %) des neurones auditifs du CS sont dotés de ce type de champs récepteurs. Par contre, chez les rats âgés les trois quarts (75,9 %) des neurones auditifs ont des champs récepteurs de type hémichamp; alors que, chez les rat adultes, seulement 25 % des champs récepteurs sont de type hémichamp. Néanmoins, 19,1 % de neurones auditifs du CS des rats adultes sont de types omnidirectionnels, alors que moins de 2 % des neurones des rats âgés ont un champ récepteur de type omnidirectionnel. Ces résultats sont similaires à ceux de l'étude de Vachon-Presseau et al. (2009) qui montrent que, chez le rat adulte, plus des deux tiers (71,6 %) des neurones auditifs du CS ont des champs récepteurs de type axial, alors qu'environ le quart (25,7 %) et une faible proportion (2,7 %) de neurones auditifs du CS possèdent respectivement des champs récepteurs de type hémichamp et omnidirectionnel. Ces trois types de champs récepteurs ont aussi été observés au

niveau du noyau du brachium du collicule inférieur du furet adulte (Schnupp et King, 1997).

La distribution des types de champs récepteurs auditifs présents dans le CS des rats adultes diffère significativement de celle des rats âgés à cause d'une prévalence des champs récepteurs de type hémichamp chez les rats âgés. Ces résultats illustrent clairement que le vieillissement altère les propriétés directionnelles des champs récepteurs auditifs du CS du rat. À cet égard, on peut dire que les neurones auditifs du CS des rats âgés, sont moins sélectifs à la direction, il s'en suit une diminution du nombre de champs récepteurs axiaux et une augmentation du nombre de champ récepteurs de type hémichamp.

Peu d'études se sont intéressées aux propriétés directionnelles des neurones auditifs du CS du rat âgé. Néanmoins, nos résultats confirment ceux d'Ingham et al. (1998) qui montrent chez le cochon-d'Inde âgé une diminution de la sélectivité directionnelle en azimut. Selon Ingham et al. (1998) ainsi que Walton et al. (1998), cette altération est causée en partie par une diminution du taux de neurotransmission du GABA due au vieillissement.

4.4.4 Représentation topographique de la direction.

Les résultats de Vachon-Preseau et al. (2009) ont permis d'établir qu'au niveau du CS, la représentation topographique de la direction est présente dès P27-30. De plus, le raffinement des propriétés directionnelles des champs récepteurs des neurones auditifs du CS se poursuit jusqu'à l'âge adulte (P60-80). Les résultats de la présente étude confirment que chez le rat adulte, l'organisation topographique de la direction dans les couches profondes du CS est significativement corrélée avec la position rostro-caudale des neurones auditifs du CS. Par contre, chez les rats âgés, la

représentation topographique de la direction dans les couches profondes du CS n'est pas corrélée avec la position rostro-caudale des neurones auditifs. Ces résultats corroborent ceux de Ingham et al. (1998) qui montrent que chez les cochons-d'Inde âgés, l'organisation topographique de la représentation directionnelle au niveau du CS est absente; alors que chez les cochons-d'Inde adultes, celle-ci est présente et bien définie le long de l'axe rostro-caudale du CS.

Ces résultats montrent que, peu importe l'espèce, le vieillissement est responsable d'un changement au niveau du système auditif central de la sensibilité et de la sélectivité directionnelle des champs récepteurs des neurones auditifs du CS, ainsi que de l'organisation topographique de la représentation directionnelle au niveau du CS. Cette disparition de la représentation de l'espace directionnel peut expliquer la difficulté de l'organisme âgé à localiser avec précision une source sonore dans l'espace. Ceci est probablement attribuable à la détérioration de l'intégration des interactions binaurales basées sur la DIT et la DII suite au vieillissement du système auditif (Ingham et al., 1998). En fait, selon Wise et Irvine (1985), la DIT et la DII est probablement à l'origine de la représentation de l'espace auditif directionnel présent dans les couches profondes du CS. Toutefois, il faut noter que l'origine de la carte directionnelle auditive, présente dans les couches profondes du CS, est surtout due au fait que les neurones du système auditif du rat sont seulement sensibles à la DII (Wesolek et al., 2010).

Selon Zettel et al. (2007), les mécanismes neuronaux responsables de la localisation sonore basées sur la DII et la DIT présents dès le complexe de l'olive supérieur (DII : neurones du noyau latéral; DIT : neurones du noyau médian (King, 1999)) sont affectés par le vieillissement du système auditif. Ainsi, vu que, les inputs controlatéraux du complexe de l'olive supérieur latérale sensible à la (DII) font synapse avec les neurones du noyau du corps trapézoïde médian et que celui-ci est affecté par une diminution glycinergique suite au vieillissement du système auditif, il

en découle que le signal glutamatergique excitateur est peu ou pas converti en un message glycinergique inhibiteur. De plus, comme les neurones du noyau central du brachium du collicule inférieur reçoivent des afférences bilatérales provenant du noyau olivaire latéral et que celui-ci projette ses afférences vers les neurones auditifs du CS, la carte directionnelle au niveau du CS est modifiée drastiquement et à toute fin utile abolie.

Par ailleurs, les interactions entre les inputs visuels et auditifs sont nécessaires à la formation de la carte directionnelle auditive au niveau du CS (Withington-Wray et al., 1990). L'étude de Leong et al. (2009) montre que le vieillissement affecte aussi le cortex visuel par une diminution de la perte de l'inhibition dû à la neurotransmission du GABA. Les neurones visuels des couches superficielles du CS du rat reçoivent leurs inputs directement des cellules ganglionnaires de la rétine controlatérale ainsi que des projections provenant des cortex visuels ipsilatéraux (aire 17, 18 et 18a). Ces neurones visuels sont organisés rétinotopiquement de façon à maintenir une représentation de l'hémi-espace controlatéral au niveau des couches profondes du CS.

Ingham et al. (1998b) suggèrent que la perte de l'influence inhibitrice au niveau des couches superficielles du CS, risque de modifier drastiquement les propriétés des champs récepteurs des neurones visuels, altérant ainsi leur sélectivité directionnelle ce qui se traduit par un élargissement des bandes-passantes spatiales des champs récepteurs des neurones visuels. Étant donné que, les neurones auditifs des couches profondes du CS reçoivent des inputs visuels provenant des couches superficielles du CS, il est possible que, ce changement neurochimique puisse aussi altérer drastiquement la sensibilité et la sélectivité directionnelle des neurones auditifs au niveau des couches profondes du CS. Les interactions entre les inputs visuels et auditifs étant nécessaires à la formation de la carte directionnelle auditive, celle-ci risque aussi d'être altérée par les modifications neurochimiques. En fait, selon King

(1999), plus les signaux spatiaux fournis par les inputs visuels sont précis, plus les neurones auditifs des couches profondes du CS sont aptes à localiser une source sonore en azimut.

Rappelons que les indices spectraux jouent un rôle important dans le maintien de la carte directionnelle auditive au niveau des couches profondes du CS. Selon King (1999), la relation entre la sensibilité et la sélectivité directionnelle des neurones auditifs du CS en azimut dépend des indices spectraux. Conséquemment, les changements observés dans la présente étude, au niveau de la syntonisation spectrale des neurones auditifs du CS du rat âgé, peuvent possiblement expliquer la perturbation des propriétés directionnelles des neurones auditifs du CS du rat âgé. Les résultats de Carlile et King (1994) chez le furet montrent que les neurones auditifs du CS ayant une syntonisation spectrale adéquate sont typiquement associés, et sans ambiguïté, à la direction d'une seule source sonore en azimut. Cependant, lorsque la syntonisation spectrale est altérée, chez les furets adultes, par une ablation de l'oreille externe, plusieurs neurones auditifs du CS ne peuvent se syntoniser adéquatement à la direction d'une source sonore en azimut. Toutefois, la majorité des neurones auditifs du CS sont néanmoins capables d'utiliser les interactions binaurales (DIT et DII) permettant ainsi de maintenir une représentation de l'espace auditif, quoique spatialement ambiguë (Schnupp et al., 1998). Ceci laisse supposer que les changements des propriétés spectrales identifiés dans la présente étude, suite au vieillissement, peuvent également altérer la représentation de l'espace auditif au niveau du CS du rat âgé.

