



HAL
open science

**Liens entre niveaux perceptifs, performances auditives
et réponses électrophysiologiques de la cochlée et du
tronc cérébral suite à la stimulation électrique délivrée
par les implants cochléaires MED-EL**

Charles-Alexandre Joly

► **To cite this version:**

Charles-Alexandre Joly. Liens entre niveaux perceptifs, performances auditives et réponses électrophysiologiques de la cochlée et du tronc cérébral suite à la stimulation électrique délivrée par les implants cochléaires MED-EL. Neurosciences [q-bio.NC]. Université de Lyon, 2017. Français. NNT : 2017LYSE1279 . tel-01883801

HAL Id: tel-01883801

<https://theses.hal.science/tel-01883801>

Submitted on 28 Sep 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



N°d'ordre NNT : 2017LYSE1279

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON

opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale N° 476
Neurosciences et Cognition (ED NSCo)

Spécialité de doctorat :
Discipline : Neurosciences

Soutenue publiquement le 30/11/2017, par :
Charles-Alexandre JOLY

Liens entre niveaux perceptifs, performances auditives et réponses électrophysiologiques de la cochlée et du tronc cérébral suite à la stimulation électrique délivrée par les implants cochléaires MED-EL

Devant le jury présidé par le Pr. **Anne CHARPIOT** (PU-PH) et composé de :

Professeur Anne CHARPIOT	- PU-PH	- Université de Strasbourg	Rapporteuse
Docteur Fabrice GIRAUDET	- MCU	- Université Clermont Auvergne	Rapporteur
Docteur Anne CACLIN	- CR1	- Université Lyon 1	Examinatrice
Docteur Olivier MACHEREY	- CR1	- Université d'Aix Marseille	Examineur

Professeur Eric TRUY	- PU-PH	- Université Lyon 1	Directeur de thèse
Professeur Hung THAI-VAN	- PU-PH	- Université Lyon 1	Co-directeur de thèse

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

M. le Professeur Frédéric FLEURY

Président du Conseil Académique

M. le Professeur Hamda BEN HADID

Vice-président du Conseil d'Administration

M. le Professeur Didier REVEL

Vice-président du Conseil Formation et Vie Universitaire

M. le Professeur Philippe CHEVALIER

Vice-président de la Commission Recherche

M. Fabrice VALLÉE

Directeur Général des Services

M. Alain HELLEU

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Faculté d'Odontologie

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : Mme la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Directeur : M. F. DE MARCHI

Département Biologie

Directeur : M. le Professeur F. THEVENARD

Département Chimie Biochimie

Directeur : Mme C. FELIX

Département GEP

Directeur : M. Hassan HAMMOURI

Département Informatique

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Département Mathématiques

Directeur : M. le Professeur G. TOMANOV

Département Mécanique

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Département Physique

Directeur : M. le Professeur J-C PLENET

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Directeur : M. Y. VANPOULLE

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Polytech Lyon

Directeur : M. le Professeur E. PERRIN

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Directeur : M. G. PIGNAULT

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Directeur : M. le Professeur C. VITON

Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education

Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. N. LEBOISNE

De l'autre côté de la Forêt, la Princesse...

Colomb de la lune – R. Barjavel

A ton Etoile

N.D.

Remerciements

Je remercie tout d'abord Anne Charpiot et Fabrice Giraudet de juger ce travail en tant que rapporteurs dans les conditions que je leur impose mais aussi Anne Caclin et Olivier Macherey d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse à une heure si matinale.

Je remercie Eric Truy d'avoir été à l'initiative de ce projet et de m'avoir ouvert les portes de la recherche sur l'implant cochléaire. Je le remercie pour son soutien inconditionnel, l'attention et le temps qu'il m'a accordé lorsque j'en avais besoin.

Je remercie Hung Thai-Van de m'avoir accueilli dans son service et permis d'utiliser à ma convenance le matériel disponible. Je le remercie également d'avoir encouragé l'entreprise de diverses thématiques de recherche innovantes.

Je remercie MED-EL France d'avoir financé ce travail et de m'avoir accordé les moyens matériels indispensables à la réalisation des travaux présentés dans cette thèse.

Je remercie notamment Samia Labassi d'avoir appuyé ma candidature, et de la confiance qu'elle m'a ainsi accordé.

Je remercie sincèrement Vincent Péan pour sa rigueur méthodologique, son aide apportée pour les analyses et la rédaction des articles, sans toi les articles n'auraient pas eu la même pertinence.

J'adresse un immense merci à Michel Beliaeff pour sa bienveillance, son écoute et tout le soutien matériel et financier qu'il m'a accordé.

Enfin je remercie toute l'équipe, ceux présents et ceux partis, pour leur soutien, leur accueil et leur gentillesse.

Je remercie tout le personnel d'Edouard Herriot qui a permis la réalisation de ce travail, en particulier les orthophonistes et les régleurs. Merci de m'avoir tant appris sur un sujet qui était alors tout neuf pour moi et d'avoir accepté que je sois « dans vos pattes » lors des séances de réglages.

Je remercie tous les patients qui ont accepté de donner de leur temps pour participer aux protocoles expérimentaux, souvent à des horaires improbables.

Je remercie « Les Filles », Faten et Aurélia que j'aurai juste croisé, Cynthia, Nathalie et Virginie que j'ai pu mieux connaître. Merci pour votre soutien, vos conseils et vos relectures.

Un immense merci à Fabien dont le professionnalisme n'a d'égal que la bonne humeur. Tu m'as tout appris et as apporté ton savoir-faire indispensable à la réalisation du travail ici présenté. Merci pour ton « humeur du vendredi » parfois dès le lundi. Je te souhaite le meilleur parce que tu n'en mérites pas moins.

Je remercie « Lapin », une vraie rencontre que je suis heureux d'avoir fait malgré « ton visage ingrat », ton humour aussi douteux que tes goûts musicaux, et ton étrange mais néanmoins pointue connaissance de certains domaines lexicaux anglophones, enfin... Merci pour ta patience et ton oreille attentive. Je te souhaite une belle réussite pour ta thèse.

Merci à tous ceux qui ont cru en moi, m'ont encouragé et soutenu : Rélie, Léa, mon couz' et sa p'tite famille, Nathan et Biche, Jé, JB, Pwany et tous ceux que j'oublie. Je pourrais faire un chapitre juste pour dire combien vous connaître est une chance et m'a permis de tenir dans les moments difficiles.

Quelque part entre les amis et la famille : Merci à toi Nouche, merci de prendre soin de nous et de prêter une oreille attentive à ta fille quand je lui pèse trop, vivement le ski !

Merci à ma famille proche.

Merci à mes parents tout simplement parce que je leur dois ce que je suis aujourd'hui.

Merci Vovo d'être un vovo si génial, merci pour la confiance que tu m'as toujours témoignée, être à sa hauteur est une immense source de motivation. Merci pour tout le savoir que tu m'as apporté, c'est dans ce terreau fertile que ma curiosité est née.

Merci ma Boulette, je l'écris ici parce que je n'ai jamais été très fort pour te le dire : tu as toujours été là pour moi et tu comptes à mes yeux comme nulle autre.

Merci Ma Nine, tu as apporté à ma vie l'amour, la paix et une force que je n'aurai pu imaginer. Je n'en dirai pas plus, ce que tu représentes pour moi est tellement au-delà des mots.

Merci mon Chouchou, être ton père est certainement ma plus grande fierté. Ta présence, tes câlins et autres bisous ont été d'indispensables flots de réconfort. Merci de ta patience quand à

moi elle manquait. Je te promets d'être plus présent et disponible à l'avenir, on arrive au « plus tard » que je t'ai tant promis. Merci d'être toi.

Merci à tous ceux qui m'ont un jour accompagné ou m'accompagnent encore sur le chemin qui me conduit jusque-là.

Merci à mes chats, à la musique, à la nicotine et à la caféine, indéfectibles compagnons de travail à toute heure du jour ou de la nuit.

Résumé

Les surdités neurosensorielles sont caractérisées par un déficit fonctionnel de la cochlée ou du système nerveux auditif nuisant à la perception auditive. Dans le cas de surdité neurosensorielle sévère à profonde, il est possible de réhabiliter l'audition au moyen d'implants cochléaires (IC). Ces dispositifs transmettent le son encodé sous forme de stimulations électriques aux fibres nerveuses situées à différents niveaux de la cochlée, restituant ainsi une audition tonotopique partielle. Cependant, les bénéfices tirés de l'implantation varient largement entre les sujets et impliquent un suivi régulier et contraignant pour contrôler leur perception par l'IC et optimiser le réglage de celui-ci. Afin d'évaluer ces disparités, de mieux comprendre leurs origines et de proposer de meilleurs réglages des IC, de nombreux travaux ont été menés sur l'utilisation de mesures électrophysiologiques objectives de l'audition des implantés.

Cette thèse porte sur l'étude des liens entre des mesures électrophysiologiques du système auditif de la cochlée au tronc cérébral, les niveaux psychoacoustiques de perception utilisés pour les réglages et les performances auditives d'adultes utilisateurs d'IC MED-EL®.

La majeure partie des travaux s'est intéressée aux ECAP (Electrically-evoked compound action potentials), reflet de l'activité synchrone des neurones auditifs cochléaires en réponse à la stimulation électrique délivrée par l'IC. Les ECAP ont été enregistrés soit lors de l'implantation, soit chez des utilisateurs expérimentés afin d'évaluer leur intérêt en tant que prédicteurs des niveaux de perceptions. Nos travaux montrent que malgré de grandes variations interindividuelles, les ECAP sont liés aux niveaux de perception. Cette relation attendue, car connue chez d'autres fabricants, ne permet cependant pas encore une prédiction suffisamment précise des niveaux de perception implémentés dans les réglages probablement en raison des différences entre les stimulations délivrées par l'IC en fonctionnement classique et celles utilisées pour le recueil d'ECAP.

La télémétrie inverse permettant le recueil d'ECAP autorise aussi la mesure de l'impédance de chaque électrode, c'est à dire son opposition à transmettre le signal électrique qui lui est adressé. Les IC MED-EL® présentent la particularité de présenter les données brutes sous forme de matrice de voltage pouvant servir à estimer la diffusion du courant autour de chaque électrode, au niveau de l'interface bioélectrique. Avec l'hypothèse qu'une diffusion importante impliquerait de plus grandes interactions entre les électrodes et nuirait ainsi à la perception des sons complexes de la parole, une deuxième partie des travaux a cherché à évaluer les relations entre diffusion du courant -mesurée à partir de matrices de voltage- et compréhension de la

parole. Les résultats indiquent que la compréhension de la parole paraît liée à cette mesure de diffusion du courant intracochléaire.

La dernière partie de cette thèse a évalué les relations entre une mesure électrophysiologique de l'intégration auditive binaurale (BIC pour Binaural Interaction Component) et performances binaurales chez des sujets dont l'audition est entièrement médiée par l'IC depuis plus d'un an. Nous avons cherché à savoir si un décalage entre l'appariement fonctionnel (dépendant de la programmation des IC) et l'appariement "physiologique" (selon la mesure BIC) était lié au bénéfice apporté par binauralité pour la compréhension de la parole dans le bruit ou la capacité à localiser une source sonore. Si la difficulté à mesurer la BIC constitue une limite à cette étude, elle suggère cependant que la présence de BIC clairement identifiables s'accompagnerait de meilleurs scores de localisation et d'un meilleur profit de la binauralité lorsqu'il s'agit de comprendre la parole en milieu bruyant.

Mots-clés : implants cochléaires, électrophysiologie, mesures objectives, perception auditive

Abstract

Sensorineural hearing loss (SNHL) is a type of deafness due to the dysfunction of the cochlea or the auditory nervous system. Cochlear Implant (CI) is a surgically implanted device used to provide a sense of sound to people with severe to profound SNHL. CI transmits sound signal coded in electrical stimulation to the cochlear nerve at different cochlear depths, and thus partially restores a tonotopic hearing. However, as CI benefits vary widely among subjects, a regular and binding monitoring is needed in order to control subject perception and to optimize the CI settings. Many previous studies focused on the use of objective electrophysiological measures to quantify and understand the origin of these outcome differences and to propose a better CI fitting.

This thesis investigates the links between electro-physiological responses of the cochlea and the brainstem, the psychoacoustic levels used for CI fitting and the hearing performances of MED-EL® CI adult users.

The main part focused on the electrically evoked compound action potentials (ECAP), which reflect the synchronous activity of cochlear auditory neurons in response to the electrical stimulation delivered by CI. These were recorded either during implantation surgery or in experienced users to evaluate their usefulness as predictors of the hearing levels. Our work shows that despite broad variations between users, ECAPs can be related to perception levels. However, this relationship, known with CI from other manufacturers, does not allow an accurate enough prediction of the perception levels used to program the CI, likely because the stimulations delivered by the CI in conventional operation and those used for ECAP recording are not the same.

Reverse telemetry used to collect ECAP also allows the measurement of the impedance of each electrode, reflecting its ability to transmit the electrical signal that is addressed to it. In MED-EL® CIs raw data are displayed in voltage matrices and can be used to estimate the spread of current around each electrode, at the bioelectric interface level. With the hypothesis that larger current spread would imply greater inter-channel interactions and thus harm the perception of the complex sounds of speech, a second part of the work aimed to evaluate the relations between the current spread, measured from voltage matrices, and speech recognition. The results indicate that speech understanding is related to this measurement of intra-cochlear current diffusion.

The last part of this thesis evaluated the relationship between an electro-physiological measurement of binaural interaction (BIC) and binaural hearing performances in subjects using

two CI for more than a year. We investigated whether a discrepancy between functional matching (dependent on CI programming) and "physiological" matching (as measured by BIC) could explain the benefit of binaurality for speech in noise understanding or source localization capabilities. Although the feasibility of measuring BIC limited this study, results suggest that subjects with identifiable BICs appear to have better localization scores and make a better benefit from the binaurality as they have to understand speech in noisy environment.

Keywords : cochlear implant, electrophysiology, objective measure, auditory perception

Liste des abréviations et définitions

- ABR/EABR : auditory brainstem response, potentiel évoqué des relais auditifs du tronc cérébral, potentiel de champs reflétant l'activité neurale synchrone des différents relais au passage d'un signal acoustique, permettent la mise en évidence de l'interaction binaurale (BIC) entre certains relais, appelés EABR lorsqu'évoquée électriquement par l'implant cochléaire
- AGF : auditory growth function, technique d'acquisition d'ECAP consistant à représenter l'amplitude des ECAP en fonction de l'intensité de la stimulation ; permet de déterminer le seuil d'ECAP c'est-à-dire la stimulation minimale permettant l'émergence d'une réponse ECAP.
- ART : auditory nerve response telemetry, nom de la technique de mesure et de recueil des ECAP pour les implants cochléaires de la marque MED-EL
- BIC : binaural interaction component, mesure électrophysiologique de l'interaction binaurale au niveau du tronc cérébral, se calcul comme étant la différence entre la somme des signaux évoqués par la stimulation de chaque oreille et le signal obtenu lors de leur stimulation simultanée
- CAP/ECAP : compound action potentiel, ici potentiel de champ mesuré au niveau extracochléaire et reflétant l'activité synchrone des neurones cochléaires, appelés ECAP lorsqu'évoqués électriquement par l'implant cochléaire
- CC/CCE/CCI : cellule ciliée/externe/interne
- dB HL : decibel hearing level ; unité de mesure audiométrique de l'intensité sonore d'un son dont le 0 correspond au niveau moyen minimum nécessaire à évoquer ce son chez le sujet jeune normo-entendant
- dB SPL : decibel sound pressure level ; unité de mesure physique de la pression acoustique dont le 0 correspond, en condition standard, à 1pW/m^2 soit $20\mu\text{Pa}$. *NB. Le niveau de pression acoustique nécessaire à évoquer un son pur chez le sujet jeune normo-entendant diffère en fonction de la fréquence : le seuil de perception moyen est de 10 dB SPL à 500 Hz, de 0 dB SPL à 2 000 Hz et de 20 dB SPL à 8 000 Hz. Cette variation explique le recours à l'échelle de dB HL qui se base sur le niveau de perception moyen de chaque fréquence pour mesurer l'audition plutôt que celle des dB SPL qui mesure une grandeur physique.*
- HINT : Hearing In Noise Test, test audiométrique évaluant la perception de phrases en milieu bruité
- IC : implant cochléaire

- IFT : impedance field telemetry, nom de la technique de mesure des impédances pour les implants cochléaires de la marque MED-EL
- ITD/ILD : différence interaurale de temps/d'intensité
- LMM : linear mixed model, modèle statistique de régression linéaire pour lesquels il est possible de déterminer une ou des variable(s) explicative(s) à effet fixe (l'effet est le même pour toutes les mesures) et une ou des variable(s) explicative(s) à effet aléatoire (l'effet peut varier entre les mesures)
 - MCL : maximum comfortable loudness level ; niveau maximal de stimulation ne provoquant pas de sensation d'inconfort ou de douleur
 - PE : porte-électrode, composant de la partie interne de la partie interne de l'implant portant les électrodes de stimulations et introduit dans la cochlée
 - PPS : pulses par secondes, unité de mesure de la cadence de stimulation des implants égale au hertz
 - RSB : ratio signal sur bruit ; lorsqu'un signal sonore d'intérêt est présenté simultanément avec un bruit, le RSB désigne la différence entre le niveau sonore du premier et le niveau sonore du bruit, tous les 2 en dB HL
 - SRT50 : speech reception threshold ; niveau d'intensité permettant 50% de compréhension de la parole ; mesuré en dB HL
 - THR : hearing threshold ; niveau de stimulation minimal évoquant une sensation auditive (seuil de perception)

Liste des figures et tableaux

Figure 1 : Champ auditif de l'homme présentant le niveau de perception (THR, en vert) et de confort (MCL, en rouge) en dB SPL et mPa en fonction des fréquences audibles (comprises entre 20 et 20 kHz).....	3
Figure 2 : Variation de l'intensité sonore (unité relative) en fonction du temps (en s) pour un enregistrement vocal.....	4
Figure 3 : Anatomie de l'oreille.	5
Figure 4 : Coupe longitudinale de la cochlée et détail au niveau d'un tour cochléaire.	6
Figure 5 : (a) Amplitude de déplacement de la membrane basilaire en fonction de la fréquence du son auquel elle est soumise. (b) Schéma présentant les variations de largeur et la répartition des fréquences (tonotopie) le long de la membrane basilaire.	8
Figure 6 : Schéma de l'organe de Corti.	9
Figure 7 : Coupe de l'organe de Corti montrant le décalage entre les points de pivotement des membranes basilaire et tectoriale.	10
Figure 8 : Schéma des stéréocils des cellules ciliées mettant en évidence les canaux ioniques à cation et les liens apicaux responsables de leur ouverture.	11
Figure 9 : Schéma du pattern de décharge mesuré sur un nerf afférent d'une cellule ciliée de la ligne latérale du poisson en fonction des mouvements des stéréocils.	12
Figure 10 : Effet de l'amplification par les cellules ciliées externes sur l'amplitude maximale des mouvements de la membrane basilaire.....	13
Figure 11 : Illustration (a) des différences d'innervation entre les cellules ciliées et (b) des variations du nombre de cellules ciliées et des neurones de type I entre la base (0) et l'apex (1) de la cochlée.....	15
Figure 12 : Schéma explicatif du codage de l'intensité par le complexe CCI - neurones de type I afférents.	16
Figure 13 : Schéma des voies auditives de la cochlée jusqu'au cortex auditif mettant en évidence les relais auditifs et leurs connexions.	17
Figure 14 : Schéma mettant en évidence (a) la différence de délai de perception (ITD pour inter time difference) et (b) d'intensité (ILD pour inter level difference) entre les deux oreilles pour une source sonore située hors de la ligne médiane (en pointillé). 22	22
Figure 15 : Schéma illustrant l'intégration binaurale des ITD par les neurones de l'olive supérieure médiane.	23
Figure 16 : Schéma illustrant (a) l'intégration binaurale des ILD par les neurones de l'olive supérieure latérale et (b) le pattern de décharge des olives supérieures latérales gauche et droite en fonction des ITD.	24
Figure 17 : Photographie en microscopie électronique à balayage de la surface de l'organe de Corti du rat (a) à l'état sain et (b) suite à un traumatisme sonore.	32
Figure 18 : Schéma d'un dispositif d'implant cochléaire.	36

Figure 19 : Illustration des interactions induites par la diffusion du courant depuis les électrodes intracochléaires	39
Figure 20 : Illustration du principe de recueil utilisé pour le calcul de l'impédance d'une électrode.	49
Figure 21 : Exemple de matrice de voltage obtenue lors d'une mesure d'impédance avec MAESTRO 6.....	50
Figure 22 : Schéma du fonctionnement du recueil des ECAP par télémétrie inverse.....	52
Figure 23 : Illustration des techniques de réduction de l'artefact de stimulations lors du recueil d'ECAP par (a) stimulation alternée et (b) forward-masking.....	53
Figure 24 : Tracé d'un ECAP.	54
Figure 25 : Exemple de fonction de croissance de l'amplitude « AGF » recueillie avec un implant cochléaire MED-EL en utilisant le logiciel MAESTRO 6.	55
Figure 26 : (a) Schéma de la voie auditive principale présentant les structures d'où émergent les ABR et (b) exemple de tracé d'ABR obtenu chez le sujet normo-entendant.	63
Figure 27 : Tracés EABR permettant la mise en évidence de la composante d'interaction binaurale (BIC) obtenue chez le sujet normo-entendant.	65
Figure 28 : Exemple des voltages mesurés en fonction de l'écart relatif à l'électrode stimulante.	71
Figure 29 : Représentation des étapes du traitement des données des matrices de voltage pour le sujet S-35.	73
Figure 30 : Nuage de points des SRT50 (en dB, en bleu) et de l'intelligibilité (en %, en rouge) en fonction du coefficient exponentiel de diffusion calculé depuis les matrices de voltages pour 33 sujets (a) et pour les 21 sujets avec 12/12 électrodes actives (b).	75
Figure 31 : Exemple d'AGF (a) exploitable et (b) non exploitables.....	84
Figure 32 : (a) Histogrammes des pourcentages d'AGF exploitables pour chaque site pour les deux populations étudiées. (b) Pourcentage du nombre d'AGF exploitables par sujet au sein de chacune des populations.....	88
Tableau 1 : Résultats des modèles mixtes linéaires de prédiction des MCL programmés lors des 4 premiers réglages à partir d'AGF acquises lors de la chirurgie, des impédances, du site de stimulation et des données démographiques.	90
Figure 33 : Histogrammes des erreurs relatives des modèles prédictifs des MCL programmés à l'activation (J0) et 8 jours après celle-ci (J8).	91
Tableau 2 : Résultats des modèles mixtes linéaires de prédiction du MCL programmé (P-MCL), du MCL mesuré (M-MCL) et du THR mesuré (M-THR) à partir des AGF acquise le jour du réglage, des impédances, du site de stimulation et des données démographiques.....	93
Figure 34 : Histogrammes des erreurs relatives des modèles prédictifs du MCL programmé (P-MCL, en rouge), du MCL mesuré (M-MCL, en bleu) et du THR mesuré (M-THR, en vert).	94
Tableau 3 : Résumé des facteurs d'intérêt pour la prédiction du MCL programmé (J0, J8, M1, M3 ; P-MCL), du MCL mesuré (M-MCL) et du THR mesuré (M-THR) à partir des AGF, des impédances, du site de stimulation données démographiques.	98
Figure 35 : Illustration des conséquences des asymétries d'insertion chez les sujets implantés bilatéralement.....	104

Figure 36 : Variations (a) de la sensibilité aux ITD et ILD et (b) de l'amplitude de la réponse BIC en fonction de l'écart d'appariement entre les électrodes stimulées.....	105
Figure 37 : Schéma de la disposition du sujet et des haut-parleurs lors du test de localisation.	108
Figure 38 : Schéma des 2 conditions d'écoute testées pour la mesure de l'effet squelch de l'IC gauche.	110
Figure 39 : Exemple d'EABR obtenues chez le sujet S-6 pour le triplet 3-5.....	111
Figure 40 : Exemple de tracés recueillis pour le patient S-6.....	112
Tableau 4 : Récapitulatif des EABR exploitables.	113
Figure 41 : Courbes des réponses BIC pondérées de chaque patient en fonction de la distance relative au triplet de l'IC 2 apparié en fréquence.	114
Tableau 5 : Résultats du test de localisation.....	115
Tableau 6 : Résultats du test HINT et mesures de l'effet squelch.	116

Table des matières

Remerciements.....	i
Résumé	v
Abstract.....	vii
Liste des abréviations et définitions.....	ix
Liste des figures et tableaux	xi
Table des matières.....	xv
Chapitre 1 : Les voies auditives de la cochlée au thalamus	1
I - La cochlée : transducteur mécano-électrique.....	1
1) Rappel : notions d'acoustique, perception et conduction du son au sein de l'oreille externe et moyenne.....	1
a. Notions d'acoustique et de psychoacoustique.....	1
b. Perception et conduction du son jusqu'à l'oreille interne	4
2) La cochlée, organe neurosensoriel de l'audition de l'oreille interne.....	5
a. La membrane basilaire.....	7
b. Transduction mécano-acoustique : fonctionnement de l'organe de Corti et rôle des cellules ciliées.....	8
II - Les voies auditives au sein du tronc cérébral.....	17
1) Les relais auditifs du tronc cérébral	18
2) Intégration binaurale dans les relais du tronc cérébral	20
a. Les indices binauraux : Interaural Time Difference et Interaural Level Difference....	21
b. Processus impliquant les mécanismes d'intégration binaurale	24
Chapitre 2 : Les surdités sévères et profondes et leur réhabilitation par l'implant cochléaire	27
I - Les surdités : prévalence, diagnostique, caractérisation, causes et réhabilitation	27
1) Classification des surdités et examens diagnostiques	28
a. Les différents types de surdité	28
b. Les degrés de surdité	29
2) Les surdités de perception, particularités et origines	31
II - Réhabilitation par l'implant cochléaire	33
1) Indications pour l'implantation cochléaire	33
2) Principe général de fonctionnement de l'implant cochléaire.....	35
3) Les stimulations délivrées par l'implant cochléaire et leurs effets excitateurs	37
a. Les caractéristiques des stimulations délivrées par l'implant cochléaire et leurs effets sur la perception auditive	37
b. Processus de l'excitation neurale suite aux stimulations électriques délivrées par l'implant cochléaire.....	38
c. Quelques limites à l'audition médiée par l'implant cochléaire.....	40
d. Facteurs de variation de la perception auditive médiée par l'implant	41

4) Parcours de soins de l'implanté cochléaire.....	44
Chapitre 3 : Mesures électrophysiologiques de la cochlée et du tronc cérébral chez les patients implantés cochléaires	47
I - Les mesures électrophysiologiques intracochléaires.....	48
1) L'impédance et les matrices de voltage.....	48
a. Principe d'acquisition :	49
b. Matrice de voltage utilisée pour le calcul des impédances de chaque électrode : ...	50
c. Utilisation clinique :	50
2) Les ECAP : potentiels d'action composites évoqués électriquement	51
a. Principe d'acquisition :	51
b. Profil et caractéristiques des ECAP :	54
c. Séquences d'acquisition des ECAP et leur relation avec le tissu neural cochléaire :.	54
d. Facteurs de variation des ECAP	56
e. Utilisation clinique	59
II - Les EABR : réponse électrophysiologique des noyaux du tronc cérébral	61
a. Principe d'acquisition :	63
b. Profil et caractéristiques des EABR :	64
c. Acquisition de la composante d'interaction binaurale BIC :	64
d. Utilisation clinique:.....	65
Chapitre 4 : Hypothèses et travaux expérimentaux.....	67
I - Relation entre diffusion intracochléaire du courant et performances auditives	69
1) Contexte	69
2) Matériel et méthode	72
a. Sujets	72
b. Procédures.....	72
c. Analyses statistiques.....	74
3) Résultats	74
a. Faisabilité.....	74
b. Corrélations entre voltage pondéré maximal et mesures d'intelligibilité	74
c. Corrélations entre coefficients de diffusion et mesures d'intelligibilité	75
4) Discussion	75
II - Relation entre ECAP et niveaux perceptifs	79
1) Contexte	79
2) Méthodologie	83
a. AGF.....	83
b. Sujets et données collectées	85
c. Analyses statistiques.....	85
3) Résultats	87
a. Faisabilité.....	87
b. Modèles.....	88
4) Discussion	94
a. Faisabilité.....	94
b. Relations entre seuils d'ECAP et niveaux perceptifs.....	95

c. Effet du site de stimulation.....	96
d. Effet des données électrophysiologiques et démographiques.....	97
e. Applicabilité des modèles :.....	99
f. Effet des différences de stimulations sur la précision des modèles.....	100
5) Conclusion.....	101
III - Relations entre mesures électrophysiologiques de l'interaction binaurale et performances auditives binaurales.....	103
1) Contexte.....	103
2) Matériel et méthode.....	106
a. Sujets.....	106
b. EABR.....	106
c. Mesures des performances binaurales.....	108
d. Analyses des données.....	110
3) Résultats.....	112
a. Faisabilité.....	112
b. Mesure de BIC.....	113
c. Score localisation.....	113
d. Effet squelch.....	115
4) Discussion.....	116
Chapitre 5 : Conclusion et perspectives.....	119
Bibliographie.....	127
Annexe 1: Tableaux des caractéristiques démographiques et des implants utilisés par les sujets des différents protocoles.....	139
Annexe 2: Article publié dans Otology & Neurotology.....	145
Annexe 3: Article en cours de soumission.....	159
Annexe 4: Etude BIC - Latences des EABR obtenues en condition monaurale et binaurale pour chaque triplet.....	181

Chapitre 1 : Les voies auditives de la cochlée au thalamus

Afin d'appréhender les particularités de l'audition médiée par l'implant cochléaire, il est nécessaire de rappeler quelques notions d'acoustique ainsi que les bases de la physiologie auditive, particulièrement au niveau cochléaire.

I - La cochlée : transducteur mécano-électrique

1) Rappel : notions d'acoustique, perception et conduction du son au sein de l'oreille externe et moyenne

a. Notions d'acoustique et de psychoacoustique

Le son est la sensation auditive engendrée par des ondes de pressions acoustiques générées par une source mécanique et se propageant au sein d'un support ou milieu solide, liquide ou gazeux. Les ondes de pressions sonores se déplacent en faisant vibrer les molécules du milieu autour de leur position d'équilibre. Celles-ci transmettent cette vibration de proche en proche aux molécules voisines en s'entrechoquant avec elles sans transfert de matière.

Comme toute onde, les ondes sonores peuvent être caractérisées par : leur phase, leur amplitude, leur fréquence et leur forme. La forme d'une onde sonore mono fréquentielle, donnée par l'amplitude en fonction du temps, est une sinusoïde dont l'amplitude et la fréquence sont les principales responsables des perceptions d'intensité et de hauteur sonore par l'auditeur.

Outre les propriétés physiques des sons, étudiées en acoustique, la psychoacoustique s'intéresse à la perception de ceux-ci par l'auditeur. A la différence de l'acoustique, qui est l'étude objective des aspects physiques du son, la psychoacoustique est sujet-dépendant et rend compte de la perception propre à chaque individu. En psychoacoustique, les sensations subjectives de hauteur tonale et d'intensité sonore sont appelées respectivement tonie et sonie. Bien que sujet-dépendantes, des standards et valeurs de références de tonie et de sonie ont été

déterminés en moyennant les valeurs mesurées chez un grand nombre d'auditeurs normo-entendant.

Il est ainsi généralement considéré que le spectre audible, c'est-à-dire l'ensemble des fréquences audibles par l'homme, s'étend de 20 Hz à 16 kHz chez l'adulte et jusqu'à 20 kHz chez l'enfant. La tonie augmente en même temps que la fréquence sonore (en Hz), linéairement pour les sons dont les fréquences sont inférieures à 500 Hz, puis de façon logarithmique pour les sons de fréquences supérieures à 500 Hz.

La sonie peut être caractérisée par plusieurs niveaux de pression acoustique mesurés en décibels hearing level (dB HL) : le seuil de perception (hearing threshold, abrégé par THR) qui est le niveau minimal d'intensité permettant la perception d'un son en l'absence d'autres sources sonores, et le niveau maximal de confort (maximum comfortable loudness level, abrégé MCL) qui est l'intensité la plus forte ne provoquant pas de sensations d'inconfort pour l'auditeur. La différence entre MCL et THR est appelée dynamique d'audition.

Si l'intensité et la fréquence sonore sont principalement et respectivement responsables de la sonie et de la tonie, ces deux caractéristiques acoustiques interagissent et influencent leur perception par l'auditeur. Par exemple, la perception de sonie dépend de la fréquence sonore : les THR et MCL varient en fonction des fréquences et leurs valeurs sont plus faibles pour les fréquences moyennes et élevées que pour les basses fréquences. On définit ainsi le champ auditif comme étant l'ensemble des dynamiques d'audition mesurées pour l'ensemble des fréquences audibles (Figure 1). A l'inverse, la tonie dépend aussi en partie de l'intensité du son : les fréquences supérieures à 5 kHz et celles inférieures à 500 Hz paraissent respectivement plus aiguës et plus graves lorsque leur intensité augmente et ce d'autant plus que les fréquences sont proches des limites du spectre audible. A l'inverse, pour les fréquences moyennes comprises entre 500 et 3 000 Hz, l'intensité n'influence que peu la tonie.

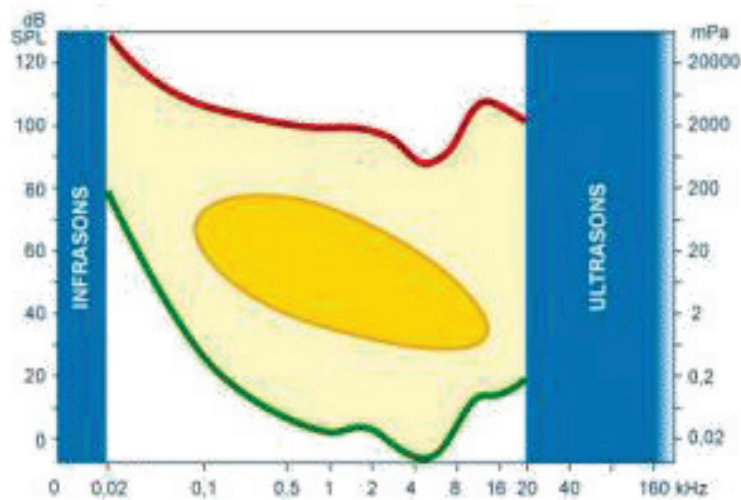


Figure 1 : Champ auditif de l'homme présentant le niveau de perception (THR, en vert) et de confort (MCL, en rouge) en dB SPL et mPa en fonction des fréquences audibles (comprises entre 20 et 20 kHz). Le seuil de perception et le niveau de confort minimum se situent aux alentours de 4 kHz. Plus les fréquences sont proches des limites du champ auditif, plus les THR et dans une moindre mesure les MCL, augmentent avec pour conséquence une plus faible dynamique d'audition. (d'après R. Pujol).

Dans la nature, les sons -notamment ceux du langage- sont majoritairement multi fréquentiels et composés d'une combinaison d'ondes sonores de phases, d'amplitudes et de fréquences variées. L'enregistrement et la représentation de l'intensité en fonction du temps du signal de la parole mettent en évidence différentes composantes : les modulations d'amplitude comprises entre 2 et 50 Hz correspondent à l'enveloppe temporelle, celles entre 50 et 500 Hz à la périodicité, et celles supérieures à 500 Hz aux structures fines (Figure 2). L'enveloppe correspond au rythme syllabique (3-4 Hz) et est essentielle à la compréhension de la parole dans le silence. Les structures fines contribuent notamment à l'amélioration de la perception de la parole dans le bruit et à la distinction de certains éléments sonores du langage (phonèmes) dont l'énergie est concentrée autour des 3 kHz (Purves, 2013). La périodicité correspond à la hauteur fondamentale de la voix, elle est responsable de la distinction entre les voix graves et aiguës.

Ces sons complexes ne sont pas traités par le système auditif en tant qu'entité indivisible : les ondes sonores complexes sont décomposées en leurs composantes sinusoïdales mono fréquentielles au niveau de l'oreille interne. Cependant, malgré cette décomposition du son en ses composantes, celles-ci ne sont pas indépendantes et interagissent entre elles : la perception d'une fréquence sera altérée par les fréquences voisines et ce d'autant plus que leurs intensités sont grandes et que les fréquences sont proches.

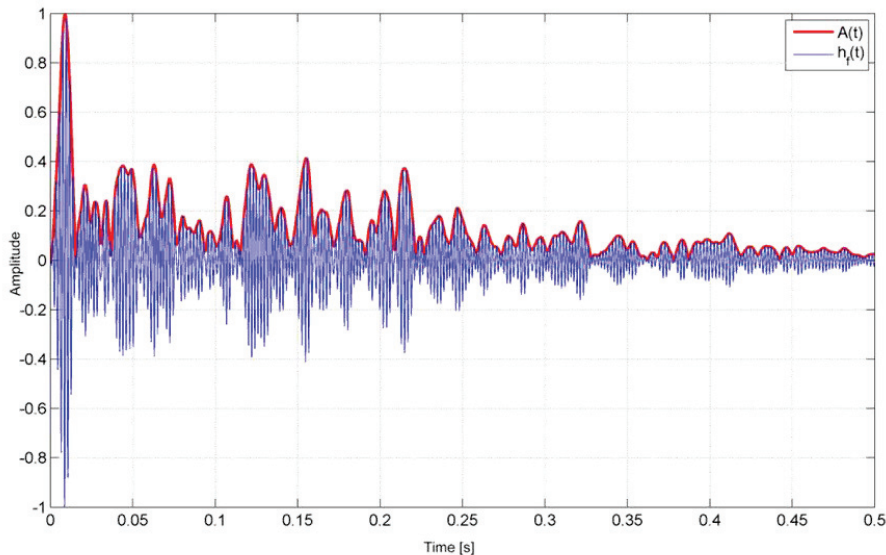


Figure 2 : Variation de l'intensité sonore (unité relative) en fonction du temps (en s) pour un enregistrement vocal. Les oscillations verticales bleues correspondent aux structures fines, la ligne rouge à l'enveloppe temporelle. L'enveloppe est essentielle à la perception de la parole, les structures fines améliorent notamment sa perception dans le silence.

b. Perception et conduction du son jusqu'à l'oreille interne

L'oreille est composée de 3 parties : l'oreille externe, l'oreille moyenne et l'oreille interne (Figure 3). Cette dernière est le siège de la transduction des ondes sonores en message nerveux et son fonctionnement sera décrit dans la partie I-2) de ce chapitre.

L'oreille externe comprend le pavillon (partie externe et visible de l'oreille) et le conduit auditif externe qui aboutit à la membrane tympanique. La conformation de l'oreille externe humaine permet, par simple résonance passive, une amplification sélective des pressions sonores pour les fréquences proches de 3 kHz. Cette amplification contribue à améliorer la distinction des phonèmes et ainsi la perception de la parole. Le pavillon et la conque agissent également comme un filtre fréquentiel : en transmettant d'avantage de hautes fréquences pour les sources sonores élevées que pour celles situées à hauteur d'oreille. Ces structures fournissent des indices sur l'élévation de la source sonore.

Les sons mettent en vibration la membrane tympanique et parcourent ensuite l'oreille moyenne dont le rôle est de transmettre le signal du milieu aérien au milieu liquide de la cochlée. Alors que normalement plus de 99% de l'énergie acoustique est réfléchi au niveau des interfaces air-liquide, la différence de taille entre la membrane tympanique et la fenêtre ovale (20 fois plus petite) et la chaîne ossiculaire -composée du marteau, de l'enclume et de l'étrier- vont amplifier mécaniquement jusqu'à 200 fois la pression exercée par les ondes sonores au niveau de la membrane tympanique.

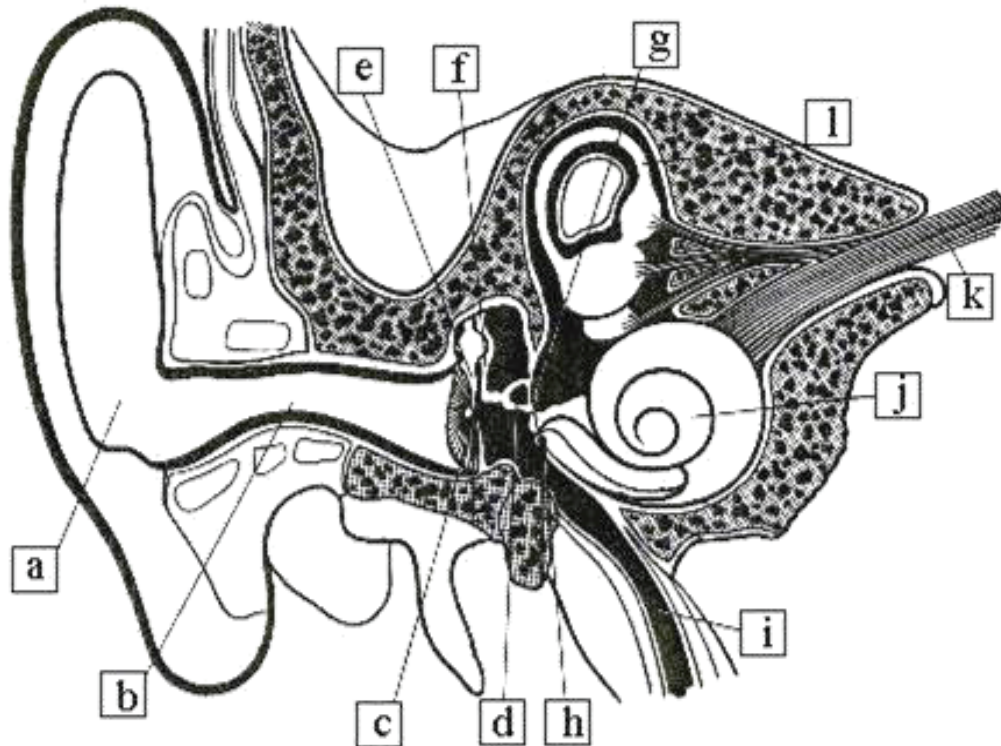


Figure 3 : Anatomie de l'oreille. L'oreille externe est constituée du pavillon (a) et du conduit auditif externe (b). L'oreille moyenne comprend le tympan (c), les osselets : le marteau (e), l'enclume (f) et l'étrier (d). L'oreille moyenne communique avec la cochlée via la fenêtre ovale (g, sous la platine de l'étrier) et la fenêtre ronde (h), et est reliée aux fosses nasales via la trompe d'Eustache (i). L'oreille interne, contient la cochlée (j) qui est le siège de l'encodage de sons en influx nerveux ainsi que le système vestibulaire qui contribue aux sensations d'équilibre et de mouvement (l). Les nerfs cochléaire et vestibulaire se rejoignent pour former le nerf auditif (k) qui emprunte le canal auditif interne pour transmettre les messages nerveux vestibulaires et auditifs au cerveau.

2) La cochlée, organe neurosensoriel de l'audition de l'oreille interne

Les vibrations sonores parvenant à la fenêtre ovale se propagent au sein de la cochlée, structure auditive essentielle assurant la transduction des ondes de pression sonore en influx nerveux. La cochlée est le siège de l'analyse des fréquences et de la décomposition des ondes complexes en éléments plus simples dont elle encode la fréquence et l'intensité. La cochlée est une structure tubulaire spiralée sur 2.5 – 2.75 tours dont les dimensions sont 10mm de large et 5 mm de hauteur pour une longueur déroulée de 30 mm environ (Clark, 2003). Cependant ces dimensions moyennes présentent des variations entre les sujets. Enchâssée dans une capsule

osseuse au sein de l'os temporal du crâne, la cochlée est divisée en 3 compartiments, appelés canalicules, enroulés autour d'une structure osseuse, le modiulus (Figure 4).

Le canalicule central est appelé canal cochléaire. De forme triangulaire, il est bordé par la membrane de Reissner dans sa partie supérieure, par la membrane basilaire dans sa partie inférieure et par la strie vasculaire sur sa partie latérale. Ce canal est rempli d'un liquide appelé endolymphe. La membrane basilaire supporte un ensemble de cellules composant l'organe de Corti dont les cellules ciliées (CC) sont responsables de la transduction des vibrations sonores en influx nerveux. L'organe de Corti est lui-même recouvert par la membrane tectoriale rattachée à la partie interne du canal cochléaire, c'est-à-dire la plus proche du modiulus.

Les deux autres canalicules sont la rampe tympanique et la rampe vestibulaire, situées respectivement en-dessous et au-dessus du canal cochléaire. Ils sont légèrement plus longs que le canal cochléaire car ils communiquent entre eux au sommet de la cochlée, appelé apex, via un orifice : l'hélicotrème. Celui-ci permet au liquide qui les remplit, la périlymphe dont la composition diffère de celle de l'endolymphe, de circuler librement entre les deux rampes.

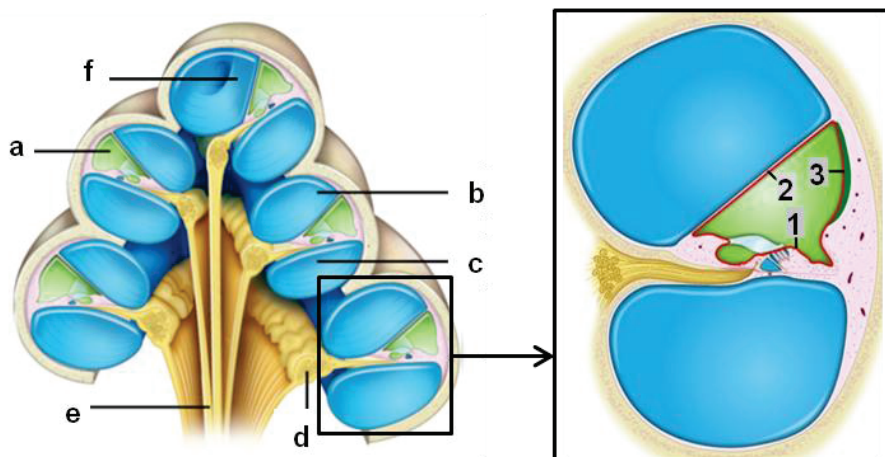


Figure 4 : Coupe longitudinale de la cochlée et détail au niveau d'un tour cochléaire. a : canal cochléaire; b : rampe vestibulaire; c : rampe tympanique; d : ganglion spiral/cochléaire; e : nerf cochléaire; f : hélicotrème; 1 : organe de Corti; 2 : membrane de Reissner; 3 : strie vasculaire. Le canal cochléaire (en vert) est étanche et contient de l'endolymphe dont la composition diffère de celle de la périlymphe contenue dans les rampes tympaniques et vestibulaires. Cette différence de milieu crée un potentiel électrochimique au niveau de l'organe de Corti. (d'après R. Pujol)

La périlymphe de la rampe tympanique provient du liquide céphalo-rachidien alors que la périlymphe de la rampe vestibulaire est issue du passage du plasma à travers une barrière hémato-péri lymphatique. Cependant, en raison de la communication entre ces 2 canalicules, la composition ionique de la périlymphe est homogène entre les deux rampes et est similaire à celle de liquides extracellulaires tels que le liquide céphalo-rachidien. La périlymphe contient une

forte concentration de sodium (140 mM) et de faibles concentrations de potassium (5 mM) et de calcium (1.2 mM). Bien que produite à partir de la périlymphe, l'endolymphe est une solution à la composition unique dans l'organisme : elle est très riche en potassium (150 mM), pauvre en sodium (1 mM) et ne contient presque pas de calcium (25 μ M). Sa production est assurée par les cellules épithéliales de la strie vasculaire et sa composition implique de nombreuses protéines transmembranaires. L'endolymphe reste contenue dans le canal cochléaire grâce aux jonctions serrées liant les cellules de sa paroi et ne peut normalement pas se mélanger à la périlymphe. Les différences de composition entre ces 2 fluides cochléaires ainsi qu'avec le cytoplasme des cellules cochléaires créent des différences de gradients ioniques et de potentiels, lesquelles sont essentielles au fonctionnement de la cochlée qui seront discutées dans la section b. de cette partie.

La capsule osseuse de la cochlée présente à sa base 2 orifices clos par des membranes qui permettent les échanges entre celle-ci et l'oreille moyenne. La fenêtre ovale, sur laquelle s'applique la platine de l'étrier, assure la transmission des vibrations à la périlymphe de la rampe vestibulaire, la fenêtre ronde sur laquelle aboutit la rampe tympanique permet la dissipation de l'énergie vibratoire. Ainsi, une brève pression exercée sur la fenêtre ovale déforme la membrane basilaire puis fait se bomber légèrement la fenêtre ronde.

a. La membrane basilaire

Les vibrations sonores transmises à la périlymphe par l'intermédiaire de la fenêtre ovale mettent en mouvement la membrane basilaire (vibrations). Celle-ci n'est pas homogène tout au long de la cochlée : étroite et rigide à la base, elle s'élargit et devient plus flexible lorsque l'on progresse vers l'apex. Von Békésy (Békésy, 1960) a montré que lorsque l'on soumettait la membrane basilaire à une onde sonore, celle-ci propageait une onde de même fréquence de la partie la plus rigide, donc la base, vers la partie la plus flexible avec une vitesse décroissante et une amplitude de déplacement croissant progressivement pour atteindre un maximum avant de chuter rapidement. Ses travaux ont montré que la distance parcourue par l'onde pour atteindre le maximum de déplacement dépendait de la fréquence de l'onde sonore utilisée. Les fréquences élevées entraînent un déplacement maximal à la base, les fréquences médium au milieu et les fréquences graves à l'apex de la cochlée. Cette organisation topographique en « clavier de piano » est appelée tonotopie. Ce principe de répartition des fréquences est ensuite conservé tout au long des voies auditives primaires, depuis la cochlée jusqu'au cortex auditif.

Lorsqu'un son complexe est transmis à la cochlée, les différentes fréquences qui le composent vont chacune engendrer un pic de déplacement le long de la membrane basilaire. Si

ce phénomène de résonance passive implique que chaque point de la membrane a une fréquence caractéristique, pour laquelle il vibre plus facilement, le principe de propagation de l'onde implique qu'il vibrera aussi, de moindre manière, pour d'autres fréquences, notamment celles plus graves qui parcourent une plus grande distance le long de la membrane basilaire (Figure 5).

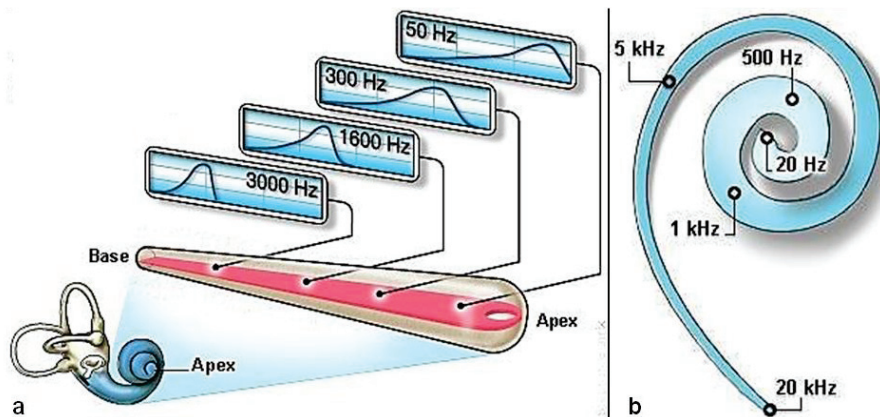


Figure 5 : (a) Amplitude de déplacement de la membrane basilaire en fonction de la fréquence du son auquel elle est soumise. (b) Schéma présentant les variations de largeur et la répartition des fréquences (tonotopie) le long de la membrane basilaire. Pour les basses fréquences, l'onde parcourt un long trajet le long de la membrane basilaire et atteint une amplitude maximale de déplacement à l'apex (sommet) de la cochlée alors que pour les fréquences élevées, le maximum de déplacement se situe à la base de la cochlée. (d'après R. Pujol)

b. Transduction mécano-acoustique : fonctionnement de l'organe de Corti et rôle des cellules ciliées

Les propriétés vibratiles de la membrane basilaire ne suffisent pas à expliquer l'extrême sensibilité de la cochlée. Celle-ci est capable d'encoder des sons dont l'intensité varie de 0 à 120 dB SPL (sound pressure level), soit de 20 μ Pa à 20 Pa, et de discriminer des différences fréquentielles de 1/230 d'octave, soit 3.5 Hz à 1000 Hz ou 18 Hz à 5000 Hz (Buser, 1987). A faible intensité, la membrane vibre 100 fois plus que ne peut l'expliquer le mécanisme passif d'onde propagée, indiquant que d'autres phénomènes interviennent.

Il existe donc dans la cochlée des mécanismes capables d'amplifier la sensibilité et la sélectivité fréquentielle. Ces mécanismes sont assurés par les cellules ciliées externes (CCE) alors que la transduction des vibrations mécaniques en influx nerveux est assurée par les cellules ciliées internes (CCI) de l'organe de Corti (Figure 6). En plus des CC, l'organe de Corti est composé de fibres nerveuses auxquelles les CC sont connectées et de cellules annexes ou de support telles que les cellules de soutien de Deiters, sur lesquelles viennent s'ancrer les CCE, ou les cellules bordantes de Claudius et de Hensen.

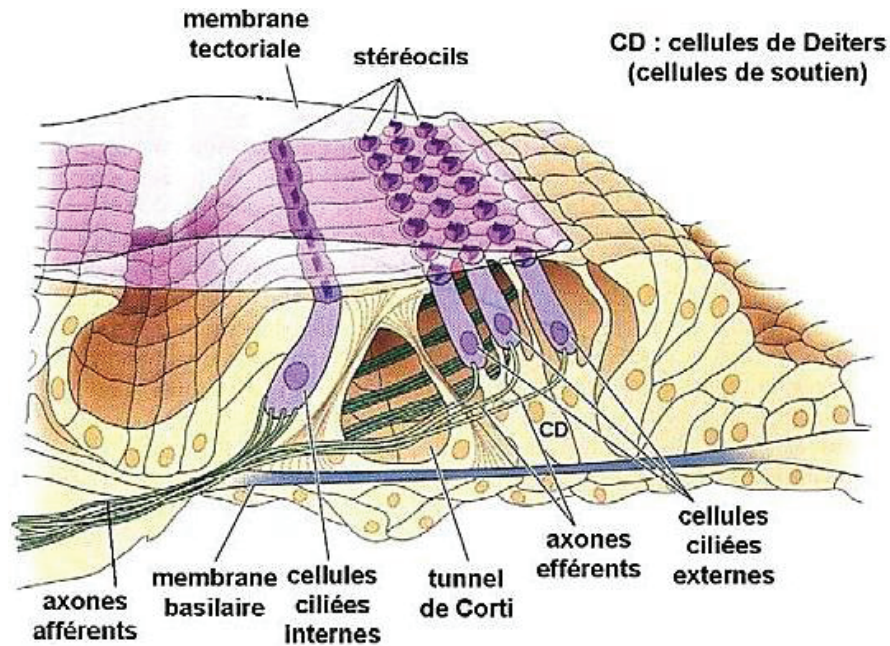


Figure 6 : Schéma de l'organe de Corti. Les cellules ciliées (en violet) présentent à leur sommet une touffe de stéréocils baignée par l'endolymphe et dont les plus longs sont en contact avec la membrane tectoriale dans le canal cochléaire. Les cellules ciliées internes sont organisées en une seule rangée et assurent l'encodage des vibrations sonores en messages nerveux. Les cellules ciliées externes, réparties sur 3 rangées, contribuent à renforcer la tonotopie en amplifiant les vibrations. (d'après (Purves, 2013))

Les cellules ciliées sont des cellules polarisées, dont le sommet apical est situé sous la membrane tectoriale vers le canal cochléaire, et dont le pôle basal se retrouve orienté du côté de la rampe tympanique. La cochlée humaine comporte une rangée de 3 700 CCI pour 14 600 CCE réparties en 3 rangées, elle est innervée par 30 000 fibres nerveuses (Nayagam et al., 2011) essentiellement afférentes. Ces dernières ont pour rôle principal d'acheminer les informations nerveuses entre la cochlée et le tronc cérébral, structure du système nerveux central située entre la moelle épinière et le thalamus. En raison des jonctions étanches entre les cellules bordant le canal cochléaire, seul le pôle apical des cellules ciliées se trouve au contact de l'endolymphe. Les parties latérales et basales des CCI se retrouvent au contact des cellules de soutien, la base des CCE est soutenue par les cellules de Deiters et leur partie latérale est au contact d'un liquide ioniquement proche de la périlymphe : la corticolympe.

Les cellules ciliées doivent leur nom à la touffe de stéréocils qu'elles présentent à leur pôle apical. Ces stéréocils sont des expansions cytoplasmiques de la membrane cellulaire supportées par le cytosquelette, il s'agit de cils primaires non moteurs présentant un rétrécissement à leur base faisant office de charnière. Chaque cellule ciliée porte entre une trentaine et une centaine de stéréocils organisés en rangées selon un gradient de longueur et liés entre eux par des structures filamenteuses assurant un déplacement synchrone de toute la touffe de stéréocils. Les stéréocils

les plus longs de chaque CC sont liés à la membrane tectoriale et lui transmettent leurs mouvements. Alors que les stéréocils des CCI sont organisés de manière presque linéaire, les stéréocils des CCE sont plus longs et organisés en « W » à la base de la cochlée.

Lors du passage d'ondes sonores dans la périlymphe, les vibrations de la membrane basilaire font s'élever et s'abaisser l'organe de Corti et les cellules ciliées. Un décalage entre les points de pivotement des membranes tectoriale et basilaire traduit ces mouvements verticaux des deux membranes en un mouvement de cisaillement déplaçant les stéréocils vers le modiolus (vers l'intérieur) lors de l'abaissement des membranes et vers la strie vasculaire (vers l'extérieur) lors de leur élévation (Figure 7).

