

Comment l'organe sensoriel auditif distord-il les ondes acoustiques, propriété nécessaire à l'intelligibilité de la parole et à l'écoute dans le bruit ?

Christine Petit et Paul Avan

p. 46-48

Notes de la rédaction

Ce travail a été publié dans l'article : VERPY E., WEIL D., LEIBOVICI M., GOODYEAR R.J., HAMARD G., HOUDON C., LEFEVRE G.M., HARDELIN J.-P., Richardson G.P., AVAN P* & PETIT C* (2008) « Stereocilin-deficient mice reveal the origin of cochlear waveform distortions », *Nature*, 456, 255-258.

Texte intégral

Christine Petit

1 Dans la cochlée, organe sensoriel auditif des mammifères, le son est transformé en signaux électriques transmis aux neurones auditifs, puis aux voies centrales et au cortex auditifs. La transformation du son en signaux électriques, ou transduction mécano-électrique, est effectuée par un contingent de cellules sensorielles auditives, les cellules ciliées internes (ou CCI). Avant même cette transduction, le son est cependant prétraité par un autre contingent de cellules sensorielles cochléaires, les cellules ciliées externes (ou CCE). Ces dernières assurent une amplification de la stimulation mécanique sonore. En abaissant considérablement le seuil de sensibilité auditive, cette étape d'amplification rend compte de l'aptitude du système auditif des mammifères à détecter des sons dont l'énergie est à peine dix fois supérieure à celle du bruit thermique. Chaque composante fréquentielle est amplifiée à un emplacement particulier le long de l'axe longitudinal de la cochlée, qui correspond à

la fréquence de résonance de la cochlée à cet endroit. Le codage des sons repose sur cette carte cochléaire dite tonotopique qui associe fréquence et position de résonance. La remarquable discrimination fréquentielle associée à une audition normale, c'est-à-dire la capacité de distinguer deux sons de hauteur légèrement différente (dont l'écart correspond au comma des musiciens) présentés séquentiellement, repose sur la finesse de la carte tonotopique, conditionnée par la performance des CCE.

2 Les sons naturels offrent un défi perceptif supplémentaire : plusieurs composantes fréquentielles sont présentes non plus séquentiellement, mais simultanément. Ainsi, chacune des voyelles d'une langue est constituée d'un ensemble de quelques fréquences harmoniques caractéristiques : le signal acoustique à analyser a donc un spectre fréquentiel complexe. Cette complexité est accrue en présence de sources sonores entrant en compétition, dont les composantes spectrales indésirables représentent un bruit de fond acoustique. Appliquée à l'ensemble de la cochlée, l'amplification serait une nuisance car elle agirait indistinctement sur le signal et le bruit, laissant ce dernier parasiter les messages. Parce que le gain de stimulation produit par les CCE est spécifique d'une bande étroite de fréquences (et aussi non-linéaire, voir plus loin), l'amplification s'accompagne d'un filtrage qui aide au débruitage des messages sonores.

3 D'autres mécanismes contribuent à l'analyse des mélanges de fréquences : on les regroupe sous le terme de non-linéarités cochléaires. Dans un système non-linéaire, la réponse à des signaux superposés n'est pas la simple somme des réponses à chaque signal présenté seul, mais les différentes composantes sont renforcées ou atténuées les unes par rapport aux autres. Une non-linéarité caractéristique de la perception auditive se manifeste par le fait qu'en présence d'un son, un autre son peut dans certaines conditions devenir inaudible : c'est le masquage. Ce phénomène peut être considéré comme gênant si c'est précisément le signal qu'on désire entendre qui se trouve masqué. Cependant le masquage est globalement bénéfique, car en permettant à la fréquence dominante à un emplacement donné de la cochlée de dominer davantage encore les autres composantes fréquentielles du message sonore et notamment celles du bruit de fond, il renforce les contrastes.