4.5 Implications fonctionnelles

4.5.1 Localisation sonore

Les résultats de la présente étude montrent, chez le rat adulte, que les neurones auditifs du CS sont sensibles et sélectifs à la direction d'une source sonore en azimut. De plus, l'organisation topographique des neurones auditifs du CS du rat adulte permet la formation d'une représentation directionnelle de l'espace auditif (King et Hutchings, 1987; King et Palmer, 1983, Knudsen, 1982; Middlebrooks et Knudsen, 1984; Stein et Meredith, 1993). Cette représentation de l'espace auditif est alignée avec la représentation rétinotopique de l'hémi-espace visuel ainsi qu'avec la représentation somatotopique de l'hémicorps. Selon Wise et Irvine (1985), le mécanisme neuronal de la localisation sonore fondée sur la DIT et la DII est probablement à l'origine de la carte auditive présente dans les couches profondes du CS des animaux adultes et chez l'humain (Singh et al., 2008). Cependant, chez le rat, Sprague-Dawley, l'origine de la carte spatiale auditive présente dans les couches profondes du CS est essentiellement due au fait que les neurones auditifs du rat sont uniquement sensibles à la DII (Wesolek et al., 2010).

Même si le CS reçoit des inputs descendants provenant du cortex, les réponses des neurones auditifs du CS montrent une latence brève, suggérant ainsi que l'intégration computationnelle nécessaire à la localisation auditive est surtout traitée au niveau des noyaux auditifs sous-corticaux. D'autre part, l'étude de Milner et Taylor (1990) montre également chez le rat, qu'une lésion au niveau du CS, entraîne des déficits profonds et permanents lors de tâches de localisation d'une source sonore auditive. Le CS est donc un noyau sous-cortical essentiel à la localisation d'une source sonore auditive en azimut et en élévation. De plus, contrairement au cortex, c'est la seule structure du système nerveux central à

posséder une représentation topographique directionnelle de l'espace auditif (King et Hutchings, 1987; Palmer et King, 1982). La présence de cette carte auditive, indique que le CS, a accès, à de l'information spatiale auditive. Il est raisonnable de supposer que l'intégration computationnelle des interactions binaurales (DIT et DII) impliquées dans le fondement du mécanisme neuronale de la localisation sonore, soit essentiellement complète dès le mésencéphale (Middlebrooks et al., 2002).

Par ailleurs, lors de la stimulation auditive avec des bruits gaussiens, les résultats de la présente étude montrent, chez les rats adultes, que les champs récepteurs des neurones auditifs impliqués dans la formation de l'organisation topographique de la carte directionnelle de l'espace auditif sont de type axiaux et hémichamps. Les champs récepteurs auditifs de type axiaux sont très sélectifs à la direction d'un stimulus auditif permettant de coder avec précision la direction des stimuli auditifs en azimut; alors que, les champs récepteurs de type hémichamps sont important pour latéraliser une source sonore.

Étant donné que, la majorité des neurones auditifs du rat adulte et du rat âgé ont une sensibilité directionnelle préférentielle située à -75° , ceci laisse supposer que les neurones auditifs du CS du rat, peu importe son âge, contribuent à l'intégration sensori-motrice permettant la genèse des mouvements d'orientation de la tête, des yeux et des oreilles vers une source sonore auditive en azimut. Ceci permet surtout au rat non pas d'analyser les caractéristiques des sources sonores mais plutôt de détecter leur direction. Le CS présente donc une organisation neuronale qui permet l'intégration des informations polysensorielles et la genèse des commandes motrices à la base de la réaction d'orientation de la tête et des oreilles vers une source audiovisuelle présentée en azimut et en élévation (Knudsen et Konishi, 1980; Milner et Taylor, 1990).

Afin de maintenir une carte directionnelle spatialement organisée sans ambiguïté, King (1999) mentionne que la relation entre la sensibilité directionnelle et la sélectivité directionnelle des neurones auditifs du CS en azimut, dépend aussi des indices spectraux. Ce qui permet à l'animal de détecter les moindres petits changements fréquentiels et d'intensité lors d'une stimulation auditive directionnelle. Ceci est probablement une composante importante du traitement analytique des sons complexes tels que les vocalisations chez l'animal et la parole chez l'humain.

4.5.2 Vieillessement du système auditif

Nos résultats ne montrent pas de troubles périphériques prédominant chez les rats âgés, ceux-ci ayant une sensibilité spectrale comparable à celle des rats adultes, car la majorité des neurones auditifs enregistrés au niveau des couches profondes du CS des rats adultes (78 %) et des rats âgés (90%) répondent préférentiellement à des stimuli auditifs ayant des fréquences caractéristiques se situant entre 3 et 17 kHz. Ces résultats illustrent tout de même que les neurones auditifs du CS sont moins sensibles pour détecter un stimulus auditif, car les seuils d'intensité fréquentielle sont significativement plus élevés chez les rats âgés et il en est de même des seuils d'intensité lors de la présentation d'un bruit gaussien. De plus, l'analyse de variance (ANOVA) des seuils d'intensité chez les deux groupes de rats confirme que l'augmentation des seuils d'intensité est essentiellement dû à l'âge peu importe le type de son. Ceci montre clairement que le vieillissement diminue les capacités auditives. Selon Geissler et Ehret (2002), cette élévation des seuils d'intensité, affecte surtout la discrimination des sons complexes tels que les vocalisations chez l'animal et la parole chez l'humain (Gordan-Salant et Fitzgibbons, 1993).

Les résultats de la présente étude montrent aussi que le vieillissement provoque une perte de la sensibilité spectrale qui se manifeste au niveau de la bande passante spectrale dont l'étendue moyenne est plus large chez le rat âgé que le rat adulte. Cet élargissement de la bande passante spectrale met en évidence que les neurones auditifs du CS du rat âgé sont faiblement sélectifs aux fréquences. À cet égard, notre étude montre que les trois quarts (75,9%) des neurones auditifs chez les rats âgés ont des champs récepteurs de type hémichamps et que leurs ED sont significativement plus vastes que celles des rats adultes. Conséquemment, les champs récepteurs des neurones auditifs du CS des rats âgés sont alors moins circonscrits en azimut autour d'une direction préférentielle dans l'hémi-espace controlatéral. Cette altération due au vieillissement laisse supposer que les rats âgés ont de la difficulté à localiser adéquatement une source sonore en azimut. Les résultats de la présente étude confirment donc, bel et bien, que le vieillissement altère les propriétés spectrales et directionnelles des neurones auditifs du CS du rat.

Malgré que les troubles périphériques soient la cause prédominante des déficits auditifs rencontrés tant chez l'animal âgé que chez la personne âgée, cette étude met en évidence que le système auditif central est aussi une composante importante impliquée dans les déficits auditifs reliés au vieillissement. Selon Caspary et al. (2008), les déficits auditifs rencontrés au niveau du système auditif central sont attribuables à une modification de la transmission inhibitrice (GABA et glycine) présent dans les différents relais ascendants du système auditif. Plusieurs études montrent que l'équilibre entre les interactions neuronales excitatrices et inhibitrices sont altérées par le vieillissement (Palombi et Caspary, 1996; Walton et al., 1998; Abbott et al., 1999; Turner et al., 2005; Ingham et al., 1998). La détérioration des propriétés spectrales et directionnelles semblent aussi être due 1° à des altérations des sites de réception neuronal GABA (récepteurs GABA_A et GABA_B) ne permettant pas au GABA de se fixer à ce dernier; 2° à une baisse de l'activité GAD (enzyme qui

convertit le glutamate en GABA); et 3° à une diminution des connections synaptiques (Peters, 2002; Burianova et al., 2009; Caspary et al., 2008).