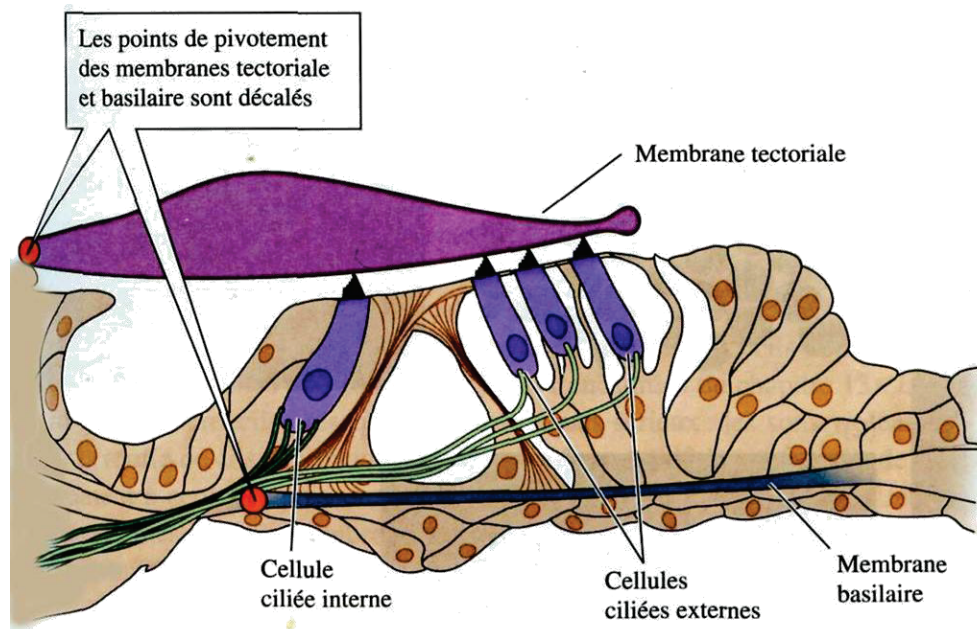


Figure 7 : Coupe de l'organe de Corti montrant le décalage entre les points de pivotement des membranes basilaire et tectoriale. Les stéréocils sont basculés vers l'intérieur (côté modiolus, à gauche) lorsque l'organe de Corti s'abaisse, et vers l'extérieur (à droite) lorsque l'organe de Corti s'élève. (d'après (Purves, 2013))

Les stéréocils portent à leur sommet des canaux à cations sur lesquels se fixent des liens apicaux les liants aux stéréocils plus longs (Figure 8). Au repos, ces canaux sont partiellement ouverts si bien que le basculement des stéréocils d'une même CC entraîne une modulation de leur ouverture. Ainsi lorsque les stéréocils sont déplacés vers l'extérieur de la cochlée les canaux s'ouvrent et lorsque le mouvement se fait vers l'intérieur les canaux se ferment. Lorsque les canaux s'ouvrent, la différence de concentration potassique entre l'endolymphe, la périlymphe et le cytosol (liquide intracellulaire) entraîne une cascade de déplacements passifs d'ions selon leur

gradient avec pour conséquence une dépolarisation puis une repolarisation extrêmement rapide des CC.

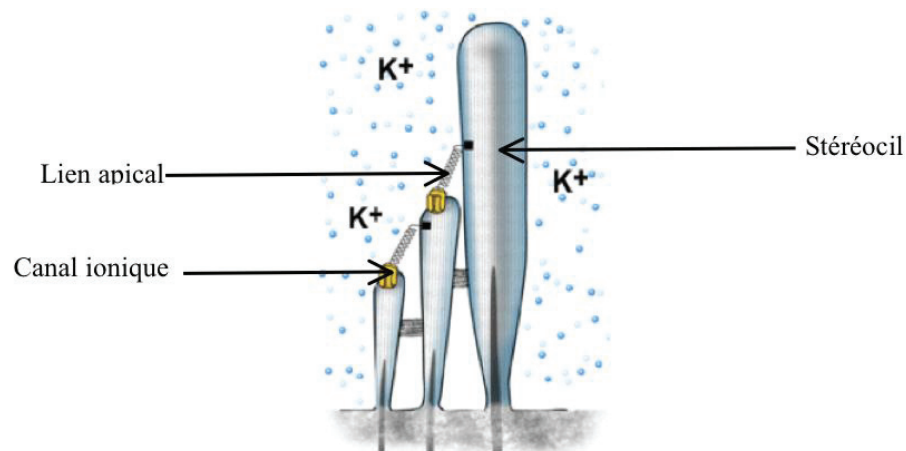


Figure 8 : Schéma des stéréocils des cellules ciliées mettant en évidence les canaux ioniques à cation et les liens apicaux responsables de leur ouverture. Les liens apicaux relient les canaux cationiques aux stéréocils adjacents plus longs. Le basculement de la touffe de stéréocils vers l'extérieur de la cochlée (côté stéréocils longs) entraîne l'ouverture mécanique des canaux alors que le basculement inverse entraîne leur fermeture. La différence de concentration de potassium entre l'endolymphe et le milieu intracellulaire implique une entrée massive de potassium dans la cellule ciliée lors de l'ouverture des canaux aboutissant ainsi à sa dépolarisation. (d'après R. Pujol)

Ainsi les stimuli sinusoïdaux des ondes sonores donnent naissance à une variation sinusoïdale du potentiel électrique des cellules ciliées. Le nombre de canaux ouverts en position de repos étant inférieur au nombre de canaux fermés, un mouvement des stéréocils vers l'intérieur entraîne une hyperpolarisation inférieure, en valeur absolue, à la dépolarisation provoquée par un mouvement d'amplitude équivalente vers l'extérieur (Hudspeth and Corey, 1977) (Figure 9). L'effet des variations de polarité des CC diffèrent en fonction de leur type (interne ou externe).

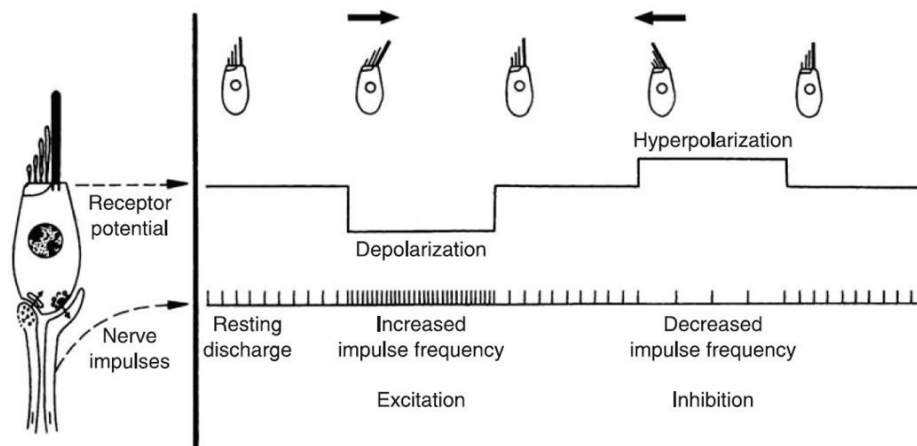


Figure 9 : Schéma du pattern de décharge mesuré sur un nerf afférent d'une cellule ciliée de la ligne latérale du poisson en fonction des mouvements des stéréocils. Si le basculement des stéréocils vers l'extérieur entraîne une ouverture des canaux cationiques puis une forte dépolarisation de la cellule ciliée, l'existence de canaux restant ouverts en position de repos entraîne une hyperpolarisation des cellules ciliées suite au basculement vers l'intérieur des stéréocils. L'activité de la synapse et des fibres nerveuses afférentes sous-jacentes dépend du statut de polarité de la cellule ciliée : cette activité augmente lors de la dépolarisation et diminue lors de l'hyperpolarisation. (d'après Møller, 2006)

Rôle amplificateur des cellules ciliées externes

Trois fois plus nombreuses que les CCI, les CCE jouent un rôle essentiel dans l'amplification et la sélectivité fréquentielle de la cochlée.

La dépolarisation de ces cellules va modifier la conformation d'une protéine transmembranaire des CCE, la prestine, avec pour conséquence un raccourcissement de celles-ci et ainsi de la CCE entière. A l'inverse, la repolarisation ou l'hyperpolarisation provoquée par la fermeture des canaux cationiques des stéréocils entraînent un allongement de la prestine et de la CCE (Liberman et al., 2002). Ce mécanisme, appelé électro-motilité, est rapide, ne consomme pas directement d'énergie et permet aux CCE d'une petite portion de l'organe de Corti d'entrer en résonance avec les vibrations de la membrane basilaire provoquées par le passage des ondes sonores. Cette résonance très localisée permet d'amplifier les sons de faible intensité d'une cinquantaine de dB tout en permettant une meilleure discrimination des fréquences proches (Figure 10).

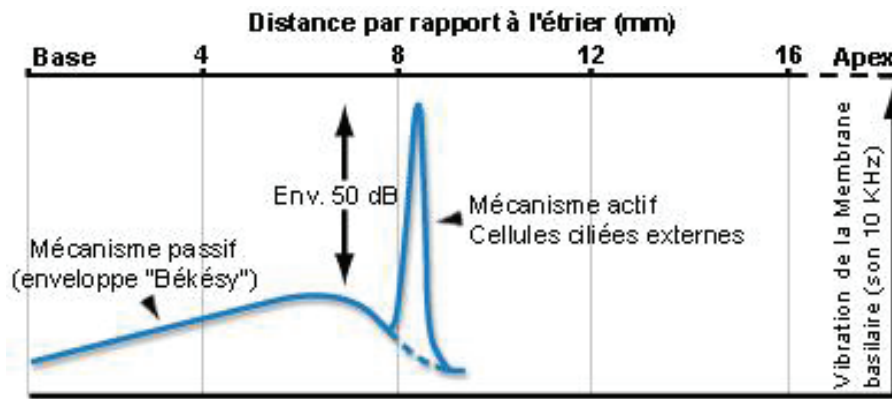


Figure 10 : Effet de l'amplification par les cellules ciliées externes sur l'amplitude maximale des mouvements de la membrane basilaire. Les phénomènes d'électro-motilité permettent d'amplifier d'une cinquantaine de dB une plage de fréquence extrêmement réduite, augmentant la sensibilité et la sélectivité fréquentielle de la cochlée. (d'après R. Pujol)

Transduction mécano-électrique par les CCI

Les CCI sont les véritables transducteurs du signal : elles convertissent les vibrations sonores en signaux nerveux en fonction de leurs fréquences et intensités.

Dans les CCI, l'entrée de cations, et plus précisément celle de calcium, aboutit à l'exocytose de glutamate dans des synapses situées à leur base (Eybalin, 1993; Ryan et al., 1991). Le glutamate va se fixer aux récepteurs membranaires des neurones afférents du système auditif situés face au pôle basal des CCI et déclencher l'émission de potentiels d'action par ces neurones. Cette activité est conditionnée par la fréquence des vibrations sonores. Le changement de polarité des CCI, la libération de glutamate dans la fente synaptique et l'activité électrophysiologique des neurones auditifs afférents accolés aux CCI dépendent de la fréquence de vibration de stéréocils et donc de la fréquence de la vibration sonore excitatrice. Pour des fréquences inférieures à 500 Hz, les variations de polarité de la CCI sont parfaitement synchrones avec les oscillations des stéréocils et suivent le rythme sinusoïdal de l'onde sonore stimulante, ce couplage est appelé « phase locking ». Au-delà de cette fréquence, les contraintes électrophysiologiques ne permettent plus un retour au potentiel de repos de la CCI et sa polarité présente alors, en plus de sa composante sinusoïdale, une composante continue dont l'amplitude augmente avec la fréquence sonore de stimulation (Palmer and Russell, 1986). Au-delà de 3 kHz, seule cette composante continue perdure.

Cependant, malgré cette capacité d'encodage de chaque CCI, au sein de la cochlée et en raison de la tonotopie amplifiée par les CCE, on considère que chaque CCI ne retranscrit qu'une petite plage de fréquences centrées sur une fréquence préférentielle.

Innervation des cellules ciliées

Les cellules ciliées, internes comme externes, présentent une double innervation. Elles sont liées aux dendrites de neurones auditifs afférents qui permettent aux influx nerveux cochléaires d'atteindre le tronc cérébral, et aux axones de neurones efférents chargés d'acheminer les messages nerveux du tronc cérébral aux CC.

Les neurones afférents sont bipolaires et leurs corps cellulaires sont regroupés au sein du ganglion spiral, aussi appelé ganglion cochléaire ou de Corti. Ce ganglion regroupe environ 30 000 neurones de 2 types dont le nombre et la structure diffèrent en fonction des cellules ciliées auxquelles ils se rattachent. Chez l'homme, le ganglion spiral ne s'étend pas jusqu'au sommet de la cochlée. Alors que la cochlée est spiralée sur environ 2.5 tours, le ganglion spiral effectue entre 1.5 tour (Clark, 2003) et 2 tours (Stakhovskaya et al., 2007) depuis la base. Les afférences des CC apicales présentent donc des dendrites plus longues que celles des CC du milieu et de la base de la cochlée.

Les neurones afférents des CCE, dits de type II, sont minoritaires (5 à 10% des neurones du ganglion spiral) (Clark, 2003). Ils ne sont pas myélinisés et chaque dendrite de ces neurones se ramifie pour faire synapse avec une dizaine de CCE appartenant généralement à un même rang. Leur rôle est peu connu mais ils pourraient être chargés d'envoyer des informations sur l'activation des CCE au tronc cérébral.

Les CCI étant les réels récepteurs et transducteurs des ondes sonores, 90 à 95% des neurones afférents font synapse avec elles. Chacun de ces neurones, dits de type I, ne présentent qu'une dendrite faisant synapse avec une seule CCI. Cette différence avec les neurones de type II est particulièrement importante car elle permet d'expliquer que chaque neurone de type I va représenter essentiellement la fréquence préférentielle de la CCI à laquelle il est relié assurant ainsi le maintien de la tonotopie et sa projection vers les relais auditifs du tronc cérébral. A la différence des neurones de type II, les neurones de type I présentent une gaine de myéline qui permet un transfert rapide des informations auditives encodées par les CCI jusqu'au tronc cérébral. A la différence des CCE, chaque CCI fait synapse avec plusieurs neurones de type I dont le nombre varie en fonction des espèces et des fréquences encodées par la CCI. Chez l'homme, chaque CCI fait synapse avec une dizaine de neurones de type I alors que le nombre de neurones par CCI varie entre 10 et 30 chez le chat (Liberman, 2017; Nayagam et al., 2011) (Figure 11a). Chez certaines espèces, les CCI codant pour des fréquences d'intérêt supérieur sont connectées à un plus grand nombre de neurones de type I. Par exemple, les CCI codant les fréquences liées à l'écholocation chez les chauves-souris ont un plus grand nombre d'afférences (Bruns and Schmieszek, 1980). Chez l'homme, ce sont les CCI situées au 2/3 de la cochlée, et

encodant les fréquences de la voix, qui présentent le plus grand nombre d'afférences (Nadol, 1997; Spöndlin and Schrott, 1989) (Figure 11b).

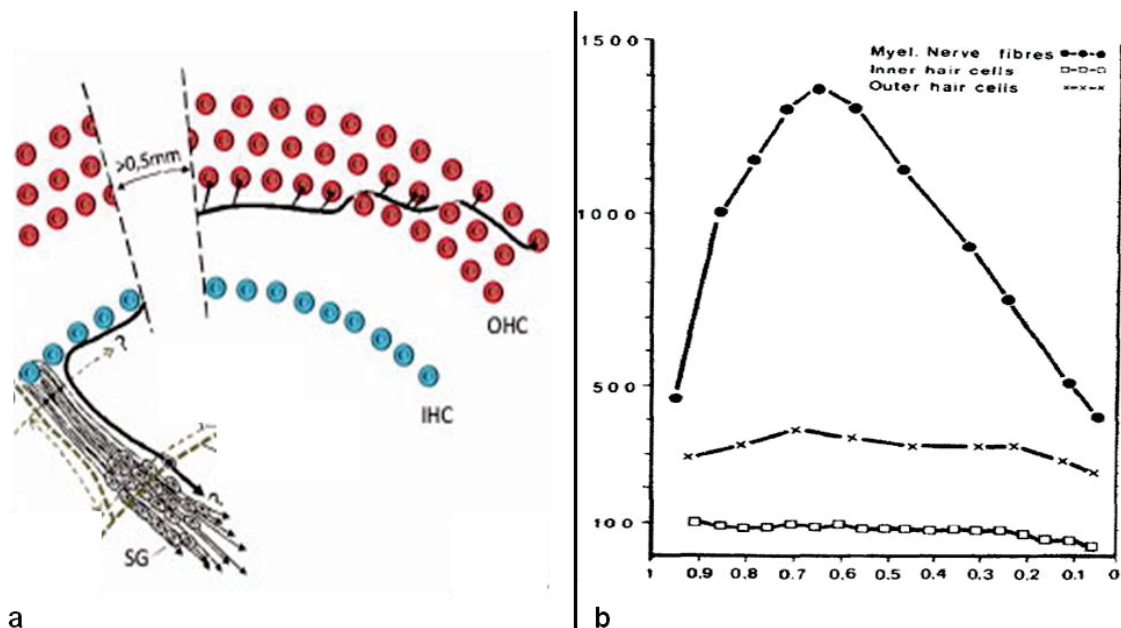


Figure 11 : Illustration (a) des différences d'innervation entre les cellules ciliées et (b) des variations du nombre de cellules ciliées et des neurones de type I entre la base (0) et l'apex (1) de la cochlée. (a) Alors que les CCI (IHC en bleu) font synapse avec un grand nombre de neurones de type I du ganglion spiral (SG), les neurones de type II innervent plusieurs cellules CCE (OHC en rouge) (d'après (Rask-Andersen et al., 2012)). (b) Alors que le nombre de CCI et de CCE ne varie que peu le long de la cochlée, les neurones de types I innervant les CCI sont plus denses au 2/3 de la cochlée (entre 0.6 et 0.7) où sont encodées les fréquences essentielles à la compréhension de la parole (d'après (Spöndlin and Schrott, 1989))

Le nombre important d'afférences des CCI va permettre le codage de l'intensité sonore (Figure 12). Pour une même CCI, le nombre de récepteurs au glutamate varie entre chaque neurone de type I avec lesquels elle fait synapse. Chaque neurone nécessite donc une quantité différente de glutamate pour déclencher un potentiel d'action, quantité inversement proportionnelle au nombre de récepteurs, et le nombre de neurones de type I déclenchant des potentiels d'action augmente donc à mesure qu'augmente l'activité de CCI à laquelle ils sont connectés. Si l'on mesure l'activité globale des neurones de type I connectés à une même CCI, l'augmentation de l'intensité de stimulation se traduit par une augmentation du nombre total de potentiels d'action.

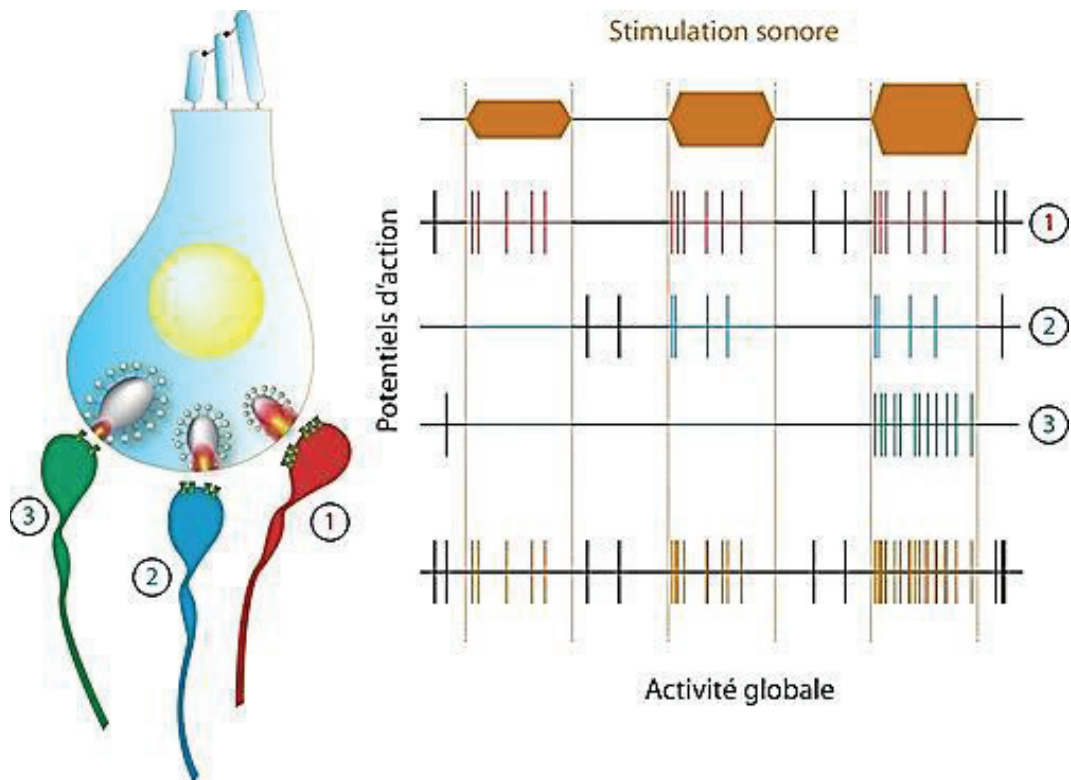


Figure 12 : Schéma explicatif du codage de l'intensité par le complexe CCI - neurones de type I afférents. Le seuil de déclenchement des potentiels d'action dépend, pour chaque neurone de type I, du nombre de récepteurs post-synaptiques : le neurone 1 présentant un grand nombre de ces récepteurs demandera moins de glutamate pour déclencher des potentiels d'action que le neurone 2 ou 3. (d'après R. Pujol)

Les cellules ciliées reçoivent aussi quelques neurones efférents en provenance du tronc cérébral. Les CCE sont en contact direct avec des neurones efférents en provenance des complexes olivaires supérieurs médians ipsilatéraux et controlatéraux dont le rôle est de moduler l'électro-motilité des CCE.

D'autres neurones efférents du complexe olivaire supérieur latéral ipsilatéral se projettent vers les CCI mais ne font pas directement synapse avec elles. Les terminaisons axonales de ces neurones dopaminergiques font synapse avec les boutons post-synaptiques des neurones de type I et assurent ainsi, par rétrocontrôle, un rôle protecteur des synapses CCI/neurones de type I contre l'excitotoxicité (toxicité liée à un excès d'activité).

Les neurones se regroupent en sortie de la cochlée pour former le nerf cochléaire ou auditif. L'essentiel de ce nerf est composé de neurones de type I chargés de transmettre les informations auditives (fréquence et intensité) au système nerveux central tout en maintenant l'organisation tonotopique. Le nerf cochléaire, rejoint par le nerf vestibulaire, constitue le nerf crânien VIII qui pénètre dans le crâne via le conduit auditif interne. Les fibres auditives de ce nerf rejoignent alors le tronc cérébral au niveau de la jonction entre le bulbe rachidien et le pont.

II - Les voies auditives au sein du tronc cérébral

A partir du tronc cérébral, il existe 4 relais principaux permettant le transfert, l'analyse et l'intégration des informations auditives jusqu'à ce qu'elles parviennent au cortex auditif situé dans le lobe temporal : le noyau cochléaire, le complexe de l'olive supérieure, le colliculus inférieur et le corps genouillé médian du thalamus (Figure 13).

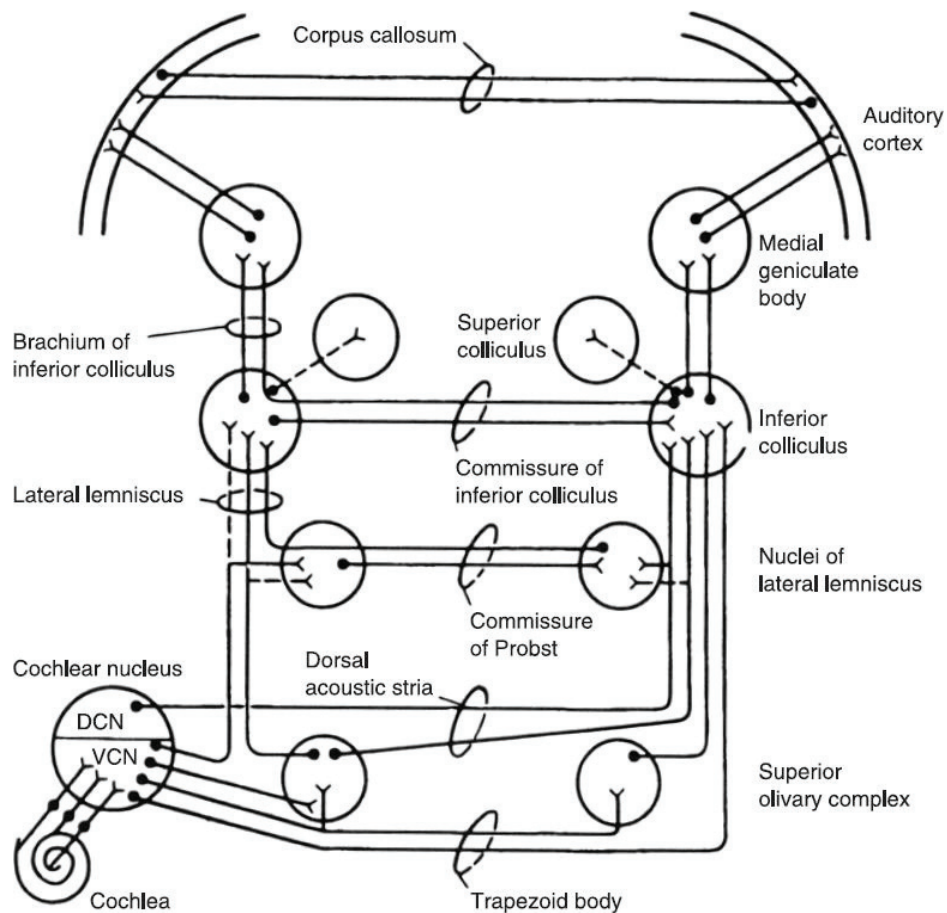


Figure 13 : Schéma des voies auditives de la cochlée jusqu'au cortex auditif mettant en évidence les relais auditifs et leurs connexions. La voie auditive ascendante principale est composée du noyau cochléaire ipsilatéral (cochlear nucleus), des complexes olivaires supérieurs (superior olivary complex), des lemnie latéraux et leurs noyaux (nuclei of lateral lemniscus), des colliculus inférieurs (inferior colliculus), du corps genouillé médian thalamique (medial geniculate body) puis des cortex auditifs (auditory cortex). Les interconnexions notamment au niveau des complexes olivaires supérieurs et des colliculus inférieurs contribuent à l'intégration binaurale des informations provenant de chaque cochlée. (d'après Møller, 2006)

Plusieurs voies parallèles relient les relais ipsi- et controlatéraux ; leurs connexions et interactions par des mécanismes d'excitation et d'inhibition sont nombreuses et leurs rôles

restent parfois méconnus. Par soucis de clarté, seules les principales voies ascendantes et les structures du tronc cérébral utiles à la compréhension de la partie expérimentale seront détaillées ci-après.

1) Les relais auditifs du tronc cérébral

Le noyau cochléaire est le premier relais commun à toutes les voies auditives. Il joue un rôle dans le rehaussement des contrastes de la parole en facilitant le transfert des modulations d'intensité et de fréquence au détriment des sons ne présentant pas ces modulations. Il encode aussi les paramètres temporels des stimulations sonores (début, durée, fin) tout en conservant les informations fréquentielles encodées au sein de la cochlée (Møller, 2006).

Les fibres nerveuses en provenance de la cochlée se divisent en 3 branches aboutissant dans différentes portions du noyau cochléaire ipsilatéral : la partie antéro-ventrale, la partie postéro-ventrale et la partie dorsale de ces noyaux.

Depuis la partie dorsale du noyau cochléaire, une partie du signal auditif va rejoindre, à l'instar d'autres modalités sensorielles (toucher et proprioception, goût), la voie réticulaire ascendante. Cette voie spécifique véhicule les informations sensorielles et, après plusieurs relais dans la formation réticulée, se projette sur l'hypothalamus, les centres végétatifs, le thalamus non spécifique puis le cortex polysensoriel. Ce système ipsilatéral intègre finalement toutes les informations sensorielles et participe, avec les systèmes d'éveil de motivation, à hiérarchiser les informations sensorielles pour sélectionner celle(s) prioritaire(s) en fonction du contexte et des intentions du sujet.

Les autres voies émanant du noyau cochléaire sont spécifiquement auditives et composées de fibres myélinisées (rapides). L'essentiel des neurones de second ordre du noyau cochléaire vont décussar pour se projeter sur les relais contralatéraux suivants, cependant une part de ces neurones se projette sur le complexe olivaire supérieur et le colliculus inférieur du côté ipsilatéral.

Le 2^{ème} relais du tronc cérébral est le complexe olivaire supérieur, il reçoit des neurones de second ordre issus des noyaux cochléaires ipsi- et contralatéraux. Comme le noyau cochléaire, le complexe olivaire supérieur peut être divisé en plusieurs parties. La partie latérale représente préférentiellement les hautes fréquences alors que la partie médiane représente plutôt les basses fréquences. Le complexe olivaire supérieur est l'un des plus importants relais du système auditif et ses fonctions sont nombreuses. Il participe à l'analyse et au filtrage des informations auditives

ascendantes mais est aussi impliqué dans les processus descendants de régulation et de protection de l'oreille. Le complexe olivaire supérieur joue par exemple également un rôle protecteur contre les sons de forte intensité (>80 dB SPL) en agissant au niveau de l'oreille moyenne par l'intermédiaire du réflexe stapédien et, dans une moindre mesure chez l'homme, du réflexe du muscle tenseur du tympan. Ces 2 réflexes ont pour effet de rigidifier la chaîne ossiculaire ce qui limite voire annule la transmission de l'énergie acoustique depuis le tympan jusqu'à la fenêtre ovale. D'autre part, les neurones dopaminergiques efférents protégeant la synapse entre les CCI et les neurones de type I contre les accidents excitotoxiques ont leur corps cellulaire dans la partie latérale du complexe olivaire supérieur ipsilatéral. Enfin, les neurones efférents innervant les CCE ont leur corps cellulaire au sein des complexes olivaires supérieurs médians ipsi- et controlatéraux, ils modulent l'activité afférente par rétrocontrôle en inhibant l'activité contractile des CCE.

De par son intégration de signaux nerveux provenant des 2 cochlées, le complexe olivaire supérieur a un rôle essentiel pour la localisation des sources sonores. Les mécanismes physiologiques inhérents à ce processus seront détaillés par la suite.

Une partie des informations auditives venant des noyaux cochléaires et des complexes olivaires supérieurs transitent par le lemnisque latéral et son noyau. Ce dernier a un rôle mineur dans le traitement du signal auditif. La partie ventrale du noyau du lemnisque latéral reçoit les informations du noyau cochléaire ventral ipsilatéral et participe à l'analyse de la durée des sons complexes, la partie dorsale assure le transfert et l'échange, grâce à une commissure entre les lemnisques latéraux de chaque côté (commissure de Probst), des informations binaurales provenant des complexes olivaires supérieurs.

Le colliculus inférieur reçoit les afférences des noyaux cochléaires et des complexes olivaires supérieurs qu'elles aient ou non emprunté le lemnisque latéral. Sa partie externe et dorsale participe à l'analyse du langage et à l'indentification de sons nouveaux alors que sa partie centrale, laquelle communique avec la partie centrale du colliculus inférieur controlatéral, contribue à l'analyse des fréquences et à l'intégration binaurale ou, plus précisément, à la localisation des sources sonores. Si comme dans tous les relais auditif (à l'exception de la partie ventrale du noyau du lemnisque latéral et de la partie dorsale du colliculus inférieur) l'organisation tonotopique est conservée au sein de la partie centrale du colliculus inférieur, ses afférences dépendent de la fréquence sonore représentée. Les basses fréquences proviennent de la cochlée ipsilatérale alors que les hautes fréquences proviennent de la cochlée controlatérale. La latéralisation du traitement de la parole que l'on retrouve ensuite au niveau cortical émerge à

partir des colliculus inférieurs. En effet, bien que binaurales, les informations auditives ascendantes liées à la parole ne sont pas les mêmes pour les deux colliculus inférieurs : les informations lexicales émanent du colliculus inférieur gauche alors que les informations tonales émanent du colliculus inférieur droit.

Après analyse et intégration des signaux auditifs, les neurones du colliculus inférieur véhiculant des informations binaurales gagnent le corps genouillé médian du thalamus du côté ipsilatéral. La partie dorsale du corps genouillé médian du thalamus intervient dans l'intégration polysensorielle précédemment évoquée, cette portion du corps genouillé médian du thalamus ne présente pas d'organisation tonotopique. A l'inverse, la tonotopie est préservée au niveau de la zone ventrale du corps genouillé médian du thalamus et cette partie du thalamus auditif participe à l'analyse des fréquences tout en intégrant des paramètres temporels et d'intensité. Certains neurones de la partie ventrale du corps genouillé médian du thalamus sont activés seulement par une combinaison de fréquence et de gamme d'intensité particulière. Les neurones du corps genouillé médian du thalamus envoient ensuite leur projection vers les cortex auditifs ipsilatéraux : le cortex auditif secondaire pour les neurones de la portion dorsale du corps genouillé médian du thalamus et le cortex auditif primaire pour les neurones de la portion ventrale.

Il est important de rappeler que le trajet de l'information auditive tel que présenté dans cette partie ne reflète qu'une part du fonctionnement des voies ascendantes du système auditif. Les connexions nombreuses entre les relais auditifs font que ces signaux n'atteignent pas directement le cortex auditif et, à chaque étape de traitement, l'information peut emprunter les voies auditives descendantes pour moduler l'activité et le travail d'analyse et d'intégration par les différentes structures auditives. Cependant, cette présentation succincte permet de comprendre les mécanismes physiologiques à la base de l'audition binaurale, c'est-à-dire reposant sur l'intégration au sein des relais du tronc cérébral (Moore, 1991) des signaux auditifs provenant des 2 oreilles pour notamment localiser une source sonore ou améliorer la perception d'un signal d'intérêt tel que la parole lorsqu'il est accompagné d'autres sons parasites (bruit).

2) Intégration binaurale dans les relais du tronc cérébral

La situation des 2 oreilles de part et d'autre de la tête implique qu'un son dont la source ne se situe pas face à l'auditeur, sur la ligne médiane équidistante des deux oreilles, ne présentera

pas les mêmes propriétés acoustiques en atteignant chacune des oreilles. Par exemple, pour une source sonore décalée à droite par rapport à la ligne médiane, le son parviendra d'abord à l'oreille droite avec une intensité supérieure à celle captée ensuite au niveau de l'oreille gauche.

a. Les indices binauraux : Interaural Time Difference et Interaural Level Difference

On appelle ITD (interaural time difference) la différence interaurale de délai de réception (Figure 14a) et ILD (interaural level difference) la différence interaurale d'intensité (Figure 14b) entre les deux oreilles. L'intégration de ces indices binauraux est fréquence dépendante : l'interprétation des différences de délai (ITD) demande un encodage temporel précis et représentatif du signal sonore, aussi elle s'applique aux fréquences permettant un encodage cochléaire par phase locking c'est-à-dire inférieures à 3kHz ; au-delà de cette limite, l'intégration binaurale repose sur l'interprétation des ILD.

Bien qu'en moyenne l'ITD maximale soit de 700 μ s pour une source située sur la ligne passant par les deux oreilles et alors que les potentiels d'action neuronaux ont une durée de l'ordre de quelques millisecondes, l'homme est capable de percevoir des ITD de l'ordre de 10 μ s (Mills, 1958). Cette capacité de détection d'ITD très court repose sur les neurones de l'olive supérieure médiane qui reçoivent leurs afférences des neurones des noyaux cochléaires antéro-ventraux ipsi- et controlatéraux (Figure 15). Les axones des neurones afférents des noyaux cochléaires ont des longueurs variables, en fonction de cette longueur, les signaux nerveux les parcourant mettront plus ou moins de temps pour parvenir à l'olive supérieure médiane. Or, les neurones de l'olive supérieure médiane agissent comme des détecteurs de coïncidence: ils ne sont activés que s'ils reçoivent les signaux en provenance des 2 côtés simultanément (Jeffress, 1948). Ainsi chacun de ces neurones n'est activé que par un ITD précis.

Ce processus d'intégration nécessite pour être efficace un codage temporel précis des informations provenant de chaque oreille. Il ne fonctionne donc que pour les fréquences sonores permettant un codage en phase locking c'est-à-dire inférieures à 3 kHz chez l'homme.

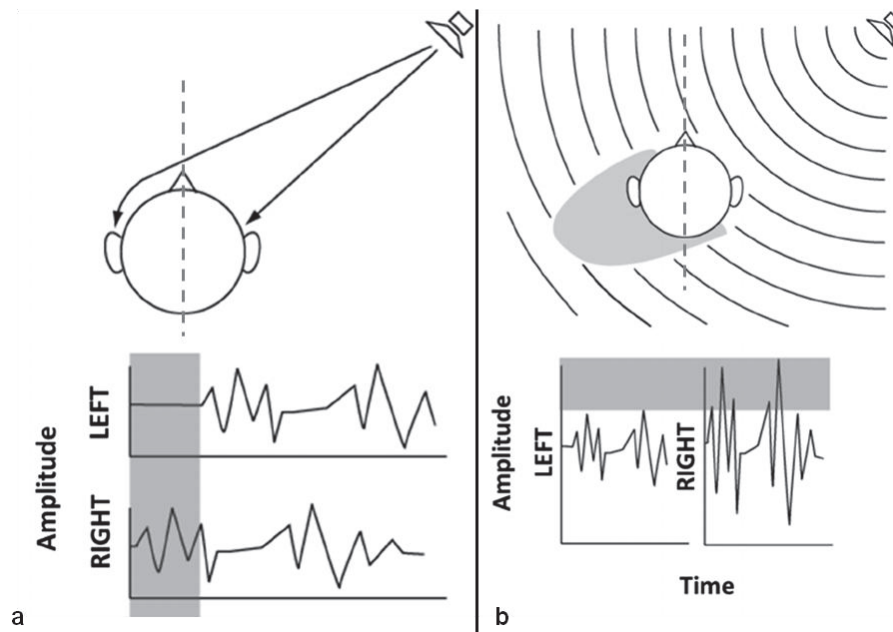


Figure 14 : Schéma mettant en évidence (a) la différence de délai de perception (ITD pour inter time difference) et (b) d'intensité (ILD pour inter level difference) entre les deux oreilles pour une source sonore située hors de la ligne médiane (en pointillé). Lorsque la source est décalée à droite par rapport à la ligne médiane, le son parcourant une plus grande distance parvient à l'oreille gauche après être parvenu à l'oreille droite, l'ITD correspond au délai de perception entre les 2 oreilles. De plus la tête crée une « ombre » acoustique ayant pour conséquence une plus faible intensité sonore à gauche qu'à droite, cette différence d'intensité est appelée ILD. (d'après Zhong et al., 2015))

Pour les sons de fréquence supérieure à 2 kHz, la tête représente un obstacle que leur longueur d'onde ne permet pas de contourner. Ainsi, lorsqu'un son est émis d'un côté de la tête, l'oreille située du côté opposé se retrouve dans une zone "d'ombre acoustique" (représentée par la demi ellipse grise à gauche de la tête dans la Figure 14b ; aussi appelée « head shadow effect »). L'oreille perçoit donc un signal dont l'intensité est inférieure à celle perçue par l'oreille ipsilatérale. L'ILD ainsi créée va être intégrée au niveau de l'olive supérieure latérale (Figure 16). En quittant le noyau cochléaire ventro-latéral ipsilatéral, une partie des fibres afférentes gagne directement l'olive supérieure latérale ipsilatérale alors qu'une autre partie fait synapse sur des neurones inhibiteurs du noyau médian du corps trapézoïde qui se projettent ensuite sur l'olive supérieure latérale controlatérale. Grâce à cette ramification, chaque olive supérieure latérale va ainsi être excitée par l'activité du noyau cochléaire ventro-latéral ipsilatéral et, grâce aux interneurons du corps trapezoïde, inhibée par l'activité du noyau cochléaire controlatérale. Une ILD va ainsi entraîner une prédominance de l'excitation de l'olive supérieure latérale située du côté de la source sonore.

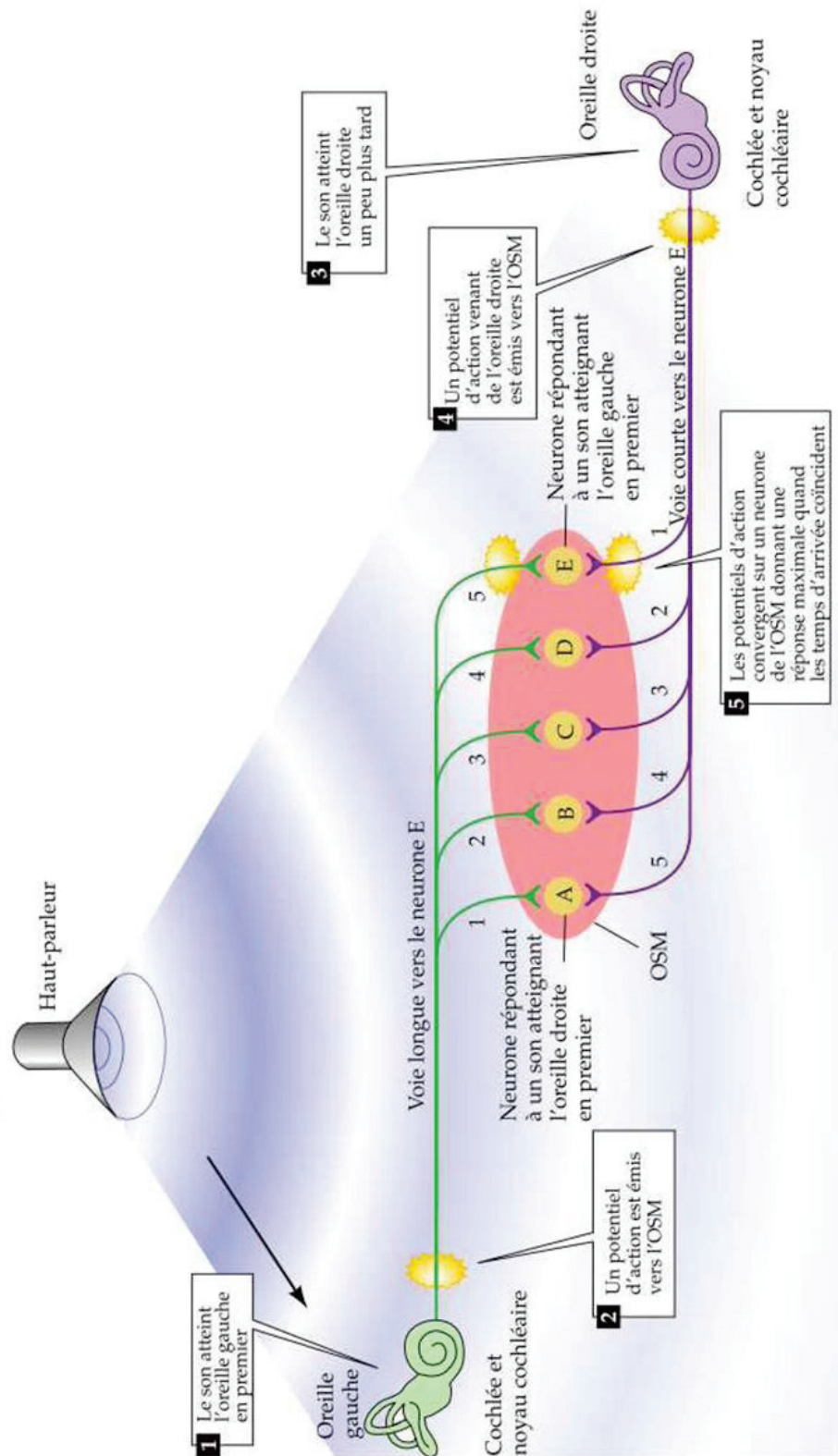


Figure 15 : Schéma illustrant l'intégration binaurale des ITD par les neurones de l'olive supérieure médiane. Dans cet exemple le son parvient d'abord à l'oreille gauche puis à l'oreille droite, l'influx nerveux émergent de la cochlée gauche parcourt un plus grand trajet avant de rejoindre l'influx de l'oreille droite au niveau du neurone E de l'olive supérieure médiane. (d'après (Purves, 2013))

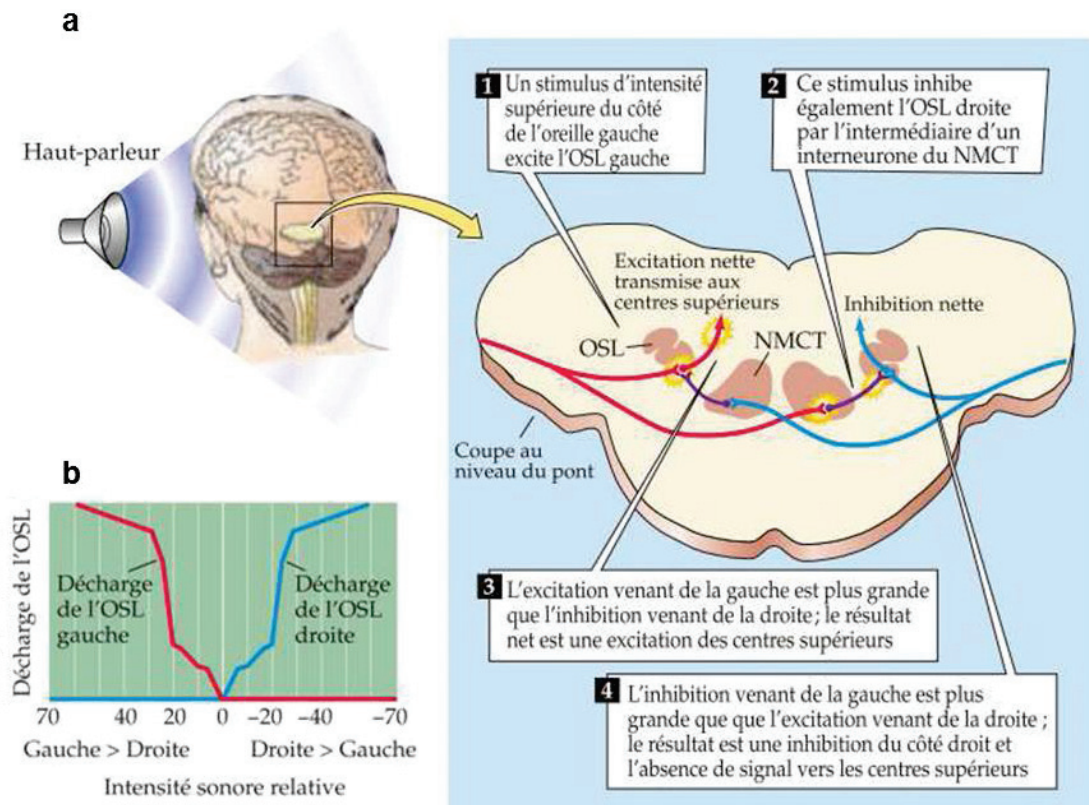


Figure 16 : Schéma illustrant (a) l'intégration binaurale des ILD par les neurones de l'olive supérieure latérale et (b) le pattern de décharge des olives supérieures latérales gauche et droite en fonction des ITD. Dans cet exemple, le son, présenté à gauche, est de plus forte intensité lorsqu'il parvient à l'oreille gauche qu'à l'oreille droite et les mécanismes d'excitation/inhibition engendrent une plus grande activité dans l'olive supérieure latérale gauche que dans celle de droite. (d'après (Purves, 2013))

Ces 2 mécanismes, particulièrement efficaces lorsque le stimulus émis par la source sonore est un son pur dont la fréquence est inférieure à 1 kHz ou supérieure à 4 kHz (Stevens and Newman, 1936) et s'appuyant ainsi chacun sur des réseaux neuronaux distincts du complexe olivaire supérieur, peuvent fonctionner de manière concomitante pour des sons purs de fréquence comprise entre 1 et 4 kHz ou pour des complexes multifréquentiels.

Les informations de localisation qu'ils transmettent convergent ensuite vers les relais supérieurs.

b. Processus impliquant les mécanismes d'intégration binaurale

Comme indiqué précédemment, l'intégration binaurale des ITD et ILD permet de localiser une source sonore sur le plan horizontal (Middlebrooks and Green, 1991). Chez l'homme, l'angle minimal perceptible entre 2 sources sonores est de 1° pour des sources situées en face et de 5 à 7° pour des sources situées latéralement (Clark, 2003).

Cette intégration des signaux provenant de chaque oreille intervient aussi dans des processus visant à améliorer la perception d'un signal d'intérêt lorsqu'il est accompagné d'autres sons perturbateurs (bruit). Chez l'homme, ces processus sont particulièrement importants pour améliorer la perception et la compréhension de la parole en milieu bruité. En effet, lorsque la voix et un bruit sont émis depuis des sources différentes, les signaux sonores parvenant à chaque oreille diffèrent. Cette situation d'écoute dite dichotique permet une meilleure compréhension de la parole que lorsque la voix et le bruit sont émis depuis une même source (écoute diotique) (Hirsh, 1950; MacKeith and Coles, 1971). Cette capacité à extraire la parole du bruit est appelée « démasquage binaural » et peut être quantifiée en audiométrie vocale en comparant la compréhension de la parole pour diverses combinaisons d'écoute en faisant varier les sources de la voix, du bruit ou le nombre d'oreilles utilisées. Par exemple, on peut mesurer le « head shadow effect » pour une oreille (l'autre étant rendue sourde) en comparant la compréhension de la parole lorsque la voix et le bruit sont situés du côté de l'oreille testée à la compréhension à la compréhension lorsque le bruit est émis controlatéralement à l'oreille testée. Lorsque les sources sont situées du même côté, la compréhension est moins bonne que lorsque les sources sont opposées. Le « squelch effect » rendant compte du bénéfice de la binauralité est mesuré en comparant la compréhension de la parole lorsque le sujet écoute avec ses 2 oreilles à celle lorsqu'il entend avec une seule oreille avec la voix provenant de face et le bruit controlatéralement. Dans ces conditions, la compréhension de la parole sera meilleure lorsque le sujet utilise ses 2 oreilles.

A retenir :

En condition physiologique, la transduction du signal acoustique en influx nerveux est effectuée par la cochlée. Celle-ci décompose les fréquences sonores et encode chacune d'entre elles selon le principe de tonotopie. Ce principe conservé ensuite tout au long des voies auditives est essentiel à la distinction des différentes fréquences composant les sons complexes tels que ceux du langage.

Cependant, le système auditif ne peut se résumer à la cochlée et repose sur de nombreuses structures. La lésion de n'importe laquelle d'entre elles est susceptible de perturber l'audition. Parmi ces structures, les complexes olivaires supérieurs et les colliculus inférieurs du tronc cérébral intègrent les signaux provenant de chaque oreille, permettant la localisation de sources sonores ou une meilleure compréhension de la parole dans le bruit (démasquage binaural).

Chapitre 2 : Les surdités sévères et profondes et leur réhabilitation par l'implant cochléaire

La moindre lésion ou perte de fonctionnalité des structures et des voies auditives est susceptible d'entraîner des troubles de l'audition notamment les surdités. Celles-ci peuvent être caractérisées en fonction de leur(s) cause(s) et réhabilitées par différents types de prothèses auditives dont les implants cochléaires.

I - Les surdités : prévalence, diagnostique, caractérisation, causes et réhabilitation

Le terme surdité est un terme générique qualifiant l'altération de la perception des sons. Les termes pertes ou déficience auditives et hypoacousie sont également utilisés indifféremment pour parler de ces défauts de perception. D'après le dernier rapport de la Direction de la Recherche, des Etudes de l'Evaluation et des Statistiques de 2014 (DREES, 2014) s'appuyant sur l'enquête Handicap-Santé de 2008, le nombre de personnes présentant au moins une déficience auditive en France métropolitaine est estimé à plus de 7 millions, soit une prévalence de 11.2%. L'étude précédente de 2007 basée sur une enquête de 1999, indiquait une prévalence d'environ 9%. Cette augmentation de plus de 2% peut être expliquée par le vieillissement de la population : l'audition se dégradant avec le temps (presbyacousie). On observe que plus de 50% des plus de 80 ans souffrent de problèmes de perception auditive alors qu'entre 20 et 29 ans seul 5% de la population ressent de légères difficultés auditives. Aussi, le nombre de personnes présentant des difficultés à entendre devrait continuer à augmenter tant en nombre qu'en proportion de la population totale.

1) Classification des surdités et examens diagnostiques

La surdité étant un symptôme plutôt qu'une pathologie, il en existe beaucoup de formes qui peuvent être distinguées par le moment de leur apparition (surdité congénitale, génétique ou acquise), leur type et leur sévérité.

La première étape de tout diagnostic de surdité consiste en l'interrogatoire du patient afin de déterminer l'ancienneté de la surdité, son caractère évolutif ou non, le nombre d'oreille impliquée (atteinte uni- ou bilatérale), sa sévérité de manière sommaire (surdité partielle ou totale) et la présence de symptômes associés (notamment la présence d'acouphènes et/ou de vertiges). Un examen otoscopique est ensuite réalisé afin de contrôler l'état de l'oreille externe jusqu'au tympan.

Si ces examens orientent vers une suspicion de surdité, celle-ci sera alors catégorisée, quantifiée et son origine recherchée.

a. Les différents types de surdité

Les surdités peuvent être catégorisées selon des critères temporels. On distinguera ainsi les surdités non évolutives de celles évolutives (dont le degré varie au fil du temps), ou les surdités acquises (perte d'audition), des surdités congénitales (surdité de naissance), et des surdités génétiques (bien qu'inscrites dans le génome, certaines mettent des années avant de causer une perte d'audition). Parmi les surdités ayant un impact sur les capacités de communication et pouvant nuire à l'apprentissage de la parole, on distinguera aussi les surdités pré-linguales, apparues avant l'acquisition du langage, des surdités post-linguales. Ces catégorisations ne sont pas nécessairement distinctes ou incompatibles et il est nécessaire de différencier la surdité (symptôme) de son origine (pathologie ou trauma) : une surdité évolutive d'origine génétique peut-être post-linguale dès lors qu'elle se manifeste après l'acquisition du langage et malgré le fait que le sujet malentendant présentait une atteinte génétique dès sa naissance.

Les structures atteintes peuvent aussi servir à catégoriser le type de surdité.

Lorsque l'oreille externe ou moyenne est atteinte, le son ne peut être correctement transmis à l'oreille interne qui elle fonctionne normalement. On parle dans ce cas de surdité de transmission. Les causes les plus communes de surdité de transmission sont : l'obstruction du canal auditif externe (bouchon de cérumen, présence de corps étranger, inflammation du pavillon ou du canal), une lésion tympanique (par exemple rupture de la membrane tympanique), la présence d'une infection et inflammation de l'oreille moyenne (otites moyennes) ou encore une

atteinte de l'intégrité de la chaîne ossiculaire (luxation ou fracture, otospongiose, cholestéatomes, malformation voire absence d'osselets). Les surdités de transmission sont généralement réversibles à condition que leur cause puisse être traitée ou corrigée.

Si la cochlée ou les fibres afférentes du nerf auditif sont atteintes, la surdité est dite « de perception » ou neurosensorielle. Ces 2 termes sont souvent utilisés de manière indifférenciée car leurs conséquences et manifestations sont similaires. Cependant, les surdités de perception incluent toute surdité ayant pour origine un dysfonctionnement de la cochlée ou du nerf auditif alors qu'au sens strict les surdités neurosensorielles concernent uniquement les surdités provoquées par des dysfonctionnements des CC ou des neurones auditifs. Par conséquent, toute surdité neurosensorielle est une surdité de perception alors que la réciproque n'est pas vraie. Ce type de surdité étant celui réhabilité par l'implant cochléaire, ses causes potentielles et ses implications seront décrites dans la partie I-2) de ce chapitre.

Une surdité peut être mixte lorsqu'elle est induite par des atteintes de l'oreille externe ou moyenne et de l'oreille interne. Les surdités mixtes peuvent avoir une origine unique, par exemple une otospongiose à un stade avancé, ou des origines multiples, la surdité de transmission et celle de perception ayant alors chacune une origine distincte.

Dans quelques rares cas, la surdité peut être due à un dysfonctionnement ou une lésion des relais du tronc cérébral, du thalamus ou du cortex auditif. Ce type de surdité est dit « central » et, en raison du haut niveau d'échange binaural entre les structures centrales, il est la plupart du temps binaural.

b. Les degrés de surdité

Une surdité dont le diagnostic est confirmé doit être quantifiée. Pour cela, 2 examens sont généralement utilisés: l'audiométrie tonale liminaire aérienne et osseuse et l'audiométrie vocale testée en conduction aérienne.

Lors de l'audiométrie tonale liminaire, des sons purs de différentes fréquences (entre 125 et 8 000 Hz) sont émis à travers un casque ou un dispositif vibratile appliqué sur la mastoïde. Pour chaque fréquence testée et chaque mode de conduction, les seuils de perception (THR) sont mesurés en dB HL. On obtient ainsi un audiogramme qui représente les seuils d'audition en fonction des fréquences.

Cet examen permet de confirmer le type de surdité. Les surdités de transmission vont être caractérisées par des pertes auditives seulement en conduction aérienne et portant plus sur les fréquences graves. Les surdités de perception seront caractérisées par des pertes auditives

similaires pour les deux modes de conduction du son portant plus sur les fréquences aiguës. Les surdités mixtes sont définies par une perte auditive en conduction aérienne plus importante que celle en conduction osseuse.

Les valeurs des pertes auditives de plusieurs fréquences (500, 1 000, 2 000 et 4 000 Hz le plus souvent) sont moyennées pour refléter le degré de surdité global bien que les pertes auditives puissent varier en fonction des fréquences. Par exemple, en cas de presbyacousie (surdité liée au vieillissement), la perte auditive est plus importante pour les fréquences aiguës que pour les graves et l'audiogramme présentera un profil en « pente de ski ». L'audition normale est située entre -10 et +20 dB HL, une perte de 21 à 40 dB HL correspond à une déficience auditive légère, de 41 à 70 dB HL on parle de déficience auditive moyenne, de 71 à 90 dB HL de déficience auditive sévère, de 91 à 119 dB HL de déficience auditive profonde, et au delà de 120 dB HL de déficience auditive totale (cophose) (HAS, 2007).

L'audiométrie vocale complète l'audiométrie tonale et consiste à mesurer l'intelligibilité de la parole, c'est-à-dire la capacité à distinguer les phonèmes. Pour ce faire, on utilise des enregistrements vocaux de phonèmes ou de mots diffusés en conduction aérienne. Le sujet doit répéter les phonèmes ou les mots (liste mono- ou dissyllabique de Fournier, listes de Lafon) et le nombre de réponses correctes est comptabilisé pour différentes intensités sonores. Ces mesures permettront de calculer l'intensité nécessaire à l'obtention de 50% de bonnes réponses. Pour les audiométries basées sur des mots, cette intensité est appelée seuil de réception de la parole (speech reception threshold, abrégé SRT50). En clinique, classiquement, l'intelligibilité est calculée à partir de liste de mots dissyllabiques pour chaque oreille puis les deux simultanément (condition binaurale) avec ou sans bruit masquant. Lors de l'utilisation d'un bruit masquant, son intensité est généralement indiquée par le ratio signal sur bruit (RSB) qui correspond à la différence entre le niveau de signal d'intérêt et le niveau de bruit, tous les deux mesurés en dB HL. Par exemple, pour un niveau de signal de 65 dB SPL et un de bruit de 50 dB SPL, le RSB est de +15.

L'intelligibilité doit être distinguée de la compréhension de la parole. L'intelligibilité consiste à identifier les sons de la parole le plus souvent isolé et sans contexte, alors que la compréhension de la parole dépend de l'intelligibilité mais aussi de la culture linguistique du sujet et de phénomènes de suppléance mentale qui permettent, à partir du contexte, de comprendre une conversation même si certains phonèmes sont mal perçus.