4 On a longtemps cru que les non-linéarités auditives étaient le résultat de traitements purement neuraux, la cochlée agissant, elle, linéairement, selon le mode de

fonctionnement jugé optimal de la hifi. Mais on sait maintenant que le traitement cochléaire des sons introduit une distorsion de la forme des ondes acoustiques. Ces distorsions d'ondes sont suffisamment amples pour que les sons supplémentaires qu'elles engendrent, absents du message acoustique initial, soient audibles. Ils sont bien connus des musiciens, sous l'appellation « sons de Tartini », en référence au violoniste, compositeur et théoricien de la musique, Giuseppe Tartini, qui revendiqua leur découverte en 1754. Quand deux instruments émettent des sons de fréquences proches, un auditeur entend des sons supplémentaires, dont les fréquences correspondent à des combinaisons arithmétiques des deux fréquences d'origine et de leurs harmoniques. Non seulement la cochlée produit des distorsions sonores, mais elle les réémet sous la forme d'une catégorie d'« otoémissions » appelées produits de distorsion acoustiques. Ces sons sont très aisément détectés par un petit microphone placé dans le conduit auditif externe. Ils ont un intérêt considérable en clinique, car leur absence est utilisée pour dépister les surdités dès la naissance. L'absence d'otoémissions traduit en effet l'atteinte des CCE. Une atteinte concomitante des CCI est alors escomptée en raison des parentés structurales et fonctionnelles de ces deux types de cellules sensorielles.

Il est actuellement communément admis qu'amplification et filtrage sont deux facettes indissociables de l'action des CCE, et que celle-ci s'accompagne de fortes distorsions d'ondes détectées notamment sous la forme de produits de distorsions dans les otoémissions acoustiques. Le mécanisme qui distord les formes d'ondes présente une non-linéarité suffisamment intense pour contribuer notablement, par les sons qu'il crée, au masquage, propriété essentielle à la perception des sons complexes. Cependant, ce raisonnement holistique, qui place les CCE et leur comportement non linéaire au centre de nombreux phénomènes perceptifs, laisse ouvertes plusieurs questions, en particulier la distinction éventuelle des différentes non-linéarités produites par les CCEs et l'identification de leur(s) mécanisme(s) au sein de ces cellules. Un système peut en effet fonctionner de façon non linéaire de plusieurs manières et pour plusieurs raisons. Certains types de non-linéarités sont couramment exploités en électro-acoustique sans pour autant distordre les formes d'onde, par exemple les compressions qui diminuent le gain d'un amplificateur lorsqu'une augmentation du signal d'entrée est détectée. À l'inverse, d'autres non-

linéarités sont capables d'engendrer des distorsions d'onde même en l'absence de gain.

6Jusqu'ici, l'hypothèse holistique non seulement attribuait aux CCE l'amplification, le filtrage, les distorsions d'onde et le masquage, mais donnait également à ces propriétés une origine unique, les propriétés intrinsèques de leurs canaux de transduction mécano-électrique. Ces canaux ioniques sont situés dans la membrane des stéréocils (dont le nombre est compris entre 20 et 300) qui composent la touffe ciliaire, la structure de réception et de transduction de la stimulation sonore, qui est présente au sommet des CCE et des CCI. Les canaux s'ouvrent et se referment au rythme des vibrations sonores en laissant passer des courants ioniques (constitués d'ions K^+ et Ca^{2+}), dont la variation temporelle suit celle de l'onde de pression acoustique. Le potentiel de membrane des CCE varie ainsi au cours du temps parallèlement aux variations de pression de l'onde acoustique. Or les CCE sont douées d'électromotilité, qui leur permet, par un mécanisme encore controversé, de réagir mécaniquement à la variation cadencée de leur potentiel de membrane. Les CCE produisent ainsi une vibration, qui en s'ajoutant à celle de l'onde acoustique, permet une amplification de la stimulation de leur propre touffe ciliaire lorsque les phases des deux composantes de stimulation coïncident. Le radio-astronome Thomas Gold, en 1948, fut le premier à proposer cette idée d'amplificateur régénérateur, qui fut validée dans les années 1980. Comme sus-mentionné, on peut démontrer que l'effet qui en résulte est une amplification et un filtrage associés des messages sonores. L'électromotilité des CCE, dont la mise en jeu répond à celle des canaux de transduction, fournit donc une explication commune à ces deux fonctions essentielles des CCE.