La personne âgée ne souffrant pas de troubles auditifs périphériques, a également de la difficulté à localiser une source sonore en azimut. En effet, l'étude de Strouse et al. (1998) montre que les seuils à la DIT et les seuils de Gap sont plus élevés chez la personne âgée. De plus, l'étude de Wong et al. (2009) chez la personne âgée, a montré que celle-ci pouvait également avoir des difficultés à localiser une source sonore en azimut et en élévation sans nécessairement avoir des troubles périphériques. En fait, Wong et al. (2009) ont mis en évidence, chez la personne âgée, la présence d'un réseau de connectivité plus diffus au niveau des régions frontales et ventrales du cortex lors de la compréhension langagière dans un milieu bruyant. Ces résultats mettent en évidence que le vieillissement chez l'humain occasionne également des changements spécifiques au niveau du système auditif central.

CONCLUSION

Les résultats de la présente étude montrent que la majorité des neurones auditifs du CS des rats adultes et des rats âgés sont sensibles à des stimuli auditifs ayant des fréquences caractéristiques se situant entre 3 et 17 kHz. Néanmoins, la sensibilité spectrale des neurones auditifs du CS du rat est affectée par le vieillissement, ce qui se traduit par 1° une élévation significative des seuils de réponses aux sons purs et aux sons complexes tel qu'un bruit, et 2° par un élargissement significatif de l'étendue de la bande passante spectrale. Lors d'une stimulation auditive avec un bruit gaussien, la majorité des neurones auditifs du CS des rats adultes et des rats âgés présentent une courbe d'accord monotone et une réponse de type phasiques. Toutefois, les réponses toniques sont plus nombreuses chez le rat âgé que chez le rat adulte; alors que les réponses de type pause sont plus nombreuses chez le rat adulte que chez le rat âgé. D'autre part, la quasi-totalité des neurones auditifs du CS des rats adultes et des rats âgés montrent une sensibilité directionnelle circonscrite à l'hémi-espace controlatéral. Cependant, la sensibilité et la sélectivité directionnelle des neurones auditifs du CS du rat sont altérées par le vieillissement ce qui amène une diminution du nombre de champs récepteurs de type axial et une augmentation du nombre de champs récepteurs de type hémichamp ainsi qu'une augmentation significative de l'ED des champs récepteurs auditifs. De plus, le vieillissement provoque une disparition de la carte topographique de la direction dans le CS.

Ces résultats suggèrent que le système auditif central est significativement affecté par le vieillissement. Par ailleurs, ceci n'exclut pas hors de tout doute l'absence d'atteintes périphériques. Il est donc probable que la presbiacousie d'origine centrale est due à une diminution de l'efficacité de la neurotransmission inhibitrice (GABA, glycine). Ceci pourrait éventuellement ouvrir la voie à la mise en place de traitements pharmacologiques préventifs.

Dans une étude ultérieure, il serait intéressant d'étudier au niveau des neurones auditifs du CS du rat âgé, l'effet du vieillissement sur le décours temporel de la "voix animale". La sensibilité temporelle aux signaux auditifs, joue un rôle prépondérant dans le traitement de sons complexes tel que les vocalisations chez l'animal (Geissler et Ehret, 2002) et la voix chez l'humain (Gordan-Salant et Fitzgibbons, 1993). D'autre part, il serait aussi intéressant de déterminer à quel moment l'organisation topographique de la représentation directionnelle de l'espace auditif au niveau du CS du rat âgé disparaît complètement. S'agit-il d'un phénomène progressif ?

RÉFÉRENCES

- Abbott, S. D., Hughes, L. F., Bauer, C. A., Salvi, R. et Caspary, D.M., 1999. Detection of glutamate decarboxylase isoforms in rat inferior colliculus following acoustic exposure. *Neurosci.* 93, 1375-1381.
- Abel, S. M., Keever, E. M. et Alberti. R. W., 1990. Auditory detection, discrimination and speech processing in ageing, noise-sensitive and hearing-impaired listeners. *Scand. Audio.* 19, 43-54.
- 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.
- Adel, B. A. et Kelly, J. B., 1998. Kainic acid lesions of the superior olivary complex, effects on sound localization by the albino rat. *Behav. Neurosci.* 112, 432-446.
- Ahmad, N. et Seidman, M., 2004. Tinnitus in the older adult: epidemiology, pathophysiology and treatment options. *Drugs Aging.* 21, 297-305.
- 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. 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., 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., Merzenich, M. M., Irvine, D. R., Clarey, J. C. et Nelson, J. E., 1986. Frequency representation in auditory cortex of the common marmoset (*Callithrix jacchus jacchus*). *J. Comp. Neurol.* 252, 175-185.
- Aitkin, L. M., Tran, L. et Syka, J., 1994. The responses of neurons in subdivisions of the inferior colliculus of cat's to tonal, noise and vocal stimuli. *Exp Brain Res.* 98, 53-64.

- Allin, J. T. et Banks, E. M., 1972. Functional aspects of ultrasound production by infant albino rats (*Rattus norvegicus*). *Animal Behav.* 20, 175-185.
- Astl, J., Popelar, J., Kvasnak, E. et Syka, J., 1996. Comparison of response properties of neurons in the inferior colliculus of guinea pigs under different anesthetics. *Audiology.* 35, 335-345.
- Backoff, P. M. et Caspary, D. M., 1994. Age-related changes in auditory brain-stem responses in Fischer 344 rats: effects of rate and intensity. *Hear. Res.* 73, 163-172.
- Banay-Schwartz, M. Lajtha, A. et Palkovits, M., 1989a. Changes with aging in the levels of amino acids in rat CNS Structural elements I. Glutamate and related amino acids. *Neurochem. Res.* 14, 555-562.
- Banay-Schwartz, M. Lajtha, A. et Palkovits, M., 1989b. Changes with aging in the levels of amino acids in rat CNS Structural elements II. Taurine and small neutral amino acids. *Neurochem. Res.* 14, 563-570.
- Banks, M. I. et Smith, P. H., 1992. Intracellular recordings from neurobiotin-labeled cells in brain slices of the rat medial nucleus of the trapezoid body. *J. Neurosci.* 12, 2819-2837.
- Behan, M. et Kime, N. M., 1996. Tectotectal connectivity in the cat superior colliculus: a light microscopic analysis. *Prog. Brain. Res.* 112, 131-142.
- Binns, K. E. et Salt, T. E., 1997. Different roles for GABA_A and GABA_B receptors in visual processing in the rat superior colliculus. *J. Physiol.* 504, 629-639.
- Binns, K. E., 1999. The synaptic pharmacology underlying sensory processing in the superior colliculus. *Prog. Neurobiol.* 59, 129-159.
- 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.
- Blauert, J., 1983. Spatial hearing: the standard reference on the psychophysics for three dimensional hearing. *MIT Press*, Massachusetts.
- Bock, G. R. et Webster, W. R., 1974. Spontaneous activity of single units in the inferior colliculus of anesthetized and unanesthetized cats. *Brain Res.* 76, 150-154.