2) Les surdités de perception, particularités et origines

A la différence des surdités de transmission, les surdités de perception impliquent un dysfonctionnement de la cochlée ou du nerf cochléaire et ne sont pas réversibles. En effet, chez les mammifères, les cellules ciliées partagent une particularité avec les neurones. Présentes dès la naissance, elles ne sont jamais renouvelées au cours de la vie. De même, les stéréocils des CC ne sont pas remplacés en cas de lésion. Ainsi, toute lésion des stéréocils, des CC ou des fibres nerveuses qui les innervent entraîne une perte auditive corrélée au degré de lésion et à son étendue. Cette perte auditive peut donc être focale et ne concerner qu'une petite plage fréquentielle, ou impacter toute la cochlée et ainsi entraîner un défaut d'audition sur tout le spectre audible.

Comme évoqué dans la première partie, le fonctionnement endo- et retro cochléaire est complexe et nécessite le bon fonctionnement de nombreuses structures. En conséquent les origines des surdités de perception sont nombreuses. Les exemples qui suivent n'ont pas pour but d'être exhaustifs mais de refléter en partie la diversité des origines potentielles de ces surdités.

L'exemple le plus courant de surdité de perception est la presbyacousie qui correspond à la baisse de l'acuité auditive liée au vieillissement (Schuknecht and Gacek, 1993). A partir de 40 ans, la cochlée ou le nerf auditif commence à perdre en nombre de cellules ou en fonctionnalité ce qui entraîne à terme une perte auditive impactant généralement d'abord la base de la cochlée et les fréquences aiguës (Bredberg, 1968). Cette perte de l'acuité auditive varie selon les individus en fonction de facteurs tels que l'exposition au bruit intense ou extrême, la prise de médicaments ayant un effet toxique (ototoxicité) ou encore selon des facteurs génétiques de vulnérabilité (Gates and Mills, 2005).

L'exposition prolongée ou répétée à des sons de forte intensité (>90 dB SPL) est la 2^{ème} cause, avec les chocs ischémiques, de l'excitotoxicité. Lorsque l'activité d'une CCI est trop importante, celle-ci va libérer une grande quantité de glutamate dans la fente synaptique avec pour conséquence l'éclatement des bourgeons dendritiques post-synaptiques. Le système efférent joue un effet protecteur contre l'excitotoxicité et, en cas d'accident ischémique transitoire ou d'une exposition ponctuelle à un son de forte intensité, les bourgeons dendritiques peuvent repousser et les synapses se reconstituer permettant de récupérer une audition normale en 3 jours. A l'inverse, des expositions prolongées ou répétées à des sons de fortes intensité ou un défaut de perfusion durable peuvent entraîner la mort des cellules ciliées (apoptose) puis des neurones de types I avec lesquels elles faisaient synapse entraînant une surdité irréversible. Chez l'homme, si le son causant le traumatisme recouvre une large plage de fréquence, les dégâts seront plus

marqués autour de 3 kHz, cette fréquence étant celle de résonance mécanique de l'oreille interne.

En plus de présenter un risque d'excitotoxicité aiguë, l'exposition à une brusque variation de pression (explosion, son d'intensité extrême > 130 dB SPL) peut aussi engendrer des traumatismes sonores ou barotraumatismes. Dans ces cas, les stéréocils peuvent être rompus au niveau de leur jonction avec le corps cellulaire des CC et/ou l'organe de Corti déchiré (Figure 17).

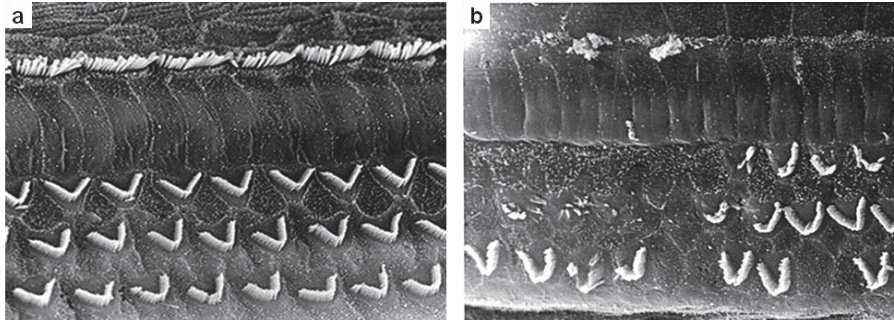


Figure 17 : Photographie en microscopie électronique à balayage de la surface de l'organe de Corti du rat (a) à l'état sain et (b) suite à un traumatisme sonore. Sur l'image b, on note la destruction de la quasi-totalité des CCI et de leur stéréocils (en haut) ainsi que celle des CCE de la rangée interne principalement et de leur stéréocils. (d'après a- M. Lenoir et b- J. Wang)

L'apoptose des cellules ciliées peut également être provoquée par des substances dites ototoxiques contenus dans de nombreux médicaments tels que l'aspirine et ses dérivés ou la quinine. L'effet toxique se déclare à partir d'une certaine concentration sanguine et présente un effet dose propre à chacune de ces substances. Si l'effet de l'aspirine et de ses dérivés est, à faible dose, transitoire et réversible, la plupart des substances ototoxiques endommagent définitivement l'organe de Corti en induisant l'apoptose des CC de l'extérieur (3^{ème} rang de CCE côté strie latérale) vers l'intérieur (CCI côté modiolus) et de la base (sons aigus) vers l'apex (sons graves). A haute dose, les neurones de type I peuvent aussi être détruits.

Enfin, les surdités de perception peuvent aussi être imputées à de nombreux facteurs génétiques. Ceux-ci peuvent induire une vulnérabilité accrue aux causes décrites précédemment ou entraîner directement une pathologie génétique. Ces pathologies représentent entre $\frac{1}{2}$ et $\frac{3}{4}$ des surdités congénitales qui concernent 1 – 1.5 naissances sur 1 000. Les gènes impliqués peuvent être sur un autosome ou un hétérosome (le chromosome X), et le locus à l'origine de la surdité peut-être dominant ou récessif. Certaines pathologies sont dites syndromiques : la surdité est un symptôme parmi d'autres associés au syndrome (syndrome de Usher combinant une surdité neurosensorielle congénitale à une rétinite pigmentaire). D'autres surdités génétiques sont dites non syndromiques et ont la surdité pour leur seule conséquence. Les mécanismes aboutissant à la

surdité sont variables selon les gènes impliqués. Les surdités de perception génétiques peuvent être liées au dysfonctionnement de la strie vasculaire (par exemple mutation de gènes codant pour la protéine transmembranaire connexine 26) et empêchent ainsi l'établissement du potentiel potassique de l'endolymphe nécessaire aux variations de polarité des CC même lorsque celles-ci sont saines. D'autres formes de surdités génétiques impactent l'influx calcique (mutation du gène de l'harmonine dans le cas du syndrome de Usher) ou les vésicules à glutamate (mutation du gène de l'otoferline) dégradant ainsi la transmission synaptique entre CCI et neurone de type I. Les mutations peuvent aussi impacter directement les neurones de type I (mutation du gène NF2 responsable des neurofibromatoses de type II).

Enfin, certaines mutations conduisent à une surdité de transmissions syndromiques ou non syndromiques pouvant évoluer en surdité mixte.

II - Réhabilitation par l'implant cochléaire

La plupart des déficiences auditives peuvent aujourd'hui être en partie corrigées grâce à divers dispositifs adaptés aux différentes surdités. Les aides auditives à amplification acoustique sont souvent celles préconisées pour les surdités légères à sévères. Dans les cas où les patients ne peuvent pas tolérer d'embout intra-auriculaire, ils seront orientés vers des implants d'oreilles moyennes qui encodent le son en vibrations transmises mécaniquement aux osselets ou sur la cochlée. En cas de surdité de transmission pure, on privilégie les implants à conduction osseuse : le son est encodé en vibrations qui se propagent par l'os du crâne jusqu'à la cochlée

Cependant, dans les cas de surdités de perception profondes, ces dispositifs ne suffisent généralement pas à restituer une audition satisfaisante aux patients. Le patient peut alors bénéficier d'un implant cochléaire (IC) lorsque la cochlée est atteinte et que le nerf cochléaire est encore fonctionnel, voire d'un implant du tronc cérébral si le nerf auditif en sortie de cochlée n'est plus suffisamment fonctionnel (tumeur, neurofibromatose ou section du nerf).

1) Indications pour l'implantation cochléaire

Les indications pour l'implantation cochléaire en France sont données par la Haute Autorité de Santé (HAS, 2012) et sont les suivantes : les implants cochléaires sont indiqués en cas de surdité neurosensorielle sévère à profonde bilatérale. L'implantation est le plus souvent unilatérale, mais une implantation bilatérale peut être indiquée.

Chez l'adulte il n'y a pas de limite d'âge supérieure à l'implantation cochléaire par contre, chez le sujet âgé, l'indication est posée après une évaluation psycho-cognitive. Généralement, une primo-implantation n'est pas indiquée chez l'adulte ayant une surdité pré-linguale.

Pour être éligible à l'implantation, l'audition du patient doit répondre à certains critères audiométriques : l'intelligibilité doit être inférieure à 50 % lors de la réalisation de tests d'audiométrie vocale avec la liste de Fournier (ou équivalent). Ces tests sont effectués à 60 dB, en champ libre, avec des prothèses bien adaptées. En cas de fluctuations, une implantation cochléaire est indiquée si le retentissement sur la communication est majeur.

Pour les enfants sourds pré-linguaux, l'implantation doit être la plus précoce possible car l'implantation précoce donne des résultats meilleurs et plus rapides sur la compréhension et la production du langage qu'une implantation tardive (Svirsky et al., 2004). Au-delà de 5 ans, en cas de surdité congénitale profonde ou totale non évolutive, il n'y a d'indication (sauf cas particuliers) que si l'enfant a développé une appétence à la communication orale. Si l'enfant est entré dans une communication orale, il peut bénéficier d'une implantation quel que soit son âge. Les adultes jeunes sourds congénitaux peuvent également être implantés.

Les indications audiométriques de l'implantation chez l'enfant sont équivalentes à celles des adultes avec cependant quelques considérations propres au jeune âge des patients : dans le cas d'une surdité profonde, l'implantation cochléaire est indiquée lorsque le gain prothétique ne permet pas le développement du langage. Dans le cas d'une surdité sévère, l'implantation cochléaire est indiquée lorsque la discrimination est inférieure ou égale à 50 % lors de la réalisation de tests d'audiométrie vocale adaptés à l'âge de l'enfant. Les tests doivent être pratiqués dans les mêmes conditions que pour les adultes (60 dB HL en champs libre avec des prothèses bien adaptées). En cas de fluctuations, une implantation cochléaire est indiquée lorsque les critères précédents sont atteints plusieurs fois par mois et/ou lorsque les fluctuations retentissent sur le langage de l'enfant.

Lorsque le patient présente une audition résiduelle dans les graves mais une surdité profonde pour les sons aigus (fréquent en cas de presbyacousies), des dispositifs mixtes dit électro-acoustique combinant amplification et implant cochléaire peuvent être utilisés.

L'implantation bilatérale peut être indiquée dans les cas de méningite bactérienne, de fracture du rocher bilatérale ou de toutes autres causes de surdité risquant d'engendrer à court

terme une ossification cochléaire bilatérale. Dans ce cas l'implantation doit être faite le plus rapidement avant que l'ossification soit trop avancée.

Chez l'adulte porteur d'un implant cochléaire unilatéral la bilatéralisation peut être envisagée en cas de perte du bénéfice audioprothétique du côté opposé provoquant des conséquences socioprofessionnelles ou une perte d'autonomie chez une personne âgée.

Chez l'enfant, l'implantation bilatérale est indiquée en cas de surdité de perception bilatérale profonde, selon les modalités définies pour l'implantation unilatérale ou en cas de syndrome de Usher (affection héréditaire autosomique récessive associant des atteintes oculaires et auditives).

Les contre-indications sont rares mais les pathologies entraînant des malformations ou des ossifications prononcées de la cochlée peuvent empêcher la mise en place de l'implant. De plus l'implantation cochléaire n'aura aucun effet lorsque la surdité est due à une rupture de la transmission nerveuse entre la cochlée et le tronc cérébral, par exemple en cas d'aplasie, d'avulsion ou de neuropathie du nerf auditif ou du nerf VIII ou de la section de l'un de ces nerfs suite à une fracture du rocher. Les autres contre-indications sont liées à l'état de santé général du patient, son état cognitif ou, l'IC étant un dispositif implantable, au risque chirurgical. Dans ces cas, la balance bénéfice-risque de l'implantation doit être évaluée avant d'orienter le patient vers l'implantation.

2) Principe général de fonctionnement de l'implant cochléaire

Les implants cochléaires sont constitués d'une partie interne et d'une partie externe (Figure 18). La partie externe se présente le plus souvent sous la forme d'un contour d'oreille. Elle contient la source d'alimentation (piles ou batterie), au moins un microphone qui capte les sons, un processeur audio qui numérise ces signaux sonores et une antenne assurant la transmission du signal encodé à la partie interne.

Bien que les caractéristiques du traitement du signal sonore diffèrent en fonction des stratégies de codage et des marques d'implants, le principe général reste le même. Afin de favoriser les sons de la parole le/les microphone(s) captent les fréquences généralement comprises entre 100 Hz et 8500 Hz, le son est alors découpé en bandes de fréquences (canaux) après analyse spectrale (fréquentielle) par une transformée de Fourier ; cette analyse correspond à la décomposition des sons complexes en leurs composantes réalisée par l'organe de Corti. Les variations d'intensité sonore correspondant à l'enveloppe temporelle de chaque canal, et ressenties par le patient comme variations de sonie, sont retranscrites en faisant varier la charge

des stimulations électriques délivrées par l'IC. La charge (en coulomb ou nano coulomb pour l'IC) est le produit de l'amplitude (en ampère ou μA pour l'IC) de la stimulation par sa durée (en s ou μs pour l'IC), pour l'implant la relation est :

$$\text{Charge (nC)} = [\text{Amplitude } (\mu\text{A}) \times \text{Durée } (\mu\text{s})] / 1000$$

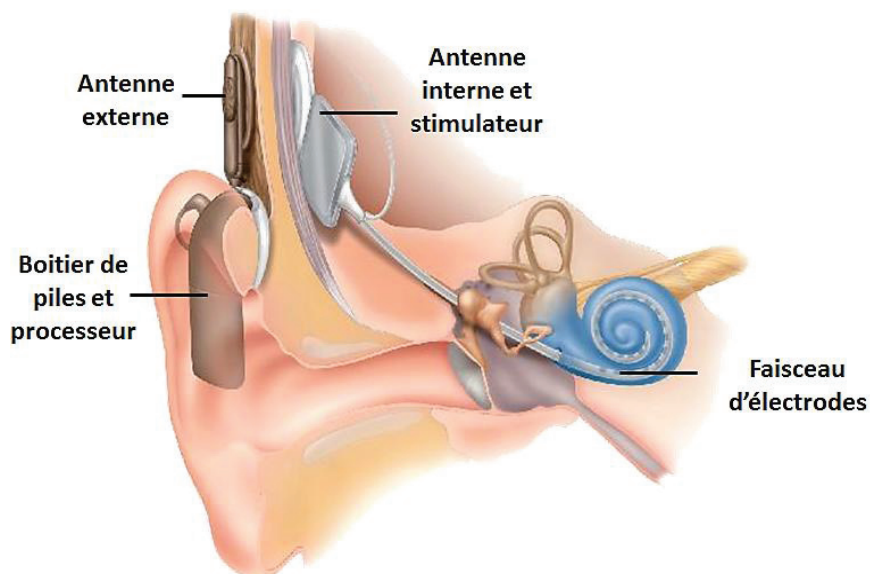


Figure 18 : Schéma d'un dispositif d'implant cochléaire. Ici la partie externe -comprenant le boîtier d'alimentation, le microphone et le processeur- se présente sous la forme d'un contour d'oreille. Celui-ci est relié par un câble à l'antenne externe maintenue face à l'antenne interne par un aimant. Les impulsions perçues par l'antenne interne sont alors distribuées par le stimulateur aux différentes électrodes du faisceau (porte-électrode) inséré dans la cochlée.

Ces impulsions électriques sont transmises par radiofréquence à la partie interne du dispositif grâce aux antennes. La partie interne (l'implant) est composée d'une antenne réceptrice, d'un circuit électronique assurant la démodulation des signaux transmis par la partie externe et d'un porte-électrode (PE) (parfois nommé faisceau d'électrodes). Cette partie ne nécessite pas d'alimentation propre, l'énergie nécessaire à son fonctionnement est transmise par induction électromagnétique en même temps que les impulsions électriques codant le signal. Le PE, généralement introduit dans la rampe tympanique de la cochlée par la fenêtre ronde ; comporte entre 12 et 22 électrodes (selon les marques d'implants) qui émettent les stimulations électriques plus ou moins profondément dans la cochlée. Ainsi, selon de le principe de tonotopie, chaque électrode évoque un son qui lui est propre dont la tonie varie en fonction de son emplacement : les électrodes les plus basales évoquent un son aigu alors que les plus apicales évoquent des sons médiums ou graves.

Afin d'optimiser l'audition médiée par l'implant, les niveaux de stimulation de chaque électrode doivent être réglés : en effet, les variations d'intensité de chaque canaux sont restitués en faisant varier la charge de stimulation entre un niveau maximal (MCL) et un niveau minimal

(THR), ces niveaux doivent donc être programmés pour chacun des canaux et donc chaque électrode. Le MCL correspond alors au niveau de stimulation maximal supporté par le patient pour le son évoqué par l'électrode. En fonction des stratégies de codage, le THR, qui correspond à la charge minimale de stimulation délivrée par chaque électrode, est soit réglé précisément, soit réglé à un niveau infraliminaire n'évoquant pas de perception auditive. En effet, pour certaines stratégies de codage seuls les canaux présentant le plus d'énergie acoustique sont stimulés alors que d'autres stratégies stimulent toutes les électrodes sont stimulées. Ainsi, dans le premier cas, puisque chaque canal stimulé est censé contenir une énergie acoustique non nulle, le THR peut être réglé précisément comme étant la charge minimale évoquant une sensation auditive alors que dans le second cas, le THR est réglé à un niveau infraliminaire afin de ne pas évoquer de sensation auditive lorsque l'énergie acoustique d'un canal est nulle.

Pour les implants de la marque MED-EL étudiés au cours de cette thèse, toutes les électrodes sont stimulées et seul le MCL est précisément programmé. Puisque la programmation précise du THR n'entraîne pas de meilleures performances (Spahr and Dorman, 2005) celui-ci est par défaut réglé 0 ou 10% du MCL.

3) Les stimulations délivrées par l'implant cochléaire et leurs effets excitateurs

Malgré les progrès techniques et une connaissance croissante des réponses nerveuses aux stimulations délivrées par les IC, les contraintes matérielles et physiologiques ne permettent pas encore aux stimulations de l'IC de se substituer parfaitement aux stimulations sonores de l'audition naturelle.

a. Les caractéristiques des stimulations délivrées par l'implant cochléaire et leurs effets sur la perception auditive

Le premier défi de la stimulation électrique intracochléaire a été de trouver un compromis entre efficacité de la stimulation et son coût énergétique tout en s'assurant de son innocuité. Pour déclencher le plus efficacement des potentiels d'action au sein d'une fibre nerveuse, le changement de polarité doit être le plus brusque possible : les stimulations délivrées par les IC sont donc classiquement des impulsions en créneau (« carrées »).

Les stimulations monophasique ne présentant qu'une phase (positive ou négative) sont les plus efficaces pour stimuler les cellules nerveuses mais ont l'inconvénient d'être excitotoxiques.

Pour éviter de léser une cochlée déjà dysfonctionnelle et puisque le tissu nerveux répond aux variations de potentiels en valeur absolue plus qu'à l'intensité des charges de stimulation en elles-mêmes, la solution apportée a été de répartir la charge encodée par le processeur en 2 phases : l'une anodique (chargée positivement), l'autre cathodique (chargée négativement). Les travaux de Shepherd effectués chez le chat sur l'effet chronique de ces stimulations dites biphasiques ont montré qu'elles étaient peu nocives pour le tissu cochléaire (Shepherd et al., 1983), la présentation de la phase cathodique en premier réduit la dégradation des électrodes et la formation de composés ototoxiques qui en découlent (Clark, 2003). Le nombre de phases de la stimulation, la répartition de la charge entre elles et le choix de la phase à présenter en premier sont des sujets toujours étudiés et discutés (Bahmer and Baumann, 2012; Macherey et al., 2006; van Wieringen et al., 2008). Cependant la stimulation biphasique est le meilleur compromis entre coût énergétique, efficacité et innocuité, elle permet aussi des cadences de stimulations plus élevées que les stimulations plus complexes.

Pour permettre le retour du courant nécessaire au circuit électrique suite à l'émission de la stimulation par une électrode l'implant doit disposer d'une masse électrique. Cette masse peut-être localisée à différents niveaux de la partie interne de l'IC et les 3 principales techniques de retour du courant sont :

- le « common ground » - le retour de courant se fait par toutes les électrodes non stimulantes,
- la bipolaire - une électrode proche de la stimulante sert au retour du courant,
- le monopolaire - le retour du courant se fait par une électrode non stimulante située hors de la cochlée.

Les stimulations monopolaires sont plus diffuses (Bonham and Litvak, 2008) et sont ainsi mieux perçues par les patients (THR faible). Elles présentent aussi l'avantage de ne pas nécessiter plusieurs électrodes pour une seule stimulation et sont les plus utilisées actuellement.

Pour les implants de la marque MED-EL, la stimulation par défaut est monopolaire biphasique symétrique (même charge et même durée pour chaque phase) avec la phase cathodique en premier et sans délai interphase.

b. Processus de l'excitation neurale suite aux stimulations électriques délivrées par l'implant cochléaire

Diffusion du courant depuis l'électrode

Une des particularités des stimulations électriques provient de la propagation du courant généré par la stimulation. Lorsqu'un son pur est codé par l'implant il déclenche l'envoi de

stimulation électrique au niveau d'une seule électrode. La stimulation émise depuis la surface de l'électrode diffuse dans toutes les directions au sein de la périlymphe tympanique, puis traverse le modiolum et quelques rangées de cellules du tissu conjonctif, avant d'atteindre les fibres nerveuses cochléaires. Par conséquent, le son pur transmis par l'implant excitera une plus grande portion de la cochlée qu'il ne l'aurait fait en audition naturelle. Une forte diffusion du courant accroît ainsi le risque que des électrodes proches stimulent une part commune de tissu neural (Figure 19).

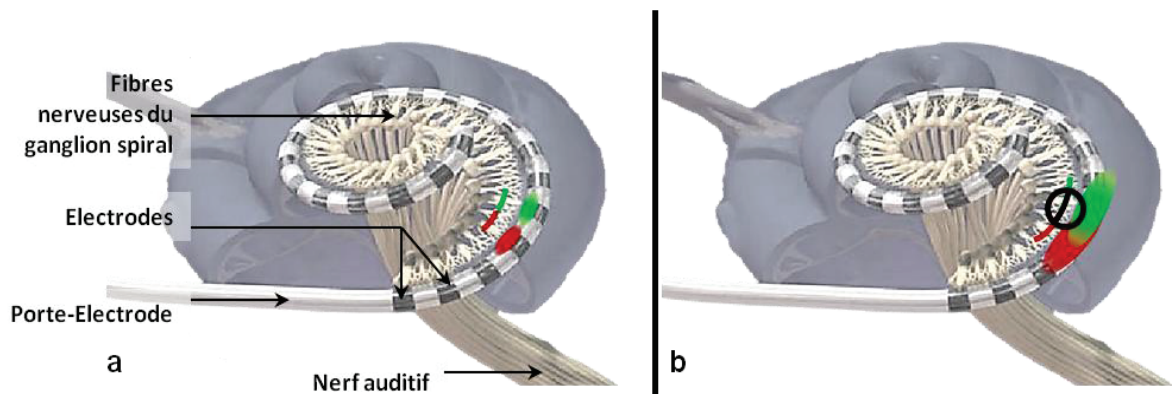


Figure 19 : Illustration des interactions induites par la diffusion du courant depuis les électrodes intracochléaires. Lorsqu'une électrode délivre une stimulation (ellipses verte et rouge), le courant va diffuser depuis l'électrode. Lorsque la diffusion est faible (a), chaque électrode va stimuler une portion distincte du tissu neural (arcs vert et rouge) et évoquer ainsi une sensation auditive qui lui est propre indépendamment de celles des autres électrodes. Lorsque la diffusion est plus importante (b), les électrodes voisines se retrouvent à stimuler une portion commune de tissu neural (arc noir cerclé) dégradant ainsi la perception distincte des sons évoqués par les électrodes qui interagissent.

Stimulation des neurones afférents cochléaires

Contrairement aux vibrations sonores qui stimulent d'abord les CC puis les neurones afférents (signal électrophysiologique orthodromique), des travaux ont montré que chez le sujet implanté cochléaire la perception tonale d'une électrode était inférieure à celle prédite à partir de sa position et de la tonotopie de la membrane basilaire (fonction (Greenwood, 1961, 1990). Ces résultats indiquent que les stimulations délivrées par l'IC vont stimuler les fibres nerveuses auditives au niveau du ganglion spiral (Blamey et al., 1996; Boëx et al., 2006). Le ganglion spiral ne s'étendant pas jusqu'à l'apex de la cochlée (Clark, 2003), les stimulations les plus apicales seraient plus susceptibles d'exciter les dendrites des neurones que leur corps cellulaire.

La distance entre les électrodes du PE et l'axe cochléaire où se trouve le corps cellulaire des neurones afférents varie en fonction de la région cochléaire (base, milieu, apex), du type de PE utilisé et des variations anatomiques. En plus d'induire de plus grandes interactions entre les canaux, l'étude des seuils de réponses électrophysiologiques chez le chat a indiqué que la capacité à déclencher une réponse nerveuse dépendait également de la position du PE. Les seuils

EABR décroissent lorsque le PE est déplacé de la partie externe de la rampe tympanique vers le modiolus, et le positionnement du PE proche du modiolus et des dendrites des neurones cochléaires permet d'obtenir les seuils les plus faibles (Shepherd et al., 1993).

Les signaux électrophysiologiques évoqués par les stimulations électriques de l'IC vont parcourir les fibres nerveuses depuis le point de stimulation en direction du tronc cérébral (propagation orthodromique) mais aussi en direction des CC (antidromique). Les travaux de Miller comparant les réponses électrophysiologiques mesurées dans et à l'extérieur de la cochlée montrent que cette stimulation antidromique est plus susceptible de survenir pour les stimulations anodiques que pour celle cathodique (Miller et al., 2004).

c. Quelques limites à l'audition médiée par l'implant cochléaire

Si la réhabilitation par l'IC est en soit une véritable avancée technologique, seul le développement des IC à plusieurs électrodes a réellement restitué l'accès à la compréhension de la parole chez les personnes atteintes de surdités de perception. Il permet un développement normal du langage chez les enfants sourds pré-linguaux. La présence de plusieurs sites de stimulations le long de la cochlée (chacun évoquant une perception tonale distincte) a permis le développement des stratégies de codage répartissant le son analysé et découpé en bandes fréquentielles sur les différentes électrodes. Cela a ainsi restitué une tonotopie non naturelle mais indispensable à l'intégration des sons complexes. Selon les stratégies de codage, le son est réparti en plusieurs canaux, chacun correspondant à une électrode, leur nombre peut varier en fonction de la marque d'IC et de son paramétrage. Les IC actuels proposent entre 12 et 22 sites de stimulation mais les stratégies de codage ne répartissent le son que sur 8 à 16 canaux. Bien que la stimulation simultanée de quelques électrodes soit possible, celle-ci n'est que peu utilisée afin de limiter les effets d'interaction indésirables et les électrodes sont généralement stimulées séquentiellement. Ce traitement du signal représente un appauvrissement par rapport à celui de l'audition naturelle où une quarantaine de canaux fonctionnent indépendamment (Moore, 2003).

De même, l'encodage du son par l'IC ne permet généralement pas de maintenir l'information temporelle originelle (Middlebrooks et al., 2005; Moore, 2003) : la stimulation séquentielle des électrodes, si elle permet de restituer pour chaque canal l'enveloppe temporelle du signal correspondant, ne permet pas de conserver les structures fines des sons complexes et la restitution de l'information sonore sous forme de train de pulsations à cadence élevée tend à abolir les mécanismes de phase-locking au-delà de 20 pulses par seconde (pps) (Schreiner and Raggio, 1996).

Outre cette limite du nombre de canaux, l'introduction du PE par une extrémité de la cochlée, les contraintes mécaniques et le risque de lésion ou de translocation impliquent que les IC ne peuvent rétablir une tonotopie naturelle. Les électrodes insérées par la fenêtre ronde à la base de la cochlée ne peuvent que rarement atteindre et stimuler l'apex. Les sons très aigus et aigus sont par conséquent plus accessibles que les fréquences les plus graves. Seuls les PE les plus longs (>25 mm) peuvent atteindre ces dernières. Or, les traitements du signal acoustique ne prennent pas en compte l'ensemble du spectre audible par un normo-entendant : la dynamique fréquentielle d'entrée est comprise entre environ 100 et 8 000 Hz, afin de favoriser les fréquences vocales. Ces fréquences graves et médiums pour le normo-entendant sont donc restituées sur les portions cochléaires codant les sons de très aigus à médiums. Chez les patients utilisateur d'un IC et ayant une audition controlatérale acoustique, un même son ne stimulera pas des territoires neuronaux symétriquement situés dans les 2 cochlées et interagissant au niveau du tronc cérébral. Cette asymétrie fonctionnelle se retrouve aussi chez les patients dont l'audition est entièrement médiée par l'IC car l'insertion des PE au sein des cochlées et la programmation de chaque IC n'est qu'exceptionnellement identique entre les 2 côtés. Ce mésappariement explique en partie les difficultés rencontrées par les patients face à des tâches d'écoute binaurale (localisation de source sonore, compréhension de la parole en milieu bruite) même lorsqu'ils comprennent parfaitement la parole dans le silence.

d. Facteurs de variation de la perception auditive médiée par l'implant

La perception auditive, qu'il s'agisse des niveaux de perception ou des performances auditives, présente une grande disparité entre les sujets. Si certaines de ces variations peuvent être reliées aux caractéristiques matérielles des IC, la plupart des variations observées est imputable aux différences de parcours et d'étiologie entre les sujets.

Variations des niveaux perceptifs THR et MCL en fonction des caractéristiques de stimulation

Si la sensation de sonie croît évidemment avec l'amplitude de stimulation (Cohen, 2009a), la durée de phase influence cette perception. Une étude a montré que la croissance de sonie en fonction de l'amplitude était d'autant plus forte que la durée de phase était longue (Chatterjee et al., 2000). La durée de phase a également un effet sur le THR : à amplitude constante, les THR décroissent à mesure que la durée de phase augmente, mais, à charge constante (produit de l'amplitude par la durée de phase), les stimulations de plus grandes amplitudes (et de moindre durée de phase) ont des THR plus faibles que les stimulations ayant de longues durées de phase (et de moindre amplitude) (Moon et al., 1993; Shannon, 1985).

La cadence de stimulation impacte également la perception de sonie : la sommation temporelle induite par les cadences de stimulation élevées tend à diminuer les valeurs des MCL et THR (Brown et al., 2000; Skinner et al., 2000), la diminution plus prononcée du THR par rapport au MCL aboutit à une augmentation de la dynamique à mesure que la cadence de stimulation augmente (Potts et al., 2007).

Variations des performances auditives en fonction des caractéristiques matérielles

L'augmentation des cadences de stimulation jusqu'à 900 pps n'entraîne pas d'amélioration de la reconnaissance de mots dans le silence mais améliore la compréhension de phrases en milieu bruité (Arora et al., 2009). Au-delà de 900 pps ni la compréhension dans le bruit (Park et al., 2012) ni dans le silence (Shannon et al., 2011) ne semblent améliorées. La compréhension dans le silence pourrait même être dégradée par des cadences de 2400 pps (Park et al., 2012). Ces résultats semblent cependant dépendants de la marque d'IC et de la stratégie de codage : en étudiant les IC MED-EL, Loizou reporte une meilleure reconnaissance des mots et des phonèmes avec une augmentation de 800 à 2100 pps (Loizou et al., 2000).

Le nombre de canaux stimulés présente une plus grande importance pour la compréhension de la parole. Les travaux de Fishman en 1997 ont par exemple montré que quatre canaux suffisaient pour distinguer les phonèmes dans le silence mais qu'au-delà de ce nombre, il n'y avait plus d'amélioration significative (Fishman et al., 1997). Similairement, en milieu bruité, 7 à 8 canaux suffisent à distinguer les phonèmes et la compréhension de mots et de phrases n'est que légèrement améliorée lorsque l'on augmente le nombre de canaux au-delà de 8 (Friesen et al., 2001; Shannon et al., 2011). Cet effet dépend cependant des sujets et, si certains sujets implantés ont un bénéfice de l'augmentation du nombre de canaux et peuvent obtenir des performances comparables à celles de normo-entendant, d'autres utilisateurs d'IC n'atteignent jamais de telles performances et l'augmentation de canaux ne leur est pas bénéfique (Friesen et al., 2001). La principale hypothèse (expliquant ce plafonnement des performances en fonction du nombre de canaux) est qu'en raison de la nature diffuse des stimulations de l'IC, l'augmentation du nombre de canaux augmente le risque d'interactions entre eux (cf Figure 19). Ces interactions nuisant alors à la distinction des canaux impacteraient ainsi la compréhension de la parole.

Facteurs interindividuels de variation

Contrairement aux facteurs précédents qui dépendent des différences entre les IC et leur encodage du son, la part majeure de variation des performances est imputable uniquement aux différences entre les sujets implantés.

Si les facteurs physiologiques individuels -tels que l'état fonctionnel de la cochlée, du nerf cochléaire et des relais auditifs centraux- ne peuvent être directement mesurés, leurs relations avec certaines données démographiques et étiologiques ont permis de déterminer des données pertinentes pour expliquer les variations de performances. L'étude de ces facteurs a donné lieu à la publication de deux revues de littérature permettant un meilleur pronostic de la réhabilitation par l'IC chez les adultes (Blamey et al., 2013).

Ces revues de bibliographie ont déterminé que l'étiologie ne contribue que peu à expliquer les performances des sujets.

A l'inverse, la durée de surdité sévère à profonde apparaît comme le facteur démographique le plus important pour expliquer la disparité de performances entre les sujets avec des performances décroissantes en fonction de la durée de déprivation. Ce résultat peut s'expliquer par le pattern de dégénérescence neuronale associé à la déprivation auditive : les travaux de Nadol ont montré que le nombre de neurones du ganglion spiral décroissait avec la durée de déprivation auditive (Nadol, 1997; Nadol et al., 1989).

Les performances tendent à augmenter significativement avec l'expérience de l'audition médiée par l'IC indiquant que -quel que soit l'âge- le système auditif maintient une plasticité lui permettant de s'adapter aux particularités de cette nouvelle forme d'audition.

Le vieillissement entraînant une diminution de la plasticité cérébrale et une perte naturelle de fonctionnalité du système auditif (Gates and Mills, 2005), l'âge lors de la survenue de la surdité sévère à profonde et l'âge lors de l'implantation ont aussi un effet négatif sur les performances surtout pour les patients implantés après 70 ans.

Si ces durées et âges contribuent à expliquer une part de variation des performances, d'autres facteurs individuels interviennent. Notamment, pour les sujets ayant bénéficié de prothèses auditives conventionnelles assurant un minimum de fonctionnalité du système auditif, l'effet de la durée de surdité sévère à profonde sera moindre. De même, une surdité brusque (trauma acoustique, ototoxicité) sera mieux réhabilitée qu'une surdité évolutive.

Il est important de savoir que la prise en compte de facteurs démographiques, étiologiques et matériels ne permet d'expliquer que 22% des variations des performances entre les sujets (Lazard et al., 2012). Une part importante de variabilité entre les sujets ne peut être expliquée par ces facteurs.

Il est possible que certains facteurs non évaluables ou non pris en compte interviennent (différences de plasticité cérébrale et des capacités de suppléance mentale mais aussi de culture linguistique). Ces facteurs sont particulièrement importants lorsque l'on s'intéresse à la

compréhension de la parole. Ils peuvent expliquer que certains patients présentant de mauvaises audiométries vocales et tonales auront une meilleure compréhension d'une conversation que des sujets présentant de meilleurs scores audiométriques.

4) Parcours de soins de l'implanté cochléaire

L'implantation cochléaire ne peut se résumer au geste chirurgical qu'elle implique et nécessite un suivi continu du patient. En France, ce suivi est réservé aux établissements hospitaliers mais le planning des visites et leur déroulement peuvent varier selon les centres. Ce qui est décrit ci-dessous correspond à la prise en charge classique au sein des Hospices Civils de Lyon.

Avant l'implantation, « l'éligibilité » du patient à l'implantation est déterminée lors d'un bilan d'implantation cochléaire. Lors de celui-ci, il est vérifié que le patient respecte les indications pour l'implantation indiquées dans la partie II-1) grâce à des évaluations médicales (état de santé), psychologiques et neurocognitives (particulièrement important pour les patients âgés, souffrant de troubles psychiques ou cognitifs et pour estimer le désir du patient de recevoir un IC), orthophoniques et audiométriques.

Suite à l'implantation, un délai d'un mois est laissé afin de permettre à la peau de cicatriser, de s'assurer de l'absence de complication (infections) et du bon positionnement de la partie interne de l'implant (corps et PE) grâce à une radiographie. Pendant ce délai, l'implant n'est pas fonctionnel, sa mise en fonction se fait un mois après l'implantation lors de la première visite de suivi appelée activation et notée J0. Lors de cette visite, la mesure de l'impédance (voir chapitre 3, partie I-1) de chaque électrode est réalisée et un premier réglage effectué. Ce dernier n'a pas pour but de permettre l'accès direct à l'audition mais de permettre au patient de se familiariser aux sons évoqués par l'implant.

La perception via l'implant varie au cours de l'utilisation mais les changements les plus importants surviennent lors de la première année puis se stabilisent ensuite (Brown et al., 1995; Hughes et al., 2001; Mosca et al., 2014; Waltzman et al., 1986). Afin de permettre un réglage optimal des THR et MCL en fonction de ces changements, de nombreuses visites sont programmées 8 jours, 1, 3, 6, 9 et 12 mois après l'activation (visites appelées respectivement J8, M1/3/6/9, 1an). Passée la première année, les visites sont planifiées tous les 6 mois ou tous les ans et, si nécessaire, des visites supplémentaires peuvent être programmées à la demande du patient.

Ces visites permettent aussi de contrôler son bon fonctionnement et de mesurer la perception du patient implanté. Chaque visite comprend une évaluation orthophonique pour mesurer et suivre la compréhension de la parole, des mesures audiométriques de perception tonale et vocale, puis la mesure des impédances et le réglage de l'implant. La mesure d'impédance est indispensable à l'efficacité du réglage car les paramètres programmés lors de celui-ci, le MCL et éventuellement le THR, en dépendent. Les patients implantés étant moins sensibles aux variations d'intensité (Nelson et al., 1996) et la qualité du son dépendant en partie de la dynamique d'audition restituée par l'IC (Caldwell et al., 2017), les MCL programmés doivent être les plus élevés possible afin d'apporter une dynamique d'audition aussi large que possible.

Les paramètres perceptifs (MCL et THR si la stratégie de codage l'exige) sont donc d'abord mesurés puis ajustés d'après les indications du patient. Bien que ces indications subjectives soient susceptibles de varier en fonction de l'état physiologique et psychologique du patient, elles sont, chez le sujet adulte communiquant, le meilleur indicateur de l'efficacité du fonctionnement de l'IC puisqu'elles reflètent tout le processus de traitement des informations sonores, de leur perception jusqu'à leur traitement cognitif. La détermination est plus problématique et moins précise lorsqu'il s'agit d'effectuer le réglage pour des implantés enfants sourds pré-linguaux, des patients polyhandicapés ou qui ne peuvent indiquer précisément leur ressenti pour toute autre raison. Chez les patients non-communicant, particulièrement les enfants présentant une surdité pré-linguale, cette méthode peut se révéler impossible à mettre en œuvre. Le réglage s'appuie alors sur l'observation des réactions suite à stimulation par l'IC ou, dès que possible chez l'enfant, sur des jeux comportementaux.

Le réglage subjectif des implants étant chronophage, contraignant pour les patients et parfois non réalisable, de nombreuses recherches sur l'implant visent à trouver des méthodes objectives de réglage s'appuyant sur des mesures quantifiables des réponses physiologiques et électrophysiologiques aux stimulations auditives plutôt que sur les indications ou les réponses comportementales des patients.

A retenir :

De nombreuses pathologies peuvent causer des dysfonctionnements de la cochlée et se traduisent par une surdité dite de perception. Lorsque celle-ci est trop importante, il est possible de restaurer partiellement l'audition grâce aux implants cochléaires qui stimulent directement les neurones auditifs grâce à des électrodes situées plus ou moins profondément dans la cochlée restituant ainsi une tonotopie artificielle suffisante à la compréhension de la parole dans de bonnes conditions d'écoute (silence).

Cependant, les implants actuels présentent des limites et des contraintes, par exemple :

- Les stimulations qu'ils délivrent sont diffuses et excitent un large territoire neural. Cette diffusion implique des phénomènes d'interaction entre les différentes électrodes nuisant à la perception distincte des différents sons évoqués par l'implant et ainsi à la compréhension du langage. Ces interactions croissant avec le nombre d'électrodes activées, leur proximité ou encore leur cadence de stimulation expliquerait que la compréhension du langage plafonne malgré l'amélioration des implants (nombre de canaux, vitesses de stimulation) et soit largement dégradée lorsque la parole s'accompagne de bruit perturbant.

- Les implants ne permettent pas de retranscrire une tonotopie ou les structures temporelles aussi précisément que le fait la cochlée saine. Par conséquent les sujets implantés éprouvent des difficultés particulières dans les tâches nécessitant l'intégration binaurale (localisation des sources sonores, démasquage binaural).

- L'efficacité des implants requiert de nombreux réglages au cours desquels les THR et MCL doivent être programmés pour chaque électrode. Ces paramètres varient en fonction des paramètres des stimulations délivrées par l'IC (par exemple durée de phase, vitesse de stimulation) et sont préférentiellement définis selon les indications des sujets. Ce réglage subjectif est contraignant et parfois impossible lorsque l'on ne peut obtenir d'indications précises et fiables de la perception du patient (jeunes enfants, polyhandicapés).

Ainsi, de nombreuses études, dont certaines utilisent des méthodes de mesures objectives et quantifiables de l'audition, sont entreprises afin de mieux comprendre : les mécanismes de l'audition réhabilitée par l'implant, la disparité de résultats entre les patients, et l'amélioration de leur prise en charge.

Chapitre 3 : Mesures électrophysiologiques de la cochlée et du tronc cérébral chez les patients implantés cochléaires

Les méthodes objectives d'évaluation du fonctionnement du système auditif présentent le double avantage de permettre une mesure quantitative du fonctionnement du système auditif tout en s'affranchissant du besoin d'indication du sujet. Leur utilisation est indispensable à l'étude du fonctionnement du système auditif, surtout en cas de recours aux modèles animaux, et s'est étendue à l'exploration fonctionnelle de l'audition médiée par l'implant cochléaire. Leurs relations avec la perception auditive chez les implantés cochléaires restent encore largement investiguées. Leur valeur pronostique a abouti au développement de modèles prédictifs permettant de proposer des réglages des implants cochléaires particulièrement utiles pour les patients qui ne peuvent indiquer précisément leur ressenti perceptif.

Deux types de mesures permettent d'évaluer l'audition chez l'homme : les mesures objectives et celles subjectives. Les mesures subjectives nécessitent que le sujet retranscrive ses sensations auditives ; les audiométries tonales et vocales évoquées précédemment en sont un exemple. A contrario les mesures objectives sont basées sur la mesure de l'activité des structures auditives et nécessitent donc uniquement que le sujet se prête à ces mesures.

Il existe de nombreuses techniques d'exploration objective de l'audition. Celles-ci peuvent être réparties en 2 grandes catégories : les techniques électrophysiologiques qui mesurent l'activité électrique neurale des structures auditives et les autres techniques qui mesurent les propriétés physiques et/ou mécaniques de l'appareil auditif. Parmi ces dernières, certaines peuvent être utilisées en clinique à des fins de diagnostics (impédancemétrie acoustique : tympanométrie et mesure du réflexe stapédien ; oto-émissions acoustiques), d'autres ne sont utilisées presque exclusivement à des fins de recherche (imagerie cérébrale : tomographie par émission de positons, imagerie par résonance magnétique fonctionnelle ; stimulation magnétique trans-crânienne).

Les techniques d'électrophysiologie peuvent mesurer l'activité électrique cellulaire (potentiel unitaire) ou d'un ensemble de cellules (potentiel de champs). L'enregistrement unitaire

implique le placement d'électrodes au contact ou à l'intérieur des cellules et n'est donc pas utilisé in vivo chez l'homme. L'utilisation de ces techniques pour l'étude des cellules du système auditif est limitée aux modèles animaux et aux cellules isolées, par conséquent ces techniques ne seront pas détaillées par la suite. Les enregistrements électrophysiologiques chez l'homme sont tous des enregistrements de potentiels de champs. Ceux-ci peuvent être faits à différents niveaux du système auditif : au niveau cochléaire, au niveau du tronc cérébral ou encore au niveau cortical. Seules les méthodes d'enregistrement au niveau cochléaire et du tronc cérébral utilisées dans la partie expérimentale seront décrites ici.

I - Les mesures électrophysiologiques intracochléaires

Les mesures électrophysiologiques de champs du système auditif peuvent être réalisées chez l'homme au niveau de la cochlée, c'est-à-dire au niveau le plus périphérique où émerge le signal neural.

Chez les implantés cochléaires, le PE permet de stimuler plus ou moins profondément la cochlée et d'utiliser les électrodes non stimulantes pour recueillir le signal. Ces mesures intracochléaires ont été facilitées et largement utilisées depuis le développement récent de la télémétrie inverse. Cette technologie permet la mesure de l'activité électrique au niveau des électrodes de l'IC et de récupérer les données selon un procédé inverse à celui transmettant les signaux encodés par la partie externe à la partie interne de l'IC, c'est-à-dire sans avoir à accéder à la partie interne de l'IC. Il est ainsi possible d'enregistrer les réponses neurales électriques de la cochlée suite aux stimulations électriques mais aussi de mesurer l'impédance de chaque électrode. Si cette dernière mesure n'est pas au sens strict une mesure de réponse électrophysiologique car elle ne reflète pas une activité du tissu nerveux, elle permet de rendre compte de la capacité de chaque électrode à transmettre les stimulations qui lui sont adressées.

1) L'impédance et les matrices de voltage

L'impédance électrique est la mesure équivalente, pour un courant alternatif, à la résistance en courant continu : elle représente l'opposition d'un composant ou d'un milieu à laisser circuler le courant. Appliquée à l'implant cochléaire elle permet de rendre compte pour chaque électrode de la difficulté à émettre les stimulations. Elle dépend de la surface de l'électrode et de son

usure, de la périlymphe, de la distance entre l'électrode et le modiolus, ou encore de la formation de tissu fibreux autour du PE (Clark et al., 1995).

a. Principe d'acquisition :

Pour les IC de marque MED-EL étudiés lors de cette thèse, l'impédance d'une électrode est mesurée grâce à l'IFT (impedance field telemetry) implémentée dans les logiciels de réglage. La stimulation est délivrée par l'IC relié à un ordinateur via l'interface et l'antenne de télémétrie fournies par le fabricant. Cette technique basée sur la mesure du temps de diffusion des stimulations fonctionne de la façon suivante :

- une stimulation, de même durée et amplitude pour toutes les électrodes de l'implant (mais différentes selon le modèle d'IC) est délivrée au niveau d'une électrode ;
- le temps nécessaire à la détection de la stimulation est mesuré au niveau de toutes les électrodes, y compris la stimulante (Figure 20) ;

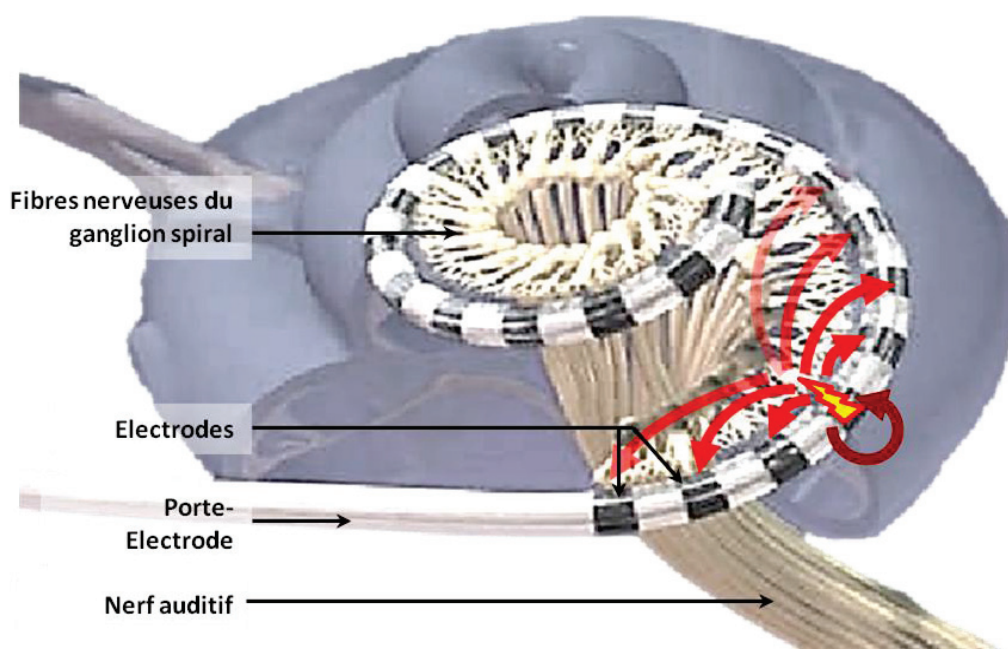


Figure 20 : Illustration du principe de recueil utilisé pour le calcul de l'impédance d'une électrode. L'électrode testée délivre une stimulation standard, le temps de détection de la stimulation est alors mesuré au niveau de toutes les électrodes puis converti en voltage et enfin en impédance.

- l'opération est répétée pour toutes les autres électrodes, y compris celles de masse et de référence ;
- les données sont transmises par télémétrie inverse via l'interface de programmation (interface MAX© pour les données collectées lors de cette thèse) au logiciel pilote (MAESTRO 5.0 ou 6.0 pour les données collectées lors de cette thèse) ;

- les mesures effectuées au niveau de chaque électrode sont converties en voltage permettant le calcul des impédances de chaque électrode.

b. Matrice de voltage utilisée pour le calcul des impédances de chaque électrode :

Pour les implants MED-EL, il est possible de visualiser les mesures converties en voltage de toutes les électrodes stimulantes intracochléaires sous forme de matrice de voltage (Figure 21).

1	3,24	0,43	0,33	0,31	0,31	0,29	0,24	0,21	0,21	0,19	0,17	0,14
2	0,38	3,41	0,36	0,31	0,31	0,29	0,21	0,21	0,19	0,19	0,17	0,14
3	0,33	0,38	2,91	0,33	0,33	0,29	0,21	0,21	0,19	0,19	0,17	0,14
4	0,31	0,33	0,33	3,10	0,41	0,31	0,24	0,21	0,21	0,19	0,17	0,14
5	0,29	0,31	0,29	0,36	3,29	0,38	0,29	0,24	0,24	0,19	0,17	0,14
6	0,26	0,29	0,26	0,31	0,38	3,32	0,38	0,29	0,26	0,21	0,19	0,14
7	0,26	0,26	0,24	0,26	0,33	0,43	2,22	0,38	0,31	0,26	0,21	0,17
8	0,24	0,24	0,21	0,24	0,26	0,33	0,38	2,46	0,41	0,31	0,24	0,19
9	0,19	0,21	0,19	0,21	0,24	0,26	0,29	0,38	2,70	0,41	0,29	0,21
10	0,19	0,19	0,19	0,19	0,21	0,24	0,24	0,29	0,41	2,93	0,36	0,24
11	0,17	0,17	0,17	0,17	0,19	0,19	0,19	0,21	0,26	0,33	4,08	0,31
12	0,14	0,17	0,14	0,14	0,17	0,17	0,17	0,17	0,21	0,26	0,33	2,58
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Figure 21 : Exemple de matrice de voltage obtenue lors d'une mesure d'impédance avec MAESTRO 6. Les mesures effectuées au niveau des électrodes stimulantes sont sur la diagonale (fond rouge). Bien que les données soient acquises pour la matrice complète, seule la moitié inférieure gauche des données apparaît sur le logiciel.

c. Utilisation clinique :

L'intérêt premier de la mesure des impédances est de permettre le contrôle de l'intégrité de l'implant en mettant en évidence d'éventuels courts circuits (dans ce cas le délai de mesure entre les deux électrodes en court-circuit est anormalement faible), des défauts de masse électrique ou les hautes impédances (circuit ouvert).

La mesure des impédances est indispensable pour assurer un réglage correct des stimulations de l'IC. C'est d'elle que dépend la limite de compliance qui correspond à l'amplitude maximale qu'une électrode puisse délivrer. Alors que l'impédance moyenne d'une électrode est de 5kΩ, une impédance plus élevée induira une limite de compliance plus faible. Aussi, lors du paramétrage des stimulations dans un but de réglages ou de tests du système auditif, il est parfois impossible d'atteindre le niveau de stimulation souhaité en augmentant l'amplitude en raison

d'une faible limite de compliance. Dans ce cas, pour les IC MED-EL, la charge de la stimulation peut être augmentée en allongeant la durée de la stimulation mais avec comme conséquence une diminution de la cadence de stimulation.

2) Les ECAP : potentiels d'action composites évoqués électriquement

Les premières mesures de l'activité globale de la cochlée ont été réalisées grâce à l'électrocochléographie : cette technique a permis de mesurer l'activité électrophysiologique évoquée grâce à des électrodes transtympaniques appliquées contre le promontoire (partie externe et osseuse du tour basal de la cochlée), à proximité de la fenêtre ronde, ou depuis le canal auditif externe, au plus près ou contre la membrane tympanique. L'inconvénient de la première méthode était son aspect invasif et la nécessité d'une anesthésie locale, celui de la seconde est une plus grande distance entre le site d'enregistrement et la cochlée. Dans les deux cas, l'électrode d'enregistrement positionnée à l'extérieur de la cochlée mesurait simultanément l'activité des CCE (potentiel microphonique), des CCI (potentiel de sommation) et des neurones du nerf cochléaire (potentiel d'action composite CAP).

En 1990 Brown a adapté cette technique à l'IC (Brown et al., 1990) dont le positionnement intracochléaire des électrodes des IC a permis l'enregistrement de l'activité électrophysiologique de la cochlée au plus près du tissu neural à différents niveaux de la cochlée. Le signal recueilli est appelé potentiel d'action composite évoqué électriquement (par opposition à ceux évoqués acoustiquement, abrégés ECAP pour electrically-evoked compound action potentials). Il correspond à la somme des réponses unitaires des neurones du ganglion spiral suite aux stimulations électriques intracochléaires (Miller et al., 2008; Rubinstein, 2004). Si la réponse mesurée est essentiellement générée par le corps cellulaire et l'axone des neurones les plus proches de l'électrode de recueil (Miller et al., 2008), les dendrites, lorsqu'ils sont présents et myélinisés, pourraient y participer (Briaire and Frijns, 2005, 2006).

a. Principe d'acquisition :

Si les techniques peuvent varier selon les fabricants, le principe général de recueil des ECAP consiste à délivrer une stimulation au niveau d'une électrode puis à recueillir le signal électrique au niveau d'une autre électrode (Figure 22). Les électrodes de stimulation et de recueil peuvent être choisies librement, toutefois, l'électrode de stimulation n'est jamais utilisée pour le recueil

car l'intensité de stimulation, maximale au niveau de l'électrode de stimulation, sature le système de recueil des ECAP (Abbas et al., 1999). Pour les mesures réalisées au cours de cette thèse, les stimulations ont été programmées sur le logiciel MAESTRO fourni par le fabricant MED-EL puis transmises à l'IC par l'intermédiaire de l'interface MAX et d'une antenne de télémétrie. Les réponses recueillies par l'IC sont transmises ensuite à l'ordinateur par télémétrie inverse en utilisant le même matériel.

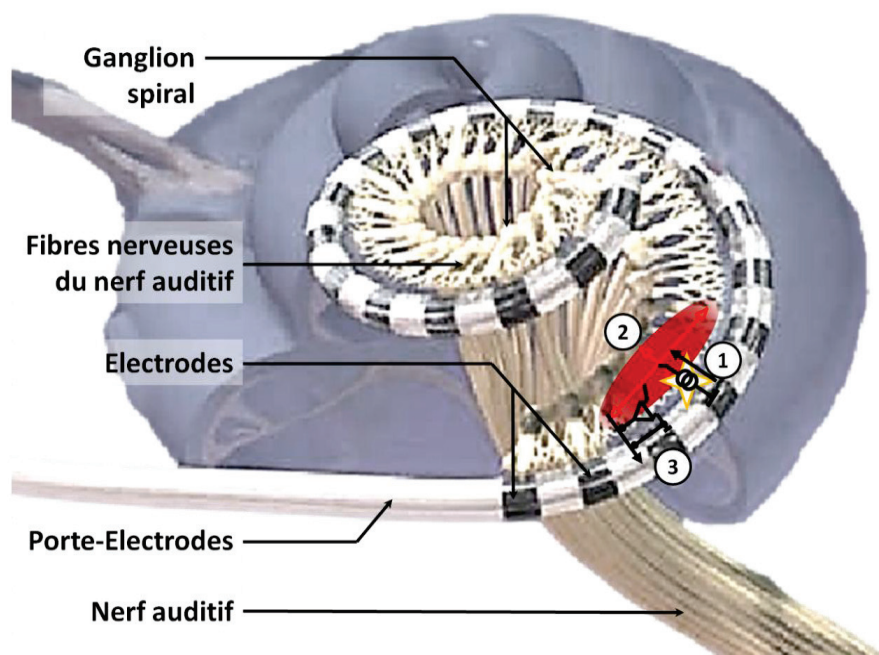


Figure 22 : Schéma du fonctionnement du recueil des ECAP par télémétrie inverse. 1) La stimulation est délivrée par une électrode N insérée dans la cochlée (en bleu). 2) La stimulation provoque l'excitation (en rouge) des neurones qui se propage aux fibres nerveuses du ganglion spiral. 3) Le signal électrique de l'excitation est recueilli au niveau d'une autre électrode voisine (ici électrode N-1). Le signal est alors transmis à un ordinateur via une antenne de télémétrie reliée à une interface puis analysé.

Lorsque l'ECAP est évoqué par la stimulation d'une électrode, le signal recueilli au niveau d'une autre électrode est composé du signal électrique de la réponse neuronale (signal d'intérêt) mais aussi du signal électrique de la stimulation. Ce signal correspondant à la stimulation est appelé artefact de stimulation. Son intensité étant supérieure à celle du signal d'intérêt, elle gêne l'interprétation de ce dernier. L'intensité de l'artefact est maximale à l'émission du signal nerveux puis décroît progressivement ensuite. Afin d'éliminer cet artefact de stimulation plusieurs techniques combinant des stimulations variant en charge, en polarité et en délai entre stimulation ou avant le recueil du signal ont été développées. Pour simplifier, les techniques actuellement utilisées par les fabricants s'inspirent de 2 méthodes : la polarité alternée pour les marques Advanced Bionics et MED-EL et le « forward masking » pour la marque Cochlear (Figure 23).