7Une explication commune des deux autres notions, celle de masquage et celle de distorsion d'ondes, pourrait résider dans l'existence d'une non-linéarité obligatoire imposée par la thermodynamique des canaux de transduction. En effet, un tel canal existe sous au moins deux états, l'un ouvert, l'autre fermé. Il obéit à la loi thermodynamique de Boltzmann qui, en faisant intervenir les énergies différentes associées à l'état ouvert et l'état fermé du canal, décrit la relation entre probabilité d'ouverture de ce canal et déflexion des stéréocils qui portent les canaux. Cette relation n'est pas linéaire, elle est sigmoïdale. En conséquence, lors de la déflexion des stéréocils provoquée par une onde de pression sinusoïdale (dans le cas d'un

son pur), le courant qui traverse les canaux de transduction de la CCE, et qui est proportionnel à la probabilité d'ouverture des canaux, n'est pas sinusoïdal mais distordu. On admettait jusqu'ici que les distorsions des formes d'onde et les sons supplémentaires, sons de Tartini et otoémissions en produits de distorsion acoustiques, étaient produits de la sorte par les CCE. Quant au masquage, il va de pair avec la présence de distorsions des formes d'onde quelle qu'en soit l'origine. En effet, lorsqu'en présence d'un premier son, les vibrations des CCE sont déformées, l'ajout d'un second son pour réaliser un mélange bitonal, conduit à un accroissement de la déformation de la réponse à ce deuxième son, d'autant plus marqué que les réponses cellulaires au premier son étaient fortement distordues : la présence du premier son influence négativement la réponse au deuxième, qui subit ainsi un masquage suppressif (pour des raisons symétriques, le deuxième son influence aussi négativement les réponses au premier son ; le masquage suppressif est réciproque ; le plus intense des deux sons remporte la compétition). Quant aux vibrations produites par les CCE électromotiles, les variations de leur amplitude en fonction de l'intensité de la stimulation sonore, dictées par celles du courant, sont non-linéaires elles aussi, et pouvaient donc, elles aussi, refléter la mécanique du canal de transduction.

8 Cette vision attribuant aux propriétés des canaux de mécano-transduction des CCE un rôle central dans tous les aspects du prétraitement sonore suggérait que la CCE assurait, avec une remarquable économie de moyens, un ensemble de fonctions en raison de leur origine commune. La contrepartie était que la défaillance de cette propriété intrinsèque des canaux devait entraîner la perte de tous les aspects bénéfiques du prétraitement cochléaire du son.

9 L'étude d'une souris mutante dont le gène qui code la stéréociline est inactivé, a permis au laboratoire dirigé par la Professeure Christine Petit (Collège de France, chaire de Génétique et physiologie cellulaire) à l'Institut Pasteur en collaboration avec le Professeur Paul Avan de l'Université de Clermont-Ferrand de démontrer que la vision holistique exposée plus haut n'est pas valide. Lorsque ces souris mutantes sont jeunes, elles ont une sensibilité auditive et donc une amplification normale. Elles filtrent aussi normalement les sons. Les courants de transduction mécano-électrique, qu'à ce stade on ne sait détecter qu'*in vivo* et indirectement, ont une amplitude normale. Ces caractéristiques indiquent la présence de canaux de transduction dont

le fonctionnement et le nombre sont normaux. La cinétique de ces canaux doit donc obéir à une fonction de Boltzmann normale, et la courbe déplacement de la touffe ciliaire/ courant de transduction, être sigmoïdale comme normalement. Malgré cela, les souris dépourvues de stéréociline ne distordent plus la forme des ondes sonores, et ne produisent plus de produits de distorsions acoustiques. Plus important encore au plan fonctionnel, chez ces souris mutées exposées à un mélange de sons, les diverses composantes du mélange sonore coexistent alors que normalement les plus intenses devraient empêcher les plus faibles d'être audibles. Leur masquage suppressif a disparu, de sorte qu'il ne persiste plus que les mécanismes de masquage neural quantitativement moins efficaces : un son doit désormais avoir une intensité 20 dB plus forte que normalement pour en masquer un autre. Ainsi, en présence d'un mélange de sons, la cochlée n'est plus capable d'agir sur les contrastes entre diverses composantes.