- Bordi, F. et LeDoux, J. E., 1994. Response properties of single unit areas of rat auditory thalamus that project to the amygdala. I. Acoustic discharge patterns and frequency receptive fields. *Exp. Brain Res.* 98, 261-274.
- Boudreau, J. C. et Tsuchitani, C., 1968. Binaural interaction in the cat superior olive segment. *J. Neurophysiol.* 31, 442-454.
- Brodal, A., 1981. Neurological anatomy in relation to clinical medicine, 3^e Éditions. Oxford University Press, Oxford.
- Brown, C.H., 1984. Directional hearing in aging rats. *Exp. Aging.* 10, 35-38.
- Buckiova, D., Popelar, J. et Syka, J., 2007. Aging cochleas in the F344 rat : Morphological and functional changes. *Exp. Gerontology.* 42, 629-638.
- Burianova, J., Ouda, L., Profant, O. et Syka, J., 2009. Age-related changes in GAD levels in the central auditory system of the rat. *Exp. Gerontology.* 44, 161-169.
- Buser, P. et Imbert, M., 1987. Neurophysiologie fonctionnelle III, édition Hermann Paris, 342p.
- Cadusseau, J. et Roger, M., 1985. Afferent projections to the superior colliculus in the rat, with special attention to the deep layers. *J. Hirnforsch.* 26, 667-681.
- Campbell, R. A. A., Doubell, T. P., Nodal, F. R., Schnupp, J. W. H. et King, A. J., 2006. Interaural timing cues do not contribute to the map of space in the ferret superior colliculus: A virtual acoustic space study. *J. Neurophysiol.* 95, 242-254.
- Carlile, S. et King, A. J., 1994. Monaural and binaural spectrum levels cues in the ferret: acoustics and the neural representation of auditory space. *J. Neurophysiol.* 71, 785-801.
- Carlile, S. et Pettigrew, A. G., 1987. Distribution of frequency sensitivity in the superior colliculus of the guinea pig. *Hear. Res.* 31, 123-136.
- Carretta, D., Herve-Minvielle, A., Bajo, V. M., Villa, A. E. et Rouiller, E. M., 1999. c-Fos expression in the auditory pathways related to the significance of acoustic signals in rats performing a sensory-motor task. *Brain Res.* 841, 170-183.
- Caspary, D. M. et Finlayson, P.G., 1991. Superior olivary complex: functional neuropharmacology of the principal cell types. In *Neurobiology of hearing.* 2, 141-162.

- Caspary, D. M., Ling, L., Turner, J. G. et Hughes, L. F., 2008. Inhibitory neurotransmission, plasticity and aging in the mammalian central auditory system. *The Journal of Experimental Biology*. 211, 1781-1791.
- Caspary, D. M., Milbrandt, J. C. et Helfert, R. H., 1995. Central auditory aging: GABA changes in the inferior colliculus. *Exp. Gerontology*. 30, 349-360.
- Caspary, D. M., Raza, B. A., Lawhorn Armour, B. A., Pippin, J. et Arneric, S. P., 1990. Immunocytochemical and Neurochemical evidence for age-related loss of GABA in the inferior colliculus: Implications for neural Presbycusis. *J. Neurosci*. 10, 2363-2372.
- Casseday, J., Ehrlich, D. et Covey, E., 1994. Neural tuning for sound duration: role of inhibitory mechanisms in the inferior colliculus. *Science*. 264, 847-850.
- Champoux, F., Bacon, B. A., Lepore, F. et Guillemot, J. P., 2008. Effects of early binocular enucleation on auditory and somatosensory coding in the superior colliculus of the rat. *Brain Res*. 1191, 84-95.
- Chen, L., Kelly, J. B. et Wu, S. H., 1999. The commissure of Probst as a source of GABAergic inhibition. *Hear. Res*. 138, 106-114.
- Clopton, B. M., Winfield, J. A. et Flammino, F. J., 1970. Tonotopic organization: review and analysis. *Brain Res*. 76, 1-20.
- Corso, J.F., 1982. Sensory processes and perception in aging. *Lectures on Gerontology*. Academic Press, 441-479.
- Corso, J.F., 1984. Auditory processes and aging: Significant problems for research. *Ear*. 10, 171-173.
- 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.
- Doron, N. N., LeDoux, J. E. et Semple, M. N., 2002. Redefining the tonotopic core of rat AC: physiological evidence for posterior field. *J. Comp. Neurol*. 453, 345-360.
- Doubell, T. P., Skaliora, I., Baron, J. et King, A. J., 2003. Functional connectivity between the superficial and deeper layers of the superior colliculus: an anatomical substrate for sensorimotor integration. *J. Neurosci*. 23, 6596-6607.

- Druga, R. et Syka, J., 1984. Projections from auditory structures to the superior colliculus in the rat. *Neurosci. Lett.* 45, 247-252.
- Dye, R. H. Jr. et Hafter, E. R., 1984. The effects of intensity on detection of interaural differences of time in high-frequency trains of clicks. *J. Acoust. Soc. Am.* 75, 1593-1598.
- Feldman, D. E. et Knudsen, E. I., 1997. An anatomical basis for visual calibration of the auditory space map in the barn owls's midbrain. *J. Neurosci.* 17, 6820-6837.
- Felix, R. A. et Portfors, C. V., 2007. Excitatory, inhibitor and facilitator frequency response areas in the inferior colliculus of hearing impaired mice. *Hear. Res.* 228, 212-229.
- Finlayson, P. G. et Caspary, D. M., 1991. Low-frequency neurons in the lateral superior olive exhibit phase-sensitive binaural inhibition. *J. Neurophysiol.* 65, 598-605.
- Fitzgibbons, P. J. et Wightman, F. L., 1982. Gap detection in normal and hearing-impaired listeners. *J. Acoust. Soc. Am.* 72, 761-765.
- Fitzgibbons, P. J., 1983. Temporal gap detection in noise as a function of frequency, bandwidth and level. *J. Acoust. Soc. Am.* 74, 67-72.
- Friauf, E. et Ostwald, J., 1988. Divergent projections of physiologically characterized rat ventral cochlear nucleus neurons as shown by intra-axonal injection of horseradish peroxidase. *Exp. Brain Res.* 73, 263-284.
- 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.
- Frisina, R. D., Smith, R. L. et Chamberlain, S. C., 1990. Encoding of amplitude modulation in the gerbil cochlear nucleus. I. A hierarchy of enhancement. *Hear. Res.* 44, 99-122.
- Gaese, B. H. et Johnen, A., 2000. Coding for auditory space in the superior colliculus of the rat. *J. Neurosci.* 12, 1739-1752.
- Garcia Del Caño, G., Gerrickagoitia, I., Alonso-Cabria, A. et Martinez-Millán, L., 2006. Organization and origin of the connection from the inferior to the superior colliculi in the rat. *J. comp. Neurol.* 499, 716-731.

- Geissler, D. B. et Ehret, G., 2002. Time-critical integration of formants for perception of communication calls in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 99, 9021-9025.
- Glendenning, K. K., Brunso-Bechtold, J. K., Thompson, G. C. et Masterton, R. B., 1981. Ascending auditory afferents to the nuclei of the lateral lemniscus. *J. Comp. Neurol.* 197, 673-703.
- Godfrey, D. A., Carlson, L. et Ross, C. D., 1987. Quantitative inter-strain comparison of the distribution of choline acetyltransferase activity in the rat cochlear nucleus. *Hear. Res.* 31, 203-210.
- Goldberg, J. M. et Brown, P. B., 1968. Functional organization of the dog superior olivary complex, an anatomical and electrophysiological study. *J. Neurophysiol.* 31, 639-656.
- Gordan-Salant, S. et Fitzgibbons, P.J., 1993. Temporal factors and speech recognition performance in young and elderly listeners. *J. Sp. Hear. Res.* 36, 1276-1285.
- Gratton, M. A. et Vazquez, A. E., 2003. Age-related hearing loss: current research. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 11, 367-371.
- Graybiel, A. M., 1975. Anatomical organization of retinotectal afferents in the cat: an autoradiographic study. *Brain Res.* 96, 1-23.
- Gutierrez, A., Khan, Z. U. et De Blas, A. L., 1994. Immunocytochemical localization of gamma 2 short and gamma 2 long subunits of GABA_A receptor in the rat brain. *J. Neurosci.* 14, 7168-7179.
- Harrison, J. M. et Feldman, M. L., 1970. Anatomical aspects of the cochlear nucleus and superior olivary complex. *Contrib. Sens. Physiol.* 4, 95-142.
- Harrison, J. M. et Irving, R., 1966. The organization of the posterior ventral cochlear nucleus in the rat. *J. Comp. Neurol.* 126, 391-401.
- Harrison, J. M., 1981. Effects of age on acquisition and maintenance of a location discrimination in rats. *Exp. Aging Res.* 7, 467-476.
- Harrison, J. M., 1983. Effects of age on some behavioural characteristics of novel auditory stimuli in the rat. *Exp. Aging Res.* 9, 35-39.
- Heffner, H. E. et Heffner, R. S., 2007a. Evolution of mammalian hearing. 153rd meeting of the Acoustical Society of America, Juin 4-8.