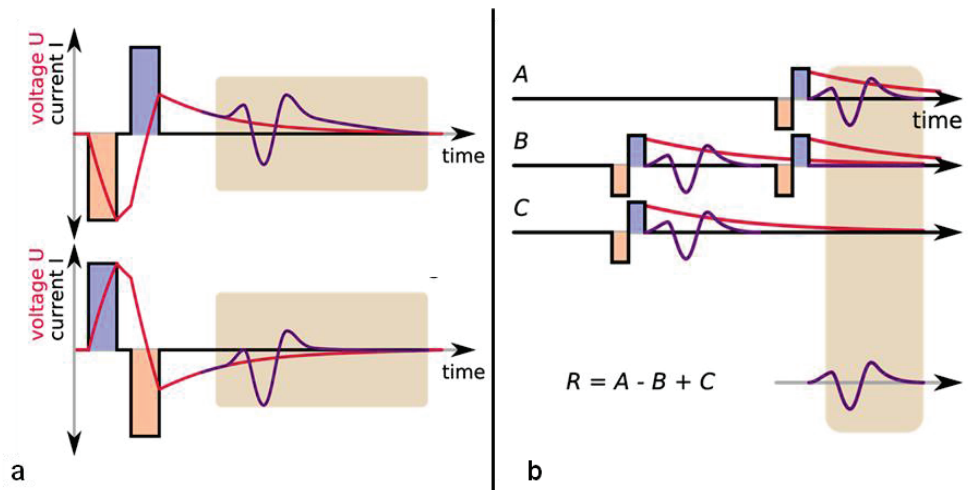


Figure 23 : Illustration des techniques de réduction de l'artefact de stimulations lors du recueil d'ECAP par (a) stimulation alternée et (b) « forward-masking ». La réponse ECAP apparaît en violet, l'artefact en rouge et la fenêtre de recueil en ocre.

(a) Le recueil des ECAP est effectué après une stimulation biphasique avec phase cathodique en premier (haut) ou anodique en premier (bas). Le signal d'ECAP est obtenu en faisant la moyenne des 2 signaux recueillis.

(b) Le signal est recueilli après une stimulation unique soit avec un court délai (tracé A), le signal comporte la réponse ECAP et l'artefact, soit avec un long délai (tracé C), le signal ne comporte qu'une trace résiduelle de l'artefact. Le signal est recueilli après 2 stimulations dont la 2ème survient en période réfractaire absolue (tracé B), le signal comporte l'artefact de la 2ème stimulation (similaire à celui du tracé A) et l'artefact résiduel de la première stimulation (similaire à celui du tracé C). Le signal de l'artefact du tracé A est obtenu en soustrayant le tracé C au B (B-C) et le signal de l'ECAP en retranchant ce tracé d'artefact au tracé A. (d'après MED-EL - ART Guide - AW 5412 Rev. 3.0 (English))

La méthode de polarité alternée repose sur le fait que contrairement à l'artefact les réponses ECAP aux stimulations biphasiques ne changent pas de polarité en fonction de la séquence de phase, cathodique ou anodique d'abord (Figure 23a). La technique consiste donc à utiliser des stimulations biphasiques à séquence de phase alternée (par exemple phase cathodique en premier puis phase anodique en premier) puis à recueillir le signal ECAP après chaque stimulation. La moyenne des 2 acquisitions révèle l'ECAP sans artefact de stimulation.

Le « forward masking » (Figure 23b), dont le principe a été développé par Charlet de Sauvage (Charlet de Sauvage et al., 1997), utilise la période réfractaire des fibres nerveuses pour éliminer l'artefact. Lorsqu'une fibre nerveuse a émis un potentiel d'action, toute stimulation de la fibre échouera à déclencher un nouveau potentiel d'action pendant un court délai (période réfractaire absolue). Cette première période réfractaire absolue est suivie d'une période réfractaire relative au cours de laquelle l'intensité minimale de stimulation nécessaire à la formation d'un nouveau potentiel d'action sera supérieure à celle du neurone non excité. Sommairement, le « forward masking » utilise trois acquisitions :

- la 1^{ère} comporte l'ECAP et l'artefact de stimulation ;
- la 2^{ème} est faite après l'émission de 2 stimulations rapprochées, les fibres nerveuses étant en période réfractaire, cette acquisition ne comporte que l'artefact précoce :

- la 3^{ème} est faite après une stimulation unique mais un long délai avant le recueil, elle comporte la fin de la décroissance de l'artefact de stimulation.

La combinaison de ces 3 acquisitions permet d'isoler la réponse ECAP. Les IC Cochlear utilisent une technique dérivée de ce paradigme combinant 4 acquisitions (Miller et al., 2000)

b. Profil et caractéristiques des ECAP :

La différence majeure entre les réponses CAP et ECAP est l'absence de la première onde, l'onde positive P1, sur les tracés ECAP (Figure 24). Sa survenue extrêmement précoce (1 ms, lorsqu'évoquée acoustiquement) empêche son enregistrement puisque l'IC est « occupé » à délivrer la stimulation et que celle-ci sature le système de recueil.

Les principales caractéristiques d'un ECAP sont: l'amplitude (mesurée entre le minimum, l'onde négative N1, et le maximum, l'onde P2) pouvant atteindre 1 à 2 mV, la latence (calculée entre le début de la stimulation et le temps de détection de N1) généralement comprise entre 200 et 300 μ s, et le profil (double pics, absence de pic P2).

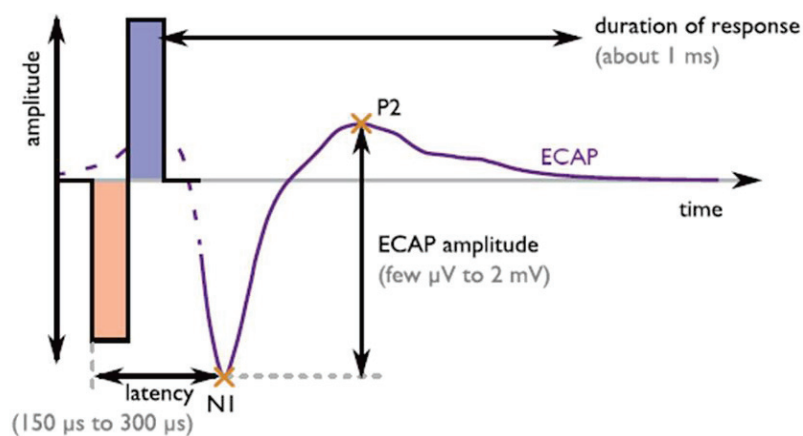


Figure 24 : Tracé d'un ECAP. Le tracé d'ECAP fait apparaître les paramètres de la réponse : amplitude, latence et durée. (d'après MED-EL - ART Guide - AW 5412 Rev. 3.0 (English))

c. Séquences d'acquisition des ECAP et leur relation avec le tissu neural cochléaire :

En pratique, un ECAP n'est presque jamais enregistré seul. Leur recueil est effectué selon diverses séquences qui ont permis l'étude des propriétés électrophysiologiques en divers points de la cochlée. Toutes ces séquences ont en commun de ne considérer que l'amplitude des ECAP.

La fonction de croissance de l'amplitude (AGF pour Amplitude Growth Function) consiste à recueillir les ECAP en réponse à des stimulations d'amplitude croissante (Figure 25 haut).

L'amplitude de la réponse ECAP ayant, au moins partiellement, une relation linéaire avec l'amplitude de stimulation (Figure 25 bas), une régression linéaire permet de calculer une pente et de déterminer le seuil d'ECAP, c'est-à-dire la valeur de stimulation minimale évoquant une réponse ECAP.

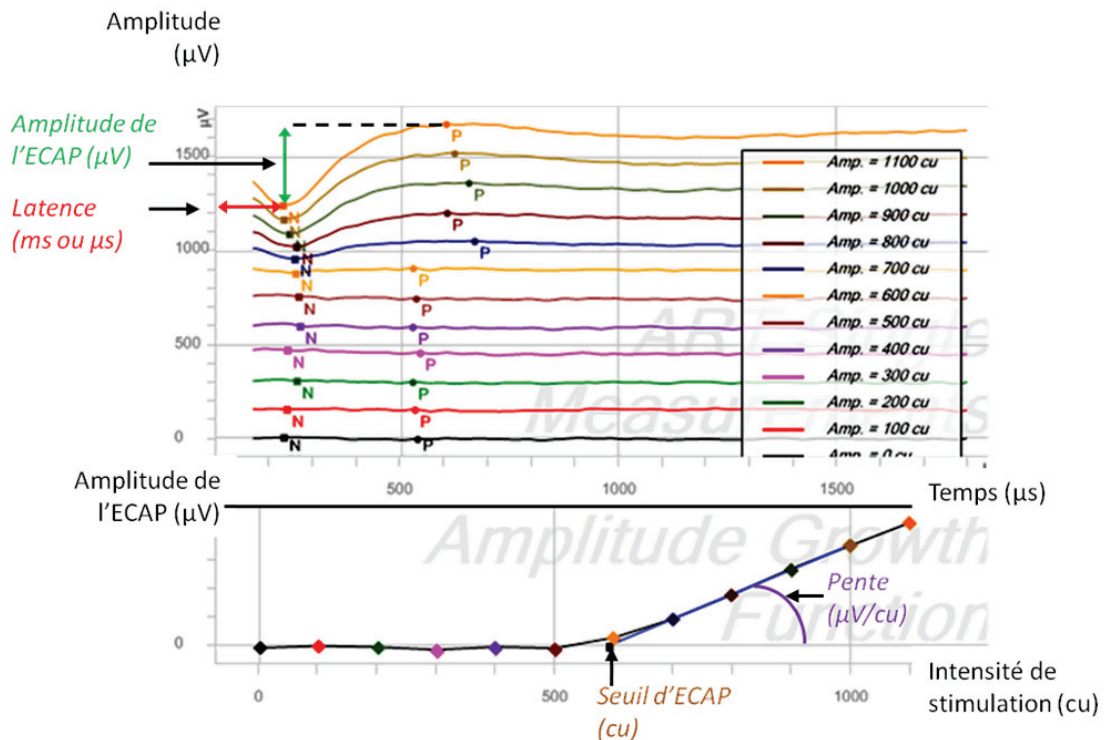


Figure 25 : Exemple de fonction de croissance de l'amplitude « AGF » recueillie avec un implant cochléaire MED-EL en utilisant le logiciel MAESTRO 6. Les ECAP sont recueillis suite à des stimulations d'amplitude croissante (partie supérieure). Pour chaque ECAP, il est possible de définir la latence des pics négatifs (N) et positifs (P) ainsi que l'amplitude correspondant à la différence de potentiel entre ces 2 points. En représentant l'amplitude de l'ECAP en fonction de celle de la stimulation (partie inférieure), il est possible de définir la pente de l'AGF et le seuil d'ECAP qui correspond à l'intensité de stimulation minimale permettant la formation d'un ECAP enregistrable. Pour la partie inférieure, chaque graduation représente 100 μV .

Des travaux portant sur les relations entre les AGF et l'histologie de la cochlée indiquent que les valeurs de seuil et de pentes dépendent du nombre de fibres nerveuses sous-jacentes répondant à la stimulation et pourraient ainsi refléter la survie neuronale (Hall, 1990; Miller et al., 1994; Smith and Simmons, 1983).

Une autre séquence permet d'obtenir la fonction de récupération du nerf auditif. Deux stimulations sont envoyées sur la même électrode avec un intervalle de temps variable et le recueil d'ECAP est effectué suite à la seconde stimulation. Plus l'intervalle entre les stimulations est court, plus le nombre de fibres nerveuses en état réfractaire sera important et plus l'amplitude ECAP sera faible voire nulle. A l'inverse, à partir d'un certain délai, toutes les fibres peuvent à

nouveau délivrer un potentiel d'action et l'amplitude de l'ECAP atteint un maximum (plateau). L'amplitude des ECAP reportée en fonction du délai entre les stimulations apparaît sous la forme d'une croissance exponentielle dont la régression permet de déterminer la période réfractaire absolue et une constante de temps qui reflète aussi la survie et la fonctionnalité des neurones cochléaires (Botros and Psarros, 2010a).

Enfin, deux méthodes d'enregistrement des ECAP mesurent la dispersion de l'excitation. La première consiste à envoyer une stimulation à une électrode précise et à recueillir l'ECAP au niveau de diverses autres électrodes plus ou moins éloignées de celle stimulante. Les amplitudes relevées au niveau des différentes électrodes de recueils sont alors reportées en fonction de leur écartement avec celle stimulante et se présentent généralement sous forme d'une courbe « en cloche » (gaussienne). La 2^{ème} méthode utilise le « forward masking » : 2 stimulations sont envoyées sur 2 électrodes avec un intervalle de temps inférieur à la période réfractaire. La réponse ECAP de la 2^{ème} électrode est alors recueillie. Si les électrodes délivrant la seconde stimulation et celles de recueil restent les mêmes, celle délivrant la première stimulation varie. Le tracé de l'amplitude de l'ECAP en fonction de l'écartement entre les électrodes stimulantes apparaît généralement sous la forme d'une courbe en « V ». Si les deux méthodes rendent compte de la dispersion du courant, elles ne sont pas exactement équivalentes. La première reflète l'activité d'une population neurale mesurée à divers point de la cochlée alors que la seconde reflète l'interaction entre 2 populations plus ou moins distantes et stimulées dans un court intervalle de temps. Par conséquent la 2^{ème} méthode est un outil plus pertinent pour évaluer des interactions inter-électrodes susceptibles de gêner le fonctionnement de l'implant et d'en limiter l'efficacité.

Puisque seules les AGF sont abordées dans la partie expérimentale, les sections suivantes portent essentiellement sur cette séquence d'acquisition des ECAP.

d. Facteurs de variation des ECAP

Tout comme la perception auditive médiée par l'IC, les profils des ECAP et leurs caractéristiques sont affectés par de nombreux paramètres.

Variations en fonction des implants et des techniques d'acquisition

De nombreux travaux portant sur les diverses technologies de télémétrie ont permis d'améliorer l'élimination de l'artefact et l'analyse des ECAP (Alvarez et al., 2007, 2008;

Bahmer et al., 2010; Battmer et al., 2004; Charasse et al., 2003). Cependant, chaque marque d'IC utilise des technologies différentes de recueil et d'analyse des ECAP, mais aussi des PE proposés différents par leur longueur, leur forme, le nombre d'électrodes et la distance entre chaque électrode. S'il est possible de comparer les variations des ECAP en fonction, par exemple, du stimulus ou de la réduction d'artefact chez un même sujet, il est difficile de comparer les résultats obtenus avec chaque marque.

La comparaison intra-sujets des 2 principales techniques de réduction de l'artefact actuellement disponibles a montré que les ECAP avaient de plus faibles valeurs de seuil et de pentes AGF mais avaient des amplitudes plus élevées lorsque l'artefact était éliminé par « forward-masking » que lorsqu'il était éliminé par polarité alternée (Baudhuin et al., 2016; Frijns et al., 2002). Cette différence peut être expliquée par le fait que les ECAP évoqués par des stimulations biphasiques à phase anodique en premier sont plus longs d'environ 60µs par rapport à ceux évoqués par les stimulations à phase cathodique en premier (Briaire and Frijns, 2005) impliquant une modification de leur profil obtenu par polarité alternée .

Variations en fonction de la cadence de stimulation

L'effet de la durée et de la cadence de trains de pulses de stimulation a été étudié. Des travaux ont montré que, chez le rat, la latence des ECAP augmentait pendant que l'amplitude diminuait avec l'augmentation de la cadence de stimulation (Haenggeli et al., 1998). Alors qu'en comparant les ECAP recueillis à des cadences de 35 et 80 Hz, aucune différence n'avait été trouvée (Dillier et al., 2002). Lai et Dillier ont trouvé que l'augmentation de la cadence de stimulation de trains de pulses de 500 jusqu'à 2000 Hz entraînait aussi l'augmentation du seuil d'ECAP sans modification de la pente AGF (Lai and Dillier, 2009). De plus dans une série d'études publiée en 2009 par Cohen, des ECAP ont été recueillis à différents niveaux de la cochlée après des trains de stimulations de 250 Hz et de durée variable. L'auteur indique avoir une augmentation de l'amplitude des ECAP et une diminution de la latence lorsque la durée du train de stimulation précédent l'acquisition augmente (Cohen, 2009a).

Variations en fonction du site de stimulation

Les caractéristiques des ECAP varient en fonction du site de stimulation (base, milieu ou apex de la cochlée). Ces différences sont généralement expliquées par les variations histophysiological le long de la cochlée et par la meilleure préservation du tissu neural à l'apex comparativement à la base (Glueckert et al., 2005; Nadol, 1997). Il est cependant important de

rappeler qu'en raison des variations entre les longueurs de PE de chaque marque ou en raison de l'éventuelle insertion incomplète du PE dans la cochlée, les sites de stimulations, bien que désignés similairement, ne correspondent pas à la même profondeur d'insertion pour chaque sujet. Les résultats concernant les ECAP recueillis chez l'homme présentés ci-après sont principalement issus des travaux de Cafarelli Dees et de Polak pour les IC Cochlear, de Frijns et de Nehmé pour les IC Advanced Bionics, de Brill et de van de Heyning pour les IC MED-EL (Brill et al., 2009; D Cafarelli Dees, 2005; Frijns et al., 2002; Heyning et al., 2016; Nehmé et al., 2014; Polak et al., 2004).

Une étude menée chez le chat (Kral et al., 1998) a montré que les amplitudes ECAP étaient plus faibles à la base qu'à l'apex de la cochlée. Chez l'implanté cochléaire, si ces variations ne sont pas significatives dans toutes les études (D Cafarelli Dees, 2005), une croissance de l'amplitude de la base à l'apex a pu être retrouvée dans la plupart d'entre elles, et ce, indépendamment des marques d'implants utilisés (Frijns et al., 2002; Polak et al., 2004; Brill et al., 2009) et/ou de l'intensité de stimulation (Heyning et al., 2016).

Chez l'animal, les latences des ECAP sont plus longues à l'apex qu'à la base. Ce constat serait expliqué par des différences entre les canaux potassiques des CC (Adamson et al., 2002) et par les variations des propriétés électrophysiologiques des neurones de type I et II entre l'apex et la base de la cochlée (Reid et al., 2004). Chez l'homme Cafarelli a rapporté des résultats similaires mais seulement pour les sujets présentant de courtes durées de surdité (D Cafarelli Dees, 2005). Polak a trouvé un gradient croissant des latences de l'onde N1 de la base à l'apex (mais pas de l'onde P) mais sans différence significative (Polak et al., 2004).

La plupart des études ont trouvé des pentes AGF significativement plus élevées à l'apex qu'à la base de la cochlée (Brill et al., 2009; D Cafarelli Dees, 2005; Eisen and Franck, 2004; Heyning et al., 2016; Polak et al., 2004) suggérant qu'une augmentation déterminée de l'intensité de stimulation recrutera plus de fibres nerveuses à l'apex qu'à la base.

Bien que les résultats concernant les seuils d'ECAP soient plus variables, des valeurs de seuil plus faibles à l'apex sont souvent rapportées (Brown et al., 2010; D Cafarelli Dees, 2005; Nehmé et al., 2014; Polak et al., 2004; Spivak et al., 2011). Si, pour les IC MED-EL, Brill a trouvé un gradient décroissant de la base à l'apex (Brill et al., 2009), dans une étude plus récente les seuils d'ECAP les plus faibles ont été mesurés au milieu de la cochlée (Heyning et al., 2016).

Variations en fonction du moment de recueil

Les ECAP et leurs caractéristiques varient en fonction du moment de leur recueil et de la durée d'utilisation de l'IC. L'étude longitudinale de ces variations dans différentes populations de patients implantés indique que la plupart des changements interviennent lors de la première année d'utilisation et que cette tendance générale est conservée pour les différentes marques d'IC.

Les AGF acquises lors de la chirurgie présentent généralement des seuils plus élevés que celles recueillies à l'activation (Hughes et al., 2001) et lors des mois suivants (Filipo et al., 2004; Spivak et al., 2011). Cependant les seuils ont tendance à augmenter suite à l'activation, puis à se stabiliser au cours de la première année (Hughes et al., 2001; Lai et al., 2004; Spivak et al., 2011). Similairement, les pentes des AGF recueillies lors de la chirurgie sont supérieures à celles mesurées à l'activation. Les valeurs de pente augmentent ensuite avec le durée d'utilisation (Hughes et al., 2001; Nehmé et al., 2014).

A plus long terme (5 ans), les AGF et donc les seuils d'ECAP restent stables (Brown et al., 2010).

e. Utilisation clinique

L'avantage de l'ECAP est d'être une mesure aisée et rapide. Le positionnement du site de stimulation et de recueil à l'intérieur de la cochlée assure une stimulation efficace et reproductible de la cochlée en divers points et l'enregistrement des ECAP n'est que peu sensible aux artefacts électriques (lumière environnante, rayonnement électromagnétique) ou bioélectrique (mouvement musculaire). Il est ainsi possible d'obtenir une réponse ECAP fiable en ne moyennant qu'un nombre restreint de tracés (quelques dizaines), sans contrainte importante de temps, d'immobilité pour le patient ou de matériel (le recueil d'ECAP à des fins cliniques ne nécessitant pas d'autre matériel que celui utilisé pour le réglage des implants). Le développement de la télémétrie inverse, son utilisation pour le recueil d'ECAP (Abbas et al., 1999) puis l'implémentation de ces technologies dans les logiciels cliniques fournis par les fabricants d'implants ont facilité l'étude et la recherche d'applications cliniques des ECAP et en font aujourd'hui une mesure électrophysiologique de référence chez l'implanté cochléaire.

L'un des premiers intérêts cliniques des ECAP est de rendre compte d'une réponse neurale et donc de renseigner sur l'efficacité d'une stimulation : la présence d'ECAP indique une réponse endocochléaire et laisse supposer que l'électrode stimulante évoque un son. Que ce soit chez le

patient encore anesthésié ou chez le patient non-communicant, l'obtention d'un ECAP renseigne sur la capacité de chaque électrode à évoquer une sensation auditive. Si le cas d'électrode présentant des ECAP mais ne pouvant être utilisée par la suite est rare (3,5%), l'absence d'ECAP ne peut suffire à savoir si une électrode n'évoque pas de sensation sonore et si celle-ci devrait être inactivée puisque 20% des électrodes normalement programmées et utilisées ne permettent pas le recueil d'ECAP (Alvarez et al., 2010).

Afin de proposer des méthodes objectives de détermination des THR et MCL nécessaires à la programmation des implants, de nombreuses études ont éprouvé l'hypothèse que les niveaux de perception (THR et MCL) dépendraient de seuils de réponse physiologique et électrophysiologique et ont évalué l'utilisation de ceux-ci comme prédicteurs des THR et MCL. Dans la continuité des travaux portant sur l'étude des corrélations entre seuils du réflexe stapédien ou seuils EABR et le MCL et/ou le THR (Hodges et al., 1997; Shallop, 1993; Spivak and Chute, 1994), de nombreuses études se sont intéressées aux relations entre les ECAP et les paramètres de réglages.

Des corrélations positives entre le seuil d'ECAP et les niveaux THR et MCL ont ainsi été rapportées mais avec de grandes variations entre leur coefficient et leur significativité (Hughes, 2010; Ji et al., 2014; Miller et al., 2008).

Les seuils d'ECAP correspondent à 50% de la dynamique entre THR et MCL chez l'enfant (Di Nardo et al., 2003; Hughes et al., 2000) mais leur valeur plus élevée chez les adultes est plus proche de 90% de la dynamique, voire dépasse le MCL pour 1/3 des adultes (Brown et al., 2000; Cullington, 2000; D Cafarelli Dees, 2005; Hughes, 2010; Ji et al., 2014; Polak et al., 2005)

Les variations des seuils d'ECAP en fonction du site de stimulation reflètent généralement mieux les variations des THR que des MCL (Franck and Norton, 2001; Smoorenburg et al., 2002) et avec des coefficients de corrélations allant de 0.5 à 0.9 (Brown et al., 2000; Cullington, 2000; Di Nardo et al., 2003; Franck and Norton, 2001; Hughes, 2010; Hughes et al., 2000; Ji et al., 2014; Polak et al., 2005; Smoorenburg et al., 2002; Thai-Van et al., 2001) les THR sont statistiquement mieux liés au seuil d'ECAP que les MCL pour lesquels les coefficients de corrélations peuvent varier de 0.1 à 0.9 (Alvarez et al., 2010; Brown et al., 2000; Cullington, 2000; Di Nardo et al., 2003; Franck and Norton, 2001; Hughes, 2010; Hughes et al., 2000; Ji et al., 2014; Polak et al., 2005; Smoorenburg et al., 2002; Thai-Van et al., 2001).

Les relations entre les seuils d'ECAP et les niveaux perceptifs peuvent également varier en fonction de la stimulation utilisée pour mesurer les niveaux perceptifs. Par exemple, pour mesurer les niveaux perceptifs avec les IC d'Advanced Bionics, quatre électrodes sont stimulées à cadence élevée et les corrélations entre les niveaux mesurés et les seuils d'ECAP sont moins

bonnes que lorsque les niveaux sont déterminés grâce à la stimulation d'une seule électrode (Jeon et al., 2010).

L'analyse des ECAP influence aussi leurs relations avec les niveaux perceptifs : bien que toutes les marques d'IC autorisant le recueil d'ECAP aient des algorithmes de traitement automatique permettant la détermination des seuils d'ECAP, l'analyse visuelle des AGF donne des valeurs de seuils souvent mieux corrélées à celles des niveaux perceptifs (Han et al., 2005; Potts et al., 2007).

Les IC les plus récents favorisent les cadences de stimulations élevées. Or si ces cadences plus élevées entraînent une diminution des niveaux perceptifs (cf chapitre 2, partie II-3 d.), elles ne peuvent être utilisées pour le recueil d'ECAP. La fenêtre d'enregistrement de la réponse neural augmentant l'intervalle entre 2 stimulations, la fréquence du recueil d'ECAP est limitée. Ainsi, les seuils d'ECAP peuvent parfois excéder les MCL définis pour des cadences élevées (Akin et al., 2006; Botros and Psarros, 2010b; Caner et al., 2007; Eisen and Franck, 2004; Han et al., 2005; Holstad et al., 2009; Hughes, 2010; Jeon et al., 2010; Ji et al., 2014; McKay et al., 2005; Potts et al., 2007). Cette différence entre les cadences de stimulation en fonctionnement courant ou lors du recueil d'ECAP nuiraient aux liaisons entre les seuils d'ECAP et les niveaux perceptifs (Eisen and Franck, 2004; Han et al., 2005; Holstad et al., 2009; Jeon et al., 2010; Ji et al., 2014; Potts et al., 2007; Zimmerling and Hochmair, 2002).

Ces résultats ont mené au développement d'algorithmes ou de méthodes de programmation des IC à partir des ECAP (Botros and Psarros, 2010b; Eisen and Franck, 2004; Gordon et al., 2002; Hughes et al., 2000; Mason et al., 2001), cependant ces techniques tendent à être moins efficaces que la programmation d'après les indications subjectives (Seyle and Brown, 2002) et ne sont utilisées que par défaut.

II - Les EABR : réponse électrophysiologique des noyaux du tronc cérébral

Comme les ECAP correspondent chez l'implanté cochléaire à la mesure de CAP, l'EABR (electrically evoked auditory brainstem response) enregistrée suite à une stimulation électrique est équivalente pour le sujet implanté aux ABR (auditory brainstem response) recueillies grâce à des électrodes cutanées suite à une stimulation acoustique. Les ABR traduisent l'activité électrophysiologique synchrone de populations neuronales situées au sein des différents relais

des voies ascendantes auditives. Il s'agit donc de potentiels évoqués précoces car ils recouvrent et succèdent aux potentiels cochléaires enregistrés par l'électrocochléographie, la première onde ABR détectable correspondant au CAP et précèdent d'autres potentiels plus tardifs, reflets de l'activité thalamo-corticale. Cette approche non invasive a conduit l'ABR à être largement étudiée chez l'homme dans les années 1970-80 afin d'en déterminer l'origine, de mieux caractériser la physiologie auditive du tronc cérébral et de développer son utilisation dans un but diagnostique. L'ABR présente classiquement 5 ondes qui retranscrivent le passage de l'information auditive : à la sortie de la cochlée (au niveau du nerf cochléaire, onde I), à l'entrée de celui-ci dans le tronc cérébral (au niveau des noyaux cochléaires, onde II), au niveau des neurones secondaires reliant le noyau cochléaire au complexe olivaire supérieur (onde III), puis entre le complexe olivaire supérieur et le colliculus inférieur (onde IV) et enfin au niveau du colliculus inférieur (onde V) (Møller, 2006) (Figure 26).

Chez le normo-entendant, les ABR sont généralement évoquées en utilisant des sons brefs (clics de 100 μ s). Si différentes fréquences de clic peuvent être utilisées, les ABR sont plus robustes et leur amplitude est plus grande pour des fréquences comprises entre 1 et 4 kHz (Atcherson and Stoody, 2012). Chez l'implanté cochléaire, l'EABR peut être évoquée pour toutes les électrodes, indépendamment de leur position tonotopique dans la cochlée. Cette différence avec l'ABR peut en partie s'expliquer par les différences entre les stimulations utilisées et les variations de la densité de neurones le long de la cochlée : la stimulation acoustique par un son pur va entraîner la réponse d'un nombre restreint de neurones alors que la stimulation électrique plus diffuse déclenchera la réponse d'un territoire neural plus étendu. Pour les portions basales et apicales de la cochlée où le nombre de fibres nerveuses est moindre (Nadol, 1997; Spoendlin and Schrott, 1988) la stimulation électrique va déclencher la réponse synchrone d'un nombre suffisant de neurones pour obtenir une EABR mesurable.

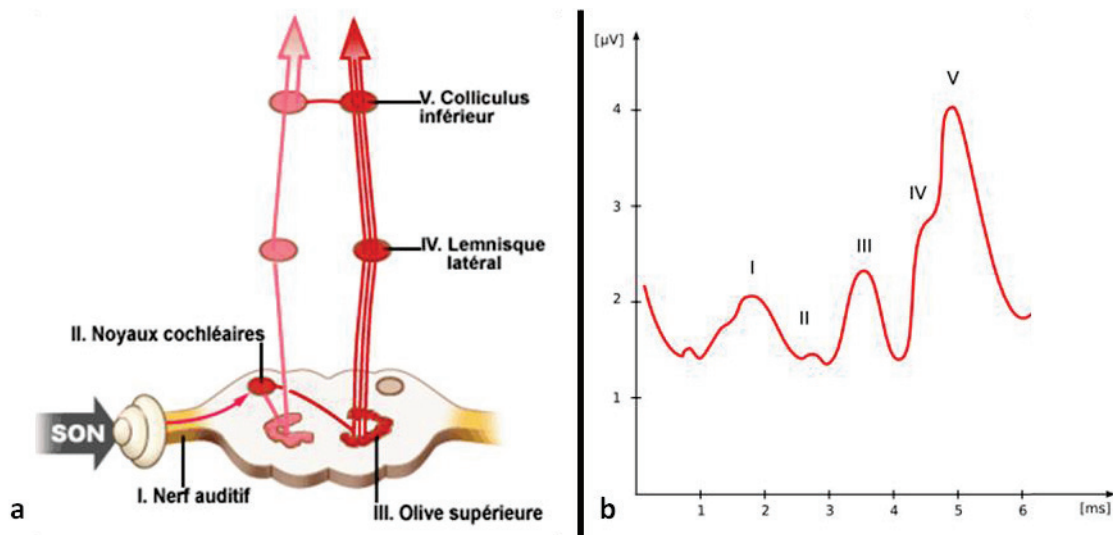


Figure 26 : (a) Schéma de la voie auditive principale présentant les structures d'où émergent les ABR et (b) exemple de tracé d'ABR obtenu chez le sujet normo-entendant. Chez le sujet implanté cochléaire, la stimulation électrique directe de la cochlée implique des latences plus courtes et l'onde I est masquée par l'artefact de stimulation.

a. Principe d'acquisition :

Il existe plusieurs méthodes d'acquisition des ABR variant notamment par le nombre d'électrodes de recueil utilisées. La description suivante présente l'acquisition des EABR au moyen de 3 électrodes cutanées.

L'acquisition des EABR chez l'implanté cochléaire se fait grâce à des électrodes cutanées adhésives (ou sous cutanée chez le patient anesthésié) placées classiquement au sommet du crâne (ou en haut du front) pour l'électrode positive, entre les sourcils (ou au niveau de la pointe du nez) pour l'électrode de masse et sur la mastoïde controlatérale à la stimulation pour l'électrode négative. Ces électrodes sont reliées à une interface d'électrophysiologie puis transmise à un ordinateur disposant d'un logiciel d'électrophysiologie dédié.

Les stimulations sont programmées et délivrées de manière similaire à celles utilisées pour le recueil d'ECAP : programmées sur MAESTRO, elles sont transmises à l'IC via l'interface MAX et l'antenne de télémétrie. L'envoi de chaque stimulation est couplé à l'émission d'un trigger émis par l'interface MAX. Celle-ci est reliée par liaison filaire à l'interface d'électrophysiologie et le trigger déclenche l'acquisition des réponses EABR.

Le tracé EABR est obtenu en comparant les variations de tension mesurées entre l'électrode cutanée positive et la masse et celles mesurées entre l'électrode cutanée négative et la masse. A la différence de l'ECAP pour lesquels les électrodes de recueil sont isolées dans la cochlée, l'enregistrement depuis des électrodes cutanées implique une grande sensibilité aux artefacts liés à l'environnement électrique (lumière, sources d'alimentation) et tout mouvement important déclenchera un artefact musculaire couvrant l'EABR. L'obtention d'une EABR moyennée fiable

nécessite donc l'acquisition de nombreuses EABR (plusieurs centaines) et sera d'autant plus longue que le sujet est agité.

b. Profil et caractéristiques des EABR :

Comparée à l'ABR, l'EABR présente les mêmes limitations liées à l'artefact de stimulation que l'ECAP : l'onde I la plus précoce correspondant à l'émergence du signal nerveux au sortir de la cochlée est masquée par l'artefact de stimulation. En s'affranchissant du temps de parcours et de transduction du signal acoustique, l'EABR présente des latences inférieures à celles de l'ABR.

Chaque onde du tracé peut être caractérisée par sa latence variant de 1 à environ 4 ms pour l'EABR (2 à 6 ms pour l'ABR) et son amplitude de l'ordre de quelques μV . Les délais entre les ondes peuvent aussi être mesurés et analysés.

Similairement à l'ECAP, l'amplitude et la latence varient selon : le type de stimulation utilisée (phase : nombre, amplitude, profil et durée ; cadence de stimulation : pulse unique vs train de pulse), le site de stimulation et le matériel utilisé.

c. Acquisition de la composante d'interaction binaurale BIC :

Plusieurs protocoles de stimulation et de recueil reposent sur l'analyse des potentiels évoqués. Par exemple, il est possible de déterminer une fonction de croissance de l'amplitude et de déterminer un seuil d'EABR selon un procédé identique à celui utilisé pour l'ECAP. La technique de recueil présentée ci-dessous et utilisée dans la partie expérimentale est la mesure de la composante d'interaction binaurale (BIC).

L'estimation de la BIC est obtenue en soustrayant à la somme des ABR de chaque oreille (réponses monaurales) l'ABR recueillie lors de la stimulation simultanée des 2 oreilles (réponse binaurale) évoquée avec les mêmes stimuli. Les phénomènes d'excitation et d'inhibition entre les relais de part et d'autre du tronc cérébral entraînent des différences entre la somme des tracés monauraux et la réponse binaurale. Cette différence, particulièrement prononcée au niveau de l'onde V chez le normo-entendant (Dobie and Norton, 1980; Van Yper et al., 2015), constitue la BIC dont il est possible de déterminer une latence et une amplitude (Figure 27).

Les études chez l'animal indiquent que la BIC traduit le traitement des informations binaurales entre les complexes olivaires supérieurs (Dobie and Berlin, 1979; Ungan and Yagcioglu, 2002) et au niveau des colliculus inférieurs.

Adapté à l'IC, la BIC évoquée électriquement présente un maximum lorsque les deux électrodes stimulées sont placées au même niveau dans les deux cochlées (Smith and Delgutte, 2007).

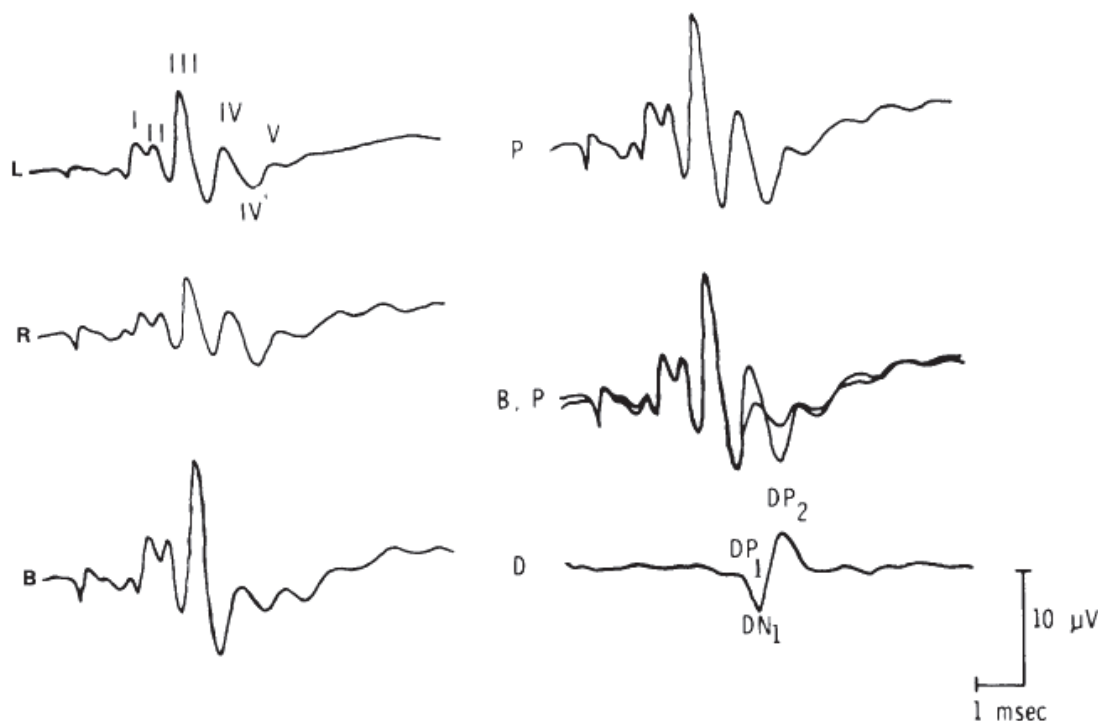


Figure 27 : Tracés EABR permettant la mise en évidence de la composante d'interaction binaurale (BIC) obtenue chez le sujet normo-entendant. L'addition des tracés monauraux de l'oreille gauche (L) et droite (R) donne un tracé (P) différent de celui obtenu suite à une stimulation binaurale (B). La soustraction de la réponse binaurale à la somme des tracés binauraux permet la mise en évidence de la BIC (D). (d'après Dobie and Norton, 1980)

d. Utilisation clinique:

Avant l'implémentation des mesures d'ECAP dans les logiciels fournis par les fabricants d'implants, l'EABR était la mesure de l'activité électrophysiologique la plus utilisée pour rendre compte de la réponse du système auditif aux stimulations des implants. Son rôle prédictif des niveaux de réglages des IC a été investigué (Guenser et al., 2015; Miller et al., 2008) notamment en complément d'autres mesures (dont l'ECAP) (Raghunandhan et al., 2014). Cependant son acquisition longue et sensible aux mouvements ainsi que la nécessité de matériel supplémentaire (dispositif de recueil et ordinateur d'acquisition) ont mené cette mesure à être moins utilisée au profit des ECAP. Malgré cela, l'EABR est toujours utilisé chez les patients implantés cochléaire lorsque le recueil d'ECAP n'est pas possible pour confirmer une atteinte du nerf auditif (neurinome de l'acoustique) ou des relais du tronc cérébral.

Plus récemment, l'étude de la mesure de la BIC a été appliquée à l'IC afin de déterminer ses relations avec la tonotopie (He et al., 2010; Hu et al., 2016; Smith and Delgutte, 2007) et d'étudier ses relations avec les performances binaurales (He et al., 2012; Kan and Litovsky, 2015).

A retenir

L'utilisation de mesures objectives a permis de mieux comprendre les particularités physiologiques de l'audition réhabilitée par les implants mais a aussi montré l'intérêt de ces mesures à des fins d'optimisation du fonctionnement et des réglages des implants. La nécessité de développer des méthodes non subjectives de réglages font des méthodes objectives une thématique de recherche aujourd'hui incontournable.

Parmi les mesures objectives disponibles pour les implants MED-EL, on retrouve notamment :

- l'IFT qui permet de mesurer l'impédance des électrodes de l'implant en mesurant la diffusion du courant suite à stimulation de celles-ci.

- l'ECAP qui est la réponse électrophysiologique intracochléaire suite à la stimulation délivrée par l'IC. De nombreuses études ont montré que le niveau minimum à l'obtention d'un ECAP, appelé seuil d'ECAP, est corrélé aux THR et MCL nécessaire à la programmation des IC et pourrait ainsi servir à prédire ces niveaux.

- la BIC qui rend compte de l'intégration binaurale au niveau du tronc cérébral et paraît ainsi pertinente pour mieux comprendre les mécanismes de cette intégration et la disparité des performances binaurales chez les patients implantés.

Chapitre 4 : Hypothèses et travaux expérimentaux

Bien que constituant une avancée considérable pour les patients souffrant de surdités de perception, l'utilisation des implants cochléaires se heurte aujourd'hui encore à de nombreuses difficultés. La grande disparité entre les bénéfices apportés à chaque patient motive l'optimisation, pour chacun d'entre eux, des réglages et du fonctionnement de l'implant. Cette démarche nécessite de s'affranchir au maximum des indications subjectives des patients. Cela a entraîné l'étude présentée ci-après des relations entre plusieurs mesures objectives et les performances ou les réglages.

Comme expliqué dans la partie théorique de ce manuscrit, malgré les progrès techniques et une connaissance croissante de l'audition médiée par l'IC, la perception auditive qu'ils restaurent reste très variable entre les sujets et dépend de paramètres souvent non maîtrisables tels que le positionnement exact du PE dans la cochlée ou l'état de préservation du système auditif. Il est ainsi indispensable de proposer à chaque patient un réglage sur mesure de l'implant, y compris en l'absence d'indications subjectives.

A cette fin, les mesures objectives électrophysiologiques fournissent des informations essentielles sur les réponses du système auditif aux stimulations délivrées par l'IC. L'étude des relations entre mesures objectives et les niveaux de perception (THR et MCL) ou les performances auditives est donc une étape indispensable avant de pouvoir utiliser ces mesures objectives pour proposer un réglage adapté à chaque sujet.

Dans ce but, trois études ont été menées au cours de cette thèse afin d'évaluer les relations entre différentes mesures objectives effectuées à divers niveaux des voies auditives et les niveaux de perception ou les performances auditives chez des adultes utilisateurs d'IC MED-EL.

- La première étude a évalué les relations entre la diffusion du courant mesurée d'après les matrices de voltage obtenues lors du recueil d'impédance et l'intelligibilité du langage ;

- La deuxième s'est intéressée à l'utilisation des ECAP, recueillis lors de l'implantation ou chez des sujets expérimentés, comme prédicteurs des niveaux de perception (THR et MCL). Cette étude a constitué la majeure partie des travaux réalisés au cours de cette thèse ;

- La troisième étude a investigué les relations entre la mesure électrophysiologique BIC, reflet de l'intégration binaurale, et les performances auditives binaurales de localisation de sources sonores et de démasquage binaurale.

I - Relation entre diffusion intracochléaire du courant et performances auditives

1) Contexte

Contrairement aux résultats observés chez les sujets normo-entendant et comme indiqué dans le chapitre 2 partie II-3)-d, chez le sujet implanté cochléaire, les performances auditives et notamment la compréhension de la parole finissent par atteindre un maximum à mesure que le nombre de canaux restituant le son augmente. L'une des principales hypothèses pour expliquer ce plafonnement est l'interaction entre les canaux (Bierer and Middlebrooks, 2004).

Cette interaction est due à la diffusion des stimulations délivrées par l'IC et aux propriétés électrophysiologiques du tissu neural. La stimulation d'une électrode peut à la fois créer un phénomène de facilitation qui permettra à une électrode voisine d'exciter plus facilement le tissu neural (Karg et al., 2013). Elle peut également, lorsque deux électrodes stimulent un territoire neural commun, entraîner une période réfractaire nuisant à l'efficacité des stimulations spatialement et temporellement proches. Les interactions sont donc une combinaison de ces deux phénomènes altérant la qualité de la transmission des informations par les IC (Boulet et al., 2016) et impliquant que le nombre d'électrodes stimulées ne correspond pas nécessairement au nombre de canaux indépendamment perçus par le sujet implanté.

Ces phénomènes d'interaction ont motivé le développement de stratégies de codage favorisant l'écart temporel et spatial entre les stimulations (Wilson et al., 1991). Bien que ces stratégies de codage séquentielles réduisent les interactions, elles ne peuvent les abolir entièrement (White et al., 1984) surtout lorsque les cadences de stimulations sont élevées.

Afin d'étudier ces phénomènes d'interactions et leurs conséquences, plusieurs méthodes ont été investiguées.

Les premières études consistaient en des tests psychoacoustiques évaluant la capacité à discriminer des électrodes ou le « forward-masking » psychoacoustique, c'est-à-dire la capacité d'un stimulus (stimulation électrique pour l'IC) à masquer la perception d'une seconde stimulation présentée juste après.

Les résultats étaient variables en fonction des études : alors que Zwolan ne trouvait pas de corrélation entre la capacité à discriminer deux électrodes et la perception de la parole, l'inactivation d'électrodes non discriminables amenait pourtant à une meilleure compréhension de la parole (Zwolan et al., 1997). De même, alors que 2 études montraient qu'une meilleure

discrimination de la parole était liée à la perception de la parole chez l'adulte (Henry et al., 2000) comme chez l'enfant (Dawson et al., 2000), des résultats inverses ont été rapportés par Hughes et Abbas (Hughes and Abbas, 2006). En étudiant les relations entre « forward-masking », capacité à discriminer les électrodes et reconnaissance de la parole, Throckmorton a trouvé que toutes les mesures étaient corrélées et que les scores de reconnaissance à différents tests de perception de la parole étaient plus élevés pour les sujets plus à même de distinguer des électrodes proches (Throckmorton and Collins, 1999).

Ultérieurement, le développement des ECAP a permis d'étudier les relations entre la mesure objective de SOE («spread of excitation») et la compréhension de la parole ou les tests psychoacoustiques d'interaction.

Des études ont montré que la «spread of excitation» était liée au « forward-masking » psychoacoustique (Cohen et al., 2003; Hughes and Stille, 2009). Plus récemment, en utilisant une nouvelle technique de recueil de «spread of excitation», Cohen a trouvé de meilleures corrélations entre ces mesures. Cependant l'interaction mesurée par la «spread of excitation» étant supérieure à la mesure faite grâce au « forward-masking » psychoacoustique, Cohen a suggéré que la mesure de diffusion du courant par la «spread of excitation» provenait plus de la diffusion du courant de la réponse neurale que de la diffusion l'excitation au sein du tissu nerveux (Cohen et al., 2004). Ainsi la « spread of excitation » refléterait plus à la diffusion du courant émis par le tissu nerveux à travers les tissus et la périlymphe que la part de tissu nerveux excité et la propagation de la réponse nerveuse. De plus, une étude a comparé le « spread of excitation » ou les réponses corticales obtenus pour différentes programmations de l'IC variant par leur degré d'interaction. Cette étude a montré que les réponses périphériques et centrales aux différentes interactions n'étaient pas liées expliquant que le « spread of excitation » soit peu corrélé à la perception de la parole (Scheperle and Abbas, 2015).

Alors que ni van der Beek, ni Abbas n'ont trouvé de liens entre la «spread of excitation» et la perception de la parole (Abbas et al., 2004; van der Beek et al., 2012), Won a trouvé une relation entre la distinction des voyelles et une mesure endocochléaire globale de la dispersion de l'excitation mais pas avec la «spread of excitation» mesurée au niveau d'électrode isolée (Won et al., 2014).

Enfin, dans une étude comparant les EABR évoquées par différentes combinaisons d'électrodes, Guevara a montré qu'une mesure EABR de l'interaction endocochléaire, la « monaural interaction component » était liée aux scores de discrimination de phonèmes (Guevara et al., 2016).

Toutes les méthodes évoquées ci-dessus ont évalué les relations entre la perception de la parole et les réponses comportementales ou électrophysiologiques. Mais, avant d'atteindre le système auditif, les stimulations délivrées par l'IC diffusent dès leur émission par les électrodes. Ainsi, une partie des interactions entre les canaux pourrait être liée directement à cette diffusion du courant. Or, les matrices de voltage obtenues lors des mesures d'impédances peuvent rendre compte de cette diffusion à la sortie de l'électrode. Si de précédentes études ont étudié leur intérêt comme mesure de la diffusion et leur relation avec des mesures psychoacoustiques et électrophysiologiques d'interaction (Tang et al., 2011), il n'existe pas à notre connaissance d'étude des relations entre cette mesure et l'intelligibilité. Pourtant nos observations suggèrent qu'une plus grande diffusion s'accompagne d'une moins bonne intelligibilité (Figure 28).

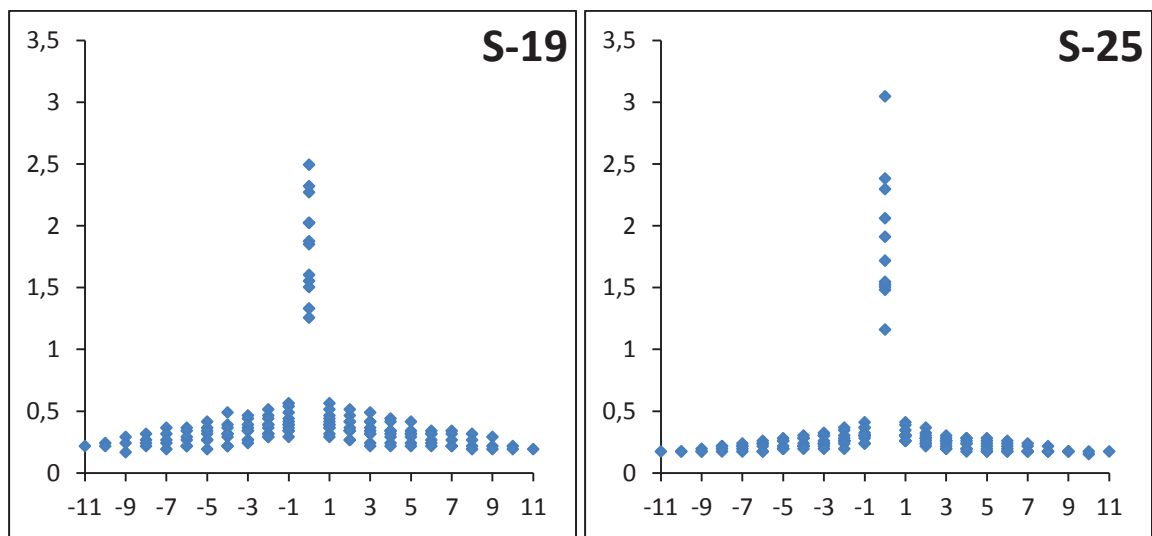


Figure 28 : Exemple des voltages mesurés en fonction de l'écart relatif à l'électrode stimulante. Alors que la diffusion du courant paraît plus importante pour le sujet S-19 que pour le sujet S-25, les SRT50 de ces patients étaient de 47 dB SPL et 24 dB SPL respectivement, indiquant une meilleure compréhension pour le patient S-25.

Afin de vérifier l'hypothèse qu'une plus grande diffusion des stimulations autour des électrodes entraînerait de plus grandes interactions entre les canaux et dégraderait ainsi la perception de la parole, nous avons étudié les relations entre la compréhension de mots dissyllabiques et une mesure de la diffusion du courant calculée depuis les matrices de voltages.

2) Matériel et méthode

a. Sujets

Pour cette étude, 36 adultes (22 femmes), âgés de 17 à 75 ans à l'implantation (moyenne 47 ans) ont été recrutés. Ils étaient âgés de 18 à 78 ans au moment des tests (moyenne 49 ans) avec un minimum de 11 mois d'utilisation d'IC MED-EL (de 11 mois à 10 ans, moyenne 34 mois). Sur un total de 432 électrodes (12 par sujet), 396 (91.7%) étaient actives et utilisées au moment des tests et 24 sujets avaient toutes leurs électrodes activées.

Les données démographiques et les données relatives aux implants de chaque sujet sont présentées dans le tableau 1 de l'annexe 1.

b. Procédures

Pour tous les sujets, les données ont été recueillies au cours d'une visite comportant une évaluation orthophonique, des audiométries tonales et vocales visant à évaluer l'audition et particulièrement la compréhension de la parole du sujet. Une séance de réglage est ensuite prévue pour vérifier le fonctionnement de l'IC et, si nécessaire, pour ajuster les réglages.

L'audiométrie vocale a été réalisée par un audioprothésiste spécialisé dans les IC, elle consistait en l'évaluation de l'intelligibilité de la parole en utilisant les listes de mots dissyllabiques de Fournier. Les listes sont chacune constituées de 10 mots prononcés par une voix masculine, enregistrés et diffusés à intervalle constant. Chaque liste est émise à intensité constante dans le silence par des haut-parleurs dont le son est contrôlé à l'aide d'un audiomètre Madsen Orbiter 922. Lors du test, le sujet doit répéter chaque mot après sa diffusion, le nombre de mots correctement répétés est relevé puis converti en pourcentage. En faisant varier la puissance sonore de diffusion, on obtient une courbe du pourcentage de discrimination (intelligibilité) en fonction de l'intensité. Par extrapolation, il est possible de déterminer l'intensité sonore nécessaire à la compréhension de 50% de la parole, cette intensité est appelée SRT50. Lors de nos tests les intensités ont varié entre 30 et 80 dB SPL par pas de 10 dB SPL.

Les mesures d'impédances ont été effectuées à l'aide de l'outil dédié (IFT) du logiciel du fabricant MED-EL (MAESTRO) et de l'interface dédiée (MAX) au début de la séance de réglage.

Pour chaque électrode stimulante, les voltages mesurés au niveau des diverses électrodes ont été pondérés par la valeur du voltage mesuré au niveau de l'électrode stimulante (Figure 29a).

Les valeurs de l'électrode stimulante ont alors été retranchées car elles ne rendent pas compte de la diffusion du courant mais de la charge résiduelle de l'électrode suite à la stimulation (Figure 29b). Les écarts relatifs sont ensuite convertis en écart absolu (Figure 29c). Une régression exponentielle a ensuite été effectuée pour déterminer pour chaque sujet une équation de régression de type $y = C \times e^{\alpha x}$. Dans cette équation, y représente le voltage pondéré mesuré sur les électrodes ayant un écart relatif de x électrodes par rapport à celle de stimulation, C représente le maximum que peuvent prendre les voltages pondérés et α le coefficient exponentiel de diffusion transcrivant l'atténuation du voltage en fonction de l'écart, en valeur absolue, à l'électrode stimulante (Figure 29d) : plus la diffusion est faible, plus la pente est importante et le coefficient négatif.

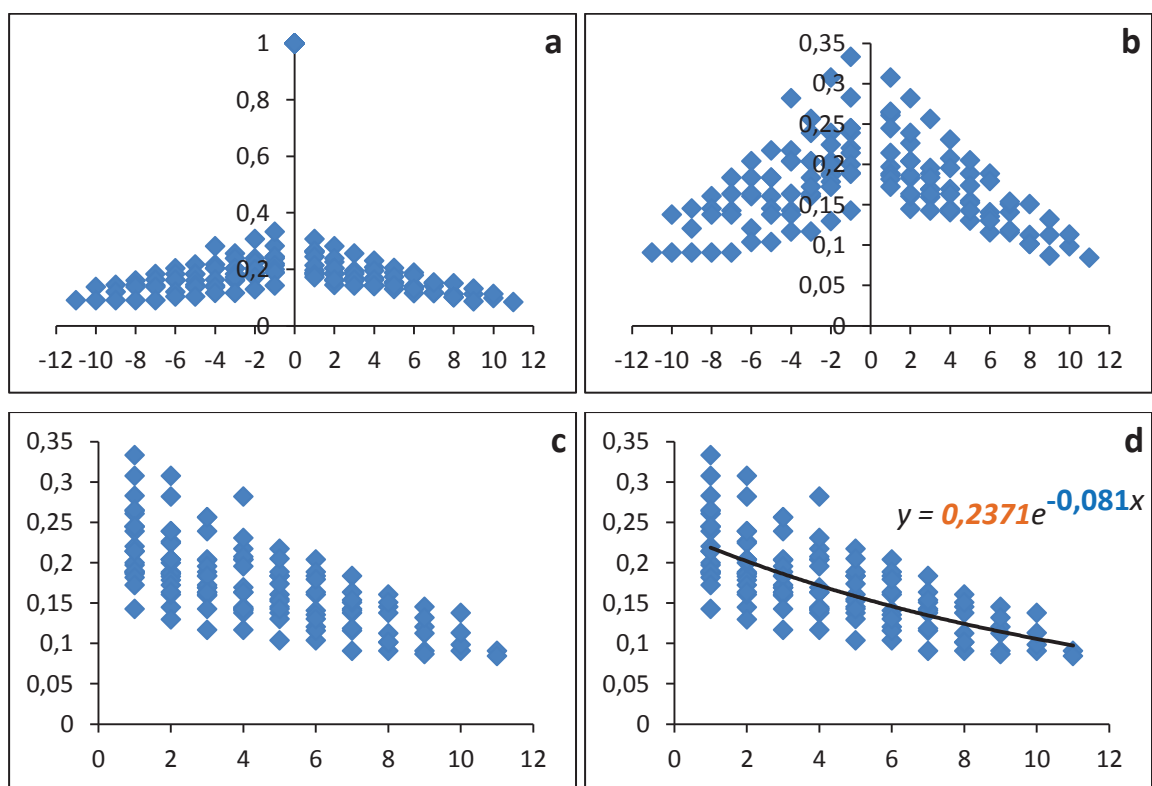


Figure 29 : Représentation des étapes du traitement des données des matrices de voltage pour le sujet S-35. (a) Les voltages sont d'abord pondérés par le voltage mesuré au niveau de l'électrode stimulante. (b) Les données des électrodes stimulantes (toutes égales à 1) sont retranchées. (c) Les écarts relatifs sont convertis en écarts absolus. (d) Une régression exponentielle permet de déterminer le voltage pondéré maximal (en orange dans l'équation) et un coefficient exponentiel de diffusion du courant (en bleu dans l'équation). Plus ce coefficient négatif est proche de zéro, plus la diffusion est importante. Un écart relatif négatif indique que l'électrode de recueil est située plus vers la base que la stimulante, à l'inverse un écart positif indique un recueil côté apex par rapport à l'électrode de stimulation.

c. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant IBM-SPSS. Les niveaux de significativité ont été fixés à 0.05.