10 La stéréociline entre dans la composition de liens fibreux qui unissent l'apex des stéréocils au sein de la touffe ciliaire. Chez les souris mutantes, ces liens sont absents et les sommets des stéréocils de la touffe ciliaire des CCE sont plus distants que chez les souris non mutantes. La touffe ciliaire a perdu en partie sa cohésion normale.

11 Ainsi donc, masquage suppressif et distorsion d'ondes vont bien de pair, mais peuvent disparaître alors même que les canaux de la transduction permettent une amplification et un filtrage normaux. De cette situation expérimentale inédite, on est amené à conclure que les liens fibreux apicaux entre les stéréocils (auxquels pourraient s'ajouter les liens d'ancrage de la touffe ciliaire à la membrane tectoriale, gel acellulaire qui couvre le sommet des touffes ciliaires des CCE), eux aussi composés de stéréociline, ajoutent un élément de distorsion majeur à celui qui est en rapport avec les propriétés des canaux de la transduction, soit intrinsèquement, soit indirectement par une contrainte qu'ils exercent sur le déplacement de la touffe ciliaire ou la réponse de certains de ses constituants aux vibrations sonores.

12 Nous proposons donc que chez les souris mutantes comme chez les normales, la courbe déplacement/courant est bien sigmoïde, en reflet du fonctionnement préservé des canaux de transduction. Chez les souris normales, la présence de liens fibreux apicaux entre stéréocils confère à cette courbe une non-linéarité bien plus considérable, seule capable d'aboutir à des distorsions prononcées des ondes

sonores dès les niveaux étudiés. Nous suggérons que c'est cette dernière non-linéarité que détectent les mesures classiques de distorsion et de masquage. Depuis lors, nos mesures *in vivo* ont montré des courbes déplacement/courant dont la linéarité est bien plus étendue chez les souris mutantes que chez les souris normales, mais avec une technique qui teste des CCE dont la fréquence de résonance est nettement plus élevée que celles des sons utilisés. Il sera intéressant d'étendre la mesure à des CCE en résonance avec les sons testés, et d'établir directement de telles courbes dans un contexte cochléaire préservé et à un stade de maturation complète de l'organe, ce qui nécessite le développement de techniques. La détermination de la position exacte du point d'opération sur ces courbes permettra aussi de tester si les liens fibreux apicaux peuvent ou non réguler cette position, et ainsi contribuer à moduler les intensités des distorsions et du masquage suppressif.

13Quoi qu'il en soit, la dissociation ici observée entre seuil auditif normal et absence de produits de distorsion acoustiques conduit à une réévaluation de la signification du test clinique d'enregistrement des otoémissions acoustiques en produits de distorsion.

14La perception des sons complexes chez les souris mutantes, tout comme leur audition dans le bruit, doivent être gravement perturbées. En extrapolant cette situation à l'homme, on peut anticiper que l'intelligibilité de la parole est beaucoup plus atteinte que ne le prédit la seule élévation du seuil auditif chez les patients dont la surdité est due à l'absence de stéréociline (surdité DFNB16). L'étude du modèle murin de cette surdité a mis l'accent sur la distorsion d'ondes et le masquage, deux facettes d'une performance au cœur de la formation des contrastes sonores, et que l'absence de stéréociline compromet spécifiquement. De tels contrastes constituent une dimension essentielle de la perception sensorielle, notamment visuelle et auditive, puisque dans les environnements naturels, tout signal sensoriel est presque toujours mêlé à des signaux compétiteurs.