- Heffner, H. E. et Heffner, R. S., 1985. Sound localisation in wild Norway rats (*Rattus norvegicus*). *Hear. Res.* 19, 151-155.
- Heffner, H. E. et Heffner, R. S., 2006. Behavioral audiograms of mammals. Toledo (OH): University of Toledo Department of Psychology ; 2004. Disponible à l'adresse électronique suivante: <http://psychology.utoledo.edu/default.asp?id=50>.
- Heffner, H. E. et Heffner, R. S., 2007b. Hearing ranges of laboratory animals. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science.* 46, 11-13.
- Heffner, H. E. et Masterton, B., 1980. Hearing in glires: domestic rabbit, cotton rat, feral house mouse, and kangaroo rat. *J. Acoust. Soc. Am.* 68, 1584-1599.
- Heffner, H. E., Heffner, R. S., Contos, C. et Ott, T., 1994. Audiogram of the hooded Norway rat. *Hear. Res.* 73, 244-247.
- Heffner, R. S., Koay, G. et Heffner, H. E., 2001. Audiograms of five species of rodents: implications for the evolution of hearing and the encoding of pitch. *Hear. Res.* 157, 138-152.
- Helms, M.C., Ozen, G. et Hall, W.C., 2004. Organization of the intermediate gray layer of the superior colliculus. I. Intrinsic vertical connections. *J. Neurophysiol.* 91, 1706-1715.
- Henkel, C. K. et Gabriele, M. L., 1999. Organization of the disynaptic pathway from the anteroventral cochlear nucleus to the lateral superior olivary nucleus in the ferret. *Anat. Embryol.* 199, 149-160.
- Henkel, C. K. et Spangler, K. M., 1983. Organization of the efferent projections of the medial superior olivary nucleus in the cat as revealed by HRP and autoradiographic tracing methods. *J. Comp. Neurol.* 221, 416-428.
- Henry, K. R., 1983. Auditory psychobiology of mouse. Springfield, IL: Thomas. P. 470-493.
- Herman, G. E., Warren, L. R. et Wagener, J. W., 1977. Auditory lateralization: age differences in sensitivity to dichotic time and amplitude cues. *J. Gerontol.* 32, 187-191.
- Hernandez, O., Espinosa, N., Perez-Gonzalez, D. et Malmierca, M. S., 2005. The inferior colliculus of the rat: a quantitative analysis of monaural frequency response areas. *J. Neurosci.* 132, 203-217.

- Hilde, F-L. et Kirsten, K. O., 1985. Anatomy of the inferior colliculus in rat. *Anat. Embryol.* 171, 1-20.
- 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.
- Horikawa, J., Ito, S., Hosokawa, Y., Homma, T. et Murata, K., 1988. Tonotopic representation in the rat auditory cortex. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B.* 64, 260-263.
- Hosomi, H., Hirai, H., Okada, Y. et Amatsu, M., 1995. Long-term potentiation of neurotransmission in the IC of the rat. *Neurosci. Lett.* 195, 175-178.
- Huang, C. M. et Fex, J., 1986. Tonotopic organization in the inferior colliculus of the rat demonstrated with the 2-deoxyglucose method. *Exp. Brain Res.* 61, 506-512.
- Huerta, M. F. et Harting, J. K., 1984. Connectional organization of the superior colliculus. *Trends in Neurosciences.* 7, 286-289.
- Ingham, N.J., Thornton, S.K. et Withington, D.J., 1993. Auditory responses in the inferior and superior colliculi of aged guinea-pigs. *Eur. J. Neurosci. Suppl.* 6, 207.
- Ingham, N.J., Thornton, S.K. et Withington, D.J., 1998. Age-related changes in auditory spatial properties of the guinea pig superior colliculus. *Brain Res.* 788, 60-68.
- Ingham, N. J., Thornton, S. K., McCrossan, D. et Withington, D. J., 1998b. Neurotransmitter involvement in development and maintenance of the auditory space map in the guinea pig superior colliculus. *J. Neurophysiol.* 80, 2941-2953.
- Irvine, D. R., Rajan, R. et McDermott, H. J., 2000. Injury-induced reorganization in adult auditory cortex and its perceptual consequences. *Hear. Res.* 147, 188-199.
- Isa, T., Endo, T. et Saito, Y., 1998. The visuo-motor pathway in the local circuit of the rat superior colliculus. *J. Neurosci.* 18, 8496-8504.
- Ison, J. R., Bowen, G. P., Barlow, J. A., Taylor, M. et Walton, J. P., 1993. Diminished response to acoustic transients in aged rodents. *J. Acoust. Soc. Am.* 93, 2409.
- Jenkins, W. M. et Masterton, R. B., 1982. Sound localization: effects of unilateral lesions in the central auditory system. *J. Neurophysiol.* 47, 987-1016.

- Jerger, J., 1973. Audiological findings in aging. *Adv. Otorhinolaryngol.* 20, 115-124.
- Joris, P. X., Smith, P. H. et Yin, T. C. T., 1998. Coincidence detection in the auditory system: 50 years after Jeffress. *Neuron.* 21, 1235-1238.
- Kacelnik, O., Nodal, F. R., Parsons, C. H. et King, A. J., 2006. Training-induced plasticity of auditory localization in adult mammals. *Plos. Biology.* 4, 0627-0638.
- Kadunce, D. C., Vaughan, J. W., Wallace, M. T. et Stein, B. E., 2001. The influence of visual and auditory receptive field organisation on multisensory integration in the superior colliculus. *Exp. Brain Res.* 139, 303-310.
- Kanaseki, T. et Sprague, J. M., 1974. Anatomical organization of pretectal nuclei and tectal laminae in the cat. *J. Comp. Neurol.* 158, 319-337.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H. et Jessell, T. M., 2000. Principles of neural science, éditions Mc Graw-Hill, 4^{ème} édition, 1414 p.
- Kandler, K. et Gillespie, D. C., 2005. Developmental refinement of inhibitory sound-localization circuits. *TINS.* 28, 290-296.
- Keithley, E. M. et Feldman, M. L., 1982. Hair cell counts in an age-graded series of rat cochleas. *Hear. Res.* 8, 249-262.
- Kelly, J. B. et Masterton, B., 1977. Auditory sensitivity of the albino rat. *J. Comparative and Physiological Psychology.* 91, 930-936.
- Kelly, J. B. et Sally, S. L., 1988. Organization of AC in the albino rat, binaural response properties. *J. Neurophysiol.* 59, 1756-1769.
- Kelly, J. B., Buckthout, 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, K. M., Nadon, N. L., Morrison, J. H., Thibault, O., Barnes, C. A. et Blalock, E. M., 2006. The neurobiology of aging. *Epilepsy Research.* 68S, S5-S20.