Le test de corrélation paramétrique de Bravais-Pearson a été utilisé pour évaluer les corrélations entre les voltages pondérés maximaux ou les coefficients de diffusion et les SRT50 ainsi que l'intelligibilité à 40 dB chez les 33 sujets pour lesquels le SRT50 avait pu être déterminé. Lorsque les conditions d'applicabilité des tests paramétriques n'étaient pas respectées, un test de Spearman a été utilisé.

Afin de s'affranchir de l'effet du nombre d'électrodes, des analyses similaires ont été faites chez les 21 sujets ayant 12 électrodes actives et pour lesquels le SRT50 était connu. Enfin, chez ces 21 sujets, une dernière série d'analyse a été effectuée en ne gardant que les électrodes centrales du PE codant les fréquences de la voix (de 700 à 2 600 Hz environ).

3) Résultats

a. Faisabilité

Pour cette étude, 36 sujets ont été inclus. Si les IFT ont pu être acquis chez tous les sujets, le SRT50 n'a pu être déterminé que chez 33 d'entre eux (91,6%) : dans 2 cas les sujets n'atteignaient pas 50 % de compréhension même à l'intensité maximale, dans un cas le sujet n'a pas été testé pour l'intensité minimale de 30 dB SPL et son score à 40 dB était de 80% empêchant le calcul du SRT50. Parmi les 33 sujets chez qui le SRT50 a pu être calculé, 21 avaient toutes leurs électrodes activées.

b. Corrélations entre voltage pondéré maximal et mesures d'intelligibilité

Pour les 33 sujets avec SRT50 calculé, les tests de Pearson n'indiquent pas de corrélation entre le voltage pondéré maximal et le SRT50 ($\rho = 0.274$, $p = 0.123$) ni entre le coefficient de diffusion et l'intelligibilité à 40 dB ($r = -0.334$, $p = 0.057$).

Pour les 21 sujets chez qui toutes les électrodes étaient activées, les tests de Bravais Pearson n'indiquent pas non plus de corrélation entre le voltage pondéré maximal et le SRT50 ($r = 0.113$, $p = 0.625$) ou entre le voltage pondéré maximal et l'intelligibilité à 40 dB ($r = -0.224$, $p = 0.330$). Des résultats équivalents ont été trouvés lorsque seule les 4 électrodes centrales du PE ont été

considérées ($r = -0.110$, $p = 0.964$ pour le SRT50 et $r = -0.063$, $p = 0.786$ pour l'intelligibilité à 40 dB).

c. Corrélations entre coefficients de diffusion et mesures d'intelligibilité

Pour les 33 sujets avec SRT50 calculé, les tests de Bravais Pearson n'indiquent pas de corrélation entre le coefficient de diffusion et le SRT50 ($r = 0.200$, $p = 0.263$) ni entre le coefficient de diffusion et l'intelligibilité à 40 dB ($r = -0.251$, $p = 0.158$) (Figure 30a).

Pour les 21 sujets chez qui toutes les électrodes étaient activées, les tests de Bravais Pearson indiquent une corrélation positive entre le coefficient de diffusion mesuré pour toutes les électrodes et le SRT50 ($r = 0.471$, $p = 0.031$) et une corrélation négative entre le coefficient de diffusion et l'intelligibilité à 40 dB ($r = -0.516$, $p = 0.017$) (Figure 30b). Des résultats équivalents ont été trouvés lorsque le coefficient de diffusion a été calculé pour les 4 électrodes centrales du PE ($r = 0.455$, $p = 0.038$ pour le SRT50 et $r = -0.471$, $p = 0.031$ pour l'intelligibilité à 40 dB).

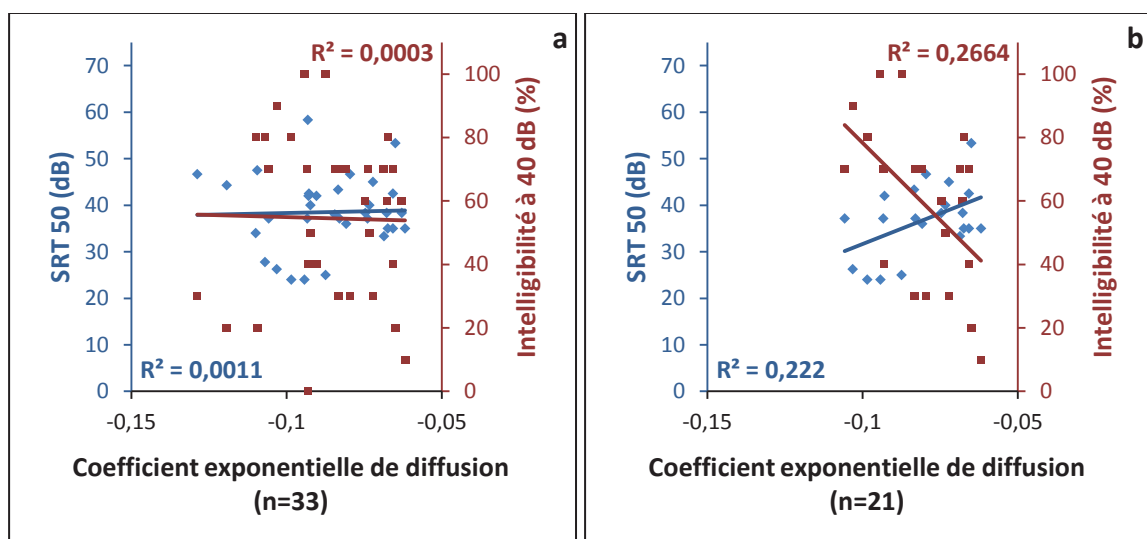


Figure 30 : Nuage de points des SRT50 (en dB, en bleu) et de l'intelligibilité (en %, en rouge) en fonction du coefficient exponentiel de diffusion calculé depuis les matrices de voltages pour 33 sujets (a) et pour les 21 sujets avec 12/12 électrodes actives (b). Les droites de régression et les coefficients de détermination sont indiqués.

4) Discussion

Cette étude avait pour but d'évaluer les relations entre la diffusion du courant endocochléaire mesurée par les matrices de voltage et la perception de la parole.

Plusieurs analyses ont été effectuées afin de déterminer depuis les matrices un paramètre d'intérêt reflétant la diffusion du courant autour des électrodes. Nous avons choisi de pondérer les données par les valeurs de voltage des électrodes stimulantes afin de normaliser les données entre les sujets et les électrodes ; les valeurs normalisées des électrodes stimulantes étant ainsi toutes ramenées à 1 et cette valeur ne rendant pas compte de la diffusion du courant, ces données ont été retirées. Considérant la diffusion comme symétrique autour de l'électrode, nous avons pris en compte les écarts absolus plutôt que relatifs. Enfin, une régression exponentielle a permis de calculer pour chaque sujet le voltage pondéré maximal et le coefficient de diffusion. Ces coefficients, tous négatifs, rendent compte de la diffusion de la façon suivante : plus le coefficient est négatif, plus la diffusion est faible et, à l'inverse, plus le coefficient est proche de zéro, plus la diffusion est importante.

Nous avons effectué les analyses chez les 33 sujets initialement inclus chez qui les SRT50 avaient pu être déterminés puis, afin d'éviter un effet du nombre de canaux sur l'intelligibilité de la parole, des analyses complémentaires ont été effectuées pour les 21 sujets ayant toutes leurs électrodes activées en calculant la diffusion du courant soit pour toutes les électrodes, soit pour les 4 électrodes centrales codant les fréquences de la voix entre environ 700 et 2 600 Hz.

Les tests statistiques n'indiquent aucune corrélation entre le voltage pondéré maximal et l'intelligibilité telle que mesurée dans notre protocole (SRT50 et intelligibilité à 40dB).

Les résultats obtenus chez les 33 sujets n'indiquent pas de corrélation entre les coefficients de diffusion et nos mesures d'intelligibilité (SRT50 et intelligibilité à 40 dB). Cependant, en se limitant aux 21 sujets avec toutes les électrodes activées, nous avons trouvé des corrélations significatives positives entre le SRT50 et les coefficients de diffusion qu'ils soient calculés pour toutes les électrodes ou pour les 4 électrodes centrales. Ce résultat indique que plus la diffusion est importante (plus le coefficient est négatif), plus l'intensité sonore nécessaire pour reconnaître 50% des mots dissyllabiques est élevée. Similairement la corrélation négative entre les coefficients de diffusion et l'intelligibilité à 40 dB indique que plus la diffusion est importante, moins bonne est l'intelligibilité à cette intensité.

Ainsi, chez les sujets ayant toutes les électrodes de leurs implants activées, ces résultats sont conformes à l'hypothèse de départ selon laquelle une diffusion plus importante impliquerait de plus grandes interactions entre les canaux et nuirait ainsi à la perception et à la compréhension de la parole.

Ces premiers résultats sont intéressants car ils sont les premiers à indiquer que la diffusion du courant autour de l'électrode, avant que les stimulations n'atteignent le tissu neural, serait liée

à la perception de la parole. Nos résultats, partiellement conformes à notre hypothèse de départ, doivent cependant être interprétés avec prudence car :

- seul le coefficient exponentiel de diffusion α a pu être corrélé à nos mesures d'intelligibilité. Or selon notre modèle exponentielle de diffusion, à coefficient de diffusion égal, l'augmentation de la valeur de voltage pondéré maximal C devrait se traduire par des voltages pondérés plus important au niveau des électrodes non stimulantes. D'après notre hypothèse, ce voltage supérieur augmenterait le risque d'interaction nuisant ainsi à la perception du langage. Si le voltage pondéré maximal C n'était pas directement corrélé aux mesures d'intelligibilité dans notre étude, il serait pertinent d'étudier l'effet conjoint de ces 2 variables.

- l'effet n'est significatif que pour les 21 sujets ayant toutes les électrodes activées mais ne l'est plus lorsque l'on inclut les sujets ayant des électrodes inactives. On peut ainsi supposer qu'une diminution du nombre de canaux a un impact supérieur sur l'intelligibilité que la seule diffusion intracochléaire. Cependant le faible nombre de sujets ayant des électrodes inactives n'a pas permis de faire des analyses groupées en fonction du nombre et de l'emplacement des électrodes inactivées.

- la mesure de l'intelligibilité à partir de liste dissyllabique de Fournier implique la suppléance mentale permettant aux personnes malentendantes de comprendre le sens d'un mot mal perçu à partir du contexte. Dans notre cas le sujet peut retrouver le mot complet lorsque certains phonèmes sont mal perçus.

Afin d'éprouver la validité de notre mesure de la diffusion et de confirmer ses relations avec la compréhension de la parole plusieurs études pourraient être envisagées.

D'abord, il serait intéressant de valider notre méthode de mesure de la diffusion du courant par des expériences *in vitro*. Il serait utile d'étudier les variations de notre coefficient de diffusion en effectuant des mesures d'IFT dans des solutions présentant différentes composition ioniques et ainsi différents potentiels électrochimiques. Selon notre hypothèse, les solutions présentant un plus grand potentiel électrochimique devraient favoriser la diffusion et aboutir à des valeurs de coefficient de diffusion proche de zéro. Ces analyses permettraient également permettre d'estimer l'utilité du voltage pondéré maximal C pour caractériser la diffusion du courant autour des électrodes. Selon notre méthode, la diffusion est modélisé par une fonction exponentielle de type $y = C \times e^{\alpha x}$. Si dans cette fonction, le coefficient de diffusion α représente l'atténuation du voltage en fonction de l'écart absolu à l'électrode de stimulation (en nombre d'électrode), C représente le voltage pondéré maximal. Ainsi, à coefficient de diffusion α égal, une augmentation du voltage maximal C devrait se traduire par des voltages pondérés plus important pour toutes les électrodes. Ainsi,

Si ces analyses valident la pertinence de notre mesure de la diffusion, ses relations avec la perception sonore devront être confirmées. Afin de vérifier si la diffusion mesurée selon notre méthode est cohérente avec les mesures d'interaction, il serait pertinent de coupler notre méthode d'analyse des mesures d'interactions psychoacoustiques (discrimination d'électrode, « forward-masking ») ou électrophysiologiques (« spread of excitation » ECAP, ou « monaural interaction component » EABR).

Suite à cela, l'effet de la diffusion intracochléaire sur l'intelligibilité de la parole pourra être précisé en utilisant des méthodes d'évaluation de la perception de la parole n'impliquant pas de processus de suppléances mentales (distinction de phonèmes non signifiant, VCV, mots monosyllabiques). L'effet de la diffusion sur la perception du langage pourra aussi être confirmé par l'utilisation de tests de compréhension plus complexes (compréhension de la parole dans le bruit).

Enfin, nos résultats étant non significatifs lorsque des sujets n'ayant pas accès à la totalité des canaux des IC étaient inclus (électrodes inactivées), l'effet d'interaction entre le nombre de canaux et notre mesure de diffusion pourrait être étudié par l'inclusion d'un plus grand nombre de sujet pour qui certains canaux sont inactivés.

II - Relation entre ECAP et niveaux perceptifs

Ces travaux ont été présentés lors du 15^{ème} congrès de la Société Française d'Oto-rhinolaryngologie à Paris en Octobre 2015 et au 9^{ème} symposium international sur les Mesures Objectives des Implants Auditifs à Szeged (Hongrie) en Juin 2016. Ils ont donné lieu à la rédaction de 2 articles présentés dans les annexes 2 et 3 : le premier concernant les mesures chez les sujets expérimentés a été accepté et publié dans *Otology & Neurotology*, le second concernant les mesures intra-opératoires est en cours de soumission.

1) Contexte

Le suivi des patients utilisateurs d'un IC est essentiel pour vérifier et adapter les réglages des IC en fonction de leurs besoins, de l'évolution de leur système auditif et de leur habitude à l'IC. Pour ce faire, les patients sont régulièrement reçus par des médecins Oto-rhinolaryngologistes, des orthophonistes et des audioprothésistes. Lors de ces visites, particulièrement fréquentes lors de la première année d'utilisation de l'IC, les audioprothésistes effectuent les réglages des THR et MCL en fonction des scores d'audiométrie tonale et vocale mais surtout selon le ressenti communiqué par le patient. Ces indications, subjectives et susceptibles de varier en fonction de l'état physiologique et psychologique du patient restent, chez le sujet adulte communiquant, le meilleur indicateur de l'efficacité du fonctionnement de l'IC. Elles reflètent tout le processus de traitement des informations sonores, de leur perception jusqu'à leur traitement cognitif. Chez les patients non-communicant, et particulièrement les enfants présentant une surdité pré-linguale, cette méthode peut se révéler impossible à mettre en œuvre et le réglage s'appuie alors sur l'observation des réactions suite à stimulation par l'IC ou, dès que possible chez l'enfant, sur des jeux comportementaux. Afin de ne plus dépendre de la capacité du porteur d'IC à rapporter ce qu'il ressent mais aussi afin de faciliter la programmation des IC, la recherche de méthodes de réglages s'appuyant sur des mesures objectives est donc nécessaire.

Parmi ces mesures objectives, les seuils de réponses physiologiques (reflexe stapédien) et électrophysiologiques (EABR) ont rapidement fait l'objet d'un intérêt particulier avec l'hypothèse que les niveaux de perception (THR et MCL) et ces seuils seraient liés. Ces relations attendues ont été mises en évidence dans de nombreuses études et ont mené à la recherche de modèles prédictifs des niveaux perceptifs à partir des seuils de réponses. Depuis les années 2000, le développement de dispositifs de télémétrie inverse a facilité le recueil intracochléaire, au niveau des électrodes voisines de celle stimulée, des potentiels d'action composites évoqués

électriquement : les ECAP. Leur acquisition -étant facile et rapide et ne nécessitant pas un dispositif expérimental important- en a fait une mesure de choix pour l'élaboration des modèles prédictifs.

Comme présenté dans le chapitre 3, partie I-2) e., l'étude des relations entre ECAP et niveaux de perception implémentés dans les réglages est bien renseignée pour les marques d'IC Cochlear et Advanced Bionics. Si des corrélations significatives positives entre le seuil d'ECAP et le seuil de perception (THR) et le niveau de confort (MCL) programmés pour les différentes électrodes sont la plupart du temps reportées, les résultats varient largement entre les études : de 0.5 à 0.9 pour le THR et de 0.1 à 0.9 pour le MCL (cf chapitre 3 et Hughes, 2010; Ji et al., 2014; Miller et al., 2008). De plus, une revue récente concernant la méthodologie de ces études indiquait que la plupart d'entre elles souffraient de biais expérimentaux tels que l'absence de critère de sélection stricte des sujets, l'absence de prise en compte des sujets inclus ne présentant pas d'ECAP (de Vos et al., 2017). Si certains de ces travaux ont permis le développement d'algorithmes de réglage automatisé (pour les IC Cochlear), la grande diversité des populations étudiées dans les diverse études mais aussi la conception des IC (par exemple le nombre d'électrodes ou la longueur du PE), les stratégies de codage et les techniques de recueil du signal varient selon les marques d'IC et ne permettent pas de généraliser les modèles prédictifs définis pour une population à une population différente implantée avec les IC d'autres marques.

Comparativement aux ECAP recueillis avec les technologies NRT (Nerve Response Telemetry, présentée en 1996) de Cochlear et NRI (Neural Response Imaging, présentée en 2001) de Advanced Bionics, les ECAP recueillis par la technologie de télémétrie inverse ART (Auditory nerve Response Telemetry, présentée en 2004) de MED-EL sont encore peu étudiés (Alvarez et al., 2010; Brill et al., 2009; Heyning et al., 2016; Walkowiak et al., 2011). Surtout, seules deux de ces études ont porté sur les relations entre les MCL implémentés dans les réglages et les seuils d'ECAP obtenus en postopératoire (Alvarez et al., 2010; Walkowiak et al., 2011) - pour rappel, la stratégie de codage des IC MED-EL ne nécessite pas l'implémentation d'un THR audible et celui-ci est réglé par défaut à 0 ou 10% du MCL.

Alvarez a étudié les corrélations entre le MCL de programmation et les seuils d'ECAP dans une population hétérogène âgée de 1 à 67 ans (moyenne 15 ans) et avec une expérience de l'audition médiée par l'IC variant entre 3 et 60 mois (moyenne 21 mois). Les sujets ont été répartis en 2 groupes : les sujets sourds pré-linguaux - de 1 à 14 ans (moyenne 5 ans) avec de 3 à 60 mois d'utilisation (moyenne 21 mois) - et les sujets sourds post-linguaux - de 5 à 67 ans (moyenne 26 ans) avec de 3 à 39 mois d'utilisation (moyenne 23 mois). Les corrélations ont été

calculées pour chaque groupe sans distinction du site de stimulation et les coefficients de corrélations étaient de 0.62 ($p < 0.001$) pour le groupe pré-lingual et de 0.47 ($p < 0.001$).

L'étude de Walkowiak s'est intéressée aux corrélations entre le seuil d'ECAP et le seuil du reflexe stapédien avec le MCL mesurés pour 3 sites de stimulations différents. Dans cette étude 2 groupes ont été constitués : un groupe de 16 adultes (âge moyen 45 ans) avec en moyenne 13 mois d'utilisation d'IC (de 3 à 25 mois), et un groupe de 14 enfants (âge moyen 5 ans) avec en moyenne 17 mois d'utilisation d'IC (de 6 à 36 mois). Les corrélations de Bravais-Pearson, calculées chez les adultes uniquement, étaient meilleures entre le MCL et le seuil du reflexe stapédien qu'entre le MCL et le seuil d'ECAP. Les valeurs des coefficients de corrélations entre le MCL et le seuil d'ECAP étaient de 0.43 à l'apex, 0.28 au milieu et 0.6 à la base de la cochlée, les p-values n'étant pas indiquées.

Alors que quelques études ont porté sur l'intérêt de l'acquisition d'ECAP lors de l'implantation afin de prédire les réglages effectués lors de l'activation ou des séances de réglages des premiers mois d'utilisation (Akin et al., 2006; Greisiger et al., 2015; Mittal and Panwar, 2009; Cullington, 2000), ils n'existent aucune publication traitant des ECAP recueillis lors des implantations d'IC MED-EL.

De plus, malgré les variations connues de la perception auditive et des ECAP en fonction de variables démographiques ou du site de stimulation et présentées dans les chapitres 2 et 3, ces données ne sont que rarement prises en compte dans les analyses ou la sélection des sujets.

Par exemple, alors que la perception auditive et les ECAP varient principalement au cours de la première année, la plupart des modèles prédictifs proposés ont été élaborés à partir de l'étude de populations dont les durées d'utilisation de l'IC étaient soit courtes soit très variables et ce facteur n'était généralement pas pris en compte dans les analyses. Or ces données peuvent être implémentées dans certains modèles statistiques multifactoriels tels que les régressions multiples ou les modèles linéaires mixtes. Ainsi, dans une étude de 2006, King avait évalué l'intérêt d'implémenter plusieurs variables électrophysiologiques ou démographiques pour améliorer la précision des prédictions (King et al., 2006). Pour analyser ses données, il avait inclus, en plus du seuil d'ECAP, la pente AGF, les impédances mais aussi l'âge, la durée de surdité pré-implantation et celle d'utilisation de l'IC dans un modèle de régression multiple. Ses modèles devaient estimer un MCL défini comme étant le seuil du réflexe stapédien chez une population adulte ayant un minimum de 3 mois d'expérience de l'IC. L'étude concluait que seuls le seuil d'ECAP et la pente AGF étaient des facteurs d'intérêt pour la prédiction du seuil du reflexe stapédien, et, bien qu'innovante, la méthodologie proposée dans cette étude n'a pas été plus investiguée.

D'autre part, alors que dans une étude faite à Lyon, Thai-Van soulignait que les corrélations et les prédictions obtenues pour un site de stimulation ne pouvaient s'appliquer aux autres sites (Thai-Van et al., 2004), peu d'études ont considéré le site de stimulation pour l'analyse de corrélations ou le développement des modèles prédictifs. Surtout, en l'absence de la prise en compte de ce facteur, les corrélations et les modèles proposés sont calculés avec plusieurs couples de données par sujet, ce nombre de couples pouvant parfois varier d'un sujet à l'autre. Cette redondance de données intra-sujet constitue un biais statistique jamais évoqué mais ayant un impact important sur la mesure de la force de liaison (par exemple le coefficient de corrélation) mais aussi la significativité des résultats.

Les travaux publiés portant sur les IC MED-EL présentent ces mêmes limites : dans son étude Alvarez n'avait pas tenu compte du site de stimulation pour l'étude des corrélations et ni l'étude d'Alvarez, ni celle de Walkowiak n'ont pris les durées de surdités pré-implantation ou d'utilisation en considération dans leurs analyses.

Enfin, bien qu'il ne soit pas possible pour les IC MED-EL de régler directement la cadence de stimulation de chaque électrode depuis l'interface de réglage MAESTRO, de nombreux paramètres sont susceptibles de faire varier celle-ci. Certains paramètres sont contrôlables (durée de phase de stimulation), d'autres non contrôlables (impédances) ou imposés (inactivation d'électrode). La stratégie de codage de MED-EL, le FS4p, est aussi susceptible de faire varier indépendamment les cadences de chaque électrode en fonction du signal d'entrée. Cependant, si les cadences de stimulations des électrodes varient, celles-ci sont généralement de quelques milliers de pulses par seconde avec un maximum d'environ 51 000 pps pour les 12 électrodes.

De même, les paramètres d'acquisition des ECAP sont susceptibles de faire varier la cadence de stimulation. Cependant, le délai et la durée de recueil du signal ECAP imposent un intervalle important entre deux stimulations, la cadence de stimulation pour le recueil d'ECAP est donc de l'ordre de quelques dizaines jusqu'à une centaine de pps.

Puisque la perception auditive et les ECAP varient en fonction des caractéristiques des stimulations (cf chapitre 2 et 3), les différences entre les stimulations utilisées lors du fonctionnement courant de l'IC et celles utilisées lors du recueil d'ECAP pourraient nuire à l'élaboration de modèles prédictifs des niveaux de réglage à partir des ECAP.

Par ces travaux, nous avons souhaité compléter l'étude des ECAP recueillis avec les IC MED-EL et, plus particulièrement, investiguer leurs valeurs prédictives des MCL de réglages.

Nous avons cherché à savoir:

- Si les AGF acquises chez des sujets adultes soit lors de l'implantation (groupe IO) soit après stabilisation du fonctionnement de l'implant et des réglages (après 11 mois d'utilisation, groupe EXP) pouvaient servir à estimer le MCL programmé lors des premiers mois d'utilisation (groupe IO) ou le jour de l'acquisition de l'AGF (groupe EXP);
- Si la prise en compte des données démographiques mais aussi du site de stimulation, des impédances et des caractéristiques des AGF autres que le seuil contribuait à améliorer la prédiction des niveaux perceptifs ;
- Si, chez les sujets expérimentés (groupe EXP), les différences entre les stimulations utilisées pour le réglage de l'IC et celles utilisées pour le recueil d'AGF avaient des conséquences sur la précision des modèles prédictifs.

2) Méthodologie

a. AGF

Pour répondre à ces questions nous avons recueilli pour chaque sujet des AGF pour 3 sites de stimulations (base, milieu, apex) de la cochlée. Les paramètres de stimulation ont été fixés pour que toutes les acquisitions d'AGF soient faites à la même cadence (75.96 pps). Ces paramètres, détaillés dans les articles des annexes 2 et 3, ont impliqué une limitation du maximum de stimulation à 36 qu.

Pour chaque AGF, le niveau maximal de stimulation a été défini selon les indications du sujet grâce au Comfort Level Tool implémenté dans le logiciel MAESTRO de MED-EL. Depuis une charge minimale de 1.5 qu, le niveau de stimulation a été augmenté par pas de 1.5 qu. Il était demandé au sujet d'indiquer lorsqu'il percevait une sensation sonore puis lorsque la stimulation sonore devenait désagréable. Lorsque ces niveaux étaient reportés, ils étaient confirmés par stimulation ascendante descendante avec le même pas de 1.5 qu. Le seuil de perception ainsi que le niveau de stimulation le plus élevé n'étant pas perçu comme désagréable, tous deux mesurés avec la même stimulation que celle utilisée pour le recueil AGF, sont par la suite nommé M-THR et M-MCL. Dans certains cas, la limite de compliance ou le niveau de stimulation maximal de 36 qu ont été atteints sans que le sujet ne perçoive les stimulations comme désagréables, aucun M-MCL n'a alors été reporté.

L'amplitude et la latence au niveau maximal de stimulation, la pente AGF et le seuil d'ECAP ont été relevés (Figure 31a) pour chaque AGF. Seules les AGF présentant un nombre

suffisant d'ECAP avec des pics N1 et P2 clairement identifiables et dont l'amplitude était supérieure à 50 μV ont été exploitées (Figure 31b).

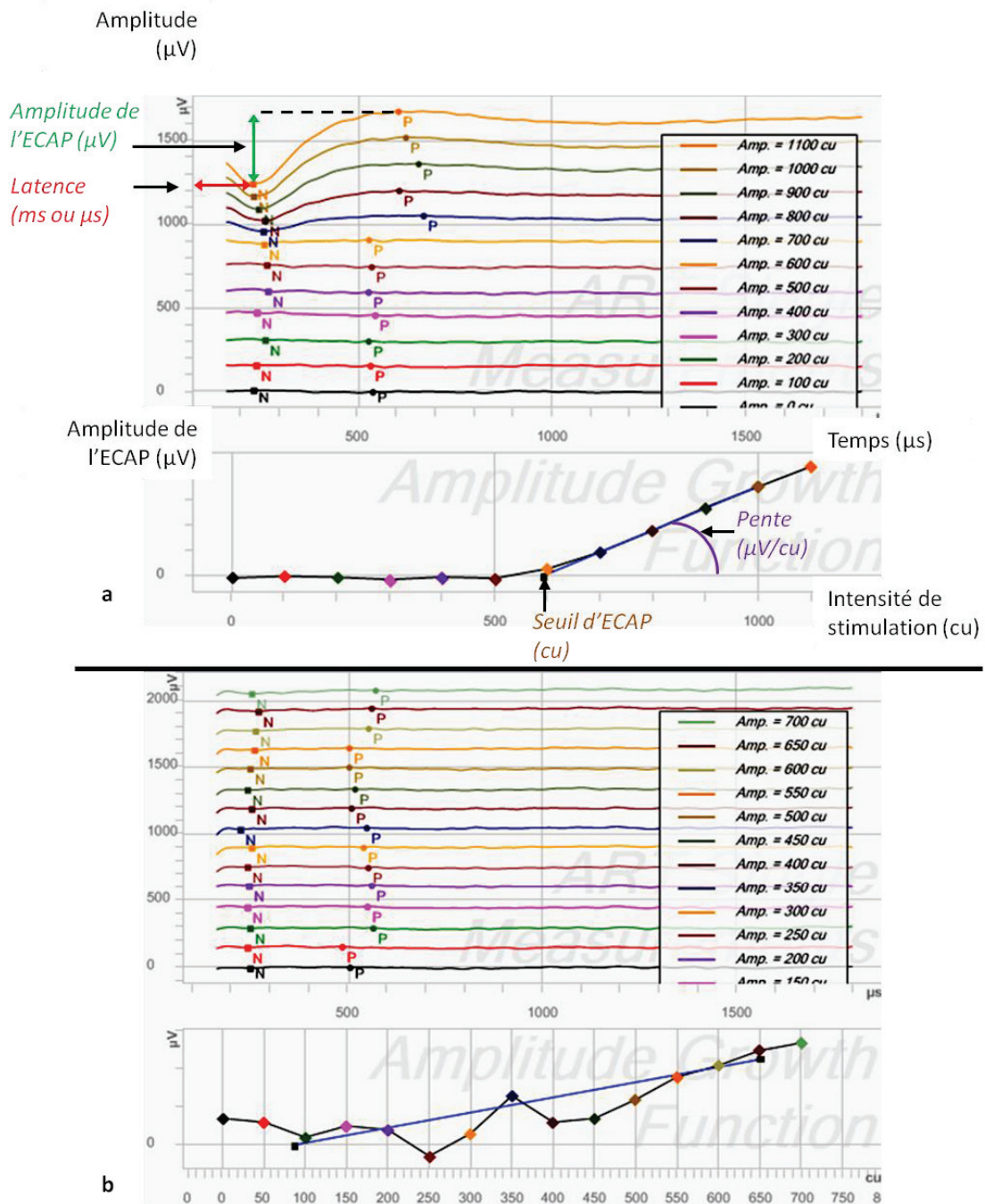


Figure 31 : Exemple d'AGF (a) exploitable et (b) non exploitable. (a) Pour les AGF exploitables, l'amplitude et la latence de l'ECAP évoqué par la stimulation de plus grande intensité, la pente AGF ainsi que le seuil d'ECAP ont été relevés. Ici le signal est recueilli par l'électrode 5 suite à stimulation de l'électrode 6 ; dans la partie inférieure (AGF) chaque graduation représente 100 μV . (b) Certains enregistrements ne présentent pas ou insuffisamment de tracés d'ECAP clairement visibles et ne peuvent pas être exploités. Ici le signal est recueilli par l'électrode 9 suite à stimulation de l'électrode 10 ; dans la partie inférieure (AGF) chaque graduation représente 20 μV .

b. Sujets et données collectées

Pour le groupe IO, les AGF d'ECAP ont été acquises lors de l'implantation de 27 sujets adultes et rapportées aux MCL programmés indépendamment par un audioprothésiste spécialisé dans les IC lors des 4 premiers réglages : à l'activation (J0), après 8 jours (J8), un mois (M1) et 3 mois (M3) d'utilisation.

Pour le groupe EXP constitué de 45 sujets avec des réglages stables (plus de 11 mois d'utilisation), les AGF d'ECAP ont été rapportées au MCL programmé (noté P-MCL) défini au cours d'une même session. Pour ce groupe, afin d'évaluer l'effet des différences entre les stimulations du recueil d'ECAP et celle utilisée pour le réglage, le seuil d'ECAP a aussi été rapporté aux M-THR et M-MCL. Toutes les mesures des M-THR, des M-MCL et les acquisitions d'ECAP ont été réalisées par le même expérimentateur alors que les réglages et ainsi les P-MCL ont été définis indépendamment par un audioprothésiste spécialisé dans les IC.

En plus des caractéristiques des AGF et des niveaux perceptifs, les impédances lors de la mesure d'ECAP et lors des réglages (groupe IO) ainsi que l'âge à l'implantation, la durée de surdité pré-implantation (si connue) et la durée d'utilisation (groupe EXP) ont été relevés.

Les données démographiques et relatives aux implants sont présentées dans les tableaux 2 (groupe IO) et 3 (groupe EXP) de l'annexe 1, les détails des acquisitions AGF sont présentés dans la partie matériel et méthodes des articles présentés dans les annexes 2 et 3.

c. Analyses statistiques

Pour les articles et afin de renseigner les variations des paramètres électrophysiologiques et niveaux perceptifs recueillis (pour le groupe IO) ou de confronter nos données aux standards de la littérature (groupe EXP), l'effet du site de stimulation sur ces paramètres a d'abord été analysé par des tests des ANOVA à mesure répétée et t-test appariés en post-hoc ou leur équivalent non paramétrique si besoin : test de Friedman et Wilcoxon. Une correction de Bonferroni a été apportée aux tests post-hoc. Les résultats, présentés dans les articles en annexe, ne seront pas détaillés ici.

Afin de déterminer les variables contribuant à expliquer la variation des MCL programmés ainsi que des THR et MCL mesurés chez le groupe EXP, nous avons utilisé, après vérification des hypothèses d'application, des modèles mixtes linéaires (LMM) (Pinheiro and Bates, 2000; Pinheiro et al., 2016). Ce type d'analyse permet l'élaboration de modèles par régression linéaire

multifactorielle après sélection des facteurs d'intérêt par analyse ANOVA. Les LMM présentent plusieurs avantages :

- les facteurs explicatifs implémentés peuvent être quantitatifs comme qualitatifs ;
- la variabilité interindividuelle ainsi que les corrélations entre les facteurs explicatifs sont prises en compte dans l'élaboration des modèles ;
- il permet, à partir d'un échantillon, d'établir des modèles applicables à la population.

Les variables explicatives potentielles étaient les caractéristiques des AGF (latence et amplitude de l'ECAP évoqué par la stimulation de plus grande amplitude, seuil d'ECAP et pente AGF), l'impédance des électrodes, les données démographiques (durée de la surdité et âge à l'implantation, durée de l'utilisation de l'IC) et le site de stimulation.

Afin de déterminer les variables d'intérêt pour chaque niveau perceptif (groupe IO : MCL programmés lors des 3 1^{er} mois ; groupe EXP : MCL programmé et mesuré, THR mesuré), une première série de LMM unifactoriels a été effectuée en utilisant chaque variable explicative séparément en tant que facteur fixe et le sujet comme facteur aléatoire. Ainsi l'effet de chaque variable explicative est considéré comme identique au sein de la population mais les variations interindividuelles sont prises en compte. Les LMM ont estimé l'effet de chaque variable et sa significativité. Pour les variables quantitatives, l'effet est retranscrit par un coefficient multiplicateur dans l'équation de régression. Pour le site de stimulation, seule variable qualitative, l'effet est retranscrit par un facteur de correction apporté aux équations pour la base et le milieu de la cochlée par rapport à l'équation établie pour l'apex. Lorsque l'un de ces modèles unifactoriels atteignait le seuil de significativité de 0.05, la cohérence du résultat était vérifiée par confrontation avec les standards de la littérature et la variable sélectionnée pour les analyses multifactorielles.

Un premier modèle multifactoriel a été calculé avec ces variables sélectionnées en facteurs fixes et les sujets en facteur aléatoire. Si certaines de ces variables ne présentaient pas d'effet significatif dans ce 1^{er} modèle, un dernier modèle multifactoriel était calculé en ne retenant que celles dont l'effet était significatif dans le 1^{er} modèle.

Afin d'estimer la précision des modèles, les erreurs de prédictions des modèles multifactoriels ont été obtenues selon la méthode du maximum de vraisemblance restreint. Elles ont été pondérées par la valeur observée du niveau perceptif estimé.

3) Résultats

a. Faisabilité

Pour le groupe IO, 23 AGF (85.1%) étaient exploitables à l'apex et au milieu, et 18 à la base de la cochlée (66.7%) soit 79.0% d'acquisitions exploitables. Pour le groupe EXP, 34 AGF (75.6%) étaient exploitables à l'apex, 39 au milieu (86.7%) et 26 à la base de la cochlée (57.7%) soit 73.3% d'acquisitions exploitables (Figure 32a).

Bien que la proportion de sujets pour lesquels au moins une AGF était exploitable ait été la même entre les deux groupes (88.9%), la proportion d'obtention de 3 AGF exploitables était supérieure dans le groupe IO (66.7%) comparativement au groupe EXP (51.1%) (Figure 32b).

Afin d'avoir une meilleure estimation de la variabilité interindividuelle, seuls les sujets avec 2 ou 3 AGF exploitables ont été retenus pour l'estimation des modèles.

Pour le groupe IO, les modèles ont été calculés avec 22 sujets présentant 2 ou 3 AGF exploitables soit 62 AGF pour 81 acquisitions ; 1 sujet n'était pas venu au rendez-vous J8 et 3 sujets n'avaient pas atteint la visite M3 au moment des analyses, les modèles pour ces visites ont ainsi été faits avec, respectivement, 59 et 52 observations.

Pour le groupe EXP, les modèles ont été calculés avec 36 sujets présentant 2 ou 3 AGF exploitables soit 95 AGF pour 135 acquisitions. Le M-MCL mesuré avec la stimulation utilisée pour l'ECAP n'a pas pu être déterminé :

- dans 11 cas car le maximum autorisé pour les acquisitions (36 qu : unité de charge de stimulation pour les IC MED-EL) avait été atteint sans engendrer de sensations d'inconfort,
- dans 9 autres cas en raison de la limite de compliance.

Le M-MCL a ainsi pu être mesuré pour 75 observations : 21 à la base, 27 au milieu et 27 à l'apex, et pour les 3 sites de stimulations chez 15 sujets. Les modèles pour le M-MCL ont été calculés avec ces 75 observations

La durée de surdité pré-implantation était inconnue chez 3 patients du groupe IO dont 2 inclus dans les analyses et chez 8 patients du groupe EXP dont 5 inclus dans les analyses. Pour le groupe EXP, ce facteur contribuant aux modèles du P-MCL et du M-MCL, seules les 80 observations pour lesquelles cette valeur a été connue ont été retenues dans le calcul des modèles.

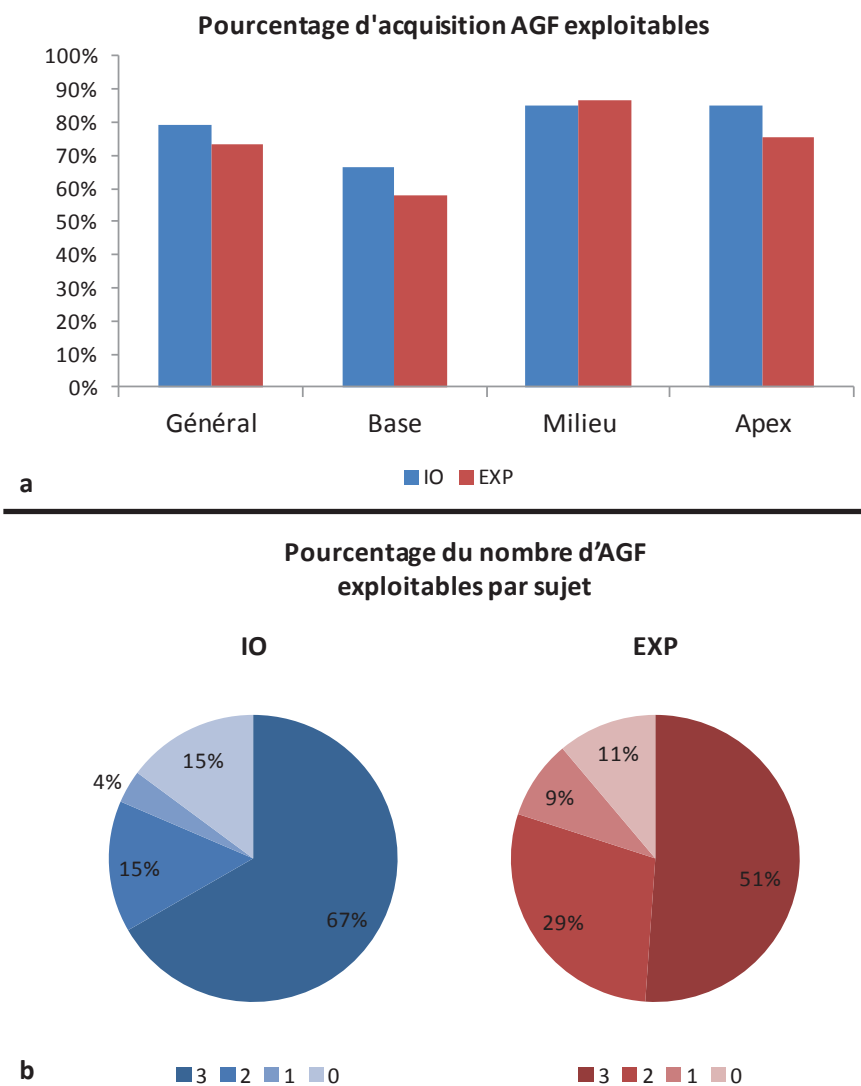


Figure 32 : (a) Histogrammes des pourcentages d'AGF exploitables pour chaque site pour les deux populations étudiées. (b) Pourcentage du nombre d'AGF exploitables par sujet au sein de chacune des populations. (a) A l'exception des recueils effectués au milieu du porte-électrode, les taux d'AGF exploitables étaient globalement supérieurs lorsque le recueil avait lieu lors de la chirurgie plutôt que chez le sujet éveillé. (b) Similairement, la proportion de sujets pour qui toutes les AGF ont pu être exploitées était supérieure pour le groupe IO (67%) que pour le groupe EXP (51%).

b. Modèles

Groupe IO (Tableau 1)

Les LMM ont montré que le seuil ECAP était pertinent pour estimer les MCL programmés à J0 (modèle unifactoriel, coefficient = 0.313 ; $p = 0.035$). Puisque les LMM unifactoriels indiquaient que le seuil d'ECAP avait un effet proche de la significativité à J8 ($p = 0.052$), nous avons choisi d'implémenter cette variable dans un LMM multifactoriel où son effet s'est révélé significatif (modèle multifactoriel, coefficient = 0.274 ; $p = 0.020$). Pour ces MCL programmés à J0 et J8, les coefficients du seuil ECAP étaient positifs signifiant qu'un seuil d'ECAP plus élevé correspondait à de plus fortes valeurs de MCL programmé. A l'opposé, le seuil d'ECAP n'était

pas lié aux MCL programmés à M1 ($p = 0.252$) et à M3 ($p = 0.460$). Aucune autre caractéristique des AGF n'a été sélectionnée dans les modèles d'estimation des MCL programmés lors des différents réglages.

Le site de stimulation s'est révélé être un facteur prédictif des MCL programmés à J8 ($p = 0.037$), M1 ($p < 0.001$) et M3 ($p < 0.001$) mais pas à J0 ($p = 0.189$). L'implémentation du site de stimulation se traduit par l'ajout de facteurs de corrections positifs pour la base et le milieu par rapport au modèle développé pour l'apex. Les corrections apportées pour le milieu étaient toujours supérieures à celles apportées pour la base (1.844 vs. 0.019 à J8; 2.989 vs. 0.829 à M1 et 3.308 vs. 0.474 à M3).

Les impédances mesurées lors réglages M1 et M3 ont été sélectionnés en unifactoriel mais pas dans les modèles multifactoriels d'estimation des MCL programmés lors de ces séances.

Aucune donnée démographique n'est apparue pertinente pour expliquer les variations observées des MCL.

MCL programmé à	J0				J8			
	n	Unifactoriel	Multifactoriel		n	Unifactoriel	Multifactoriel	
		p-value	p-value	Coefficient		p-value	p-value	Coefficient
Seuil ECAP (qu)		0,035		0,313		0,052	0,020	0,274
Amplitude au niveau de stimulation maximal (μV)		0,348				0,294		
Latence au niveau de stimulation maximal (μs)		0,450				0,634		
Pente AGF ($\mu V/qu$)		0,717				0,662		
Impédance intra-opératoire ($k\Omega$)		0,942			62	0,701		
Region cochléaire	Base	0,189			62	0,038	0,980	0,019
	Milieu						0,017	0,010
Durée de surdité pré-implantation (années)		0,543				0,854		
Age à l'implantation (années)		0,190				0,222		
Impédance lors du réglage ($k\Omega$)		0,601			59	0,213		

MCL programmé à	M1				M3				
	n	Unifactoriel	Multifactoriel		n	Unifactoriel	Multifactoriel		
		p-value	p-value	Coefficient		p-value	p-value	Coefficient	
Régresseur									
Seuil ECAP (qu)		0,252				0,460			
Amplitude au niveau de stimulation maximal (μ V)		0,064				0,137			
Latence au niveau de stimulation maximal (μ s)		0,480				0,621			
Pente AGF (μ V/qu)		0,062				0,112			
Impédance intra-opératoire (k Ω)		0,154			62	0,101			
Region cochléaire	Base	<0,001	0,011	0,366	2,989	<0,001	0,047	0,693	0,474
	Milieu			0,004	15,074			0,022	3,308
Durée de surdité pré-implantation (années)		0,739				0,716			
Age à l'implantation (années)		0,121				0,490			
Impédance lors du réglage (k Ω)		0,027	0,743		52	<0,001	0,105		

Tableau 1 : Résultats des modèles mixtes linéaires de prédiction des MCL programmés lors des 4 premiers réglages à partir d'AGF acquises lors de la chirurgie, des impédances, du site de stimulation et des données démographiques. Le nombre de données de chaque série est indiqué dans la colonne n, le nombre d'observations retenues pour les analyses est indiqué en grisé. Les facteurs sélectionnés suite au modèle unifactoriel sont indiqués en rouge, la valeur du coefficient et la p-value de ceux retenus dans le modèle multifactoriel sont indiqués en vert. Pour le site de stimulation, les facteurs correctifs significativement différents de 0 (et la p-value) sont indiqués en bleu.

L'erreur relative de prédiction était en moyenne de 11.45% à J0 et de 11.31% à J8 (Figure 33). Les erreurs de prédictions étaient plus faibles pour l'apex et la base que pour le milieu de la cochlée à J0 (apex : 7.67% ; milieu : 17.47% ; base : 8.72%) mais étaient plus homogènes à J8 (apex : 11.21% ; milieu : 10.45% ; base : 12.50%).

Dans 33 de nos 62 estimations (53.2%), le MCL prédit pour J0 était supérieur à celui réellement programmé ce jour, et pour 6 des 59 estimations (10.1%) il était supérieur au MCL programmé à J8.

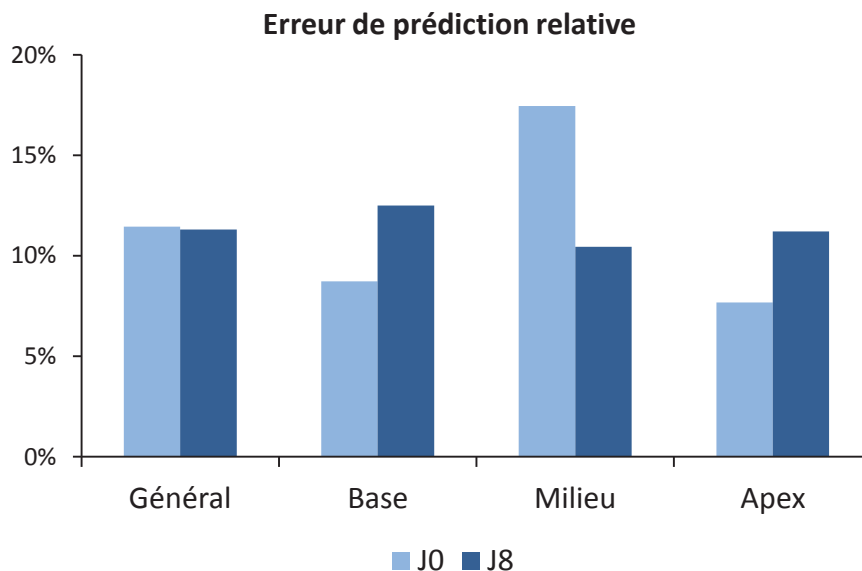


Figure 33 : Histogrammes des erreurs relatives des modèles prédictifs des MCL programmés à l'activation (J0) et 8 jours après celle-ci (J8). L'erreur relative est calculée comme le rapport entre l'erreur, en valeur absolue, et la valeur observée.

Groupe EXP (Tableau 2)

Le seuil d'ECAP et le site de stimulation ont été retenus comme prédicteurs des 3 niveaux perceptifs étudiés (P-MCL, M-MCL et M-THR).

Dans tous les LMM, le seuil d'ECAP avait un coefficient positif indiquant que de plus hauts seuils d'ECAP étaient associés à de plus fortes valeurs des THR et MCL. Le coefficient était de 1.368 pour le P-MCL, de 1.074 pour le M-MCL et de 0.573 pour le M-THR ; la significativité était < 0.001 pour les 3 modèles.

L'effet du site de stimulation était significatif pour les 3 niveaux perceptifs : les p-values étaient de 0.004 pour le P-MCL, de 0.003 pour le M-MCL et de 0.007 pour le M-THR. Les modèles des trois niveaux perceptifs pour le milieu et la base de la cochlée ont nécessité l'ajout de facteurs de corrections positifs par rapport au modèle développé pour l'apex. Similairement à l'étude IO, les facteurs correctifs pour le milieu de la cochlée étaient supérieurs à ceux de la base dans les modèles prédictifs des MCL programmés et mesurés (MCL programmé : 4.739 au milieu vs. 2.770 à la base ; MCL mesuré : 3.797 au milieu vs. 2.895 à la base) alors que pour le THR mesuré le facteur correctif pour la base était supérieur à celui du milieu (0.198 au milieu vs. 0.654 à la base).

En plus du seuil d'ECAP et du site de stimulation, l'amplitude de l'ECAP évoqué par la stimulation de plus grande intensité (modèle multifactoriel, coefficient = 0.011 ; $p = 0.002$) et la durée de surdité pré-implantation (modèle multifactoriel, coefficient = 0.389 ; $p = 0.004$) se sont également révélées être des facteurs prédictifs du P-MCL programmé mais pas du M-MCL.

La durée de surdité pré-implantation a aussi présenté un rôle prédictif des M-THR (modèle multifactoriel, coefficient = 0.061 ; p = 0.004).

MCL Programmé		Unifactoriel	Multifactoriel 1		Multifactoriel 2			
Régresseur	n	p-value	p-value	Coefficient	p-value	Coefficient		
Seuil ECAP (qu)	95	<0,001	<0,001	1,351	<0,001	1,368		
Amplitude au niveau de stimulation maximal (μ V)		0,012	0,002	0,010	0,002	0,011		
Latence au niveau de stimulation maximal (μ s)		0,018	0,241					
Pente AGF (μ V/qu)		0,455						
Impédance (k Ω)		<0,001	0,939					
Région cochléaire		Base	<0,001	0,0237	0,212	2,065	0,004	0,068
	Milieu			0,007	4,037		0,001	4,739
Durée de surdité pré-implantation (années)	80	0,016	0,005	0,381	0,004	0,389		
Age à l'implantation (années)	95	0,594						
Durée d'utilisation (mois)		0,718						

MCL Mesuré		Unifactoriel	Multifactoriel 1		Multifactoriel 2			
Régresseur	n	p-value	p-value	Coefficient	p-value	Coefficient		
Seuil ECAP (qu)	75	<0,001	<0,001	0,952	<0,001	1,074		
Amplitude au niveau de stimulation maximal (μ V)		0,392						
Latence au niveau de stimulation maximal (μ s)		0,006	0,073					
Pente AGF (μ V/qu)		0,003	0,055					
Impédance (k Ω)		<0,001	0,113					
Région cochléaire		Base	<0,001	<0,001	0,100	2,150	0,003	0,012
	Milieu			0,064	2,253		0,001	3,797
Durée de surdité pré-implantation (années)	63	0,388						
Age à l'implantation (années)	75	0,322						
Durée d'utilisation (mois)		0,558						

THR Mesuré		Unifactoriel	Multifactoriel	
Régresseur	n	p-value	p-value	Coefficient
Seuil ECAP (qu)		<0,001	<0,001	0,573
Amplitude au niveau de stimulation maximal (μ V)		0,500		
Latence au niveau de stimulation maximal (μ s)		0,075		
Pente AGF (μ V/qu)	95	0,106		
Impédance (k Ω)		0,082		
Région cochléaire	Base	0,015	0,007	0,142
	Milieu			0,631
Durée de surdité pré-implantation (années)	80	0,024	0,004	0,061
Age à l'implantation (années)	95	0,713		
Durée d'utilisation (mois)		0,370		

Tableau 2 : Résultats des modèles mixtes linéaires de prédiction du MCL programmé (P-MCL), du MCL mesuré (M-MCL) et du THR mesuré (M-THR) à partir des AGF acquises le jour du réglage, des impédances, du site de stimulation et des données démographiques. Le nombre de données de chaque série est indiqué dans la colonne n, le nombre d'observations retenues pour les analyses est indiqué en grisé. Les facteurs sélectionnés suite au modèle unifactoriel sont indiqués en rouge, la valeur du coefficient et la p-value de ceux retenus dans le modèle multifactoriel sont indiqués en vert. Pour le site de stimulation, les facteurs correctifs significativement différents de 0 (et la p-value) sont indiqués en bleu.

Les erreurs relatives de prédiction des derniers modèles étaient en moyenne de 12.05% pour le P-MCL, de 11.34% pour le M-MCL et de 9.93% pour le M-THR (Figure 34). Pour les MCL, les erreurs de prédictions étaient les plus faibles à la base (P-MCL : 10.03% ; M-MCL : 10.74%), qu'au milieu (P-MCL : 10.66% ; M-MCL : 11.02%) et à l'apex (P-MCL : 14.95% ; M-MCL : 12.13%). Pour le M-THR, l'erreur relative était supérieure au milieu (11.45%) par rapport à l'apex (9.27%) et à la base (8.68%).

Le P-MCL prédit était supérieur à celui réellement programmé pour 41 des 80 estimations (51.3%), le M-MCL estimé était supérieur à celui observé pour 38 des 75 estimations (50.1%) et le M-THR estimé était supérieur à celui observé dans 39 des 80 estimations (48.8%).

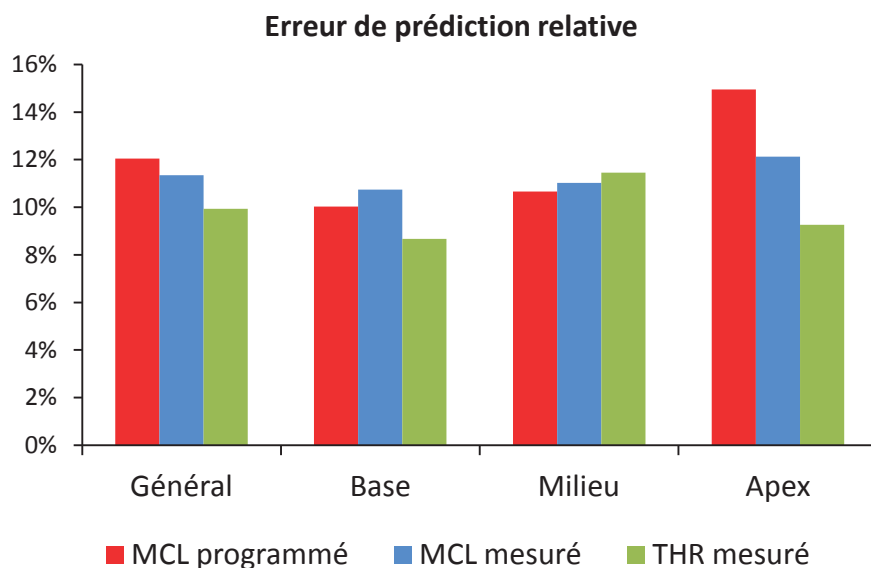


Figure 34 : Histogrammes des erreurs relatives des modèles prédictifs du MCL programmé (P-MCL, en rouge), du MCL mesuré (M-MCL, en bleu) et du THR mesuré (M-THR, en vert). L'erreur relative est calculée comme le rapport entre l'erreur, en valeur absolue, et la valeur observée.

4) Discussion

a. Faisabilité

Pour le groupe EXP, nous avons obtenu un total de 73.3% d'AGF exploitables et le recueil des 3 AGF exploitables a été possible chez 51.1% des sujets. Ce taux d'obtention de 3 AGF exploitables du groupe EXP était similaire à celui précédemment obtenu par Brill en utilisant des IC MED-EL (Brill et al., 2009). Un meilleur taux d'acquisition d'AGF intra opératoires peut être expliqué par le fait que le patient est anesthésié au moment du recueil. Il est alors possible d'utiliser de hauts niveaux de stimulation, potentiellement supérieurs au niveau de confort (MCL) du patient et ainsi aux niveaux de réglages utilisés ensuite. Ces niveaux de stimulation élevés facilitent l'obtention d'ECAP clairement indentifiables et analysables. Similairement, en testant 20 électrodes par sujet, Van Wermeskerken obtenait au moins un ECAP exploitable chez 97.4% des sujets lorsque les ECAP étaient recueillis lors de l'implantation, contre 53.4% des sujets testés en postopératoire (van Wermeskerken et al., 2006).

Lors de l'implantation, l'impossibilité de recueillir les ECAP a résulté le plus souvent d'une mauvaise conductivité des électrodes intracochléaires et/ou de masse. Cette mauvaise conductivité est classiquement imputée à la présence de débris tissulaires ou de bulles à la surface des électrodes. L'électrode ne peut alors délivrer correctement la stimulation qui lui est adressée saturant ainsi le système de recueil (clipping).

En postopératoire, la difficulté à recueillir les ECAP sur une électrode normalement programmée peut être expliquée par les différences de stimulations utilisées. Il peut ainsi arriver que le seuil ECAP soit supérieur au MCL du patient, bien que demeurant minoritaires de telles situations ont précédemment été reportées (Eisen and Franck, 2004; Han et al., 2005).

b. Relations entre seuils d'ECAP et niveaux perceptifs

L'un des principaux résultats de ces travaux est que, pour les IC MED-EL comme ce qui est connu pour les IC d'autres marques, le seuil d'ECAP est un facteur prédictif des niveaux perceptifs.

Ces relations entre le seuil d'ECAP postopératoire et les niveaux de perceptions mesurés (M-THR et M-MCL) et le MCL programmé (P-MCL) étaient attendues car conformes aux standards de la littérature (Hughes, 2010; Ji et al., 2014; Mens, 2007; Miller et al., 2008) et aux précédents travaux d'Alvarez effectués avec des IC MED-EL (Alvarez et al., 2010).

Lorsqu'ils sont recueillis directement après l'implantation chez le sujet anesthésié, les seuils d'ECAP permettent d'estimer les MCL programmés à l'activation et au 2^{ème} réglage, 8 jours après l'activation.

Alors qu'Akin, dans une étude avec des IC Advanced Bionics, ne trouvait pas de corrélations entre les seuils d'ECAP intra-opératoires et les MCL programmés à l'activation et à un mois d'utilisation (Akin et al., 2006), nos résultats sont cohérents avec ceux des précédentes études reportant des corrélations significatives entre seuil ECAP intra-opératoire et MCL programmé pour des IC de Cochlear (Cullington, 2000; Mittal and Panwar, 2009; Greisiger et al., 2015). Cullington avait mis en évidence des corrélations positives et significatives entre le seuil d'ECAP postopératoire et le THR ou le MCL (sans indication sur les durées d'utilisation), et une corrélation négative entre le seuil d'ECAP intra-opératoire et le THR ($r = -0.4199$; $p = 0.003$). Mittal et Panwar avaient trouvé des corrélations significatives entre le seuil d'ECAP et le MCL ($r = 0.64$, $p < 0.001$) ainsi que le THR ($r = 0.327$; $p < 0.005$) à (Mittal and Panwar, 2009). Les corrélations entre le seuil d'ECAP et le MCL étaient meilleures lorsque les ECAP étaient obtenus avec une cadence de stimulation élevée. Ce résultat est particulièrement intéressant car il souligne l'effet de la différence entre les stimulations utilisées pour le recueil d'ECAP et celles émises en fonctionnement classique sur le degré de corrélation entre seuil ECAP et niveaux de réglages. Greisiger présentait les corrélations entre les seuils de reflexe stapédien ou d'ECAP intra-opératoire avec les THR et MCL programmé à l'activation ou après

un an d'utilisation pour différentes électrodes et différents groupes définis selon l'âge des patients (Greisiger et al., 2015). Il reportait cependant une grande variabilité des coefficients de corrélations entre les seuils d'ECAP et les niveaux perceptifs entre les électrodes et les différents groupes d'âge.

c. Effet du site de stimulation.

Pour le groupe EXP, le site de stimulation était un facteur contribuant à l'amélioration des modèles pour les 3 niveaux perceptifs estimés : le THR et le MCL mesurés ainsi que le MCL programmé. Dans les 3 cas, l'ajout de facteurs correctifs pour la base et le milieu de la cochlée indique que les MCL étaient plus importants dans ces régions comparativement à l'apex, cet effet étant plus particulièrement marqué pour le milieu.

Pour le groupe IO, le site de stimulation s'est révélé être pertinent pour expliquer les MCL programmés à J8, M1 et M3. Cependant si à J8, le modèle prédictif incluait également le seuil d'ECAP, seul le site avait un effet à M1 et M3. Similairement à ce qui était observé dans le groupe EXP, le facteur de correction pour la base et le milieu étaient positifs et l'effet plus marqué au milieu qu'à la base.

Ces différences indiquent que les seuils d'ECAP seuls ne suffisent pas à expliquer les variations des niveaux perceptifs le long de la cochlée.

Ainsi le milieu de la cochlée nécessite un MCL supérieur à celui de la base puis de l'apex. Cette correction nécessaire peut être justifiée par plusieurs facteurs tels que la sensibilité accrue à l'accroissement de sonie ou encore par les patterns de dégénération cochléaire observés chez les patients souffrant de surdité neurosensorielle. En effet, des travaux d'histopathologie ont montré qu'en cas de surdité neurosensorielle, la survie neuronale était meilleure à l'apex comparativement aux régions plus basales de la cochlée (Glueckert et al., 2005; Nadol, 1997). Dans une étude publiée en 2005, Khan a reporté une corrélation négative entre le nombre de neurones du ganglion spiral et le MCL (Khan et al., 2005). Ainsi, une plus grande dégénérescence de ces neurones serait positivement corrélée à la valeur du MCL et les valeurs plus faibles du MCL à l'apex refléteraient la meilleure survie neuronale. Si cette hypothèse ne permet pas d'expliquer les valeurs plus faibles observées à la base (supposée avoir une plus faible survie neuronale), celles-ci pourraient être justifiées par le phénomène de recrutement. En 1950, Fowler a décrit ce phénomène qui se traduit par une augmentation plus importante de la sonie en fonction de l'intensité de stimulation chez les sujets souffrant de déficiences auditives (Fowler, 1950). Les sujets souffrant de surdité et présentant des THR plus élevés atteignent plus

rapidement le MCL que les sujets normo-entendant. Une plus grande sensibilité à la gêne occasionnée par les sons aigus que par les sons médiums ou graves expliquerait les faibles valeurs de MCL basales observées.

Cet effet significatif du site indique que les variations des seuils d'ECAP ne suffisant pas à retranscrire celles des niveaux perceptifs, il est nécessaire de prendre en compte ce facteur dans l'élaboration de modèle prédictif. Conformément aux suggestions émises précédemment dans l'étude de Thai-Van (Thai-Van et al., 2004), l'utilisation d'un unique modèle pour estimer les MCL de toutes les électrodes ne permettrait pas de refléter les variations histio-physiologiques de la cochlée et entraînerait l'augmentation du risque de mauvais ajustements.

d. Effet des données électrophysiologiques et démographiques

Pour le groupe IO, outre le seuil d'ECAP et le site de stimulation, ni les autres données relatives aux AGF, ni les impédances, ni les données démographiques n'ont été retenus comme facteurs prédictifs des MCL programmés lors des 4 premiers réglages.

Pour le groupe EXP, en plus du seuil d'ECAP et du site, la durée de surdité pré-implantation présentait aussi une relation positive avec le MCL programmé ainsi qu'avec le THR mesuré. Cette relation est conforme aux effets connus des longues périodes de surdité : les travaux de Nadol ont montré que la dégénération neurale augmentait avec la durée de surdité (Nadol, 1997; Nadol et al., 1989) expliquant ainsi l'augmentation des niveaux perceptifs (Incesulu and Nadol, 1998; Khan et al., 2005).

L'amplitude de l'ECAP évoquée par la stimulation de plus grande amplitude s'est révélée être un facteur prédictif du MCL. Son effet positif peut être expliqué simplement par le fait que les sujets avec des plus hauts MCL tolèrent de plus grandes intensités de stimulations. Chez ces patients, les AGF ont ainsi pu être acquises avec une plus forte intensité maximale de stimulation aboutissant à de plus forte amplitude d'ECAP.

Le fait que le MCL mesuré soit limité selon les paramètres de stimulation à 36 qu'a induit un écrêtage de cette série de données. Cet écrêtage pourrait expliquer que l'amplitude et la durée de surdité pré-implantation n'aient pas été retenues comme prédicteurs de ce MCL mesuré alors qu'ils l'étaient pour le MCL programmé.

En résumé, parmi les données implémentées, le seuil d'ECAP est le facteur le plus important pour estimer les MCL programmés :

- lors de la première semaine de réhabilitation lorsque le recueil a été fait lors de l'implantation ;

- lors de la même séance que l'acquisition chez des sujets dont l'audition est stabilisée.

Le seuil d'ECAP est aussi prédictif des THR et MCL mesurés en utilisant la même stimulation que celle servant à l'acquisition des AGF.

Le second facteur le plus partagé est le site de stimulation, soulignant ainsi la nécessité de prendre en compte ce facteur dans l'élaboration de modèles prédictifs.

Les autres données ne contribuent que peu à l'amélioration des modèles développés chez les sujets expérimentés. Seule l'amplitude a été sélectionnée dans la prédiction du MCL programmé. Parmi les données démographiques, la durée de surdité pré-implantation, lorsqu'elle est connue, participe à préciser pour le groupe EXP les modèles du MCP programmé et du THR mesuré. Ces autres facteurs n'ont pas contribué à améliorer l'estimation des modèles pour le groupe IO (Tableau 3).

Régresseur	IO				Exp		
	MCL J0	MCL J8	MCL M1	MCL M3	MCL programmé	MCL mesuré	THR mesuré
Seuil ECAP (qu)	✓	✓			✓	✓	✓
Amplitude au niveau de stimulation maximal (μV)					✓		
Latence au niveau de stimulation maximal (μs)							
Pente AGF ($\mu\text{V}/\text{qu}$)							
Impédance lors du réglage ($\text{k}\Omega$)							
Impédance intra-opératoire ($\text{k}\Omega$)							
Région cochléaire		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Durée de surdité pré-implantation (années)					✓		✓
Age � l'implantation (années)							
Durée d'utilisation (mois)							

Tableau 3 : Résumé des facteurs d'intérêt pour la prédiction du MCL programmé (J0, J8, M1, M3 ; P-MCL), du MCL mesuré (M-MCL) et du THR mesuré (M-THR)   partir des AGF, des impédances, du site de stimulation et des données démographiques. Les facteurs sont indiqués en noir lorsqu'ils n'étaient pas applicables au modèle.

e. Applicabilité des modèles :

Dans les études concernant l'utilité du recueil d'ECAP intra-opératoire pour établir les premiers réglages des implants, Mittal et Panwar concluait finalement que le recueil d'ECAP lors de la chirurgie, surtout à cadence élevée, pourrait servir aux premiers réglages (Mittal and Panwar, 2009).

A l'inverse, en l'absence de corrélation entre les seuils d'ECAP et les niveaux programmés lors de l'activation, Akin concluait à l'impossibilité d'utiliser des ECAP intra-opératoires pour la programmation de l'IC (Akin et al., 2006). Si dans une étude avec des IC Cochlear les ECAP restaient stables entre le moment du recueil et l'activation, l'auteur concluait également que rien n'indiquait que les seuils d'ECAP déterminés lors de la chirurgie pourraient servir au premier réglage (Lai et al., 2004). La grande variabilité des coefficients de corrélations entre les seuils d'ECAP et les niveaux perceptifs pour les différentes électrodes ainsi qu'en fonction des différents groupes d'âge incitait également Gréisiger à déconseiller l'utilisation des AGF intra-opératoires pour le réglage (Greisiger et al., 2015).

Enfin si Cullington recommandait l'utilisation prudente des ECAP postopératoires pour le réglage, il déconseillait celle des ECAP intra-opératoires (Cullington, 2000).

L'utilisation des ECAP postopératoires à des fins de réglages a également été largement investiguée, certains auteurs ont trouvé de bonnes corrélations entre les seuils d'ECAP et les niveaux de perception et suggéré des modèles prédictifs (Thai-Van et al., 2004; King et al., 2006; Van Den Abbeele et al., 2012; Botros and Psarros, 2010b). D'autres études n'ont pas trouvé de telles corrélations et ont conclu que les seuils d'ECAP seuls ne pouvaient suffire à la proposition de réglages adaptés (Brown et al., 2000; Hughes, 2010; Ji et al., 2014; Polak et al., 2005).

Bien que l'impact de mauvais ajustement des réglages soit variable en fonction des sujets, nous avons considéré comme critiques les erreurs de prédictions de plus de 10% pour les MCL programmés. En effet, alors qu'une sous-estimation de plus de 10% du MCL ne permet pas une réhabilitation optimale par l'IC, une surestimation de plus de 10% risque de provoquer des sensations d'inconfort voire une douleur pour le patient.

Pour le groupe IO, selon notre limite de 10%, 14 des 62 MCL prédits à l'activation présentaient un risque de sur-stimulation et 13 un risque de sous-stimulation. A J8, 18 des 59 MCL étaient surestimés et 8 sous estimés. Ainsi, 43.5% des prédictions du MCL à J0 et 44.1%

des prédictions du MCL à J8 présentait plus de 10% de différences avec les MCL programmés lors de ces réglages ; le risque de sur-stimulation était de 22.6% à J0 et 30.5% à J8.

Pour le groupe EXP, 19 des 80 MCL programmés prédits présentaient un risque de sur-stimulation et 15 un risque de sous-stimulation. Ainsi, 42.5% des prédictions avaient plus de 10% de différences avec les MCL effectivement programmés lors du réglage; le risque de sur-stimulation était de 23.8%.

En raison de ces résultats et en accord avec les travaux réalisés en post opératoire (Brown et al., 2000; Hughes, 2010; Ji et al., 2014; Polak et al., 2005) comme lors de l'implantation (Akin et al., 2006; Cullington, 2000; Greisiger et al., 2015), notre conclusion est que le seuil d'ECAP ne permet pas une prédiction suffisamment précise des niveaux de réglages même lorsque d'autres facteurs améliorent la précision des modèles. Ainsi, les modèles développés ici afin d'estimer les MCL programmés ne peuvent servir à la programmation des IC car ils représenteraient un risque trop important d'aboutir à de mauvais réglage voire à de l'inconfort ou de la douleur pour l'utilisateur.

f. Effet des différences de stimulations sur la précision des modèles

Bien que les erreurs de prédictions relatives de chaque variable aient différents patterns de variations entre les sites, en moyenne l'erreur relative était plus petite pour le M-THR puis pour le M-MCL et enfin pour le P-MCL, ces différences étaient particulièrement marquées pour l'apex de la cochlée. Ces résultats suggèrent que le seuil d'ECAP est un meilleur estimateur des niveaux perceptifs lorsque la même stimulation est utilisée pour le recueil de ces variables. Ainsi, comme le suggèrent les études de Zimmerling ou de Potts, l'utilisation de stimulations pour le recueil d'ECAP différentes de celles utilisées lors du fonctionnement classique de l'IC semble limiter l'utilisation des seuils d'ECAP pour la prédiction des réglages (Potts et al., 2007; Zimmerling and Hochmair, 2002). Une autre raison pouvant expliquer la moins bonne estimation du MCL programmé est que celui-ci, après avoir été déterminé pour chaque électrode, est parfois corrigé selon les indications du sujet afin d'améliorer la qualité du son perçu ou afin de diminuer une perception de sonie excessive lorsque toutes les électrodes sont actives. En effet, de précédentes études ont montré que la seule mesure, pour chaque électrode, du MCL programmé ne permettait pas l'obtention d'un réglage optimal et que des ajustements étaient indispensables (Boyd and Euthymiades, 2009; Sainz et al., 2003). Par conséquent, les MCL programmés sont ainsi parfois différents de ceux mesurés, affaiblissant encore la relation entre ces valeurs programmées et les seuils d'ECAP.

5) Conclusion

Bien que l'obtention d'AGF pour toutes les électrodes testées n'ait pas toujours été possible, les résultats obtenus au cours de ces travaux indiquent que :

- Les seuils d'ECAP sont un facteur prédictif majeur des MCL de réglages ;
- La prise en compte du site de stimulation est indispensable afin d'optimiser les modèles prédictifs à partir des AGF, les autres facteurs électrophysiologiques et démographiques ne participent que peu à l'estimation des niveaux perceptifs ;
- L'estimation des niveaux perceptifs programmés à partir des seuils d'ECAP intra-opératoire ou à partir d'ECAP recueillis chez le sujet expérimenté est possible. Cependant, l'impossibilité, parfois, de déterminer le seuil d'ECAP (recueils inexploitable) mais surtout la faible précision des modèles prédictifs ne permettent pas leur utilisation à des fins cliniques. Ainsi, comme suggéré par Spivak (Spivak et al., 2011), le recours à ce type de modèle ne devrait être utilisé qu'à défaut de meilleures solutions.
- Comme suggéré par des études portant sur les ECAP recueillis lors de l'implantation (Mittal and Panwar, 2009) ou en post-opératoire (Potts et al., 2007; Zimmerling and Hochmair, 2002), les différences entre les stimulations utilisées en fonctionnement classique de l'implant et celles utilisées pour le recueil d'ECAP présentent une limite à la prédiction des niveaux perceptifs à partir des AGF d'ECAP ;

III - Relations entre mesures électrophysiologiques de l'interaction binaurale et performances auditives binaurales

1) Contexte

L'intégration binaurale, c'est-à-dire la capacité à prendre en compte les signaux auditifs provenant des deux oreilles comme présenté dans le chapitre 1 partie II-2), est indispensable à la localisation des sources sonores et à l'amélioration de la compréhension de la parole dans le bruit. Cette intégration binaurale est effectuée dès les relais auditifs du tronc cérébral, notamment au niveau des complexes olivaires supérieurs et des colliculus inférieurs. Elle se traduit par des phénomènes d'excitation / d'inhibition entre les relais situés de chaque côté du tronc cérébral qu'il est possible de mettre en évidence par une mesure électrophysiologique : la BIC. Cette mesure correspond à la différence entre la somme des ABR obtenues par stimulation de chaque oreille individuellement (ABR monaurales) et de l'ABR obtenue par stimulation simultanée des 2 oreilles (ABR binaurale).

Chez les sujets bénéficiant de deux IC, la conservation de cette intégration binaurale a pu être mise en évidence d'un point de vue fonctionnel. Elle permet de meilleures performances suite à la mise en place d'un 2^{ème} IC tant dans la localisation des sources sonores (Dorman et al., 2014; Kan and Litovsky, 2015) que dans la compréhension de la parole dans le bruit (Culling et al., 2012; Kan and Litovsky, 2015; Müller et al., 2002; Schleich et al., 2004). Plus encore, la mise en évidence de BIC chez les sujets implantés bilatéralement indique qu'il est possible de mettre en évidence cette intégration binaurale d'un point de vue électrophysiologique (Pelizzone et al., 1990). A l'opposé du sujet normo-entendant chez qui la BIC n'est observable que pour des fréquences très proches, les travaux de He indiquent que de fortes intensités de stimulation permettent d'observer des BIC pour de nombreux appariements d'électrodes, même lorsque celles-ci sont distantes (He et al., 2010).

Lors d'implantations bilatérales, il n'est pas possible d'assurer une parfaite symétrie d'insertion des deux PE. Dans ces cas, la stimulation de 2 électrodes identiquement placées sur les PE et restituant les même fréquences (appariement fréquentiel) stimulera chaque cochlée à une profondeur différente (Figure 35). Par conséquent la tonie d'un même son capté par les IC ne sera pas la même de chaque côté. Les travaux de Kan ont montré que la sensibilité aux ITD était maximale pour des électrodes symétriquement placées dans les 2 cochlées (Figure 36a) et qu'un décalage nuirait à cette sensibilité (Kan and Litovsky, 2015). Par ailleurs Gani a montré que ce décalage nuisait aussi à la compréhension de la parole (Gani et al., 2007).

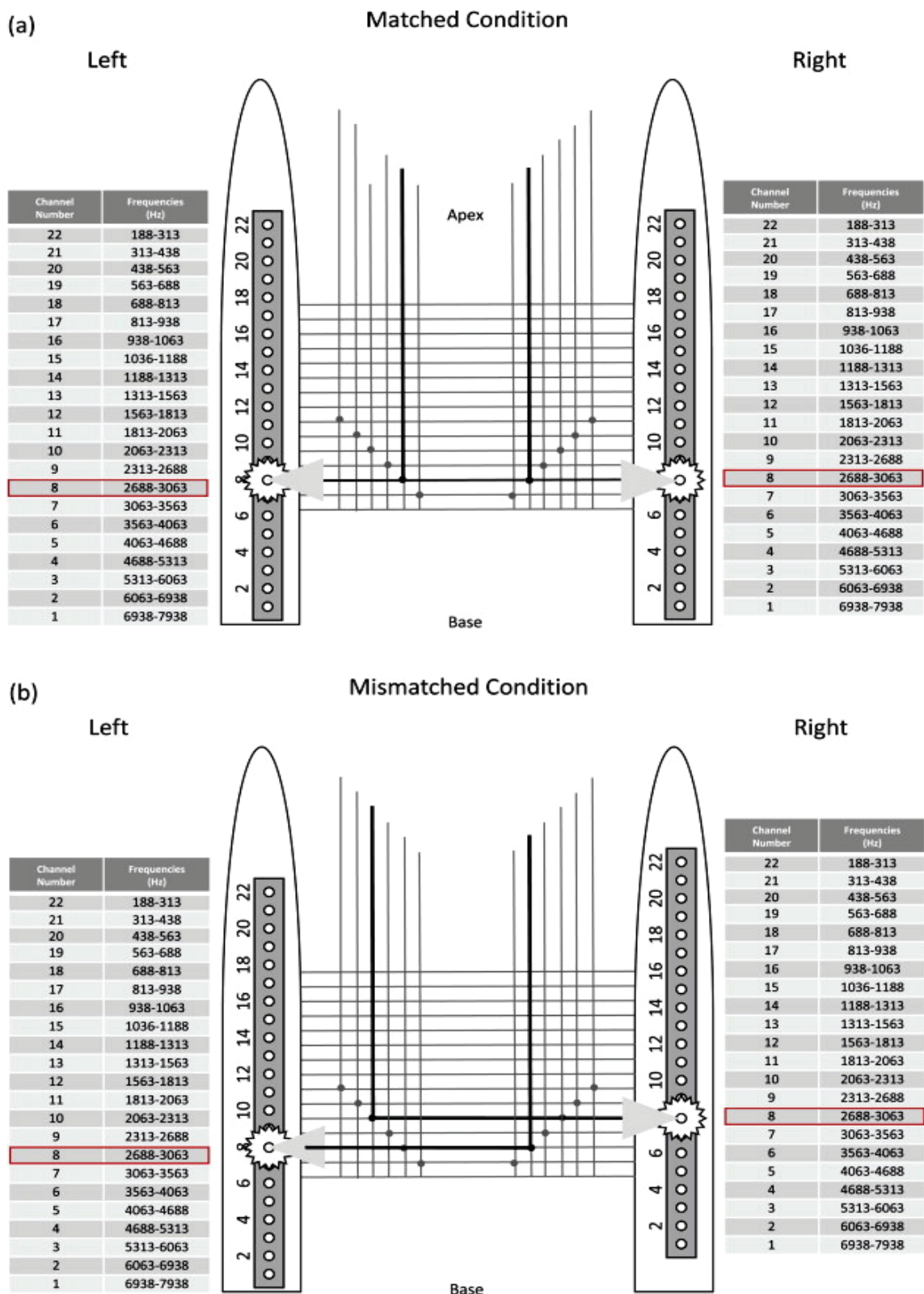


Figure 35: Illustration des conséquences des asymétries d'insertion chez les sujets implantés bilatéralement. (a) Dans l'idéal, les portes-électrode sont identiques, symétriquement insérés dans les cochlées et toutes les électrodes sont actives garantissant pour un même son une stimulation de territoires neuronaux également situés dans les 2 cochlées. (b) Une asymétrie d'insertion (ou de longueur de PE ou d'activation d'électrodes) aboutit à un mésappariement fonctionnel : le même son stimulera des territoires neuronaux ne coïncidant pas. (d'après (Kan and Litovsky, 2015))

Puisque la BIC maximale est enregistrée pour des sites de stimulations également placés dans chaque cochlée (Figure 36b) (Smith and Delgutte, 2007), il a été suggéré que l'utilisation de la BIC pourrait permettre le développement ou l'optimisation de méthodes de réglages conjoints pour les 2 IC et par conséquent permettrait une meilleure compréhension chez les sujets implantés bilatéraux.

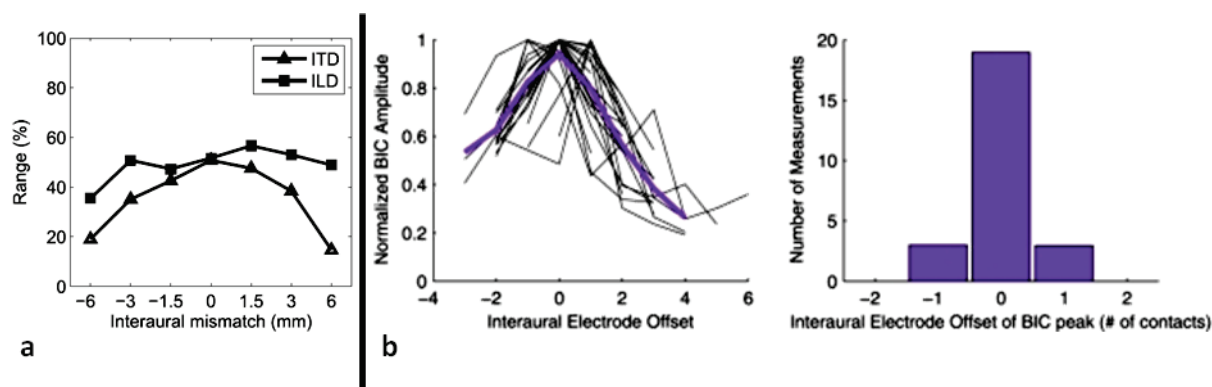


Figure 36 : Variations (a) de la sensibilité aux ITD et ILD et (b) de l'amplitude de la réponse BIC en fonction de l'écart d'appariement entre les électrodes stimulées. (a) Si la sensibilité aux ILD ne varie que peu en fonction du mésappariement, la sensibilité aux ITD est la plus grande pour les électrodes symétriquement situées dans chaque cochlée(d'après (Kan and Litovsky, 2015)). (b) Similairement, chez le chat, l'amplitude de la réponse BIC est maximale pour les électrodes symétriquement situées puis diminue à mesure que le mésappariement augmente (d'après (Smith and Delgutte, 2007)).

Bien que des travaux récents suggèrent qu'en raison de la plasticité cérébrale, les réponses BIC ne seraient pas forcément corrélées à la sensibilité, aux délais interauraux ni à l'appariement (Hu et al., 2016), nous avons souhaité dans cette étude recueillir des BIC chez des sujets implantés bilatéralement depuis plus d'un an afin :

- de vérifier l'existence d'un décalage entre l'appariement fréquentiel des électrodes (lié à la programmation) et l'appariement « physiologique » déterminé comme étant l'appariement d'électrodes évoquant la BIC de plus grande amplitude,
- de déterminer si ce décalage d'appariement pouvait expliquer la disparité des performances à des tests d'audition binaurale.
- d'évaluer si ce décalage dépendait des données démographiques des patients (surtout les durées de surdité pré-implantation, la durée d'utilisation de chaque IC, le délai entre les deux implantations).

2) Matériel et méthode

A l'exception du sujet S-9 pour lequel l'acquisition des données a été faite en une journée (test psychoacoustique le matin, EABR l'après-midi), les données ont été acquises lors de 2 rendez-vous afin de limiter la fatigue des sujets. Lors du premier rendez-vous d'une durée comprise entre 3 et 4h, le recueil EABR été effectué puis les tests psychoacoustiques étaient réalisés dans les 10 jours suivants lors d'un second rendez-vous d'une durée d'environ 1h.

a. Sujets

Pour cette étude, 10 adultes (8 femmes), âgés de 24 à 83 ans lors du test (moyenne 53 ans) ont été recrutés. Tous avaient un minimum de 11 mois d'utilisation bilatérale d'IC MED-EL (de 11 mois à 9 ans, moyenne 39 mois). Le délai moyen inter-implantation était de 13.2 mois et deux sujets ont été implantés simultanément.

Les données démographiques et les données relatives aux implants de chaque sujet sont présentées dans le tableau 4 de l'annexe 3.

b. EABR

Pour effectuer le recueil EABR, des électrodes adjacentes ont été stimulées séquentiellement par triplet afin de renforcer les réponses neurales tout en étant proche du fonctionnement classique de l'IC. Pour chaque patient, seul un triplet de référence a été stimulé du côté de la première oreille implantée ou de celle présentant la meilleure perception tonale et vocale en cas d'implantation simultanée (sujets S-4 et S-5). Le triplet de référence a été choisi tel que son électrode centrale soit celle restituant le 1 kHz, les 2 autres électrodes du triplet étant situées de part et d'autre. Du côté controlatéral au triplet de référence, tous les triplets ont été testés.

Matériel

Pour l'acquisition de la BIC, les IC étaient pilotés par 2 interfaces fournies par MED-EL. Le triplet de référence était piloté par MAESTRO 4 via une interface DIB pouvant déclencher les stimulations à la réception d'un trigger, les triplets controlatéraux par MAESTRO 6 via une interface MAX pouvant émettre des triggers. Les interfaces étaient reliées entre elles et au dispositif de recueil électrophysiologique Centor USB de la société Racia-Alvar.

Stimulations

Les stimulations utilisées étaient des pulses biphasiques de 30 μ s de durée de phase, 2 μ s d'intervalle séparaient les stimulations de chaque électrode d'un triplet. La cadence de stimulation de chaque électrode (donc de chaque triplet) était de 34 Hz. Un trigger de 40 μ s précédait les stimulations des triplets controlatéraux afin d'obtenir l'émission synchrone du triplet de référence et de déclencher l'enregistrement EABR par le CentorUSB

Le niveau de stimulation de chaque triplet a été choisi au début de la séance. Les intensités de stimulations des 3 électrodes de chaque triplet ont été augmentées simultanément à partir de 0 par pas de 3 qu. Le sujet devait indiquer lorsqu'il entendait un son. Ce seuil de perception (THR) a été confirmé en alternant des stimulations croissantes et décroissantes par pas de 1.5 qu. Le niveau de stimulation a ensuite été augmenté, toujours par pas de 3 qu, jusqu'à ce que soit le sujet indique sa limite de confort, soit les limites de compliance ou le niveau maximum de 36 qu soient atteints. Les séquences d'acquisition EABR étant longues (de 2 à 3h), le niveau de stimulation de chaque triplet a été fixé à 70% de sa dynamique entre le THR et le maximum précédemment défini afin d'assurer que le stimulus ne devienne pas inconfortable malgré la durée d'acquisition.

Recueil des EABR

Pour le recueil EABR les sujets étaient confortablement installés dans un fauteuil inclinable. Après la détermination des niveaux de stimulations ils étaient invités à rester le plus calme et immobile possible, voire à dormir, afin d'éviter les artefacts musculaires lors de l'acquisition.

Les EABR ont été recueillies au moyen de 3 électrodes cutanées. Afin d'obtenir un positionnement centré entre les 2 implants, les électrodes ont été placées en haut du front (électrode positive), sur la pointe du nez (électrode de masse) et en haut du sternum (électrode négative). L'impédance des électrodes a été mesurée et devait être inférieure à 5 k Ω pour les électrodes positives et de masse, et à 15 k Ω pour l'électrode négative.

Les EABR ont été acquises avec une sensibilité de 200 μ V, filtrées par un filtre passe bande de 1.6Hz à 3.2 kHz, la fenêtre d'enregistrement était de 10 ms, 3400 tracés ont été moyennés par condition. Ces tracés ont été acquis en 2 fois (1700 tracés par répétition) afin de s'assurer de la constance et de la reproductibilité de l'EABR.

L'EABR monaurale évoquée par le triplet de référence a été acquise en premier. Puis, pour l'implant controlatéral, l'EABR du triplet le plus apical a d'abord été acquise seule (monaurale) et l'EABR binaurale associant le triplet de référence au triplet le plus apical a été acquise. L'opération a été répétée pour tous les triplets controlatéraux depuis l'apex jusqu'à la base.

c. Mesures des performances binaurales

L'évaluation des performances a été faite en chambre anéchoïque. Cinq haut-parleurs placés à hauteur d'oreille sur le demi-plan horizontal face au patient diffusaient le son contrôlé par un audiomètre Madsen Orbiter 922. Tous les haut-parleurs étaient situés à 1 m du patient, le premier à 90° à gauche du patient, l'écart entre 2 haut-parleurs étaient de 45°, ainsi le haut parleur 3 se trouvait face au patient et le 5 à 90° à sa droite.

Test de localisation

Le test de localisation consistait pour le sujet à reconnaître la source sonore parmi les 5 haut-parleurs en utilisant ses 2 IC correctement réglés (Figure 37). Pendant le test, le sujet était assis au milieu de la chambre anechoïque à 1 mètre de chaque haut-parleur. Il lui était demandé de garder la tête face au haut-parleur numéro 3 pendant toute la durée du test.

Les stimuli utilisés étaient les enregistrements des mots dissyllabiques issus des listes de Lafon prononcés par une voix masculine. Ceux-ci étaient émis par un seul haut-parleur à la fois à 65dB SPL, dans le silence. Le choix des listes utilisées et du haut-parleur émetteur étaient randomisés, 20 mots ont été émis par haut-parleur.

Après chaque mot, un délai de 5 secondes était laissé au sujet pour indiquer le numéro du haut-parleur émetteur avant de passer au mot suivant.

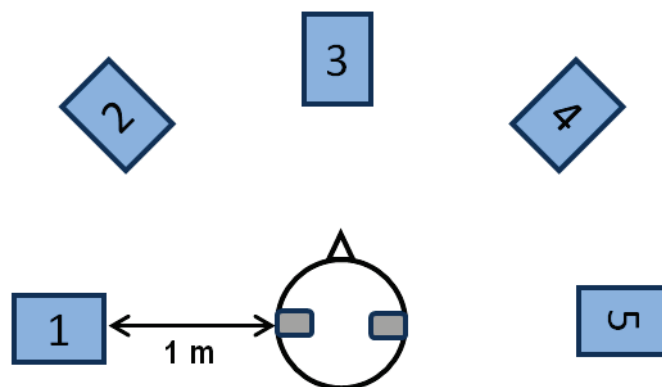


Figure 37 : Schéma de la disposition du sujet et des haut-parleurs lors du test de localisation. Pour ce test, les stimuli étaient diffusés par un seul haut-parleur à la fois, à 65 dB SPL et dans le silence. Le sujet devait alors identifier la source du son.

Mesure de l'effet squelch

L'effet squelch a été mesuré dans la même chambre anéchoïque en utilisant les haut-parleurs 1, 3 et 5, et ce avec les phrases du test HINT (Hearing In Noise Test) (Nilsson et al., 1994) adapté à la langue française.

Lors du test, le sujet devait répéter des phrases enregistrées avec une voix masculine en présence d'un bruit de type « cocktail party » (composé d'un ensemble de voix et de bruits). Chaque liste était composée de 20 phrases choisies pour être équilibrées en intelligibilité, en longueur, en difficulté et en distribution phonémique. Un délai entre chaque phrase permettait au sujet de répondre.

Les phrases étaient émises par le haut-parleur situé en face (haut-parleur 3) à niveau constant et égal à 65 dB SPL et le bruit était émis latéralement au sujet (haut-parleur 1 ou 5). Il était demandé au sujet de rester face au haut-parleur 3 pendant toute la durée du test.

Lorsque la phrase était correctement répétée, le niveau de bruit était augmenté. Lorsque le sujet échouait à répéter la phrase, le niveau de bruit était abaissé. L'échec ou la réussite ont été comptabilisés de façon binaire : le sujet devait répéter exactement et entièrement la phrase, la moindre erreur était comptabilisée comme un échec, de même, si le sujet ne parvenait pas à répéter la phrase dans le délai de réponse prévu, sa réponse était considérée comme fautive.

Les ajustements d'intensité variaient au cours du test : le niveau initial du bruit était de 50 dB SPL (ratio signal sur bruit, RSB = +15dB). Si le sujet échouait à répéter la première phrase, le niveau de bruit était abaissé de 4 dB SPL et la phrase était répétée jusqu'à ce que le sujet parvienne à la répéter. Une fois la première phrase correctement répétée, les 19 phrases suivantes étaient émises sans répétition ni pause autre que le délai de réponse. Pour les 5 premières phrases (première incluse), les ajustements étaient de 4 dB SPL puis, pour les 15 dernières, les ajustements étaient de 2 dB SPL. Pour chaque liste, le RSB moyen des 15 dernières phrases a été calculé.

Pour chaque sujet, quatre conditions d'écoute ont été testées au cours desquelles le signal d'intérêt (phrase) a toujours été émis par le haut-parleur placé en face du sujet. Les quatre conditions étaient :

- bruit provenant de la droite (haut-parleur 5) avec les deux IC allumés (Figure 38a),
- bruit provenant de la droite avec l'IC droit éteint (Figure 38b),
- bruit provenant de la gauche (haut-parleur 1) avec les deux IC allumés,
- bruit provenant de la gauche avec l'IC gauche éteint.

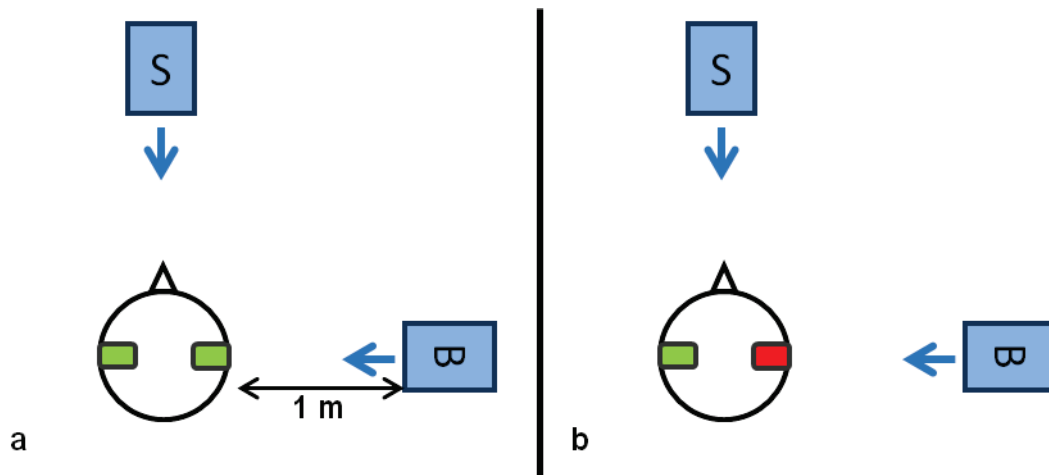


Figure 38 : Schéma des 2 conditions d'écoute testées pour la mesure de l'effet squelch de l'IC gauche. Le test HINT a été réalisé avec (a) les 2 IC ou (b) seulement l'IC controlatéral au bruit (noté B). Les phrases étaient toujours émises face au sujet (S). La soustraction du RSB calculée pour la condition binaurale à celui obtenu en condition monaurale constitue une mesure de l'effet « squelch » (démasquage binaural).

d. Analyses des données

Données des sujets et des implants utilisés

Pour chaque sujet, l'âge au moment du test (en années), la durée d'utilisation de chaque IC et le délai d'utilisation (en mois), le type de PE, la longueur active de chaque PE (correspondant à la distance entre les électrodes activées les plus basales et apicales) et la différence de longueur active entre les deux PE, ainsi que les électrodes codant le 1 kHz de chaque PE (appariement fréquentiel) ont été relevés.

Exploitations des acquisitions EABR

Seules les conditions pour lesquelles deux tracés EABR étaient reproductibles et l'onde V clairement visible ont été exploitées. Pour chaque tracé, la latence du pic négatif précédent le pic positif de l'onde V et l'amplitude mesurée entre le pic négatif précédent et le pic positif de l'onde V ont été recueillies. Les données des latences n'ont pas été analysées et ne seront pas abordées ici.

Il n'a globalement pas été possible d'obtenir de tracé BIC mesurable lorsque le tracé binaural était soustrait de la somme des tracés monauraux (Figure 39). Pour ces raisons, la BIC présentée ici a été obtenue par calcul en additionnant les amplitudes de l'onde V des tracés monauraux puis en retranchant l'amplitude de l'onde V du tracé binaural. Afin de tenir compte des variations d'intensité de stimulation entre les différents triplets, cette valeur a alors été pondérée par la somme des amplitudes des ondes V monaurales.

Ainsi, pour chaque triplet (n), la BIC a été calculée selon la formule :

$$\text{Amplitude BIC}_n = \frac{(\text{Amplitude IC1} + \text{Amplitude IC2}_n) - \text{Amplitude Binaurale}}{(\text{Amplitude IC1} + \text{Amplitude IC2}_n)}$$

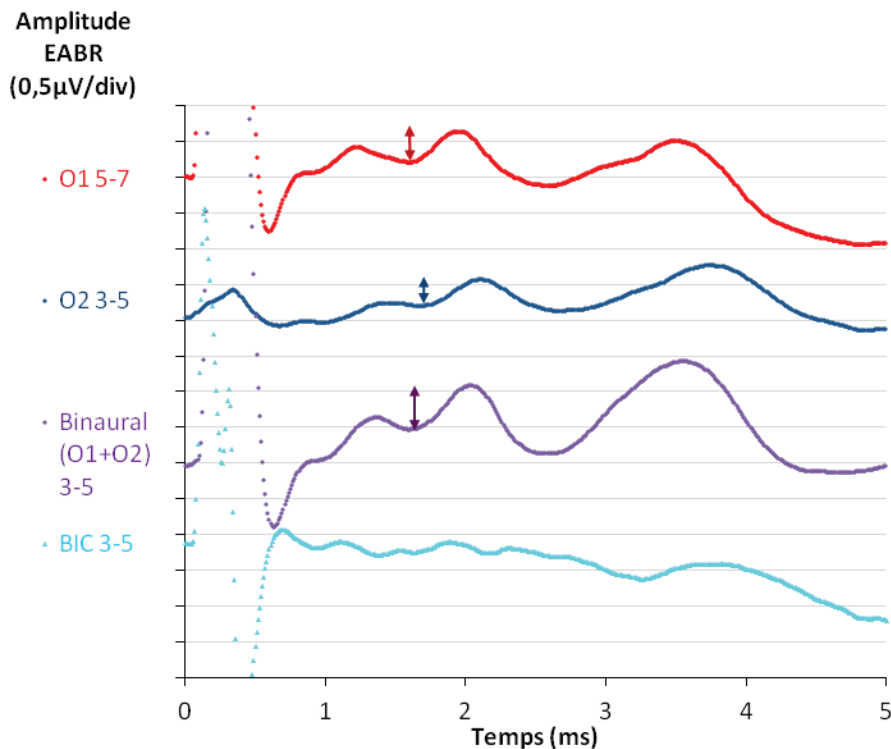


Figure 39 : Exemple d'EABR obtenues chez le sujet S-6 pour le triplet 3-5. Lorsque les tracés monauraux (tracés rouge et bleu) sont additionnés et que le tracé binaural (tracé violet) est retranché, le tracé BIC obtenu (tracé turquoise) ne permettait généralement pas une mesure de l'amplitude de la BIC. Les amplitudes de l'onde V étant mesurables sur les tracés monauraux et le tracé binaural (flèches), ces valeurs ont été relevées et ont servi à calculer l'amplitude de la réponse BIC. Sur les graphiques, chaque graduation verticale correspond à 0.5 µV, le temps est exprimé en ms.

Résultats des tests de localisation

Pour les tests de localisation plusieurs paramètres ont été analysés :

- le nombre de localisations correctes (sur 100) ;
- le nombre d'identifications correctes des sons venant de face (sur 20) ;
- le nombre d'erreurs de latéralité, les sources ont été regroupées en 3 latéralités. Les haut-parleurs 1 et 2 correspondaient à la gauche, le 3 au centre et les haut-parleurs 4 et 5 à la droite. Le nombre d'erreurs entre ces trois latéralités a été comptabilisé ;
- l'angle d'erreur moyen en valeur absolue. Pour chaque erreur de localisation, l'angle d'erreur entre la source et le haut-parleur indiqué par le sujet a été relevé et, pour chaque sujet, l'angle d'erreur moyen a été calculé.

Résultats des tests HINT

Deux données ont été extraites du test HINT :

- l'effet squelch a été calculé pour chaque IC comme étant la différence entre le RSB moyen obtenu en condition monaurale et celui en condition binaurale lorsque le bruit était présenté du côté controlatéral ;

- la moyenne des RSB obtenus en condition binaurale dans les deux conditions de bruit (gauche et droite).

3) Résultats

a. Faisabilité

En raison de l'impossibilité d'identifier l'onde V, la BIC n'a pu être déterminée pour tous les triplets testés (Figure 40). Au total 81,8% des triplets testés ont pu être analysés (Tableau 4). Le sujet S-9 a souhaité arrêté avant la fin de l'acquisition et les données pour les triplets les plus basaux n'ont pu être acquises.

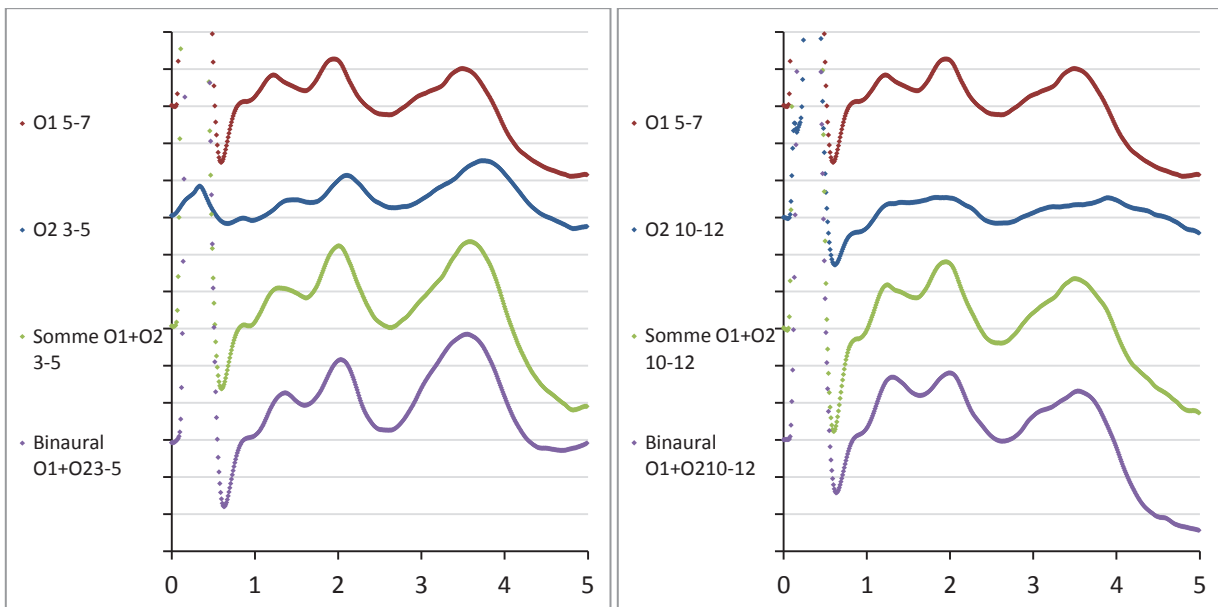


Figure 40 : Exemple de tracés recueillis pour le patient S-6. Alors que le tracé de l'IC 2 pour le triplet 3-5 permet de déterminer l'amplitude de l'onde V (gauche) celui du triplet 10-12 ne le permet pas (droite) et la BIC n'a pu être déterminée. Sur les graphiques, chaque graduation verticale correspond à 0.5 µV, le temps est exprimé en ms.

Sujet	Nombre de triplets de l'IC 2 actifs	Nombre de triplets de l'IC 2 avec EABR exploitable	Triplet(s) de l'IC 2 non exploitables	Pourcentage d'acquisitions valides
S-1	7	7	1 apex, 2 base	100,0%
S-2	9	7	2 base	77,8%
S-3	10	6	4 base	60,0%
S-4	7	7		100,0%
S-5	9	9	base	100,0%
S-6	10	10		100,0%
S-7	10	7	3 base	70,0%
S-8	8	7	1 base	87,5%
S-9	9	5	4 base	55,6%
S-10	9	7	2 base	77,8%

Tableau 4 : Récapitulatif des EABR exploitables. Les sujets surlignés en orange sont ceux pour lesquels un pic de réponse BIC a été observé.

b. Mesure de BIC

Seuls les sujets S-1 et S-6 ont présenté un pic BIC nettement visible ce qui n'a pas permis une analyse statistique des données (Figure 41).

c. Score localisation

A l'exception du sujet S-9 qui a obtenu de mauvais scores à ce test, le pourcentage de bonne réponse ou l'angle d'erreur ne paraissent pas suffisamment varier entre les sujets pour permettre de les catégoriser en fonction de ces résultats.

Alors que le sujet S-1 était l'un des sujets avec le moins d'électrodes actives par PE (9 électrodes pour chaque IC), ce sujet, ainsi que le sujet S-6, chez qui un pic BIC était observable ont peu fait d'erreurs lorsqu'il s'agissait de déterminer la latéralité (S-1 : 1 erreur, S-6 : 0 erreur) et de reconnaître les sons émis en face (0 erreur). De telles performances ont cependant été rencontrées chez des sujets ne présentant pas de pic BIC : les sujets S-3 et S-7 par exemple n'ont commis aucune erreur pour ces mêmes tâches (Tableau 5).



Figure 41 : Courbes des réponses BIC pondérées de chaque patient en fonction de la distance relative au triplet de l'IC 2 apparié en fréquence. Le zéro correspond au triplet de l'IC 2 centré sur le 1 kHz, les valeurs négatives correspondent aux triplets plus apicaux et les valeurs positives aux triplets plus basaux.

Sujet	Pourcentage de réponses correctes	Réponses correctes pour les sons de face	Erreur de latéralité	Angle d'erreur moyen en valeur absolue
S-1	62	20	1	17,55
S-2	61	17	4	18
S-3	61	20	0	17,55
S-4	62	18	2	17,1
S-5	72	16	6	12,6
S-6	61	20	0	17,55
S-7	59	20	0	18,45
S-8	46	13	14	26,1
S-9	33	8	32	40,05
S-10	76	19	1	11,25
Moyenne	59,30	17,10	6,00	19,62
Ecart-type	11,54	3,73	9,58	7,76
Minimum	33	8	0	11,25
Maximum	76	20	32	40,05

Tableau 5 : Résultats du test de localisation. Les sujets surlignés en orange sont ceux pour lesquels un pic de réponse BIC a été observé.

d. Effet squelch

Pour la mesure du squelch, le sujet S-5 n'a pas réussi le test HINT quelques soient les conditions d'écoute, le sujet S-9 n'a pas réussi le test HINT lorsque son IC1 était éteint (Tableau 6).

L'un des premiers résultats est que tous les sujets ne semblent pas tirer bénéfice de la binauralité pour la compréhension de la parole dans le bruit. Les sujets S-2, S-3, S-9 avait ainsi un bénéfice inférieur à 1 dB, le sujet S-7 avait un gain de 1 dB et le sujet S-10 de 1.63 dB. Ainsi ce test paraissait mieux indiqué que le test de localisation pour catégoriser nos sujets en fonction de leurs performances.

Avec un gain moyen de 19.25 dB, le sujet S-1 est celui qui tirait le meilleur bénéfice de la binauralité alors qu'avec un gain moyen de 6.38 dB, le deuxième sujet chez qui un pic BIC a pu être observé, le sujet S-6 n'avait un score que légèrement supérieur à la moyenne pour notre population (5.03 dB). Là aussi, des performances équivalentes ont été observées chez des sujets qui ne présentaient pas de pic BIC, par exemple le sujet S-4 avait un effet squelch moyen de 11.31 dB.

Sujet	Hint				Effet Squelch			Moyenne scores binauraux
	Bruit côté IC 2		Bruit côté IC1		IC 1 (référence)	IC2	Moyenne	
	RSB IC2 Off	RSB IC2 On	RSB IC1 Off	RSB IC1 On				
S-1	37	12	22	8,5	25	13,5	19,25	10,25
S-2	9,75	9	9,5	7,25	-0,75	2,25	0,75	8,5
S-3	9,75	7	5,5	7	2,75	-1,5	0,63	7
S-4	26,75	6,875	9,5	6,75	19,88	2,75	11,31	6,81
S-5			52					
S-6	14	5,25	9,25	5,25	8,75	4	6,38	5,25
S-7	6,5	9,75	11,25	6	-3,25	5,25	1	7,88
S-8	11,75	9	15,75	10,75	2,75	5	3,875	9,88
S-9	11	10,5		13,25	0,5		0,5	11,88
S-10	6	6	6,5	3,25	0	3,25	1,63	4,63
<i>Moyenne</i>	14,72	8,38	15,69	7,56	6,18	4,31	5,03	8,01
<i>Ecart-type</i>	9,76	2,10	13,68	2,81	9,31	3,99	6,06	2,24
<i>Minimum</i>	6	5,25	5,5	3,25	-3,25	-1,5	0,5	4,63
<i>Maximum</i>	37	12	52	13,25	25	13,5	19,25	11,88

Tableau 6 : Résultats du test HINT et mesures de l'effet squelch. Les sujets surlignés en orange sont ceux pour lesquels un pic de réponse BIC a été observé.

4) Discussion

La difficulté à obtenir des réponses BIC aisément exploitables a été la principale limite de cette étude.

Plusieurs raisons peuvent expliquer cette difficulté. D'abord, nous avons choisi de stimuler par triplet afin d'optimiser la réponse neurale et d'approcher les stimulations séquentielles délivrées par l'IC en fonctionnement classique. Ce choix a eu plusieurs conséquences : lorsqu'une faible limite de compliance bridait le niveau de stimulation d'une électrode, jusqu'à 3 triplets pouvaient être impactés par cette limitation. De plus la stimulation par triplet stimulant un plus large territoire neural que la stimulation d'une seule électrode, il est possible que cette diffusion ait masqué la présence des pics BIC.

Ensuite, en raison d'artefacts mais aussi des différences de latences entre les tracés, nous n'avons pu obtenir de tracés BIC tels qu'ils sont classiquement obtenus par addition des tracés monauraux puis soustraction du tracé binaurale. Il serait ainsi intéressant d'effectuer un prétraitement du signal EABR en utilisant par exemple des algorithmes de déconvolution du signal pour réduire les artefacts de nos tracés.

Finalement, afin d'assurer l'équidistance des électrodes de recueil EABR par rapport aux 2 implants, nous avons placé les électrodes sur le front (électrode positive), le nez (masse) et le sternum (électrode négative). Alors que les impédances des électrodes positives et de masse

étaient de l'ordre de 5 k Ω , l'impédance de l'électrode négative était élevée (de 12 à 15 k Ω). D'autres placements pourraient être testés en plaçant notre électrode négative au niveau de l'arrière du crâne (inion) tel que l'avait fait Hu dans son étude (Hu et al., 2016) ou sur la 7^{ème} cervicale comme proposé par He (He et al., 2010)

Pour ces différentes raisons, nous ne pouvons déterminer si l'absence de BIC était réelle et interprétable ou si elle a résulté des défauts de notre protocole.

Bien que le peu de données collectées n'ait pas permis leur analyse statistique, nous avons remarqué que les sujets, chez qui un pic BIC a pu être observé, présentaient de bonnes performances en audition binaurale. Il est ainsi envisageable que la présence d'un pic BIC, pour quelque appariement que ce soit, puisse indiquer un maintien de l'intégration binaurale au niveau du tronc cérébral et ainsi s'accompagner de meilleures performances binaurales. Cependant des performances équivalentes observées chez des sujets ne présentant pas de pic BIC et les défauts de notre protocole cités précédemment ne nous autorisent pas à valider cette hypothèse.

Afin de compléter et de poursuivre cette étude :

- d'abord, il serait nécessaire d'optimiser notre protocole d'acquisition et de traitement des EABR. Plusieurs protocoles faisant varier les niveaux de stimulations, le nombre d'électrodes stimulées pour chaque condition et l'application de prétraitement du signal pourraient être testés chez les sujets S-1 et S-6 chez qui un pic BIC a pu être identifié.

- une fois un protocole optimal défini, plus de sujets devront être inclus afin de déterminer si la présence de pic BIC, sans considération de l'appariement, est liée aux performances en audition binaurale, reflétant un meilleur maintien de l'intégration binaurale. Il sera aussi intéressant d'analyser les latences des différents tracés et leurs effets sur la BIC ou les performances binaurales. De même, l'effet des facteurs démographiques tels que les durées de surdité pré-implantation, l'âge à l'implantation, le délai inter-implantation ou encore la durée d'utilisation, devra aussi être testé.

- enfin, si nous observons suffisamment de sujets présentant un pic BIC, nous pourrons éprouver notre hypothèse de départ selon laquelle un décalage entre l'appariement fréquentiel (lié à la programmation) et l'appariement physiologique (estimé par la BIC) nuirait à l'audition binaurale.

Chapitre 5 : Conclusion et perspectives

Si le succès de la réhabilitation auditive nécessite une adaptation des réglages et du fonctionnement de l'implant pour chaque sujet, les mesures objectives sont un outil indispensable à la caractérisation des particularités individuelles et à l'étude des mécanismes physiologiques de l'audition médiée par l'implant.

Par ces travaux nous avons cherché à évaluer les relations entre trois de ces mesures objectives et les performances auditives ou les niveaux perceptifs :

- l'objectif premier était d'estimer l'utilité de potentiels endocochléaires, les ECAP, pour le calcul de modèles prédictifs du niveau de confort (MCL) programmés pour les implants MED-EL ;

- selon l'hypothèse qu'une diffusion importante des stimulations délivrées par l'IC amènerait de plus grande interaction entre les électrodes, une seconde étude a porté sur l'effet d'une mesure de diffusion intracochléaire du courant - en amont du tissu neural - sur l'intelligibilité ;

- dans une dernière étude chez les sujets implantés bilatéralement, nous avons souhaité savoir si la restitution asymétrique d'un même son dans les 2 cochlées avait des conséquences sur le bénéfice apporté par la binauralité.

Concernant l'étude sur la prédiction des MCL programmés à partir des seuils d'ECAP, recueillis soit lors de la chirurgie soit chez des sujets utilisant leurs implants depuis plus d'un an (afin de limiter les effets des durées d'utilisation), nos résultats étaient conformes aux standards de la littérature publiée dans ce domaine. Nous avons ainsi montré, pour les IC MED-EL, que :

- les seuils d'ECAP déterminés lors de recueil intra-opératoire ou chez le sujet expérimenté sont statistiquement liés aux MCL respectivement programmés lors des 2 premiers réglages ou lors du réglage effectué le même jour que l'acquisition.

- malgré cette relation, les variations du seuil d'ECAP ne peuvent rendre totalement compte des variations des MCL ou d'autres niveaux perceptifs. Ainsi, il est nécessaire de prendre en considération le site de stimulation dans les modèles prédictifs afin d'augmenter leur précision.

- les données électrophysiologiques, autres que le seuil d'ECAP, ne contribuent que peu à l'amélioration des modèles. Parmi les données démographiques seule la durée de surdité pré-

implantation contribue aux modèles prédictifs mais cette donnée ne peut pas toujours être connue.

- chez les sujets expérimentés, des modèles ont été calculés pour estimer, en plus du MCL programmé, un THR et un MCL mesuré en utilisant les stimulations utilisées pour le recueil d'ECAP. La comparaison des différents modèles obtenus suggère que les différences entre les stimulations servant au recueil d'ECAP et celles délivrées lors du fonctionnement courant de l'implant nuiraient à la prédiction des réglages à partir des seuils d'ECAP.

- malgré la prise en compte de facteurs supplémentaires (site de stimulation, durée de surdité pré-implantation), les erreurs de prédiction sont trop nombreuses et trop importantes pour permettre l'utilisation de nos modèles à des fins de réglages. Les prédictions faites risqueraient d'aboutir à des réglages non optimaux voire désagréables ou douloureux pour les patients.

Ces travaux sont en accord avec les précédentes études qui ont montré que les seuils d'ECAP sont statistiquement liés aux niveaux de réglages (Hughes, 2010; Ji et al., 2014; Miller et al., 2008) mais qu'ils ne peuvent servir à la prédiction de ces niveaux que ce soit à l'activation (Akin et al., 2006; Cullington, 2000; Greisiger et al., 2015) ou pour les réglages ultérieurs (Brown et al., 2000; Hughes, 2010; Polak et al., 2005). Nos prédictions, même lorsqu'elles incluent d'autres régresseurs que le seuil d'ECAP, n'atteignent pas un niveau de précision permettant une application clinique efficace et sûre.