- King, A. J. et Carlile, S., 1993. Changes induced in the representation of auditory space in the superior colliculus by rearing ferrets with eyelid suture. *Exp. Brain Res.* 94, 444-455.
- 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. et Palmer, A. R., 1983. Cells responsive to free-field auditory stimuli in guinea pig superior colliculus: distribution and responses properties. *J. Physiol. London.* 342, 361-381.
- King, A. J., 1999. Sensory experience and the formation of a computational map of auditory space in the brain. *Bio Essays.* 21, 900-911.
- King, A. J., 2004. The superior colliculus. *Curr. Biol.* 14, 335-338.
- King, A. J., Hutchings, M. E., Moore, D. R. et Blackmore, C., 1988. Development plasticity in the visual and auditory representations in the mammalian superior colliculus. *Nature.* 332, 73-76.
- King, A. J., Parsons, C. H. et Moore, D. R., 2000. Plasticity in the neural coding of auditory space in the mammalian brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 97, 11821-11828.
- 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.
- Knudsen, E. I. et Konishi, M., 1978. A neural map of auditory space in the owl. *Science.* 200, 795-797.
- Knudsen, E. I. et Konishi, M., 1980. Monaural occlusion shifts the receptive field location of auditory midbrain units in the owl. *J. Neurophysiol.* 44, 687-695.
- Knudsen, E. I., 1982. Auditory and visual maps of space in the optic tectum of the owl. *J. Neurosci.* 2, 1177-1194.
- 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.
- Kulesza, R. J., Jr. et Berrebi, A. S., 2000. Superior paraolivary nucleus of the rat is a GABAergic nucleus. *J. Assoc. Res. Otolaryngol.* 1, 255-269.
- Kulesza, R. J., Jr., Spirou, G. A. 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.
- 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.
- Lee, P. H., Helms, M. C., Augustine, G. J. et Hall, W. C., 1997. Role of intrinsic synaptic circuitry in collicular sensorimotor integration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 94, 13299-13304.
- Leong, U. C., Barsz, K., Allen, P. D. et Walton, J. P., 2009. Neural correlates of age-related declines in frequency selectivity in the auditory midbrain. *Neurobiology of aging.* 7262, 1-11.
- Linke, R., Braune, G. et Schwegler, H. 2000. Differential projection of the posterior paralaminar thalamic nuclei to the amygdaloid complex in the rat. *Exp. Brain Res.* 134, 520-532.
- Lutman, M. E., Gatehouse, S. et Worthington, A. G., 1991. Frequency resolution as a function of hearing threshold level and age. *J. Acoust. Soc. Am.* 89, 320-328.
- Malmierca, M. S., 2003. The structure and physiology of the rat auditory system: an overview. *Int. Rev. Neurobiol.* 56, 147-211.
- Malmierca, M. S., Leergard, T. B., Bajo, V. M. et Bjaalie, J. G., 1998. Anatomic evidence of a 3-D mosaic pattern of tonotopic organization in the ventral complex of the lateral lemniscus in cat. *J. Neurosci.* 19, 10603-10618.
- Mast, T. E. et Chung, D. Y., 1973. Binaural interactions in the superior colliculus of the chinchilla. *Brain Res.* 62, 227-230.

- Masterton, R.B. et Granger, E.M., 1988. Role of acoustic striae in hearing, contribution of dorsal and intermediate striae to detection of noise and tones. *J. Neurophysiol.* 60, 1841-1860.
- May, B.J., 2000. Role of dorsal cochlear nucleus in the sound localization behaviour of cats. *Hear. Res.* 148, 74-87.
- Mazelová, J., Popelar, J. et Syka, J., 2002. Auditory function in presbycusis: peripheral vs. central changes. *Exp. Gerontology.* 38, 87-94.
- 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.
- Meredith, M. A. et Ramoa, A. S., 1998. Intrinsic circuitry of the superior colliculus: Pharmacophysiological identification of horizontally oriented inhibitory interneurons. *J. Neurophysiol.* 79, 1597-1602.
- Merzenich, M. et Reid, M., 1974. Representation of the cochlea within the inferior colliculus of the cat. *Brain Res.* 77, 397-415.
- 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.
- Middlebrooks, J. C., Xu, L., Furukawa, S. et Macpherson, E. A., 2002. Cortical neurons that localize sounds. *Neuroscientist.* 8, 73-83.
- Mikaelian, D. O., 1979. Development and degeneration of hearing in the C57/b16 mouse: relation of electrophysiologic responses from the round window and cochlear nucleus to cochlear anatomy and behavioural responses. *Laryngoscope.* 89, 1-15.
- Milbrandt, J. C. Albin, R. L. et Caspary, D. M., 1994. Age-related decrease in GABA_B receptor binding in the Fisher 344 rat inferior colliculus. *Neurobiology of Aging.* 15, 699-703.
- Milbrandt, J. C. Albin, R. L. Turgeon, S. M. et Caspary, D. M., 1996. GABA_A receptor binding in the aging rat inferior colliculus. *Neurosci.* 73, 449-458.

- Mills, A. W., 1960. Lateralization of high frequency tones. *J. Acoust. Soc. Am.* 32, 132-134.
- Milner, A. D. et Taylor, M. J., 1990. Auditory orienting and detection in rats following lesions of the superior colliculus. *Behav. Brain Res.* 37, 293-296.
- Mize, R. R., 1992. The organization of GABAergic neurons in the mammalian superior colliculus. *Prog. Brain Res.* 90, 219-248.
- 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, B. C. J., Peters, R. W. et Glasberg, B. R., 1992. Detection of temporal gaps in sinusoids by elderly subjects with and without hearing loss. *J. Acoust. Soc. Am.* 92, 1923-1932.
- 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, J. K., Osen, K. K., Storm-Mathisen, J. et Ottersen, O. P., 1996. Gamma-aminobutyric acid and glycine in the baboon cochlear nuclei, an immunocytochemical colocalization study with reference to interspecies differences in inhibitory systems. *J. Comp. Neurol.* 369, 497-519.
- Moore, J. K., Semple, M. N. et Addison, P.D., 1983. Some acoustical properties of neurones in the ferret inferior colliculus. *Brain Res.* 269, 69-82.
- Moore, M. J. et Caspary, D. M., 1983. Strychnine blocks binaural inhibition in lateral superior olivary neurons. *J. Neurosci.* 3, 237-242.
- Nadol, J.B., 1989. Anatomy and pathology of presbycusis, the aging ear: Current concepts of the etiology, pathophysiology, diagnosis, and rehabilitation of presbycusis. *The Aging Ear*. St. Louis, Washington University School of medicine, 1-7.
- Nevado, J., Sanz, R., Casqueiro, J. C., Ayala, A., Garcia-Berrocal, J. R. et Ramirez-Camacho, R., 2006. Ageing evokes an intrinsic pro-apoptotic signalling pathways in rat cochlea. *Oto-Laryngologic.* 126, 1134-1139.

- Nozawa, I. M. D., Imamura, S-I. M. D., Fujimori, I. M. D., Hashimoto, K. M. D., Kaori, M. D., Shimomura, S-I. M. D., Hisamatsu, K-I. M. D. et Murakami, Y. M.D., 1996. Age-related alterations in the auditory brainstem responses and the compound action potentials in guinea pigs. *American. Laryngological. Rhinological and Otological Society*. 106, 1034-1039.
- Nuding, S. C., Chen, G-D. et Sinex, D.G., 1999. Monaural response properties of single neurons in the chinchilla inferior colliculus. *Hear. Res.* 131, 89-106.
- Okada, Y., 1992. The distribution and function of gamma-aminobutyric acid (GABA) in the superior colliculus. *Prog. Brain Res.* 90, 249-262.
- Olshansky, S.J., Carnes, B.A. et Cassell, C.K., 1993. The aging of the human species. *Scient. Am.* 268, 66-73.
- Özen, G., Augustine, G. J. et Hall, W. C., 2000. Contribution of superficial layer neurons to premotor bursts in the superior colliculus. *J. Neurophysiol.* 84, 460-471.
- Pageau, C., Champoux, F., Martin, A., Bacon, B. A., Lepore, F. et Guillemot, J. P., 2008. Visual deprivation modifies auditory directional tuning in the inferior colliculus. *NeuroReport*. 19, 1797-1801.
- Palmer, A. R. et King, A. J., 1982. The representation of auditory space in the mammalian superior colliculus. *Nature*. 299, 248-249.
- Palombi, P. S. et Caspary, D. M., 1996. Physiology of young adult Fischer 344 rat inferior colliculus: responses to contralateral monaural stimuli. *Hear. Res.* 100, 41-58.
- Palombi, P. S. et Caspary, D. M., 1996a. Physiology of the aged Fisher 344 rat inferior colliculus: responses to contralateral monaural stimuli. *J. Neurophysiol.* 76, 3114-3125.
- Palombi, P. S. et Caspary, D. M., 1996b. Responses of young and aged Fisher 344 rat inferior colliculus neurons to binaural tonal stimuli. *Hear. Res.* 100, 59-67.
- Palombi, P. S. et Caspary, D. M., 1996c. Physiology of the young adult Fisher 344 rat inferior colliculus: responses to contralateral monaural stimuli. *Hear. Res.* 100, 41-58.

- Palombi, P. S. et Caspary, D. M., 1996d. GABA inputs control discharge rate primarily within frequency receptive fields of inferior colliculus neurons. *J. Neurophysiol.* 75, 2211-2219.
- Park, T. J. et Pollak, G. D., 1993a. GABA shapes sensitivity to interaural intensity disparities in the mustache bat's inferior colliculus : implications for encoding sound location. *J. Neurosci.* 13, 2050-2067.
- Park, T. J. et Pollak, G. D., 1993b. GABA shapes a topographic organization of response latency in the mustache bat's inferior colliculus : implications for encoding sound location. *J. Neurosci.* 13, 5172-5187.
- Paxinos, G. E. et Watson, C., 1998. The rat brain in stereotaxic coordinates. San Diego: Academic Press.
- Peters, A., 2002. The effects of normal aging on myelin and nerve fibers: A review. *J. Neurocytology.* 31, 581-593.
- Pickles, J.O., 1988. An introduction to the physiology of hearing. *Academic Press*, London.
- Pinel, J. P. J., 1990. Biopsychology. *Allyn et Bacon*. Ontario.
- 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.
- Popelar, J., Groh, D., Pelanova, J., Canlon, B. et Syka, J., 2006. Age-related changes in cochlear and brainstem auditory functions in Fisher 344 rats. *Neurobiology of Aging.* 27, 490-500.
- Portfors, C.V., 2004. Combination sensitivity and processing of communication calls in the inferior colliculus of the Moustached Bat. *Pteronotus parnelli*. *Anais de l'académie Brésilienne des enfants.* 76, 253-257.
- Puel, J.L., 1995. Chemical synaptic transmission in the cochlea. *Prog. Neurobiol.* 47, 449-476.
- Raza, A., Milbrandt, J. C., Arneric, S. P. et Caspary, D. M., 1994. Age-related changes in brainstem auditory neurotransmitters: measures of GABA and acetylcholine function. *Hear. Res.* 77, 221-230.

- Romand, R., 1983. Development in the frequency selectivity of auditory nerve fibers in the kitten. *Neurosci Lett.* 35, 271-276.
- Romand, R. et Ehret, G., 1984. Development of sound production in normal, isolated, and deafened kittens during the first postnatal months. *Dev. Psychobiol.* 17, 629-649.
- Rose, J., Greenwood, D., Golberg, J. et Hind, J., 1963. Some discharge characteristics of single neurons in the inferior colliculus of the cat, I: tonotopical organisation, relation of spike-counts to tone intensity, and firing patterns of single elements. *J. Neurophysiol.* 294-320.
- Rose, J., Gross, N., Geisler, C. D. et Hind, J., 1966. Some neural mechanisms in the inferior colliculus of the cat which may be relevant to localization of sound source. *J. Neurophysiol.* 288-314.
- Roucoux, A., Crommelinck, M. et Guitton, D., 1981. The role of the superior colliculus in the generation of gaze shift. In *Progress in Oculomotor Research*, Fuchs, A. F. et Becker, W., eds. Elsevier-North Holland Publishing Co., New York. 129-135.
- Rybalko, S. N., Suta, D., Pelanova, J., Syka, J., 2008. Age-related deterioration of hearing in rats. *Fens Abstr.* 4, 188.22.
- Saint-Marie, R. L. et Baker, R. A., 1990. Neurotransmitter specific uptake and retrograde transport of ^3H -glycine from the IC by ipsilateral projections of the superior olivary complex and nuclei of the lateral lemniscus. *Brain Res.* 524, 244-253.
- Saint-Marie, R. L., Ostapoff, D. K., Morest, D. K. et Wenthold, R. J., 1989. Glycine-immunoreactive projection of the cat lateral superior olive, possible role in midbrain ear dominance. *J. Comp. Neurol.* 279, 382-396.
- Sally, S. L. et Kelly, J. B., 1988. Organization of AC in the albino rat, sound frequency. *J. Neurophysiol.* 59, 1627-1638.
- 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 cues disrupt the development of the auditory space map in the superior colliculus of the ferret. *J. Neurophysiol.* 79, 1053-1069.

- Schnupp, J. W. H., King, A. J., Smith, A. L. et Thompson, I. D., 1995. NMDA-Receptor Antagonists Disrupt the Formation of the Auditory Space Map in the Mammalian Superior Colliculus. *J. Neurosci.* 15, 1516-1531.
- Seagraves, M. A. et Goldberg, M. E., 1987. Functional properties of corticotectal neurons in the monkey's frontal eye field. *J. Neurophysiol.* 58, 1387-1419.
- Seki, S. et Eggermont, J.J., 2003. Changes in spontaneous firing rate and neural synchrony in cat primary auditory cortex after localized tone-induced hearing loss. *Hear. Res.* 180, 28-38.
- Semple, M. N. et Aitkin, L. M., 1979. Representation of sound frequency and laterality by units in central nucleus of cat inferior colliculus. *J. Neurophysiol.* 42, 1626-1639.
- Semple, M. N. et Kitzes, L. M., 1985. Single unit responses in the inferior colliculus: different consequences of contralateral and ipsilateral auditory stimulation. *J. Neurophysiol.* 53, 1467-1482.
- Shaddock-Palombi, P., Backoff, P. M. et Caspary, D. M., 2001. Responses of young and aged rat inferior colliculus neurons to sinusoidally amplitude modulated stimuli. *Hear. Res.* 153, 174-180.
- Shi, C. J. et Cassel, M. D., 1997. Cortical, thalamic, and amygdaloid projections of rat temporal cortex. *J. Comp. Neurol.* 382, 153-175.
- Singh, G., Pichora-Fuller, K. et Schneider, B.A., 2008. The effect of age on auditory spatial attention in conditions of real and simulated spatial separation. *J. Acoust. Soc. Am.* 124, 1294-1305.
- Smith, P. H., 1995. Structural and functional differences distinguish principal from nonprincipal cells in the guinea pig MSO slice. *J. Neurophysiol.* 73, 1653-1667.
- 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.
- 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.