Nos résultats soulignent l'importance de prendre en compte le site de stimulation dans le développement des modèles. Bien qu'il n'ait pas été possible d'obtenir de données d'imagerie précise de l'emplacement des électrodes, ce résultat signifie malgré tout que les variations des seuils d'ECAP ne suffisent pas à rendre compte des variations des MCL programmés pour les différentes électrodes. Ce résultat est conforme à ceux précédemment mis en évidence à Lyon (Thai-Van et al., 2004) qui soulignaient que les modèles calculés pour un site de stimulation ne peuvent être appliqués à des sites distants. Cette nécessité de tenir compte du site de stimulation pourrait expliquer l'échec des prédictions des réglages à partir des ECAP même lorsque celles-ci intègrent quelques indications subjectives. Certains auteurs ont suggéré et étudié l'utilisation d'un nombre restreint d'indications subjectives, en addition des seuils d'ECAP, afin de proposer des réglages à partir des ECAP tout en tenant compte des variations interindividuelles (Botros and Psarros, 2010b; Brown et al., 2000; Franck and Norton, 2001; Hughes et al., 2000). Ainsi les profils des THR et des MCL étaient obtenus par transposition du profil de seuil ECAP grâce à des corrections déterminées pour chaque individu à partir de leurs indications subjectives pour une seule électrode. Malgré ces corrections, ces réglages n'aboutissaient pas à une aussi bonne

compréhension que celles obtenues avec les réglages entièrement subjectifs (Seyle and Brown, 2002).

Comme suggéré dans les études portant sur les cadences de stimulations (Mittal and Panwar, 2009; Potts et al., 2007; Zimmerling and Hochmair, 2002), l'impossibilité d'utiliser les mêmes stimulations pour le recueil d'ECAP que lors du fonctionnement courant de l'IC nuit à la qualité des prédictions des niveaux de réglages à partir des seuils d'ECAP. Si le recueil de l'ECAP impose une longue fenêtre d'acquisition durant laquelle l'IC ne délivre pas de stimulation, Cohen avait proposé un paradigme de recueil où l'acquisition de l'ECAP se faisait en réponse à un train de stimulations de cadence fixe (250 pps) mais de durée variable (Cohen, 2009b). Dans cette étude Cohen présentait les variations de l'amplitude des ECAP ainsi que celles de la sonie en fonction de la durée de stimulation mais n'investiguait pas l'éventuelle variation des seuils d'ECAP. Ce paradigme pourrait ainsi être adapté afin de savoir si les seuils d'ECAP en réponse aux stimulations utilisées lors du réglage sont mieux corrélés aux niveaux programmés que les seuils d'ECAP déterminés suite à des stimulations uniques délivrées à cadence lente tel qu'actuellement.

Un dernier point essentiel de cette étude est la faisabilité. Bien que celle-ci soit rarement discutée, elle nous a paru être l'un des principaux facteurs limitant l'utilisation des seuils ECAP pour la prédiction des réglages. L'impossibilité d'obtenir des tracés exploitables pour toutes les électrodes dans un tiers des cas lors des acquisitions intra-opératoires et, en accord avec les résultats de Brill (Brill et al., 2009), dans près de la moitié des cas chez les sujets expérimentés, il n'aurait pas été possible pour ces sujets d'appliquer nos modèles à au moins un des 3 sites testés. Or, l'influence du site de stimulation sur les modèles suggère que la prédiction de réglages nécessite l'acquisition d'AGF et le développement de modèle pour chaque électrode. L'absence de recueil exploitable pour une électrode signifie donc que cette électrode ne peut être programmée correctement à partir des modèles. Surtout, l'absence totale d'AGF exploitables lors du recueil intra-opératoire chez 15% des sujets et chez 11% des sujets lors du recueil postopératoire se traduirait pour eux par l'impossibilité d'établir un réglage objectif à partir des ECAP.

Une solution serait de modifier le paradigme d'acquisition afin d'augmenter la faisabilité : en augmentant la durée de phase. La cadence de stimulation pour le recueil d'ECAP serait ralentie mais les charges des stimulations pourraient être plus élevées tout en étant mieux tolérées que les stimulations plus courtes mais d'amplitude supérieure. L'idéal serait de définir un paradigme d'acquisition permettant 100% de recueil exploitable pour les électrodes actives

chez tous les sujets car, en raison de l'effet des cadences de stimulation, les modèles doivent être développés d'après des ECAP recueillis selon des paramètres fixés.

Pour conclure cette étude, les relations entre les seuils d'ECAP et les MCL programmés, la faisabilité des recueils et le manque de précision des modèles prédictifs ne permettent actuellement pas une prédiction des niveaux de réglages suffisamment précise et pouvant servir en clinique.

Dans une deuxième étude, nous avons souhaité évaluer l'effet de la diffusion du courant autour des électrodes sur l'intelligibilité. L'hypothèse était qu'une plus grande diffusion du courant impliquerait des phénomènes d'interaction plus importants entre les électrodes, nuisant à leur distinction et donc à la perception des sons complexes de la parole.

Ces interactions ont d'abord été mesurées par des tests psychoacoustiques (discrimination d'électrodes, « forward-masking ») impliquant un traitement cognitif du signal sonore (Dawson et al., 2000; Henry et al., 2000; Hughes and Abbas, 2006; Throckmorton and Collins, 1999). Afin d'obtenir une évaluation objective de la diffusion et grâce au développement de la télémétrie inverse, de nombreuses études ont ensuite investigué l'utilisation d'un paradigme de recueil mesurant l'atténuation des réponses ECAP selon la distance au site de stimulation. Cette mesure, le « spread of excitation », est apparue corrélée à la mesure subjective de « forward-masking » (Cohen et al., 2003; Hughes and Stille, 2009). Alors que les relations entre le « spread of excitation » et la perception de la parole sont plus discutées (Abbas et al., 2004; van der Beek et al., 2012; Won et al., 2014), d'autres mesures des interactions au niveau du tronc cérébral ont pu être corrélées à la capacité à discriminer les phonèmes (Guevara et al., 2016).

Toutes ces études avaient en commun d'étudier les interactions après intégration des stimulations par le tissu neural. Or, comme l'ont indiqué les travaux de Tang, il est possible d'estimer la diffusion du courant (Tang et al., 2011) à partir des données collectées lors des mesures d'impédance. Si dans son étude Tang ne trouvait pas de relation entre les différentes mesures d'interactions (électrophysiologiques et psychoacoustiques) mesurées pour 3 électrodes et la compréhension de phrases, le faible effectif (5 sujets) rend difficile l'interprétation de ces résultats.

Pour notre étude, nous avons étudié les corrélations entre l'intelligibilité dans le silence et une mesure de diffusion globale (pour toute la cochlée) du courant. Cette mesure a été déterminée à partir des matrices de voltages collectées pour la mesure d'impédances pour rendre

compte de la diffusion autour des électrodes, avant que les stimulations n'atteignent le tissu neural cochléaire. Si les résultats n'étaient pas significatifs pour notre population de 33 sujets, ceux obtenus en ne gardant que les 21 sujets ayant tous 12 électrodes actives indiquent que notre mesure de diffusion est significativement corrélée à l'intelligibilité dans le silence.

Ce résultat attendu mais, à notre connaissance, inédit mériterait d'être confirmé par plusieurs études :

- des tests *in vitro* pourraient confirmer que notre mesure reflète effectivement la diffusion du courant et préciser le rôle d'une autre mesure de la diffusion déterminée dans nos analyses, le voltage pondéré maximal, pour caractériser la diffusion.

- notre mesure reflétant la diffusion au niveau le plus périphérique, il serait utile d'étudier ses relations à d'autres mesures électrophysiologiques. Ainsi, comme le proposait Tang (Tang et al., 2011), il serait pertinent de confronter cette mesure à la « spread of excitation » mesurée par les ECAP afin de déterminer quelle est la part de la diffusion autour des électrodes sur les mesures de diffusion du courant de la réponse neurale. Par exemple, la « spread of excitation » pourrait être pondérée par notre mesure de diffusion intracochléaire globale mais aussi par la mesure de la diffusion autour des seules électrodes de stimulation et de recueil. Les travaux de Cohen suggérant que la « spread of excitation » reflète plus une diffusion du courant généré par les réponses neurales que la part de tissu nerveux excité et la propagation du message nerveux (Cohen et al., 2004), notre mesure pourrait contribuer à distinguer la part de la « spread of excitation » dépendant de la réponse neurale de celle dépendant de la diffusion du courant depuis l'électrode de stimulation d'une part et autour de l'électrode de recueil de l'autre. Cette combinaison des 2 méthodes permettrait ainsi de déterminer les variations de fonctionnalité du tissu nerveux le long de la cochlée, mettant ainsi en évidence les zones les plus lésées.

- notre mesure de l'interaction devrait également être rapportée aux mesures psychoacoustiques d'interaction telles que la distinction d'électrode ou le « forward-masking » pour estimer la cohérence entre ces mesures.

- l'effet de la diffusion sur la perception du langage devra être confirmé par l'utilisation d'autres tests plus complexes tels que les mesures d'intelligibilité pour des phonèmes isolés ou la compréhension de la parole dans le bruit.

- enfin, les résultats non significatifs lorsque le nombre d'électrodes actives n'est pas pris en compte suggèrent qu'il serait nécessaire d'effectuer des analyses multifactoriels pour évaluer les effets conjoints de notre mesure de diffusion du courant et du nombre de canaux utilisés sur la perception de la parole.

Dans notre troisième étude, nous avons cherché à vérifier l'hypothèse selon laquelle, chez le sujet implanté bilatéralement, un décalage entre l'appariement physiologique des électrodes reflété par la BIC et leur appariement dépendant de la programmation de l'IC entraînerait une moins bonne audition binaurale.

Bien que le nombre insuffisant de données exploitables ne permet pas de vérifier notre hypothèse de départ. Nos résultats suggèrent que les sujets présentant une réponse BIC plus importante pour une paire d'électrodes que pour tous les autres appariements auraient de meilleures performances binaurales. D'autres études pourraient compléter et confirmer nos résultats :

- il serait nécessaire d'améliorer notre paradigme d'acquisition et de traitement des EABR pour parvenir à une meilleure détermination des BIC.

- le protocole optimisé pourra ensuite être appliqué afin de confirmer notre observation selon laquelle l'obtention d'un pic BIC reflète le maintien de l'intégration binaurale et s'accompagne de bonnes performances en audition binaurale.

- l'acquisition de données d'imagerie précise (« cone beam ») permettrait de confirmer que la BIC maximale correspond à l'appariement tonotopique des électrodes.

- une étude restreinte aux sujets présentant des pics BIC pourraient finalement nous permettre de confirmer ou d'infirmer notre hypothèse de départ selon laquelle l'écart entre l'appariement physiologique BIC et celui lié à la programmation nuirait à l'intégration binaurale.

Ces études permettraient ainsi de déterminer l'intérêt clinique de la BIC pour proposer un réglage conjoint des IC où des plages fréquences équivalentes seraient attribuées aux électrodes appariées physiologiquement d'après la BIC.

Pour conclure ces travaux, si le succès de la réhabilitation auditive nécessite une personnalisation du réglage et du fonctionnement de l'implant, les mesures objectives sont un outil indispensable à la caractérisation des sujets et à l'étude des particularités physiologiques de l'audition réhabilitée par l'implant cochléaire.

Nos travaux sur la diffusion du courant et la BIC ont ainsi pu mettre en évidence l'intérêt de ces mesures pour expliquer une part de la disparité des performances entre les sujets et ouvrent de nouvelles perspectives d'études afin de préciser les mécanismes physiologiques sous-jacents.

Si la grande variabilité entre les sujets ne permet pas l'utilisation de mesures objectives isolées à des fins cliniques, la combinaison de mesures effectuées à différents niveaux du

système auditif, bien que chronophage et non applicable à grande échelle, pourrait permettre de proposer des réglages ou des adaptations pour les cas les plus difficiles où les sujets ne peuvent restituer précisément leurs sensations. Les travaux de Raghunandhan ont par exemple montré qu'il était possible d'obtenir de faibles erreurs de prédictions lorsque la prédiction du MCL programmé était faite à partir du seuil d'ECAP, du seuil d'EABR et du seuil du reflexe stapédien (Raghunandhan et al., 2014). Surtout l'intérêt de combiner plusieurs mesures objectives permettraient d'obtenir des résultats même lorsqu'une de ces mesures ne peut être acquise.

Finalement, l'étude des mesures objectives reste indispensable afin de préciser la physiologie de l'audition réhabilitée par l'implant et aboutir, à terme, à des applications cliniques efficaces.

Bibliographie

Abbas, P.J., Brown, C.J., Shallop, J.K., Firszt, J.B., Hughes, M.L., Hong, S.H., and Staller, S.J. (1999). Summary of results using the nucleus CI24M implant to record the electrically evoked compound action potential. *Ear Hear.* 20, 45–59.

Abbas, P.J., Hughes, M.L., Brown, C.J., Miller, C.A., and South, H. (2004). Channel Interaction in Cochlear Implant Users Evaluated Using the Electrically Evoked Compound Action Potential. *Audiol. Neurotol.* 9, 203–213.

Adamson, C.L., Reid, M.A., Mo, Z.-L., Bowne-English, J., and Davis, R.L. (2002). Firing features and potassium channel content of murine spiral ganglion neurons vary with cochlear location. *J. Comp. Neurol.* 447, 331–350.

Akin, I., Kuran, G., Saka, C., and Vural, M. (2006). Preliminary results on correlation between neural response imaging and “most comfortable levels” in cochlear implantation. *J. Laryngol. Otol.* 120, 261–265.

Alvarez, I., de la Torre, A., Sainz, M., Roldan, C., Schoesser, H., and Spitzer, P. (2007). Generalized alternating stimulation: a novel method to reduce stimulus artifact in electrically evoked compound action potentials. *J. Neurosci. Methods* 165, 95–103.

Alvarez, I., de la Torre, A., Sainz, M., Roldan, C., Schoesser, H., and Spitzer, P. (2008). An improved masker-probe method for stimulus artifact reduction in electrically evoked compound action potentials. *J. Neurosci. Methods* 175, 143–147.

Alvarez, I., de la Torre, A., Sainz, M., Roldán, C., Schoesser, H., and Spitzer, P. (2010). Using evoked compound action potentials to assess activation of electrodes and predict C-levels in the Tempo+ cochlear implant speech processor. *Ear Hear.* 31, 134–145.

Arora, K., Dawson, P., Dowell, R., and Vandali, A. (2009). Electrical stimulation rate effects on speech perception in cochlear implants. *Int. J. Audiol.* 48, 561–567.

Atcherson, S.R., and Stoody, T.M. (2012). *Auditory electrophysiology: a clinical guide* (New York: Thieme).

Bahmer, A., and Baumann, U. (2012). Application of triphasic pulses with adjustable phase amplitude ratio (PAR) for cochlear ECAP recording: I. amplitude growth functions. *J. Neurosci. Methods* 205, 202–211.

Bahmer, A., Peter, O., and Baumann, U. (2010). Recording and analysis of electrically evoked compound action potentials (ECAPs) with MED-EL cochlear implants and different artifact reduction strategies in Matlab. *J. Neurosci. Methods* 191, 66–74.

Battmer, R.D., Dillier, N., Lai, W.K., Weber, B.P., Brown, C., Gantz, B.J., Roland, J.T., Cohen, N.J., Shapiro, W., Pesch, J., et al. (2004). Evaluation of the neural response telemetry (NRT) capabilities of the nucleus research platform 8: initial results from the NRT trial. *Int. J. Audiol.* 43 Suppl 1, S10-15.

Baudhuin, J.L., Hughes, M.L., and Goehring, J.L. (2016). A Comparison of Alternating Polarity and Forward Masking Artifact-Reduction Methods to Resolve the Electrically Evoked Compound Action Potential. *Ear Hear.* 37, e247-255.

van der Beek, F.B., Briaire, J.J., and Frijns, J.H.M. (2012). Effects of parameter manipulations on spread of excitation measured with electrically-evoked compound action potentials. *Int. J. Audiol.* 51, 465–474.

Békésy, G.V. (1960). Experiments in Hearing (Acoustical Society of America through the American Institute of Physics by arrangement with McGraw-Hill Book Company).

Bierer, J.A., and Middlebrooks, J.C. (2004). Cortical responses to cochlear implant stimulation: channel interactions. *J. Assoc. Res. Otolaryngol. JARO* 5, 32–48.

Blamey, P., Artieres, F., Başkent, D., Bergeron, F., Beynon, A., Burke, E., Dillier, N., Dowell, R., Fraysse, B., Gallégo, S., et al. (2013). Factors affecting auditory performance of postlinguistically deaf adults using cochlear implants: an update with 2251 patients. *Audiol. Neurootol.* 18, 36–47.

Blamey, P.J., Dooley, G.J., Parisi, E.S., and Clark, G.M. (1996). Pitch comparisons of acoustically and electrically evoked auditory sensations. *Hear. Res.* 99, 139–150.

Boëx, C., Baud, L., Cosendai, G., Sigrist, A., Kós, M.-I., and Pelizzone, M. (2006). Acoustic to Electric Pitch Comparisons in Cochlear Implant Subjects with Residual Hearing. *JARO J. Assoc. Res. Otolaryngol.* 7, 110–124.

Bonham, B.H., and Litvak, L.M. (2008). Current focusing and steering. *Hear. Res.* 242, 141–153.

Botros, A., and Psarros, C. (2010a). Neural response telemetry reconsidered: II. The influence of neural population on the ECAP recovery function and refractoriness. *Ear Hear.* 31, 380–391.

Botros, A., and Psarros, C. (2010b). Neural response telemetry reconsidered: I. The relevance of ECAP threshold profiles and scaled profiles to cochlear implant fitting. *Ear Hear.* 31, 367–379.

Boulet, J., White, M., and Bruce, I.C. (2016). Temporal Considerations for Stimulating Spiral Ganglion Neurons with Cochlear Implants. *J. Assoc. Res. Otolaryngol. JARO* 17, 1–17.

Boyd, P., and Euthymiades, A. (2009). Comparison of loudness adjustments by MCL and maplaw in users of the MED-EL COMBI 40/40+ cochlear implant system. *Cochlear Implants Int.* 10, 203–217.

Bredberg, G. (1968). Cellular pattern and nerve supply of the human organ of Corti. *Acta Otolaryngol. (Stockh.) Suppl* 236:1+.

Briaire, J.J., and Frijns, J.H.M. (2005). Unraveling the electrically evoked compound action potential. *Hear. Res.* 205, 143–156.

Briaire, J.J., and Frijns, J.H.M. (2006). The consequences of neural degeneration regarding optimal cochlear implant position in scala tympani: a model approach. *Hear. Res.* 214, 17–27.

Brill, S., Müller, J., Hagen, R., Möltner, A., Brockmeier, S.-J., Stark, T., Helbig, S., Maurer, J., Zahnert, T., Zierhofer, C., et al. (2009). Site of cochlear stimulation and its effect on electrically evoked compound action potentials using the MED-EL standard electrode array. *Biomed. Eng. Online* 8, 40.

Brown, C.J., Abbas, P.J., and Gantz, B. (1990). Electrically evoked whole-nerve action potentials: data from human cochlear implant users. *J. Acoust. Soc. Am.* 88, 1385–1391.

Brown, C.J., Abbas, P.J., Bertschy, M., Tyler, R.S., Lowder, M., Takahashi, G., Purdy, S., and Gantz, B.J. (1995). Longitudinal assessment of physiological and psychophysical measures in cochlear implant users. *Ear Hear.* 16, 439–449.

Brown, C.J., Hughes, M.L., Luk, B., Abbas, P.J., Wolaver, A., and Gervais, J. (2000). The relationship between EAP and EABR thresholds and levels used to program the nucleus 24 speech processor: data from adults. *Ear Hear.* 21, 151–163.

Brown, C.J., Abbas, P.J., Etlert, C.P., O'Brien, S., and Oleson, J.J. (2010). Effects of long-term use of a cochlear implant on the electrically evoked compound action potential. *J. Am. Acad. Audiol.* 21, 5–15.

Bruns, V., and Schmieszek, E. (1980). Cochlear innervation in the greater horseshoe bat: demonstration of an acoustic fovea. *Hear. Res.* 3, 27–43.

Buser, P. (1921-) A. (1987). *Neurophysiologie fonctionnelle. III, Audition* (Hermann. Paris).

Caldwell, M.T., Jiam, N.T., and Limb, C.J. (2017). Assessment and improvement of sound quality in cochlear implant users. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.* 2, 119–124.

Caner, G., Olgun, L., Gültekin, G., and Balaban, M. (2007). Optimizing fitting in children using objective measures such as neural response imaging and electrically evoked stapedius reflex threshold. *Otol. Neurotol. Off. Publ. Am. Otol. Soc. Am. Neurotol. Soc. Eur. Acad. Otol. Neurotol.* 28, 637–640.

Charasse, B., Thai-Van, H., Berger-Vachon, C., and Collet, L. (2003). Assessing auditory nerve recovery function with a modified subtraction method: results and mathematical modeling. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 114, 1307–1315.

Charlet de Sauvage, R., Lima da Costa, D., Erre, J.P., and Aran, J.M. (1997). Electrical and physiological changes during short-term and chronic electrical stimulation of the normal cochlea. *Hear. Res.* 110, 119–134.

Chatterjee, M., Fu, Q.J., and Shannon, R.V. (2000). Effects of phase duration and electrode separation on loudness growth in cochlear implant listeners. *J. Acoust. Soc. Am.* 107, 1637–1644.

Clark, G. (2003). *Cochlear implants: fundamentals and applications* (New York: Springer).

Clark, G.M., Shute, S.A., Shepherd, R.K., and Carter, T.D. (1995). Cochlear implantation: osteoneogenesis, electrode-tissue impedance, and residual hearing. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. Suppl.* 166, 40–42.

Cohen, L.T. (2009a). Practical model description of peripheral neural excitation in cochlear implant recipients: 1. Growth of loudness and ECAP amplitude with current. *Hear. Res.* 247, 87–99.

Cohen, L.T. (2009b). Practical model description of peripheral neural excitation in cochlear implant recipients: 3. ECAP during bursts and loudness as function of burst duration. *Hear. Res.* 247, 112–121.

Cohen, L.T., Richardson, L.M., Saunders, E., and Cowan, R.S.C. (2003). Spatial spread of neural excitation in cochlear implant recipients: comparison of improved ECAP method and psychophysical forward masking. *Hear. Res.* 179, 72–87.

Cohen, L.T., Saunders, E., and Richardson, L.M. (2004). Spatial spread of neural excitation: comparison of compound action potential and forward-masking data in cochlear implant recipients. *Int. J. Audiol.* 43, 346–355.

Culling, J.F., Jelfs, S., Talbert, A., Grange, J.A., and Backhouse, S.S. (2012). The benefit of bilateral versus unilateral cochlear implantation to speech intelligibility in noise. *Ear Hear.* 33, 673–682.

Cullington, H. (2000). Preliminary neural response telemetry results. *Br. J. Audiol.* 34, 131–140.

D Cafarelli Dees, N.D. (2005). Normative Findings of Electrically Evoked Compound Action Potential Measurements Using the Neural Response Telemetry of the Nucleus CI24M Cochlear Implant System. *Audiol. Amp Neuro-Otol.* 10, 105–116.

Dawson, P.W., McKay, C.M., Busby, P.A., Grayden, D.B., and Clark, G.M. (2000). Electrode discrimination and speech perception in young children using cochlear implants. *Ear Hear.* 21, 597–607.

Di Nardo, W., Ippolito, S., Quaranta, N., Cadoni, G., and Galli, J. (2003). Correlation between NRT measurement and behavioural levels in patients with the Nucleus 24 cochlear implant. *Acta Otorhinolaryngol. Ital. Organo Uff. Della Soc. Ital. Otorinolaringol. E Chir. Cerv.-Facc.* 23, 352–355.

Dillier, N., Lai, W.K., Almqvist, B., Frohne, C., Müller-Deile, J., Stecker, M., and von Wallenberg, E. (2002). Measurement of the electrically evoked compound action potential via a neural response telemetry system. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 111, 407–414.

Dobie, R.A., and Berlin, C.I. (1979). Binaural interaction in brainstem-evoked responses. *Arch. Otolaryngol. Chic. Ill 1960* 105, 391–398.

Dobie, R.A., and Norton, S.J. (1980). Binaural interaction in human auditory evoked potentials. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 49, 303–313.

Dorman, M.F., Loiselle, L., Stohl, J., Yost, W.A., Spahr, A., Brown, C., and Cook, S. (2014). Interaural level differences and sound source localization for bilateral cochlear implant patients. *Ear Hear.* 35, 633–640.

DREES (2014). Étude quantitative sur le handicap auditif à partir de l'enquête "Handicap-santé" - dt131-etudes_et_recherches.pdf.

Eisen, M.D., and Franck, K.H. (2004). Electrically evoked compound action potential amplitude growth functions and HiResolution programming levels in pediatric CII implant subjects. *Ear Hear.* 25, 528–538.

Eybalin, M. (1993). Neurotransmitters and neuromodulators of the mammalian cochlea. *Physiol. Rev.* 73, 309–373.

Filipo, R., Mancini, P., D'Elia, C., and Barbara, M. (2004). Objective measurement (NRI) from intracochlear electric stimulation in Clarion CII adult implantees. *Cochlear Implants Int.* 5 *Suppl 1*, 25–27.

Fishman, K.E., Shannon, R.V., and Slattery, W.H. (1997). Speech recognition as a function of the number of electrodes used in the SPEAK cochlear implant speech processor. *J. Speech Lang. Hear. Res. JSLHR* 40, 1201–1215.

Fowler, E.P. (1950). The recruitment of loudness phenomenon. *The Laryngoscope* 60, 680–695.

Franck, K.H., and Norton, S.J. (2001). Estimation of psychophysical levels using the electrically evoked compound action potential measured with the neural response telemetry capabilities of Cochlear Corporation's CI24M device. *Ear Hear.* 22, 289–299.

Friesen, L.M., Shannon, R.V., Baskent, D., and Wang, X. (2001). Speech recognition in noise as a function of the number of spectral channels: comparison of acoustic hearing and cochlear implants. *J. Acoust. Soc. Am.* 110, 1150–1163.

Frijns, J.H.M., Briare, J.J., de Laat, J.A.P.M., and Grote, J.J. (2002). Initial evaluation of the Clarion CII cochlear implant: speech perception and neural response imaging. *Ear Hear.* 23, 184–197.

Gani, M., Valentini, G., Sigrist, A., Kós, M.-I., and Boëx, C. (2007). Implications of deep electrode insertion on cochlear implant fitting. *J. Assoc. Res. Otolaryngol. JARO* 8, 69–83.

Gates, G.A., and Mills, J.H. (2005). Presbycusis. *Lancet Lond. Engl.* 366, 1111–1120.

Glueckert, R., Pfaller, K., Kinnefors, A., Rask-Andersen, H., and Schrott-Fischer, A. (2005). The human spiral ganglion: new insights into ultrastructure, survival rate and implications for cochlear implants. *Audiol. Neurootol.* 10, 258–273.

Gordon, K.A., Ebinger, K.A., Gilden, J.E., and Shapiro, W.H. (2002). Neural response telemetry in 12- to 24-month-old children. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. Suppl.* 189, 42–48.

Greenwood, D.D. (1961). Critical Bandwidth and the Frequency Coordinates of the Basilar Membrane. *J. Acoust. Soc. Am.* 33, 1344–1356.

Greenwood, D.D. (1990). A cochlear frequency-position function for several species—29 years later. *J. Acoust. Soc. Am.* 87, 2592–2605.

Greisiger, R., Shallop, J.K., Hol, P.K., Elle, O.J., and Jablonski, G.E. (2015). Cochlear implantees: Analysis of behavioral and objective measures for a clinical population of various age groups. *Cochlear Implants Int.* 16 Suppl 4, 1–19.

Guenser, G., Laudanski, J., Phillipon, B., Backus, B.C., Bordure, P., Romanet, P., and Parietti-Winkler, C. (2015). The relationship between electrical auditory brainstem responses and perceptual thresholds in Digisonic(®) SP cochlear implant users. *Cochlear Implants Int.* 16, 32–38.

Guevara, N., Hoen, M., Truy, E., and Gallego, S. (2016). A Cochlear Implant Performance Prognostic Test Based on Electrical Field Interactions Evaluated by eABR (Electrical Auditory Brainstem Responses). *PLoS ONE* 11.

Haenggeli, A., Zhang, J.S., Vischer, M.W., Pelizzone, M., and Rouiller, E.M. (1998). Electrically evoked compound action potential (ECAP) of the cochlear nerve in response to pulsatile electrical stimulation of the cochlea in the rat: effects of stimulation at high rates. *Audiol. Off. Organ Int. Soc. Audiol.* 37, 353–371.

Hall, R.D. (1990). Estimation of surviving spiral ganglion cells in the deaf rat using the electrically evoked auditory brainstem response. *Hear. Res.* 49, 155–168.

Han, D.-M., Chen, X.-Q., Zhao, X.-T., Kong, Y., Li, Y.-X., Liu, S., Liu, B., and Mo, L.-Y. (2005). Comparisons between neural response imaging thresholds, electrically evoked auditory reflex thresholds and most comfortable loudness levels in CII bionic ear users with HiResolution sound processing strategies. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 125, 732–735.

HAS (2007). Haute Autorité de Santé - Traitement de la surdité par pose d'implants cochléaires ou d'implants du tronc cérébral.

HAS (2012). Haute Autorité de Santé - Le traitement de la surdité par implants cochléaires ou du tronc cérébral - Fiche BUTS - Actualisation Janvier 2012.

He, S., Brown, C.J., and Abbas, P.J. (2010). Effects of stimulation level and electrode pairing on the binaural interaction component of the electrically evoked auditory brain stem response. *Ear Hear.* 31, 457–470.

He, S., Brown, C.J., and Abbas, P.J. (2012). Preliminary results of the relationship between the binaural interaction component of the electrically evoked auditory brainstem response and interaural pitch comparisons in bilateral cochlear implant recipients. *Ear Hear.* 33, 57–68.

Henry, B.A., McKay, C.M., McDermott, H.J., and Clark, G.M. (2000). The relationship between speech perception and electrode discrimination in cochlear implantees. *J. Acoust. Soc. Am.* 108, 1269–1280.

Heyning, P. van de, Arauz, S.L., Atlas, M., Baumgartner, W.-D., Caversaccio, M., Chester-Browne, R., Estienne, P., Gavilan, J., Godey, B., Gstöttner, W., et al. (2016). Electrically evoked compound action potentials are different depending on the site of cochlear stimulation. *Cochlear Implants Int.* 17, 251–262.

- Hirsh, I.J. (1950). The Relation between Localization and Intelligibility. *J. Acoust. Soc. Am.* 22, 196–200.
- Hodges, A.V., Balkany, T.J., Ruth, R.A., Lambert, P.R., Dolan-Ash, S., and Schloffman, J.J. (1997). Electrical middle ear muscle reflex: use in cochlear implant programming. *Otolaryngol.--Head Neck Surg. Off. J. Am. Acad. Otolaryngol.-Head Neck Surg.* 117, 255–261.
- Holstad, B.A., Sonneveldt, V.G., Fears, B.T., Davidson, L.S., Aaron, R.J., Richter, M., Matusofsky, M., Brenner, C.A., Strube, M.J., and Skinner, M.W. (2009). Relation of electrically evoked compound action potential thresholds to behavioral T- and C-levels in children with cochlear implants. *Ear Hear.* 30, 115–127.
- Hu, H., Kollmeier, B., and Dietz, M. (2016). Suitability of the Binaural Interaction Component for Interaural Electrode Pairing of Bilateral Cochlear Implants. *Adv. Exp. Med. Biol.* 894, 57–64.
- Hudspeth, A.J., and Corey, D.P. (1977). Sensitivity, polarity, and conductance change in the response of vertebrate hair cells to controlled mechanical stimuli. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 74, 2407–2411.
- Hughes, M.L. (2010). *Fundamentals of Clinical ECAP Measures in Cochlear Implants: Part 1: Use of the ECAP in Speech Processor Programming (2nd Ed.)* Michelle L. Hughes.
- Hughes, M.L., and Abbas, P.J. (2006). The relation between electrophysiologic channel interaction and electrode pitch ranking in cochlear implant recipients. *J. Acoust. Soc. Am.* 119, 1527–1537.
- Hughes, M.L., and Stille, L.J. (2009). Psychophysical and physiological measures of electrical-field interaction in cochlear implants. *J. Acoust. Soc. Am.* 125, 247–260.
- Hughes, M.L., Brown, C.J., Abbas, P.J., Wolaver, A.A., and Gervais, J.P. (2000). Comparison of EAP thresholds with MAP levels in the nucleus 24 cochlear implant: data from children. *Ear Hear.* 21, 164–174.
- Hughes, M.L., Vander Werff, K.R., Brown, C.J., Abbas, P.J., Kelsay, D.M., Teagle, H.F., and Lowder, M.W. (2001). A longitudinal study of electrode impedance, the electrically evoked compound action potential, and behavioral measures in nucleus 24 cochlear implant users. *Ear Hear.* 22, 471–486.
- Incesulu, A., and Nadol, J.B. (1998). Correlation of acoustic threshold measures and spiral ganglion cell survival in severe to profound sensorineural hearing loss: implications for cochlear implantation. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 107, 906–911.
- Jeffress, L. (1948). A place theory of sound localization. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 41, 35–39.
- Jeon, E.K., Brown, C.J., Etler, C.P., O'Brien, S., Chiou, L.-K., and Abbas, P.J. (2010). Comparison of Electrically Evoked Compound Action Potential Thresholds and Loudness Estimates for the Stimuli Used to Program the Advanced Bionics Cochlear Implant. *J. Am. Acad. Audiol.* 21, 16–27.
- Ji, F., Liu, K., and Yang, S. (2014). Clinical application of electrically evoked compound action potentials. *J. Otol.* 9, 117–121.
- Kan, A., and Litovsky, R.Y. (2015). Binaural hearing with electrical stimulation. *Hear. Res.* 322, 127–137.
- Karg, S.A., Lackner, C., and Hemmert, W. (2013). Temporal interaction in electrical hearing elucidates auditory nerve dynamics in humans. *Hear. Res.* 299, 10–18.

- Khan, A.M., Whiten, D.M., Nadol, J.B., and Eddington, D.K. (2005). Histopathology of human cochlear implants: correlation of psychophysical and anatomical measures. *Hear. Res.* *205*, 83–93.
- King, J.E., Polak, M., Hodges, A.V., Payne, S., and Telischi, F.F. (2006). Use of neural response telemetry measures to objectively set the comfort levels in the Nucleus 24 cochlear implant. *J. Am. Acad. Audiol.* *17*, 413–431; quiz 462.
- Kral, A., Hartmann, R., Mortazavi, D., and Klinke, R. (1998). Spatial resolution of cochlear implants: the electrical field and excitation of auditory afferents. *Hear. Res.* *121*, 11–28.
- Lai, W., and Dillier, N. (2009). Neural adaptation and the ECAP response threshold: A pilot study. *Cochlear Implants Int.* *10*, 63–67.
- Lai, W.K., Aksit, M., Akdas, F., and Dillier, N. (2004). Longitudinal behaviour of neural response telemetry (NRT) data and clinical implications. *Int. J. Audiol.* *43*, 252–263.
- Lazard, D.S., Vincent, C., Venail, F., Van de Heyning, P., Truy, E., Sterkers, O., Skarzynski, P.H., Skarzynski, H., Schauwers, K., O’Leary, S., et al. (2012). Pre-, per- and postoperative factors affecting performance of postlinguistically deaf adults using cochlear implants: a new conceptual model over time. *PloS One* *7*, e48739.
- Liberman, M.C. (2017). Noise-induced and age-related hearing loss: new perspectives and potential therapies. *F1000Research* *6*, 927.
- Liberman, M.C., Gao, J., He, D.Z.Z., Wu, X., Jia, S., and Zuo, J. (2002). Prestin is required for electromotility of the outer hair cell and for the cochlear amplifier. *Nature* *419*, 300–304.
- Loizou, P.C., Poroy, O., and Dorman, M. (2000). The effect of parametric variations of cochlear implant processors on speech understanding. *J. Acoust. Soc. Am.* *108*, 790–802.
- Macherey, O., van Wieringen, A., Carlyon, R.P., Deeks, J.M., and Wouters, J. (2006). Asymmetric pulses in cochlear implants: effects of pulse shape, polarity, and rate. *J. Assoc. Res. Otolaryngol. JARO* *7*, 253–266.
- MacKeith, N.W., and Coles, R.R. (1971). Binaural advantages in hearing of speech. *J. Laryngol. Otol.* *85*, 213–232.
- Mason, S.M., Cope, Y., Garnham, J., O’Donoghue, G.M., and Gibbin, K.P. (2001). Intra-operative recordings of electrically evoked auditory nerve action potentials in young children by use of neural response telemetry with the nucleus C124M cochlear implant. *Br. J. Audiol.* *35*, 225–235.
- McKay, C.M., Fewster, L., and Dawson, P. (2005). A different approach to using neural response telemetry for automated cochlear implant processor programming. *Ear Hear.* *26*, 38S–44S.
- Mens, L.H.M. (2007). Advances in cochlear implant telemetry: evoked neural responses, electrical field imaging, and technical integrity. *Trends Amplif.* *11*, 143–159.
- Middlebrooks, J.C., and Green, D.M. (1991). Sound Localization by Human Listeners. *Annu. Rev. Psychol.* *42*, 135–159.
- Middlebrooks, J.C., Bierer, J.A., and Snyder, R.L. (2005). Cochlear implants: the view from the brain. *Curr. Opin. Neurobiol.* *15*, 488–493.
- Miller, C.A., Abbas, P.J., and Robinson, B.K. (1994). The use of long-duration current pulses to assess nerve survival. *Hear. Res.* *78*, 11–26.
- Miller, C.A., Abbas, P.J., and Brown, C.J. (2000). An improved method of reducing stimulus artifact in the electrically evoked whole-nerve potential. *Ear Hear.* *21*, 280–290.

- Miller, C.A., Abbas, P.J., Hay-McCutcheon, M.J., Robinson, B.K., Nourski, K.V., and Jeng, F.-C. (2004). Intracochlear and extracochlear ECAPs suggest antidromic action potentials. *Hear. Res.* 198, 75–86.
- Miller, C.A., Brown, C.J., Abbas, P.J., and Chi, S.-L. (2008). The clinical application of potentials evoked from the peripheral auditory system. *Hear. Res.* 242, 184–197.
- Mills, A.W. (1958). On the Minimum Audible Angle. *J. Acoust. Soc. Am.* 30, 237–246.
- Mittal, R., and Panwar, S.S. (2009). Correlation between intra-operative high rate neural response telemetry measurements and behaviourally obtained threshold and comfort levels in patients using Nucleus 24 cochlear implants. *Cochlear Implants Int.* 10, 103–111.
- Møller, A.R. (2006). *Hearing: anatomy, physiology, and disorders of the auditory system* (Amsterdam ; Boston: Academic Press).
- Moon, A.K., Zwolan, T.A., and Pflugst, B.E. (1993). Effects of phase duration on detection of electrical stimulation of the human cochlea. *Hear. Res.* 67, 166–178.
- Moore, B.C.J. (2003). Coding of sounds in the auditory system and its relevance to signal processing and coding in cochlear implants. *Otol. Neurotol. Off. Publ. Am. Otol. Soc. Am. Neurotol. Soc. Eur. Acad. Otol. Neurotol.* 24, 243–254.
- Moore, D.R. (1991). Anatomy and physiology of binaural hearing. *Audiol. Off. Organ Int. Soc. Audiol.* 30, 125–134.
- Mosca, F., Grassia, R., and Leone, C.A. (2014). Longitudinal variations in fitting parameters for adult cochlear implant recipients. *Acta Otorhinolaryngol. Ital. Organo Uff. Della Soc. Ital. Otorinolaringol. E Chir. Cerv.-Facc.* 34, 111–116.
- Müller, J., Schön, F., and Helms, J. (2002). Speech understanding in quiet and noise in bilateral users of the MED-EL COMBI 40/40+ cochlear implant system. *Ear Hear.* 23, 198–206.
- Nadol, J.B. (1997). Patterns of neural degeneration in the human cochlea and auditory nerve: implications for cochlear implantation. *Otolaryngol.--Head Neck Surg. Off. J. Am. Acad. Otolaryngol.-Head Neck Surg.* 117, 220–228.
- Nadol, J.B., Young, Y.S., and Glynn, R.J. (1989). Survival of spiral ganglion cells in profound sensorineural hearing loss: implications for cochlear implantation. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 98, 411–416.
- Nayagam, B.A., Muniak, M.A., and Ryugo, D.K. (2011). The spiral ganglion: connecting the peripheral and central auditory systems. *Hear. Res.* 278, 2–20.
- Nehmé, A., El Zir, E., Moukarzel, N., Haidar, H., Vanpoucke, F., and Arnold, L. (2014). Measures of the electrically evoked compound action potential threshold and slope in HiRes 90K(TM) users. *Cochlear Implants Int.* 15, 53–60.
- Nelson, D.A., Schmitz, J.L., Donaldson, G.S., Viemeister, N.F., and Javel, E. (1996). Intensity discrimination as a function of stimulus level with electric stimulation. *J. Acoust. Soc. Am.* 100, 2393–2414.
- Nilsson, M., Soli, S., and Sullivan, J.A. (1994). Development of the Hearing In Noise Test (HINT) for the measurement of speech reception thresholds in quiet and in noise. *J. Acoust. Soc. Am.* 95, 1085–1099.
- Palmer, A.R., and Russell, I.J. (1986). Phase-locking in the cochlear nerve of the guinea-pig and its relation to the receptor potential of inner hair-cells. *Hear. Res.* 24, 1–15.
- Park, S.H., Kim, E., Lee, H.-J., and Kim, H.-J. (2012). Effects of Electrical Stimulation Rate on Speech Recognition in Cochlear Implant Users. *Korean J. Audiol.* 16, 6–9.

- Pelizzone, M., Kasper, A., and Montandon, P. (1990). Binaural interaction in a cochlear implant patient. *Hear. Res.* *48*, 287–290.
- Pinheiro, J., and Bates, D. (2000). *Mixed-Effects Models in S and S-PLUS* (Springer Science & Business Media).
- Pinheiro, J., Bates, D., Saikat DebRoy, Deepayan Sarkar, EISPACk authors, Siem Heisterkamp (Author fixed sigma), Bert Van Willigen (Programmer fixed sigma), and R-core (2016). *nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models*.
- Polak, M., Hodges, A.V., King, J.E., and Balkany, T.J. (2004). Further prospective findings with compound action potentials from Nucleus 24 cochlear implants. *Hear. Res.* *188*, 104–116.
- Polak, M., Hodges, A., and Balkany, T. (2005). ECAP, ESR and subjective levels for two different nucleus 24 electrode arrays. *Otol. Neurotol. Off. Publ. Am. Otol. Soc. Am. Neurotol. Soc. Eur. Acad. Otol. Neurotol.* *26*, 639–645.
- Potts, L.G., Skinner, M.W., Gotter, B.D., Strube, M.J., and Brenner, C.A. (2007). Relation between neural response telemetry thresholds, T- and C-levels, and loudness judgments in 12 adult nucleus 24 cochlear implant recipients. *Ear Hear.* *28*, 495–511.
- Purves, D. (2013). *Neurosciences* (Bruxelles: De Boeck).
- Raghunandhan, S., Ravikumar, A., Kameswaran, M., Mandke, K., and Ranjith, R. (2014). A clinical study of electrophysiological correlates of behavioural comfort levels in cochlear implantees. *Cochlear Implants Int.*
- Rask-Andersen, H., Liu, W., Erixon, E., Kinnefors, A., Pfaller, K., Schrott-Fischer, A., and Glueckert, R. (2012). Human cochlea: anatomical characteristics and their relevance for cochlear implantation. *Anat. Rec. Hoboken NJ 2007* *295*, 1791–1811.
- Reid, M.A., Flores-Otero, J., and Davis, R.L. (2004). Firing patterns of type II spiral ganglion neurons in vitro. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *24*, 733–742.
- Rubinstein, J.T. (2004). An introduction to the biophysics of the electrically evoked compound action potential. *Int. J. Audiol.* *43 Suppl 1*, S3-9.
- Ryan, A.F., Brumm, D., and Kraft, M. (1991). Occurrence and distribution of non-NMDA glutamate receptor mRNAs in the cochlea. *Neuroreport* *2*, 643–646.
- Sainz, M., de la Torre, A., Roldán, C., Ruiz, J.M., and Vargas, J.L. (2003). Analysis of programming maps and its application for balancing multichannel cochlear implants. *Int. J. Audiol.* *42*, 43–51.
- Scheperle, R.A., and Abbas, P.J. (2015). Relationships Among Peripheral and Central Electrophysiological Measures of Spatial and Spectral Selectivity and Speech Perception in Cochlear Implant Users. *Ear Hear.* *36*, 441–453.
- Schleich, P., Nopp, P., and D’Haese, P. (2004). Head shadow, squelch, and summation effects in bilateral users of the MED-EL COMBI 40/40+ cochlear implant. *Ear Hear.* *25*, 197–204.
- Schreiner, C.E., and Raggio, M.W. (1996). Neuronal responses in cat primary auditory cortex to electrical cochlear stimulation. II. Repetition rate coding. *J. Neurophysiol.* *75*, 1283–1300.
- Schuknecht, H.F., and Gacek, M.R. (1993). Cochlear pathology in presbycusis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* *102*, 1–16.
- Seyle, K., and Brown, C.J. (2002). Speech perception using maps based on neural response telemetry measures. *Ear Hear.* *23*, 72S–79S.
- Shallop, J.K. (1993). Objective electrophysiological measures from cochlear implant patients. *Ear Hear.* *14*, 58–63.

- Shannon, R.V. (1985). Threshold and loudness functions for pulsatile stimulation of cochlear implants. *Hear. Res.* 18, 135–143.
- Shannon, R.V., Cruz, R.J., and Galvin, J.J. (2011). Effect of stimulation rate on cochlear implant users' phoneme, word and sentence recognition in quiet and in noise. *Audiol. Neurootol.* 16, 113–123.
- Shepherd, R.K., Clark, G.M., and Black, R.C. (1983). Chronic Electrical Stimulation of the Auditory Nerve in Cats. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 95, 19–31.
- Shepherd, R.K., Hatsushika, S., and Clark, G.M. (1993). Electrical stimulation of the auditory nerve: the effect of electrode position on neural excitation. *Hear. Res.* 66, 108–120.
- Skinner, M.W., Holden, L.K., Holden, T.A., and Demorest, M.E. (2000). Effect of stimulation rate on cochlear implant recipients' thresholds and maximum acceptable loudness levels. *J. Am. Acad. Audiol.* 11, 203–213.
- Smith, L., and Simmons, F.B. (1983). Estimating eighth nerve survival by electrical stimulation. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 92, 19–23.
- Smith, Z.M., and Delgutte, B. (2007). Using evoked potentials to match interaural electrode pairs with bilateral cochlear implants. *J. Assoc. Res. Otolaryngol. JARO* 8, 134–151.
- Smoorenburg, G.F., Willeboer, C., and van Dijk, J.E. (2002). Speech perception in nucleus CI24M cochlear implant users with processor settings based on electrically evoked compound action potential thresholds. *Audiol. Neurootol.* 7, 335–347.
- Spahr, A.J., and Dorman, M.F. (2005). Effects of minimum stimulation settings for the Med El Tempo+ speech processor on speech understanding. *Ear Hear.* 26, 2S–6S.
- Spivak, L.G., and Chute, P.M. (1994). The relationship between electrical acoustic reflex thresholds and behavioral comfort levels in children and adult cochlear implant patients. *Ear Hear.* 15, 184–192.
- Spivak, L., Auerbach, C., Vambutas, A., Geshkovich, S., Wexler, L., and Popecki, B. (2011). Electrical compound action potentials recorded with automated neural response telemetry: threshold changes as a function of time and electrode position. *Ear Hear.* 32, 104–113.
- Spoendlin, H., and Schrott, A. (1988). The spiral ganglion and the innervation of the human organ of Corti. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 105, 403–410.
- Spoendlin, H., and Schrott, A. (1989). Analysis of the human auditory nerve. *Hear. Res.* 43, 25–38.
- Stakhovskaya, O., Sridhar, D., Bonham, B.H., and Leake, P.A. (2007). Frequency Map for the Human Cochlear Spiral Ganglion: Implications for Cochlear Implants. *JARO J. Assoc. Res. Otolaryngol.* 8, 220–233.
- Stevens, S.S., and Newman, E.B. (1936). The Localization of Actual Sources of Sound. *Am. J. Psychol.* 48, 297–306.
- Svirsky, M.A., Teoh, S.-W., and Neuburger, H. (2004). Development of language and speech perception in congenitally, profoundly deaf children as a function of age at cochlear implantation. *Audiol. Neurootol.* 9, 224–233.
- Tang, Q., Benítez, R., and Zeng, F.-G. (2011). Spatial channel interactions in cochlear implants. *J. Neural Eng.* 8, 046029.
- Thai-Van, H., Chanal, J.-M., Coudert, C., Veuillet, E., Truy, E., and Collet, L. (2001). Relationship between NRT measurements and behavioral levels in children with the Nucleus 24 cochlear implant may change over time: preliminary report. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 58, 153–162.

Thai-Van, H., Truy, E., Charasse, B., Boutitie, F., Chanal, J.-M., Cochard, N., Piron, J.-P., Ribas, S., Deguine, O., Fraysse, B., et al. (2004). Modeling the relationship between psychophysical perception and electrically evoked compound action potential threshold in young cochlear implant recipients: clinical implications for implant fitting. *Clin. Neurophysiol.* *115*, 2811–2824.

Throckmorton, C.S., and Collins, L.M. (1999). Investigation of the effects of temporal and spatial interactions on speech-recognition skills in cochlear-implant subjects. *J. Acoust. Soc. Am.* *105*, 861–873.

Ungan, P., and Yagcioglu, S. (2002). Origin of the binaural interaction component in wave P4 of the short-latency auditory evoked potentials in the cat: evaluation of serial depth recordings from the brainstem. *Hear. Res.* *167*, 81–101.

Van Den Abbeele, T., Noël-Petroff, N., Akin, I., Caner, G., Olgun, L., Guiraud, J., Truy, E., Attias, J., Raveh, E., Belgin, E., et al. (2012). Multicentre investigation on electrically evoked compound action potential and stapedius reflex: how do these objective measures relate to implant programming parameters? *Cochlear Implants Int.* *13*, 26–34.

Van Yper, L.N., Vermeire, K., De Vel, E.F.J., Battmer, R.-D., and Dhooge, I.J.M. (2015). Binaural interaction in the auditory brainstem response: a normative study. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* *126*, 772–779.

de Vos, J.J., Biesheuvel, J.D., Briaire, J.J., Boot, P.S., van Gendt, M.J., Dekkers, O.M., Fiocco, M., and Frijns, J.H.M. (2017). Use of Electrically Evoked Compound Action Potentials for Cochlear Implant Fitting: A Systematic Review. *Ear Hear.*

Walkowiak, A., Lorens, A., Polak, M., Kostek, B., Skarzynski, H., Szkielkowska, A., and Skarzynski, P.H. (2011). Evoked Stapedius Reflex and Compound Action Potential Thresholds versus Most Comfortable Loudness Level: Assessment of Their Relation for Charge-Based Fitting Strategies in Implant Users. *ORL* *73*, 189–195.

Waltzman, S.B., Cohen, N.L., and Shapiro, W.H. (1986). Long-term effects of multichannel cochlear implant usage. *The Laryngoscope* *96*, 1083–1087.

van Wermeskerken, G.K.A. van, Olphen, A.F. van, and Zanten, G.A. van (2006). A comparison of intra- versus post-operatively acquired electrically evoked compound action potentials. *Int. J. Audiol.* *45*, 589–594.

White, M.W., Merzenich, M.M., and Gardi, J.N. (1984). Multichannel cochlear implants. Channel interactions and processor design. *Arch. Otolaryngol. Chic. Ill* *110*, 493–501.

van Wieringen, A., Macherey, O., Carlyon, R.P., Deeks, J.M., and Wouters, J. (2008). Alternative pulse shapes in electrical hearing. *Hear. Res.* *242*, 154–163.

Wilson, B.S., Finley, C.C., Lawson, D.T., Wolford, R.D., Eddington, D.K., and Rabinowitz, W.M. (1991). Better speech recognition with cochlear implants. *Nature* *352*, 236–238.

Won, J.H., Humphrey, E.L., Yeager, K.R., Martinez, A.A., Robinson, C.H., Mills, K.E., Johnstone, P.M., Moon, I.J., and Woo, J. (2014). Relationship among the physiologic channel interactions, spectral-ripple discrimination, and vowel identification in cochlear implant users. *J. Acoust. Soc. Am.* *136*, 2714–2725.

Zhong, X., Yost, W., and Sun, L. (2015). Dynamic binaural sound source localization with ITD cues: Human listeners. *J. Acoust. Soc. Am.* *137*, 2376–2376.

Zimmerling, M.J., and Hochmair, E.S. (2002). EAP recordings in ineraid patients--correlations with psychophysical measures and possible implications for patient fitting. *Ear Hear.* *23*, 81–91.

Zwolan, T.A., Collins, L.M., and Wakefield, G.H. (1997). Electrode discrimination and speech recognition in postlingually deafened adult cochlear implant subjects. *J. Acoust. Soc. Am.* *102*, 3673–3685.

**Annexe 1: Tableaux des caractéristiques
démographiques et des implants utilisés par
les sujets des différents protocoles**

Sujet	G	Etiologie	SE	AI	DU	SPI	Lat	TI	PE	EI
S-1	M		oui	43	24	40	D	CONCERTO	Standard	
S-2	F	Méningite		39	15	38	D	CONCERTO	Standard	
S-3	F	Génétique - indéterminée		44	27	17	D	CONCERTO	Standard	
S-4	F	Génétique - indéterminée		35	17	35	G	CONCERTO	Standard	
S-5	M	Ménière ?		47	12	9	D	CONCERTO	FLEXsoft	
S-6	M	Génétique - Usher?		18	73	15	D	SONATAti100	FLEX24	
S-7	F		oui	42	25	36	D	CONCERTO	Standard	10; 11; 12
S-8	F		oui	62	20	22	D	CONCERTO	Standard	12
S-9	F	Génétique - Usher		39	81	13	D	SONATAti100	FLEX24	11; 12
S-10	F	Génétique ? - indéterminée	oui	75	25	37	G	SONATAti100	FLEXsoft	9; 10; 11; 12
S-11	F		oui	17	25	14	D	CONCERTO	Standard	
S-12	F	Ototoxicité		17	18	7	D	CONCERTO	FLEXsoft	
S-13	F	Ototoxicité		56	47	14	D	SONATAti100	FLEXsoft	
S-14	M			54	129	49	G	PULSARci100	Standard	11; 12
S-15	F			36	23	9	D	CONCERTO	FLEX24	
S-16	F		oui	72	56	32	D	SONATAti100	FLEXsoft	
S-17	F	Génétique - indéterminée		38	34	22	G	CONCERTO	FLEX24	
S-18	M	Congénitale?	oui	21	22		D	CONCERTO	FLEXsoft	
S-19	M	Congénitale?		50	23		G	CONCERTO	Standard	
S-20	F	Génétique - indéterminée		55	12	29	D	CONCERTO	Standard	11; 12
S-21	F			26	11	19	D	CONCERTO	Standard	
S-22	F		oui	72	72		G	SONATAti100	FLEXsoft	12
S-23	M			49	123	44	G	PULSARci100	Standard	12
S-24	F	Otosclérose		65	72		G	SONATAti100	FLEXsoft	
S-25	M	Ototoxicité		43	23	7	D	CONCERTO	Standard	
S-26	M	Ménière		56	18	7	D	CONCERTO	Standard	11; 12
S-27	F	Auto-immune?		59	28	25	D	CONCERTO	FLEX28	
S-28	M		oui	73	47	21	D	SONATAti100	FLEXsoft	
S-29	F			32	11		D	CONCERTO	Standard	
S-30	F			17	23	13	G	CONCERTO	Standard	
S-31	M	MELAS		52	12	32	D	CONCERTO	Standard	12
S-32	M	Génétique - indéterminée		55	11	10	G	CONCERTO	FLEXsoft	
S-33	F		oui	62	25	28	D	CONCERTO	FLEX28	
S-34	M			47	11	16	D	CONCERTO	Standard	11; 12
S-35	M	Génétique - Cx26		40	23	36	D	CONCERTO	Standard	
S-36	F			75	23		G	CONCERTO	FLEXsoft	1; 11; 12

Tableau 1 : données démographiques et implants utilisés par les patients de l'étude 1 sur les matrices de voltage. G = genre (Homme ou Femme), SE = surdité évolutive, AT = âge au moment du test en années, DU = durée d'utilisation de l'implant au moment du test en mois, SPI = durée de surdité pré-implantation en années (entre diagnostique et implantation), Lat = latéralité de l'implant (Gauche ou Droite), TI = type d'implant, PE = type de porte-électrode ; EI = électrode inactivée ? indique que le diagnostique n'est pas confirmé, les données manquantes ont été laissées vides. Les lignes grisées correspondent aux patients chez qui le SRT50 n'a pu être déterminé et non inclus dans les analyses.

Sujet	G	Etiologie	SE	AI	SPI	Lat	TI	PE	EI
S-1	F			26	19	G	CONCERTO	Standard	
S-2	M	Génétique - MELAS		52	32	D	CONCERTO	Standard	12
S-3	M	Génétique - indéterminée		55	10	G	CONCERTO	FLEXsoft	
S-4	F			60	19	G	CONCERTO	FLEXsoft	
S-5	M			47	16	D	CONCERTO	Standard	10;11; 12
S-6	F		oui	18	9	D	CONCERTO	FLEX24	
S-7	F		oui	63	7	G	CONCERTO	Standard	
S-8	F			55	43	D	CONCERTO	Standard	11; 12
S-9	F			78	10	D	CONCERTO	FLEXsoft	10; 11; 12
S-10	M			41	32	G	CONCERTO	Standard	11; 12
S-11	M			45		G	CONCERTO	Standard	
S-12	F			32	16	G	CONCERTO	FLEXsoft	
S-13	F		oui	41	25	D	CONCERTO	FLEX24	10; 11; 12
S-14	M			53	14	D	CONCERTO	Standard	12
S-15	F	Ménière		68	0	D	CONCERTO	Standard	12
S-16	F	Evolutive	oui	19	16	G	CONCERTO	Standard	
S-17	M	Congénital?		38	38	D	CONCERTO	FLEX24	
S-18	M		oui	64	24	D	CONCERTO	Standard	
S-19	F	Génétique - indéterminée		42		D	CONCERTO	Standard	
S-20	F			39	3	D	CONCERTO	Standard	
S-21	M	Otosclérose		78	34	D	CONCERTO	Standard	12
S-22	F			71	3	G	CONCERTO	Standard	11; 12
S-23	M			59		D	CONCERTO	Standard	10; 11; 12
S-24	F	Ménière		77	16	G	CONCERTO	FLEXsoft	
S-25	F	Otosclérose		63	42	G	CONCERTO	FLEX24	
S-26	M		oui	57	26	G	CONCERTO	Standard	
S-27	F			79	29	D	CONCERTO	Standard	

Tableau 2 : données démographiques et implants utilisés par les patients du groupe 1 (intra-op) de l'étude 2. G = genre (Homme ou Femme), SE = surdité évolutive, AI = âge à l'implantation en années, SPI = durée de surdité pré-implantation en années (entre diagnostique et implantation), Lat = latéralité de l'implant (Gauche ou Droite), TI = type d'implant, PE = type de porte-électrode, EI = électrode inactiv e.