- Stein, B. E., Magalhaes-Castro, B. et Kruger, L., 1975. Superior colliculus: visuotopic-somatotopic overlap. *Science*. 189, 224-226.
- Stotler, W. A., 1953. An experimental study of the cells and connections of the superior olivary complex of the cat. *J. Comp. Neurol.* 98, 401-432.
- Strickland, E. A., Viemeister, N. F., Van Tasell, D. J. et Preminger, J. E., 1994. Is useful speech information carried by fibers with high characteristic frequencies. *J. Acoust. Soc. Am.* 95, 497-501.
- Strouse, A., Ashmead, D. H., Ohde, R. N. et Grantham, D. W., 1998. Temporal processing in the aging auditory system. *J. Acoust. Soc. Am.* 104, 2385-2399.
- Syka, J., 2002. Plastic changes in the central auditory system after hearing loss, restoration of function, and during learning. *Physiol. Rev.* 82, 601-636.
- 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 the guinea pig. *Exp. Brain Res.* 133, 254-266.
- Takeda, S., Morioka, I., Miyashita, K., Okumura, A., Yoshida, Y. et Matsumoto, K., 1992. Age variation in the upper limit of hearing. *Eur. J. Appl. Physiol.* 65, 403-408.
- Tardif, E., Delacuisine, B. et Probst, A., 2005. Intrinsic connectivity of human superior colliculus. *Exp. Brain Res.* 166, 316-324.
- Tsuchitani, C. et Johnson, D. H., 1991. Binaural cues and signal processing in the superior olivary complex. In *Neurobiology of Hearing*. Raven Press Ltd, New York. 163-194.
- Turner, J.G., Hughes, L.F. et Caspary, D.M., 2005. Affects of aging on receptive fields in rat primary auditory cortex layer V neurons. *J. Neurophysiol.* 94, 2738-2747.
- Vachon-Presseau, E., Martin, A., Lepore, F. et Guillemot, J-P., 2009. Development of the representation of auditory space in the superior colliculus of the rat. *Eur. J. Neurosci.* 29, 652-660.
- Visher, 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., Wilkinson, L. K. et Stein, B. E., 1996. Representation and integration of multiple sensory inputs in primate superior colliculus. *J. Neurophysiol.* 76, 1246-1266.
- Walton, J.P., Frisina, R.D., Ison, J. E. et O'Neill, W. E., 1997. Neural correlates of behavioral gap detection in the inferior colliculus of the young CBA mouse. *J. Comp. Physiol.* 181, 161-176.
- Walton, J.P., Frisina, R.D. et O'Neill, W.E., 1998. Age-related alteration in processing of temporal sound features in the auditory midbrain of the CBA mouse. *J. Neurosci.* 18, 2764-2776.
- Wan, H., Warburton, E. C., Kusmierk, P., Aggleton, J. P., Kowalska, D. M. et Brown, M. W., 2001. Fos imaging reveals differential neuronal activation of areas of rat temporal cortex by novel and familiar sounds. *Eur. J. Neurosci.* 14, 118-124.
- Wang, H., Brozoski, T. J., Turner, J. G., Ling, L., Parrish, J. L., Hughes, L. F. et Caspary, D. M., 2009. Plasticity at glycinergic synapses in dorsal cochlear nucleus of rats with behavioral evidence of tinnitus. *Neurosci.* 164, 747-759.
- Wang, X., Lu, T., Bendor, D., Bartlett, E. 2008. Neural coding of temporal information in auditory thalamus and cortex. *Neurosci.* 154, 294-303.
- Wesolek, C. M., Koay, G., Heffner, R.S. et Heffner, H.E., 2010. Laboratory rats (*Rattus norvegicus*) do not use binaural phase differences to localize sound. *Hear. Res.* doi: 10.1016/j.heares.2010.02.011.
- Wightman, F. L. et Kistler, D. J., 1992. The dominant role of low-frequency interaural time differences in sound localization. *J. Acoust. Soc. Am.* 91, 1648-1661.
- Willot, J. E., Aitkins, L. M. et McFadden, S. L., 1993. Plasticity of auditory cortex associated with sensorineural hearing loss in adult C57BL/6J mice. *J. Comp. Neurol.* 329, 402-411.
- Willot, J. F., 1986. Effects of aging, hearing loss, and anatomical location on thresholds of inferior colliculus neurons in C57B/6 and CBA mice. *J. Neurophysiol.* 56, 391-408.
- Willot, J. F., 1991. Aging and the auditory system: anatomy, physiology, and psychophysics. San Diego: Singular Publishing Group Inc.

- Willott, J. F., Milbrandt, J.C., Bross, L. S. et Caspary, D. M., 1997. Glycine immunoreactivity and receptor binding in the cochlear nucleus of C57BL/6J and CBA/CaJ mice: Effects of cochlear impairment and aging. *J. Comp. Neurol.* 385, 405-414.
- Willott, J. F., Parham, K. et Hunter, K. P., 1988. Response properties of inferior colliculus neurons in young and very old CBA/J mice. *Hear. Res.* 37, 1-14.
- Winer, J. A. et Lee, C. C., 2007. The distributed auditory cortex. *Hear. Res.* 229, 3-13.
- Winer, J. A., 2006. Decoding the auditory corticofugal systems. *Hear. Res.* 212, 1-8.
- Winer, J. A., Larue, D. T., Diehl, J. J. et Hefti, B. J., 1998. Auditory cortical projections to the cat inferior colliculus. *J. Comp. Neurol.* 400, 147-174.
- Winer, J. A., Sally, L. S., Larue, D. T. et Kelly, J. B., 1999. Origins of medial geniculate body projections to physiologically defined zones of rat primary AC. *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.
- Withington-Wray, D. J., Binns, K. E. et Keating, M. J., 1990. 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.
- Wong, P. C. M., Jin, J. X., Gunasekera, G. M., Abel, R., Lee, E. R. et Dhar, S., 2009. Aging and cortical mechanisms of speech perception in noise. *Neuropsychologia.* 47, 693-703.
- Wurtz, R. H. et Albano, J. E., 1980. Visual-motor function of the orimate superior colliculus. *Ann. Rev. Neurosci.* 3, 189-226.
- Yang, L. et Pollak, G. D., 1994a. GABA and glycine have different effects on monaural response properties in the dorsal nucleus of the lateral lemniscus of the mustache bat. *J. Neurophysiol.* 71, 2014-2024.

- Yang, L. et Pollak, G. D., 1994b. The roles of GABAergic and glycinergic inhibition on binaural processing in the dorsal nucleus of the lateral lemniscus of the mustache bat. *J. Neurophysiol.* 71, 1999-2013.
- Yang, L., Pollak, G. D. et Resler. C., 1994. GABAergic circuits sharpen tuning curves and modify response properties un the mustached bat inferior colliculus. *J. Neurophysiol.* 68, 1760-1774.
- Yin, T. C. T., 1985. Responses of neurons in the cat's superior colliculus to acoustic stimuli. II. A model of interaural intensity sensitivity. *J. Neurophysiol.* 53, 746-758.
- Zettel, M. L., Zhu, X., O'Neill, W. E. et Frisina, R. D., 2007. Age-related declines in kV 3.1b expression in the mouse auditory brainstem correlate with functional deficits in the medial olivocochlear efferent system. *J. Assoc. Res. Otolaryngol.* 8, 280-293.
- Zhang, H. et Kelly, J. B., 2001. AMPA et NMDA receptors regulate responses of neurons in the rat's IC. *J. Neurophysiol.* 86, 871-880.
- Zilles, K., Wree, A. et Dausch, N. D., 1990. Anatomy of the neocortex, neurochemical organization. In "The cerebral Cortex of the Rat". The Mit Press, Cambrige, MA. 114-151.
- Zilles, K., Zilles, B. et Schleider, A., 1980. A quantitive approach to cytoarchitectonics. VI. The areal pattern of the cortex of the albino rat. *Anat. Embryol.* 159, 335-360.