? indique que le diagnostic n'est pas confirmé, les données manquantes ont été laiss es vides. Les lignes gris es correspondent aux patients non inclus dans les analyses.

Sujet	G	Etiologie	SE	AT	DU	SPI	Lat	TI	PE	EI
S-1	M		oui	45	24	40	D	CONCERTO	Standard	
S-2	F	Méningite		41	15	38	D	CONCERTO	Standard	
S-3	F	Génétique - indéterminée		46	27	17	D	CONCERTO	Standard	
S-4	F	Génétique - indéterminée		37	17	35	G	CONCERTO	Standard	
S-5	M	Ménière ?		48	12	9	D	CONCERTO	FLEXsoft	
S-6	F	Ménière		76	17	14	D	CONCERTO	FLEXsoft	12
S-7	M	Génétique - Usher ?		24	73	15	D	SONATAti100	FLEX24	
S-8	F	Génétique - indéterminée		44	63	25	D	SONATAti100	FLEXsoft	
S-9	F			73	18		D	CONCERTO	Standard	9; 12
S-10	F		oui	44	25	36	D	CONCERTO	Standard	10; 11; 12
S-11	F		oui	64	20	22	D	CONCERTO	Standard	12
S-12	F	Génétique - Usher		46	81	13	D	SONATAti100	FLEX24	11; 12
S-13	F	Génétique ? - indéterminée	oui	77	25	37	G	SONATAti100	FLEXsoft	9; 10; 11; 12
S-14	F		oui	19	25	14	D	CONCERTO	Standard	
S-15	F	Ototoxicité		18	18	7	D	CONCERTO	FLEXsoft	
S-16	F	Ototoxicité		60	47	14	D	SONATAti100	FLEXsoft	
S-17	F		oui	69	86		D	SONATAti100	Standard	10; 11; 12
S-18	M			65	129	49	G	PULSARci100	Standard	11; 12
S-19	F			38	23	9	D	CONCERTO	FLEX24	
S-20	F		oui	77	56	32	D	SONATAti100	FLEXsoft	
S-21	F	Génétique - indéterminée		41	34	22	G	CONCERTO	FLEX24	
S-22	M	Congénitale	oui	23	22		D	CONCERTO	FLEXsoft	
S-23	M	Congénitale?		52	23		G	CONCERTO	Standard	
S-24	F	Génétique - indéterminée		56	12	29	D	CONCERTO	Standard	11; 12
S-25	M	Ménière ?		50	17		D	CONCERTO	FLEXsoft	11; 12
S-26	F	Génétique - indéterminée		53	12	28	D	CONCERTO	FLEXsoft	12
S-27	F			27	11	19	D	CONCERTO	Standard	
S-28	F		oui	78	72		G	SONATAti100	FLEXsoft	12
S-29	M			59	123	44	G	PULSARci100	Standard	12
S-30	F	Otosclérose		71	72		G	SONATAti100	FLEXsoft	
S-31	M	Ototoxicité		45	23	7	D	CONCERTO	Standard	
S-32	F		oui	75	97	26	G	PULSARci100	Standard	
S-33	M	Ménière		59	18	7	D	CONCERTO	Standard	11; 12
S-34	F	Auto-immune?		62	28	25	D	CONCERTO	FLEX28	
S-35	M		oui	77	47	21	D	SONATAti100	FLEXsoft	
S-36	F	Congénitale?		33	11		D	CONCERTO	Standard	
S-37	F			20	23	13	G	CONCERTO	Standard	

Sujet	G	Etiologie	SE	AT	DU	SPI	Lat	TI	PE	EI
S-38	F	Otite chronique		72	36	52	G	CONCERTO	FLEX24	1
S-39	F			22	24	17	G	CONCERTO	Standard	
S-40	M	MELAS		53	12	32	D	CONCERTO	Standard	12
S-41	M	Génétique - indéterminée		56	11	10	G	CONCERTO	FLEXsoft	
S-42	F		oui	64	25	28	D	CONCERTO	FLEX28	
S-43	M			48	11	16	D	CONCERTO	Standard	11; 12
S-44	M	Génétique - Cx26		42	23	36	D	CONCERTO	Standard	
S-45	F			78	23		G	CONCERTO	FLEXsoft	1; 11; 12

Tableau 3 : données démographiques et implants utilisés par les patients du groupe 2 (expérimenté) de l'étude 2. G = genre (Homme ou Femme), SE = surdité évolutive, AT = âge au moment du test en années, DU = durée d'utilisation de l'implant au moment du test en mois, SPI = durée de surdité pré-implantation en années (entre diagnostique et implantation), Lat = latéralité de l'implant (Gauche ou Droite), TI = type d'implant, PE = type de porte-électrode, EI = électrode inactiv e.

? indique que le diagnostic n'est pas confirmé, les données manquantes ont été laiss es vides. Les lignes gris es correspondent aux patients non inclus dans les analyses.

Sujet	G	Étiologie	AT	Lat	DU	DII	PE	EI	LPEA	dLPEA	E 1kHz
S-1	F		78	D	57	31	Standard	10; 11; 12	19,2	0	5
				G	27		FLEXsoft	1; 11; 12	19,2		5
S-2	F	(évolutive)	65	D	31	11	Standard	12	24	0	6
				G	20		FLEXsoft	12	24		5
S-3	F	Génétique - Usher	47	D	91	27	FLEX24	11; 12	17,1	9,3	6
				G	64		Standard		26,4		5
S-4	M	Génétique - Cx26	42	D	29	0	Standard	12	24	-4,8	5
				G	29		Standard	10; 11; 12	19,2		6
S-5	M		39	D	13	0	FLEX24		20,9	-1,9	5
				G	13		FLEX24	12	19		4
S-6	F	Génétique - indéterminée	45	D	79	13	FLEXsoft		26,4	0	5
				G	66		FLEXsoft		26,4		5
S-7	M	(évolutive)	24	D	35	14	FLEXsoft		26,4	0	6
				G	49		FLEXsoft		26,4		6
S-8	F		63	D	13	12	FLEXsoft	11; 12	21,6	-4,8	6
				G	25		FLEXsoft		26,4		6
S-9	F		83	D	108	20	Standard	12	24	2,4	6
				G	128		Standard	3; 11; 12	21,6		6
S-10	F		43	D	16	5	Standard		26,4	-7,4	5
				G	11		FLEX24	12	19		6

Tableau 4 : données démographiques et implants utilisés par les patients de l'étude 3 sur la BIC. G = genre (Homme ou Femme), AT = âge au moment du test en années, DU = durée d'utilisation de l'implant au moment du test en mois, SPI = durée de surdité pré-implantation en années (entre diagnostique et implantation), Lat = latéralité de l'implant (Gauche ou Droite), TI = type d'implant, PE = type de porte-électrode, EI = électrode inactivée, LPEA = longueur de porte-électrode actif (inséré dans la cochlée) ; dLPEA = estimation de la différence d'insertion entre les 2 implants (IC2 – IC1), E 1 kHz = numéro de l'électrode codant le 1 kHz.

? indique que le diagnostique n'est pas confirmé. Les lignes grisées correspondent à l'implant de référence (IC1).

Annexe 2: Article publié dans *Otology & Neurotology*

Using Electrically-evoked Compound Action Potentials to Estimate Perceptive Levels in Experienced Adult Cochlear Implant Users

*†‡§Charles-Alexandre Joly, §Vincent Péan, ||Ruben Hermann, §Fabien Seldran,
‡¶**††Hung Thai-Van, and *†‡||Eric Truy

*INSERM 1028; †CNRS 5292, Lyon Neuroscience Research Center, IMPACT Team (Integrative, Multisensory, Perception, Action and Cognition), Bron cedex; ‡Claude Bernard University of Lyon 1, Villeurbanne cedex; §MED-EL Elektromedizinische Geraete Gesellschaft m.b.H, Sophia-Antipolis; ||Department of Otorhinolaryngology, Edouard Herriot Hospital, Hospices Civils de Lyon; ¶Faculté de Médecine, INSERM 1028; **Faculté de Médecine, CNRS 5292, Lyon Neuroscience Research Center, WAKING Team (Integrative Physiology of Brain Arousal Systems); and ††Audiology and Orofacial explorations, Hospices Civils de Lyon, Edouard Herriot Hospital, Lyon cedex, France

Hypothesis: The cochlear implant (CI) fitting level prediction accuracy of electrically-evoked compound action potential (ECAP) should be enhanced by the addition of demographic data in models.

Introduction: No accurate automated fitting of CI based on ECAP has yet been proposed.

Methods: We recorded ECAP in 45 adults who had been using MED-EL CIs for more than 11 months and collected the most comfortable loudness level (MCL) used for CI fitting (prog-MCL), perception thresholds (meas-THR), and MCL (meas-MCL) measured with the stimulation used for ECAP recording. Linear mixed models taking into account cochlear site factors were computed to explain prog-MCL, meas-MCL, and meas-THR.

Results: Cochlear region and ECAP threshold were predictors of the three levels. In addition, significant predictors were the ECAP amplitude for the prog-MCL and the

duration of deafness for the prog-MCL and the meas-THR. Estimations were more accurate for the meas-THR, then the meas-MCL, and finally the prog-MCL.

Conclusion: These results show that 1) ECAP thresholds are more closely related to perception threshold than to comfort level, 2) predictions are more accurate when the inter-subject and cochlear regions variations are considered, and 3) differences between the stimulations used for ECAP recording and for CI fitting make it difficult to accurately predict the prog-MCL from the ECAP recording. Predicted prog-MCL could be used as bases for fitting but should be used with care to avoid any uncomfortable or painful stimulation. **Key Words:** Auditory nerve response telemetry—Cochlear implant—Electrically-evoked compound action potential—Implant fitting.

Otol Neurotol 38:xxx-xxx, 2017.

To find an automatic method to program a cochlear implant (CI) from objective measures, numerous studies have investigated the relationships between electrically-evoked compound action potential (ECAP) and subjective levels used in programming CI processors (reviewed in (1–4)). Most studies investigated relationships between ECAP thresholds and fitting levels, in particular the hearing threshold (THR) and the most comfortable loudness level (MCL). Some authors found good

correlations between the ECAP threshold and fitting levels and proposed predictive models for programming a CI from this characteristic (5–9). Others found no such correlations and concluded that ECAP alone is not suitable to adjust CI programming (3–5,10). Consequently, CI processors are generally fitted according to subjective feedback. Some subjects, e.g., those with a significant developmental delay, physical limitations, and young children cannot indicate their perceptive levels on their own. Alternative fitting methods based on objective measures, including the ECAP, are therefore necessary.

Duration of deafness, the electrode position, and the duration of CI use, mostly within the 1st year, have well-known effects on ECAP, impedances, and perceptive levels (4,11–19). However, most ECAP-based fitting studies were estimated in populations with short and highly varying durations of CI use (7,20) and only a

Address correspondence and reprint requests to Charles-Alexandre Joly, IMPACT Team (Integrative, Multisensory, Perception, Action, and Cognition), INSERM 1028/CNRS 5292, Lyon Neuroscience Research Center, 16, Avenue Doyen Lépine, 69676 Bron Cedex, France; E-mail: charles-alexandre.joly@chu-lyon.fr

This work was supported by MED-EL Elektromedizinische Geraete Gesellschaft m.b.H (Doctoral Research Grant CIFRE 2014/0104 to C.-A.J.).

The authors disclose no conflicts of interest.

DOI: 10.1097/MAO.0000000000001548

TABLE 1. Cochlear implants and electrode arrays used in the study (A) and number of subjects by number of activated electrodes (B)

A	Implant Type	PULSARci ¹⁰⁰	SONATAti ¹⁰⁰	CONCERTOmi ¹⁰⁰⁰		
	Number of implants	3	10	32		
	Electrode array	Flex24	Flex28	FlexSOFT	Standard	
	Number of implants	5	2	15	23	
B	Activated electrodes	12 (all)	11	10	9	8
	Number of implants	27	7	7	3	1

few considered the stimulation site in correlation tests (21) and predictive models (6,7). Moreover, most fitting suggestions based on ECAP require at least some subjective information (5,15,16) and, while programmed levels may differ from measured levels (22), previous studies mainly focused on prediction of fitting levels rather than on measured behavioral levels.

Presently, there are only a few published studies on ECAP recording with MED-EL (Innsbruck, Austria) CIs (17,19,20) and only one on MCL prediction from ECAP (20) with a population whose duration of CI use ranged from 3 to 60 months.

In the present study, we aimed to define which parameters are predictive of the MCL used in CI programming, and of the MCL and the THR measured with the same stimulation as that used for ECAP recording in adults who were experienced CI users. After controlling for variations in ECAP characteristics (latency, amplitude, threshold, and slope) and impedances along the cochlea, these variables and demographic data (duration of deafness and age at implantation, duration of CI use) were used to develop statistical predictive models. The selected variables and quality of prediction are then discussed.

METHODS

Subjects

Forty-five adults (30 females) were recruited at the Edouard Herriot Hospital in Lyon, France. Subjects were 17 to 75 years old at implantation (mean 49 yr) and 18 to 78 years old at testing (mean 52 yr). Subjects had 11 months to 10 years (mean 3 yr) of CI experience.

All subjects were implanted with a MED-EL (Innsbruck, Austria) CI. Of the total of 540 electrode contacts (12 per subject), 506 (93.7%) were activated (see Table 1).

The study was approved by the institutional review board of the local ethic committee at the Léon Bérard Centre in Lyon (CPP 15/069).

Procedure

For each subject, all data were collected during one annual visit scheduled to assess CI function and, if necessary, to adjust the fitting parameters.

CI fitting and ECAP recording were performed using the MED-EL software (MAESTRO) and interface (MAX).

Fitting Level

Fitting sessions began with the impedance measurement, and then the MCL of each electrode contact was set consecutively.

Each electrode contact was then stimulated at MCL and compared with the neighboring electrode contact for loudness adjustment. The implant processor was switched on. The suitability of the fitting was then tested with live speech and all necessary corrections were made according to subject feedback. We call “programmed MCL” (prog-MCL) the MCL finally implemented in the processor and used by the subject in everyday life.

Lastly, prog-MCL (expressed in pulse charge units: qu) and impedances ($k\Omega$) of each electrode contact used for ECAP stimulation were collected.

ECAP Recordings

Before each ECAP recording, perceptual levels were measured with the same stimulation as that used for ECAP recording. Starting from the minimal stimulation of 1.5 qu, we increased the stimulation amplitude in 1.5 qu steps and asked the subjects to indicate when an auditory sensation was perceived, called hereafter meas-THR, and when they reached their MCL, hereafter called meas-MCL. If the compliance limit or the maximum charge of 36 qu were reached before obtaining the MCL then no meas-MCL was reported.

Then, the ECAP amplitude growth function (AGF) was obtained using from 8 to 16 stimulation levels, ranging from 0 qu to the maximum set as described above (meas-MCL, compliance limit, or 36 qu). Responses were recorded after monopolar biphasic stimulations. The phase duration of these stimulations was fixed at 30 μ s; a 125 μ s delay was set between the stimulation and the beginning of the recording; the gap between two stimulations was 1 ms to exceed the nerve refractory period. The stimulation artifacts were removed using the generalized alternating stimulation approach (23), and a minimum of 20 sweeps were averaged to obtain an ECAP response to each stimulation level.

Positions of the negative N1 and positive P2 peaks of each ECAP recordings were set visually. For each AGF, ECAP amplitude (μ V) and latency (μ s) measured after the highest ECAP stimulation, ECAP threshold (qu), and AGF slope (μ V/qu) were determined by an expert.

Electrode Contact Regions

In general, electrode contacts 2–1 were used to stimulate and record ECAP from the apex, 6–5 from the middle, and 10–9 from the base of the cochlea. Due to inactivated electrodes, two basal recordings were done with the electrodes 9–8 and another with 11–10.

Statistical Analyses

Statistical analyses were performed using IBM-SPSS or R (24,25). Significance levels were set to 0.05.

Comparisons according to the stimulation sites were assessed with repeated measures (RM) ANOVA and paired *t* tests with the

TABLE 2. (A) Means with the standard error of the mean (SEM) and the size of each group (n); (B) observed regional effects on the data

A	General			Base			Middle			Apex		
	Mean	SEM	n	Mean	SEM	n	Mean	SEM	n	Mean	SEM	n
prog-MCL (qu)	25.9	1.5	69	24.8	2.5	23	30.4	2.7	23	22.6	2.6	23
meas-MCL (qu)	21.1	0.9	54	21.9	1.6	19	23.7	1.8	16	18.1	1.3	19
meas-THR (qu)	10.7	0.3	69	10.8	0.6	23	11.3	0.6	23	10.0	0.5	23
Maximal amplitude (μV)	339.8	34.8	69	255.1	49.9	23	402.2	67.2	23	362.0	60.7	23
Latency (μs)	275.5	3.6	69	271.4	5.5	23	262.7	6.9	23	292.3	4.8	23
ECAP threshold (qu)	12.2	0.4	69	11.9	0.6	23	12.8	0.6	23	11.9	0.7	23
AGF slope (μV/qu)	36.2	2.9	69	26.4	3.3	23	38.4	6.0	23	43.7	4.7	23
Impedance (kΩ)	5.6	0.2	69	6.5	0.4	23	4.7	0.3	23	5.7	0.4	23

B	n Per Cochlear Site	Test	p Value	Greenhouse–Geisser	Post-hoc Tests		
					Base—Middle	Base—Apex	Middle—Apex
prog-MCL (qu)	23	Friedman	<0.001		p = 0.007	p = 0.394	p < 0.001
meas-MCL (qu)	15	Repeated measures ANOVA	0.003	ε = 0.721	p = 0.252	p = 0.161	p < 0.001
meas-THR (qu)	23	Friedman	0.061				
Maximal amplitude (μV)	23	Friedman	0.018		p = 0.002	p = 0.033	p = 0.648
Latency (μs)	23	Repeated measures ANOVA	< 0.001		p = 0.325	p = 0.014	p = 0.001
ECAP threshold (qu)	23	Repeated measures ANOVA	0.314				
AGF slope (μV/qu)	23	Friedman	0.011		p = 0.010	p = 0.001	p = 0.248
Impedance (kΩ)	23	Friedman	< 0.001		p < 0.001	p = 0.166	p = 0.002

Parametric tests consisted of repeated measures ANOVA with Greenhouse–Geisser correction when needed, and paired *t* test as post-hoc test. When necessary, the Friedman test and post-hoc Wilcoxon test were used as a nonparametric equivalent. According to the Bonferroni procedure for multiple comparison adjustment, the significance level of the post-hoc test was set to 0.016 or less. Significant results are shown in bold.

AGF indicates amplitude growth function; ECAP, electrically-evoked compound action potential; MCL indicates most comfortable loudness level; THR, hearing threshold.

Bonferroni correction as post-hoc tests. If the ANOVA hypotheses were not verified, the nonparametric Friedman test and post-hoc Wilcoxon tests with the Bonferroni correction were used. As we used repeated-measure comparison tests, only the 23 subjects with three AGF available were used for these analyses.

Linear mixed models (LMMs) were used to estimate each perceptible level (prog-MCL, meas-MCL, meas-THR) from our explicative factors (ECAP characteristics, impedances, cochlear regions, and demographic data). Because these analyses take into account inter-subject variability (even when an AGF could not have been exploited on one cochlear site) and correlations between the explicative factors, they can compute the regression equations while retaining only those that have a significant effect on the variable to be explained. For each perceptible level, LMMs were computed using each explicative variable separately as fixed effect and subjects as random effect, i.e., the effect of each explicative variable was estimated for a whole population when only a random sample of the population was tested. Then, when unifactorial models reached the 0.05 significance level, their variables were combined to develop a multifactorial LMM with all these selected variables as the fixed effect and subjects as the random effect. If not all of these variables had a significant effect on the estimated perceptible level in this 1st multifactorial LMM, a final model was created including only those variables that reached significance level. Because our models used information from the cochlear site, the 36 subjects with 2 or 3 available AGF were analyzed. The hypotheses for the application of LMM were verified following Pinheiro and Bates (24). Prediction obtained by the reduced

maximum likelihood approach was analyzed and compared by RM ANOVA.

RESULTS

Feasibility

We kept only AGF with clear N1 and P2 peaks: we obtained at least 1 ECAP in 40 (88.9%) subjects, 2 in 36 (80%) subjects, and 3 in 23 (51.1%) subjects. Comparisons across stimulation sites were assessed with these 23 subjects while LMMs were assessed in the 36 subjects with 2 or more AGF (95 AGF: 26 basal, 36 middle, and 33 apical).

Of these 95 AGF records, it was not possible to measure meas-MCL in 11 patients where meas-MCL were higher than our limit of 36 qu and in 9 other patients where the compliance limit was reached before. Thus, meas-MCL were available for 21 basal, 27 middle, and 27 apical electrodes, and for all 3 locations in 15 subjects.

Effect of Stimulation Site

See Table 2 for the effect of stimulation site results.

We found that the stimulation site had a significant effect on prog-MCL ($p < 0.001$), meas-MCL ($p = 0.003$), ECAP amplitudes ($p = 0.018$), and latencies ($p < 0.001$), AGF slopes ($p = 0.011$), and impedances ($p < 0.001$).

Predictive Models

The factors selected in the unifactorial LMMs and the results of multifactorial LMMs using the selected factors are presented in Table 3. For meas-MCL and prog-MCL, as not all factors showed a significant effect in the 1st multifactorial LMMs, a 2nd multifactorial LMM was computed with only the significant factors of the 1st models. The results of these 2nd LMMs are presented in Table 4. The associated scatterplots of predicted versus observed values are presented in Figure 1. The means of the absolute values of estimation errors for each model are presented in Figure 2A. The frequencies and cumulative frequencies of estimation error for each model are given in Figure 2B.

The unifactorial and the multifactorial LMMs selected the ECAP threshold and the cochlear region as significant predictors for the three perceptive levels. With unifactorial models: latencies and impedances were selected as predictors for the meas-MCL and the prog-MCL; the duration of deafness was selected for the prog-MCL and the meas-THR. Additional predictors were 1) the amplitude for the prog-MCL and 2) the AGF slope for the meas-MCL. With multifactorial LMMs significant predictors were also the amplitude for the prog-MCL and the duration of deafness for the prog-MCL and the meas-THR.

The prog-MCL had the highest average error of estimation (AEE) in both the 1st and 2nd multifactorial models: 2.79 qu (standard error of the mean = SEM = 0.27) for the 1st multifactorial model; and 2.91 qu (SEM = 0.27) for the 2nd multifactorial model. The meas-MCL AEE was 2.10 qu (SEM = 0.20) for the 1st model and 2.27 qu (SEM = 0.21) for the 2nd model. The AEE for the meas-THR was the lowest: 1.05 qu (SEM = 0.09). RM ANOVA did not reveal a significance difference between the errors of the two LMMs that estimated the prog-MCL models nor between those that estimated the meas-MCL.

DISCUSSION

In this study, we evaluated the usefulness of using ECAP AGF to estimate the measured or programmed perceptive levels, taking cochlear site information into consideration with LMM. We compared whether measured perceptive levels were better predicted by ECAP AGF than the programmed one. We finally evaluated the relevance of implementing demographic data and the cochlear region in models.

Feasibility

We obtained at least one exploitable ECAP AGF in 40 of 45 subjects (88.9%). The middle region presented the highest successful recording rate with 39 usable records (86.7%), while 34 were obtained with apical electrodes (75.6%), and 26 with basal electrodes (57.8%). We obtained usable AGF for all 3 locations in 23 subjects (51.1%) which is consistent with the results from Brill et al. (17). Failure to obtain usable AGF on normally

programmed electrode contact is often attributed to differences between the stimulation used in implant fitting and that used to record ECAP. Another reason is that the ECAP threshold is sometimes higher than the MCL and does not allow ECAP recording. Although such patients are rare, previous studies found similar results (15,26).

Variations Depending on Electrode Location

ECAP amplitudes depend on the stimulation site with significantly lower amplitudes at the base compared with the middle of the cochlea. These results are not consistent in the literature (13,16,17). Because 1) the maximum stimulation levels for ECAP recording were significantly higher (Friedman: $p < 0.001$) at the middle (mean = 26.9 qu) than at the base (mean = 23.0 qu, Wilcoxon: $p = 0.007$) or at the apex (mean = 20.6, Wilcoxon: $p < 0.001$) of the cochlea and 2) amplitudes were lower at the base than at the apex, differences between maximum stimulation levels cannot fully explain the lower basal amplitudes. We assume that these lower basal amplitude values could be explained by a higher neural degeneration at the base than at the upper part of the cochlea (27) and also by the greater distance between the electrode array and the neural tissue, inducing lower transmission of the stimulation and a lower recorded amplitude.

Latencies were significantly higher at the apex than at the base or the middle of the cochlea. These results could be explained by the electrophysiological properties of type II neurons leading to longer apical than basal latencies (28,29).

AGF slope growth from the base to the apex of the cochlea agrees with the results obtained in other studies (14,16,17) and is explained by the higher survival rate in the apical part of the cochlea (27).

Stimulation site was found to impact the impedances, in agreement with the results of Henkin et al. (30).

In contrast to the results of Brill et al. (17), we did not find any differences between ECAP thresholds measured at different positions. Moreover, whereas some studies found lower thresholds at the apex than at the base (14–17,31), our results did not show such a tendency. These lower apical thresholds are generally attributed to higher neural survival (32) and also to the smaller distance between the electrode array and the neural tissue (33). However, we cannot confirm that the distance to the modiolus is responsible for the low thresholds measured at the base because we did not measure the electrode array position inside the cochlea.

Predictive Models

First, we noted that the ECAP threshold and the stimulation site were selected as predictors for the three perceptive levels at both the uni- and multifactorial levels. These results are consistent with the well-known relation between ECAP thresholds and perceptive levels (1–4) and MCL variations along the cochlea. In all our models, ECAP threshold coefficients were always

TABLE 3. Factors selected with unifactorial linear mixed models and results of the 1st multifactorial linear mixed models using those selected factors to estimate the MCL used in fitting (prog-MCL), the MCL (meas-MCL), and the THR (meas-THR) measured with the same stimulation as the one used for ECAP recording (meas-MCL) in charge unit (qu)

Prog-MCL					
Factors Selected in Unifactorial Linear Mixed Models			<i>p</i> Value	n	
ECAP threshold (qu)			<0.001*	95	
Amplitude at MSL (μV)			0.0118*	95	
Latency at MSL (μs)			0.0175*	95	
AGF slope (μV/qu)			0.4553	95	
Impedance (kΩ)			<0.001*	95	
Cochlear region			<0.001*	95	
Duration of deafness at implantation (yr)			0.0157*	80	
Age at implantation (yr)			0.5936	95	
Duration of CI use (mo)			0.7177	95	
Multifactorial Linear Mixed Models With Selected Factors *(REML)					
Akaike Information Criterion	Bayesian Information Criterion		Log Likelihood		
551.1	574.9		-265.6		
Analysis of Variance Table of Type III					
Factor	Num DF	Den DF	F Value	<i>p</i> Value	
ECAP threshold (qu)	1	65.876	23.726	<0.001#	
Amplitude at MSL (μV)	1	72.078	10.554	0.0018#	
Latency at MSL (μs)	1	57.148	1.406	0.2406	
Impedance (kΩ)	1	68.458	0.006	0.9392	
Cochlear region	2	52.710	4.019	0.0237#	
Duration of deafness at implantation (yr)	1	26.578	9.627	0.0045#	
➔ Four Significant Factors #					
Random Effect				Std. Deviation	
Intercept (subject)				7.587	
Residual (error)				4.473	
Fixed Effect	Value	Std. Error	DF	<i>t</i> Value	<i>p</i> Value
ECAP threshold (qu)	1.351	0.277	65.880	4.871	<0.001
Amplitude at MSL (μV)	0.010	0.003	72.080	3.249	0.0018
Latency at MSL (μs)	-0.023	0.019	57.150	-1.186	0.2406
Impedance (kΩ)	-0.038	0.502	68.460	-0.077	0.9392
Cochlear region: base	2.065	1.636	53.820	1.262	0.2123
Cochlear region: middle	4.037	1.424	50.930	2.834	0.0066
Duration of deafness at implantation (yr)	0.381	0.123	26.580	3.103	0.0045
Intercept	1.294	7.723	75.340	0.168	0.8674
Meas-MCL					
Factors Selected in Unifactorial Linear Mixed Models			<i>p</i> Value	n	
ECAP threshold (qu)			<0.001*	75	
Amplitude at MSL (μV)			0.3923	75	
Latency at MSL (μs)			0.0056*	75	
AGF slope (μV/qu)			0.0034*	75	
Impedance (kΩ)			<0.001*	75	
Cochlear region			<0.001*	75	
Duration of deafness at implantation (yr)			0.3875	63	
Age at implantation (yr)			0.3218	75	
Duration of CI use (mo)			0.5578	75	

TABLE 3. (Continued)

Multifactorial Linear Mixed Models With Selected Factors * (REML)					
Akaike Information Criterion	Bayesian Information Criterion			Log Likelihood	
456.5	476.5			-219.3	
Analysis of Variance Table of Type III					
Factor	Num DF	Den DF	F Value	p Value	
ECAP threshold (qu)	1	36	26.719	<0.001#	
Latency at MSL (μ s)	1	36	3.414	0.0729	
AGF slope (μ V/qu)	1	36	3.951	0.0545	
Impedance (k Ω)	1	36	2.645	0.1126	
Cochlear region	2	36	18.379	<0.001#	
➔ Two Significant Factors #					
Random Effect					Std. Deviation
Intercept (subject)					3.519
Residual (error)					3.416
Fixed Effect	Value	Std. Error	DF	t Value	p Value
ECAP threshold (qu)	0.952	0.207	36	4.603	<0.001
Latency at MSL (μ s)	-0.022	0.014	36	-1.580	0.1229
AGF slope (μ V/qu)	-0.030	0.028	36	-1.074	0.2899
Impedance (k Ω)	-0.585	0.360	36	-1.626	0.1126
Cochlear region: base	2.150	1.272	36	1.691	0.0996
Cochlear region: middle	2.253	1.179	36	1.911	0.0640
Intercept	19.353	5.188	36	3.730	<0.001
Meas-THR					
Factors Selected in Unifactorial Linear Mixed Models			p Value	n	
ECAP threshold (qu)			<0.001*	95	
Amplitude at MSL (μ V)			0.5004	95	
Latency at MSL (μ s)			0.0745	95	
AGF slope (μ V/qu)			0.1060	95	
Impedance (k Ω)			0.0823	95	
Cochlear region			0.0152*	95	
Duration of deafness at implantation (yr)			0.0243*	80	
Age at implantation (yr)			0.7128	95	
Duration of CI use (mo)			0.3704	95	
Multifactorial Linear Mixed Models With Selected Factors* (REML)					
Akaike Information Criterion	Bayesian Information Criterion			Log Likelihood	
331.1	347.3			-158.5	
Analysis of Variance Table of Type III					
Factor	Num DF	Den DF	F Value	p Value	
ECAP threshold (qu)	1	47	66.207	<0.001#	
Cochlear region	2	47	5.573	0.0067#	
Duration of deafness at implantation (yr)	1	28	9.581	0.0044#	
➔ Three Significant Factors #					
Random Effect					Std. Deviation
Intercept (subject)					0.914
Residual (error)					1.489

TABLE 3. (Continued)

Fixed Effect	Value	Std. Error	DF	<i>t</i> Value	<i>p</i> Value
ECAP threshold (qu)	0.573	0.072	47	7.926	<0.001
Cochlear region: base	0.654	0.437	47	1.495	0.1415
Cochlear region: middle	0.198	0.410	47	0.484	0.6307
Duration of deafness at implantation (yr)	0.061	0.020	28	3.095	0.0044
Intercept	2.073	0.983	47	2.109	0.0403

The number of observations is indicated in the column *n*. *p* values < 0.05 are in bold on a gray background.

AGF indicates amplitude growth function; CI, cochlear implant; ECAP, electrically-evoked compound action potential; MCL indicates most comfortable loudness level; REML, reduced maximum likelihood; THR, hearing threshold.

positive. This positive correlation is supported by the literature showing that higher ECAP thresholds are associated with higher MCLs (1–4). In all the models, the cochlear region presented similar effects: compared with the apical estimation, positive correction factors were added to the base and middle estimations. These results indicated that perceptive levels are assumed to be lower at the apex than at the base and the middle which was confirmed by the mean perceptive levels of each region (see Table 2A).

In the unifactorial models, latencies and impedances were selected as predictors for both MCL. These factors were not selected by the multifactorial models; however, their coefficients in these models were negative, showing that longer latencies and higher impedances are associated with lower MCL values. The negative coefficient of the impedance is consistent with the results by Busby et al. (34) who showed that the impedance and MCL used in fitting were negatively correlated in adult CI users. Previous studies showed that neural degeneration is negatively correlated with the ECAP early latency (35) but is positively correlated with the perceptive levels (THR and MCL) (36). Even if a positive correlation between the MCL and neural degeneration is still under debate, these two results together could explain the negative correlations between latencies and MCL in our study. Lower latencies should reflect higher neural degeneration, resulting in higher MCL. This hypothesis is supported here by the fact that perceptive levels were significantly lower at the apex compared with the middle of the cochlea and latencies were significantly higher at the apex compared with the other two regions.

The unifactorial models for the prog-MCL and the meas-MCL differed by the selection of three factors: the maximum amplitude and the duration of deafness at implantation were selected as predictors of the prog-MCL, and the AGF slope was selected as a predictor of the meas-MCL. The amplitude coefficient was positive, meaning that a higher amplitude led to higher prog-MCL estimations. Subjects with higher prog-MCL tolerated a higher stimulation level; therefore, we assumed that it results in higher ECAP amplitude explaining this positive coefficient of the amplitude in prog-MCL equations. The positive coefficient of the duration of deafness confirms the effect of long deprivation on hearing levels: neural degeneration rises with the duration of hearing

impairment (27,37) leading to a rise in perceptive levels (36). However, duration of deafness was not selected as a predictor for the meas-MCL. To avoid any change in the ART recording stimulation rate, we did not report meas-MCL higher than 36 qu which resulted in some clipping of the meas-MCL values. This clipping may have lowered the relevance of the duration of deafness as a predictor of interest for the meas-MCL. The AGF slope was not selected as a relevant factor for the meas-MCL in the multifactorial models. However, its coefficient in the 1st multifactorial model seemed to be negative. As a high AGF slope means that ECAP amplitude grows quickly with an increase in stimulation intensity, we assume that subjects with high AGF slopes need lower stimulation intensity increments to reach their MCL. This predictive role of the AGF slope is consistent with the work by King et al. (7) who found that ECAP thresholds and AGF slope were the only predictors of the MCL regardless of the cochlear region.

When computing the 2nd multifactorial LMMs, the ECAP thresholds and cochlear regions remained relevant predictors for prog-MCL and meas-MCL. However, while the prog-MCL estimation kept the amplitude and the duration of deafness as additional predictors, the meas-MCL estimation did not select other predictors.

For meas-THR estimation, in addition to ECAP threshold and cochlear region, the duration of deafness at implantation was also selected with a positive coefficient. This positive effect of duration of deafness on meas-THR can be explained by neural degeneration: the number of surviving spiral ganglion cells decreases with the duration of hearing impairment (27,37) while the hearing threshold increases with this neural loss (38). Khan et al. (36) found significant negative correlations between the number of surviving spiral ganglion cells and the last psychophysical levels. These results support the hypothesis that longer duration of deafness negatively impacts the neuron survival and hence the hearing thresholds.

When comparing the estimation errors between models, consistently with the MCL model computation, we noticed that the 1st multifactorial model had generally lower estimation error values than the 2nd multifactorial model which included fewer predictors. However, according to two-way RM ANOVA, these differences were not significant (for prog-MCL or meas-MCL:

TABLE 4. Factors selected with multifactorial linear mixed models and results of the 2nd multifactorial linear mixed models using those selected factors to estimate the MCL used in fitting (prog-MCL) and the MCL measured with the same stimulation as the one used for ECAP recording (meas-MCL) in charge unit (qu)

Prog-MCL					
Factors Selected (#) in the First Multifactorial Linear Mixed Models				<i>p</i> Value	n
ECAP threshold (qu)				<0.001	95
Amplitude at MSL (μ V)				0.0018	95
Cochlear region				0.0237	95
Duration of deafness at implantation (yr)				0.0045	80
Multifactorial Linear Mixed Models (REML)					
Akaike Information Criterion	Bayesian Information Criterion		Log Likelihood		
554.1	572.6		-269.1		
Analysis of Variance Table of Type III					
Factor	Num DF	Den DF	F Value	<i>p</i> Value	
ECAP threshold (qu)	1	46	46.284	<0.001	
Amplitude at MSL (μ V)	1	46	8.995	0.0044	
Cochlear region	2	46	6.174	0.0042	
Duration of deafness at implantation (yr)	1	28	9.602	0.0044	
→ Four Significant Factors					
Random Effect				Std. Deviation	
Intercept (subject)				7.722	
Residual (error)				4.763	
Fixed Effect	Value	Std. Error	DF	<i>t</i> Value	<i>p</i> Value
ECAP threshold (qu)	1.368	0.283	46	4.828	<0.001
Amplitude at MSL (μ V)	0.011	0.003	46	3.340	0.0017
Cochlear region: base	2.770	1.481	46	1.870	0.0678
Cochlear region: middle	4.739	1.349	46	3.513	0.0010
Duration of deafness at implantation (yr)	0.389	0.126	28	3.099	0.0044
Intercept	-6.125	4.839	46	-1.266	0.2120
Meas-MCL					
Factors Selected in the First Multifactorial Linear Mixed Models				<i>p</i> Value	n
ECAP threshold (qu)				<0.001	75
Cochlear region				<0.001	75
Multifactorial Linear Mixed Models					
Akaike Information Criterion	Bayesian Information Criterion		Log Likelihood		
445.6	459.2		-216.8		
Analysis of Variance Table of Type III					
Factor	Num DF	Den DF	F Value	<i>p</i> Value	
ECAP threshold (qu)	1	39	47.557	<0.001	
Cochlear region	2	39	6.946	0.0026	
→ Two Significant Factors					
Random Effect				Std. Deviation	
Intercept (subject)				3.520	
Residual (error)				3.567	

TABLE 4. (Continued)

Fixed Effect	Value	Std. Error	DF	t Value	p Value
ECAP threshold (qu)	1.074	0.204	39	5.276	<0.001
Cochlear region: base	2.895	1.103	39	2.625	0.0123
Cochlear region: middle	3.797	1.071	39	3.546	0.0010
Intercept	6.961	2.405	39	2.895	0.0062

As all the factors selected with unifactorial models were still significant in the multifactorial model for the meas-THR, no other models were computed. The number of observations is indicated in the column n. *p* values < 0.05 are in bold on a gray background.

ECAP indicates electrically-evoked compound action potential; MCL indicates most comfortable loudness level; REML, reduced maximum likelihood; THR, hearing threshold.

p > 0.05 for model effect, site effect, and interaction effect). As observed for both MCLs, means of the estimation errors of the meas-THR did not differ significantly between the cochlear regions (one-way RM ANOVA *p* = 0.342).

We compared the quality of estimation of the three perceptive levels. The meas-THR had the lowest average estimation errors, followed by the meas-MCL, and finally the prog-MCL with the highest average estimation errors. We conclude that meas-MCL and meas-THR

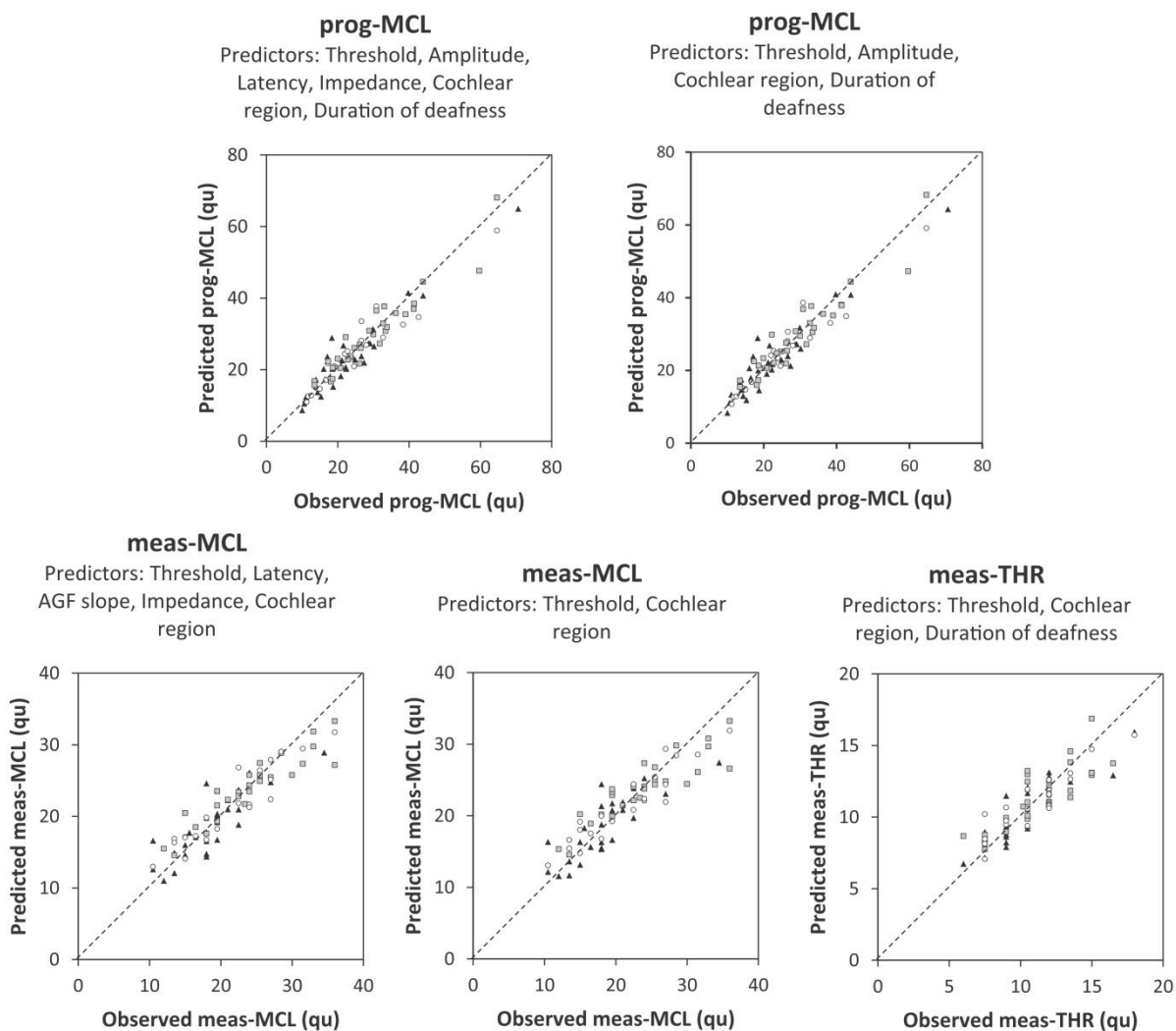


FIG. 1. Scatter plots of observed versus predicted perceptive levels in charge unit (qu) according to the different multifactorial mixed linear models. Two models were developed for both prog-MCL and meas-MCL: the first one with all the predictors selected in the unifactorial mixed linear models and the second with the predictors selected in the multifactorial mixed linear model. As the same predictors were selected in uni- and multifactorial mixed linear models, only one scatter plot is presented for the meas-THR. For each scatter plot, the predictors used for estimation are indicated. The cochlear regions are represented with the following symbols: base (○), middle (□), apex (Δ). MCL indicates most comfortable loudness level; THR, hearing threshold.

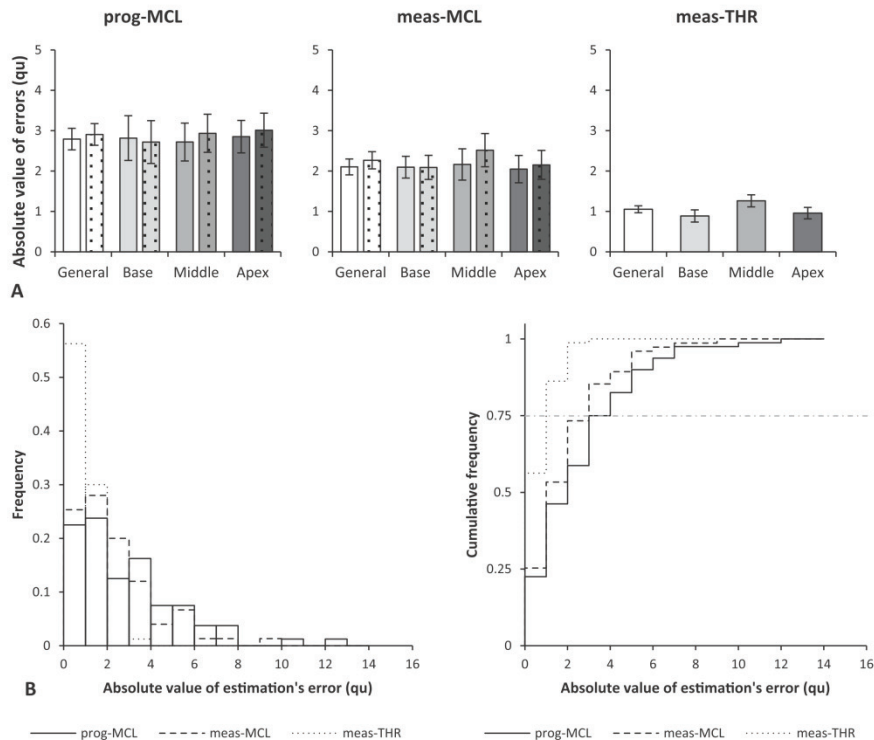


FIG. 2. A, Average absolute values of estimation error for each model in charge unit (qu). For the prog-MCL, columns on the left for each group correspond to the model including ECAP threshold, amplitude, latency, impedance, cochlear region and duration of deafness as predictors, and the dotted columns on the right to the model including ECAP threshold, amplitude, cochlear region, and duration of deafness as predictors. For the meas-MCL, columns on the left for each group correspond to the model including ECAP threshold, latency, AGF slope, impedance, and cochlear region as predictors and the dotted columns on the right to the model including the ECAP threshold and cochlear region as predictors. The estimation of the meas-THR includes the ECAP threshold, the cochlear region, and the duration of deafness as predictors. Error bars represent the standard error of the mean. B, Frequencies and cumulative frequencies of the absolute values of estimation error for each model in charge unit (qu). Estimation errors were computed with the best fit models: the prog-MCL estimation included ECAP threshold, amplitude, cochlear region, and duration of deafness as predictors; the meas-MCL estimations included ECAP threshold and cochlear region as predictors; and the meas-THR estimation included the ECAP threshold, cochlear region, and duration of deafness as predictors. AGF indicates amplitude growth function; ECAP, electrically-evoked compound action potential; MCL, most comfortable loudness level; THR, hearing threshold.

measured with the stimulation used for ECAP recording were better predicted than the MCL used for programming the implant (i.e., prog-MCL). Thus, ECAP AGF seemed to be more reflective of real physical measures made with the same stimulation than the corrected measure used for fitting. These differences in prediction accuracy can be explained by various factors. First, as already mentioned, the stimulations used to measure the two MCL differed: the meas-MCL was measured with the pulse phase duration of the ECAP stimulation and a fixed frequency which differ from the pulse phase durations and the stimulation frequency of the fitting. Second, during the fitting procedure the MCL primarily measured may be corrected by audiologists to improve the sound quality according to subjects' indications. Indeed, previous studies have shown that creating a program with MCL measured for each electrode only without loudness adjustment or sound quality improvement often leads to a maladjusted fitting (22,39).

Finally (see Fig. 2B) most of the estimation errors are large: 25% of the absolute values of the prediction errors

are greater than 1.4 qu for meas-THR (13.1% of meas-THR mean), 3.0 qu for meas-MCL (14.2% of meas-MCL mean), and 4.0 qu for prog-MCL (15.4% of prog-MCL mean). This confirms that even if AGF and the demographic data clearly correlate with the MCL used for fitting, the direct use of the predicted MCL in fitting could lead to insufficient or uncomfortable stimulation levels.

CONCLUSION

ECAP AGF characteristics (mostly the ECAP threshold) and cochlear regions, taken together, are predictors of perceptive levels. However, our models including intersubject variability and correlated cochlear site information led to a less accurate estimation of the programmed MCL than estimations of the THR and MCL measured with the stimulations used for ECAP recording. Thus, our results show that estimating perceptive levels from ECAP AGF is possible and is more accurate when the same stimulation is used in perceptive levels

measurement and in ECAP recording. Due to the complexity and variability of the stimulations used in daily functioning compared with those used for ECAP recording, predicting the fitting MCL from AGF using our model will not result in the most appropriate value and should be used with care to avoid any risk of uncomfortable or painful stimulation. However, our results confirm the usefulness of AGF recording to suggest fitting bases when no subjective feedback is available.

REFERENCES

- Mens LHM. Advances in cochlear implant telemetry: Evoked neural responses, electrical field imaging, and technical integrity. *Trends Amplif* 2007;11:143–59.
- Miller CA, Brown CJ, Abbas PJ, Chi S-L. The clinical application of potentials evoked from the peripheral auditory system. *Hear Res* 2008;242:184–97.
- Hughes ML. Fundamentals of Clinical ECAP Measures in Cochlear Implants: Part 1: Use of the ECAP in Speech Processor Programming (2nd Ed.) Michelle L. Hughes. AudiologyOnline. Available at: <http://www.audiologyonline.com/articles/fundamentals-clinical-ecap-measures-in-846>. Published 2010. Accessed September 18, 2015.
- Ji F, Liu K, Yang S. Clinical application of electrically evoked compound action potentials. *J Otol* 2014;9:117–21.
- Brown CJ, Hughes ML, Luk B, Abbas PJ, Wolaver A, Gervais J. The relationship between EAP and EABR thresholds and levels used to program the nucleus 24 speech processor: Data from adults. *Ear Hear* 2000;21:151–63.
- Thai-Van H, Truy E, Charasse B, et al. Modeling the relationship between psychophysical perception and electrically evoked compound action potential threshold in young cochlear implant recipients: Clinical implications for implant fitting. *Clin Neurophysiol* 2004;115:2811–24.
- King JE, Polak M, Hodges AV, Payne S, Telischi FF. Use of neural response telemetry measures to objectively set the comfort levels in the Nucleus 24 cochlear implant. *J Am Acad Audiol* 2006;17:413–31.
- Botros A, Psarros C. Neural response telemetry reconsidered: I. The relevance of ECAP threshold profiles and scaled profiles to cochlear implant fitting. *Ear Hear* 2010;31:367–79.
- Van Den Abbeele T, Noël-Petroff N, Akin I, et al. Multicentre investigation on electrically evoked compound action potential and stapedius reflex: How do these objective measures relate to implant programming parameters? *Cochlear Implants Int* 2012;13:26–34.
- Polak M, Hodges A, Balkany T. ECAP, ESR and subjective levels for two different nucleus 24 electrode arrays. *Otol Neurotol* 2005;26:639–45.
- Hughes ML, Vander Werff KR, Brown CJ, et al. A longitudinal study of electrode impedance, the electrically evoked compound action potential, and behavioral measures in nucleus 24 cochlear implant users. *Ear Hear* 2001;22:471–86.
- Thai-Van H, Chanal JM, Coudert C, Veuillet E, Truy E, Collet L. Relationship between NRT measurements and behavioral levels in children with the Nucleus 24 cochlear implant may change over time: Preliminary report. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001;58:153–62.
- Frijns JH, Briare JJ, de Laat JA, Grote JJ. Initial evaluation of the Clarion CII cochlear implant: Speech perception and neural response imaging. *Ear Hear* 2002;23:184–97.
- Polak M, Hodges AV, King JE, Balkany TJ. Further prospective findings with compound action potentials from Nucleus 24 cochlear implants. *Hear Res* 2004;188:104–16.
- Eisen MD, Franck KH. Electrically evoked compound action potential amplitude growth functions and HiResolution programming levels in pediatric CII implant subjects. *Ear Hear* 2004;25:528–38.
- Cafarelli D, Dees ND. Normative findings of electrically evoked compound action potential measurements using the neural response telemetry of the nucleus C124 M cochlear implant system. *Audiol Amp Neuro-Otol* 2005;10:105–16.
- Brill S, Müller J, Hagen R, et al. Site of cochlear stimulation and its effect on electrically evoked compound action potentials using the MED-EL standard electrode array. *Biomed Eng Online* 2009;8:40.
- Brown CJ, Abbas PJ, Etlert CP, O'Brien S, Oleson JJ. Effects of long-term use of a cochlear implant on the electrically evoked compound action potential. *J Am Acad Audiol* 2010;21:5–15.
- Walkowiak A, Lorens A, Polak M, et al. Evoked stapedius reflex and compound action potential thresholds versus most comfortable loudness level: Assessment of their relation for charge-based fitting strategies in implant users. *ORL* 2011;73:189–95.
- Alvarez I, de la Torre A, Sainz M, Roldán C, Schoesser H, Spitzer P. Using evoked compound action potentials to assess activation of electrodes and predict C-levels in the Tempo+ cochlear implant speech processor. *Ear Hear* 2010;31:134–45.
- Tao Y, Zheng Y, Wang K, Meng Z, Xu K, Xie T. [Compare NRT threshold and behavior T-level in cochlear implant patients]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2011;25:162–5.
- Boyd P, Euthymiades A. Comparison of loudness adjustments by MCL and maplaw in users of the MED-EL COMBI 40/40+ cochlear implant system. *Cochlear Implants Int* 2009;10:203–17.
- Alvarez I, de la Torre A, Sainz M, Roldán C, Schoesser H, Spitzer P. Generalized alternating stimulation: A novel method to reduce stimulus artifact in electrically evoked compound action potentials. *J Neurosci Methods* 2007;165:95–103.
- Pinheiro J, Bates D. *Mixed-Effects Models in S and S-PLUS*. Berlin: Springer Science & Business Media; 2000.
- Pinheiro J, Bates D, Saikat DebRoy, et al. nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models. Available at: <https://cran.r-project.org/web/packages/nlme/index.html>. Accessed September 8, 2016.
- Han DM, Chen XQ, Zhao XT, et al. Comparisons between neural response imaging thresholds, electrically evoked auditory reflex thresholds and most comfortable loudness levels in CII bionic ear users with HiResolution sound processing strategies. *Acta Otolaryngol* 2005;125:732–5.
- Nadol JB Jr. Patterns of neural degeneration in the human cochlea and auditory nerve: Implications for cochlear implantation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117 (3 pt 1):220–8.
- Adamson CL, Reid MA, Mo ZL, Bowne-English J, Davis RL. Firing features and potassium channel evoked of murine spiral ganglion neurons vary with cochlear location. *J Comp Neurol* 2002;447:331–50.
- Reid MA, Flores-Otero J, Davis RL. Firing patterns of type II spiral ganglion neurons in vitro. *J Neurosci* 2004;24:733–42.
- Henkin Y, Kaplan-Neeman R, Kronenberg J, Migirov L, Hildesheimer M, Muchnik C. A longitudinal study of electrical stimulation levels and electrode impedance in children using the Clarion cochlear implant. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2006;126:581–6.
- Nehmé A, El Zir E, Moukarzel N, Haidar H, Vanpoucke F, Arnold L. Measures of the electrically evoked compound action potential threshold and slope in HiRes 90K(TM) users. *Cochlear Implants Int* 2014;15:53–60.
- Glueckert R, Pfaller K, Kinnefors A, Rask-Andersen H, Schrott-Fischer A. The human spiral ganglion: New insights into ultrastructure, survival rate and implications for cochlear implants. *Audiol Neurootol* 2005;10:258–73.
- Verbist BM, Ferrarini L, Briare JJ, et al. Anatomic considerations of cochlear morphology and its implications for insertion trauma in cochlear implant surgery. *Otol Neurotol* 2009;30:471–7.
- Busby PA, Plant KL, Whitford LA. Electrode impedance in adults and children using the Nucleus 24 cochlear implant system. *Cochlear Implants Int* 2002;3:87–103.

35. Strahl SB, Ramekers D, Nagelkerke MM, et al. Assessing the firing properties of the electrically stimulated auditory nerve using a convolution model. *Adv Exp Med Biol* 2016;894: 143–53.
36. Khan AM, Whiten DM, Nadol JB, Eddington DK. Histopathology of human cochlear implants: Correlation of psychophysical and anatomical measures. *Hear Res* 2005;205:83–93.
37. Nadol JB, Young YS, Glynn RJ. Survival of spiral ganglion cells in profound sensorineural hearing loss: Implications for cochlear implantation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989;98: 411–6.
38. Incesulu A, Nadol JB. Correlation of acoustic threshold measures and spiral ganglion cell survival in severe to profound sensorineural hearing loss: Implications for cochlear implantation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107 (11 pt 1):906–11.
39. Sainz M, de la Torre A, Roldán C, Ruiz JM, Vargas JL. Analysis of programming maps and its application for balancing multichannel cochlear implants. *Int J Audiol* 2003;42:43–51.

Annexe 3: Article en cours de soumission

Title

Intra-operative electrically evoked compound action potentials recording and relation to early most comfortable loudness level in MED-EL cochlear implant users.

Authors

Charles-Alexandre JOLY, Ph. D Student

(1) INSERM 1028 - Lyon Neuroscience Research Center - IMPACT Team (Integrative, Multisensory, Perception, Action and Cognition); 16, avenue Doyen Lépine - 69676 BRON Cedex, France

(2) CNRS 5292 - Lyon Neuroscience Research Center - IMPACT Team (Integrative, Multisensory, Perception, Action and Cognition); 16, avenue Doyen Lépine - 69676 BRON cedex, France

(3) Claude Bernard University of Lyon 1; 43 boulevard du 11 Novembre 1918 - 69622 VILLEURBANNE cedex, France

(4) MED-EL Elektromedizinische Geraete Gesellschaft m.b.H; 400, avenue Roumanille, Bât. 6 CS 70062 - 06902 SOPHIA-ANTIPOLIS, France

Vincent PÉAN, Ph. D

(4) MED-EL Elektromedizinische Geraete Gesellschaft m.b.H; 400, avenue Roumanille, Bât. 6 CS 70062 - 06902 SOPHIA-ANTIPOLIS, France

Ruben HERMANN, Medecine resident

(5) Hospices Civils de Lyon, Department of Otorhinolaryngology - Edouard Herriot Hospital; 5 place d'Arsonval - 69437 LYON cedex 03

Fabien SELDRAN, Ph. D

(4) MED-EL Elektromedizinische Geraete Gesellschaft m.b.H; 400, avenue Roumanille, Bât. 6 CS 70062 - 06902 SOPHIA-ANTIPOLIS, France

Hung THAI-VAN, Professor

(6) INSERM 1028 - Lyon Neuroscience Research Center - WAKING Team (Integrative Physiology of Brain Arousal Systems); Faculté de Médecine, 8 avenue Rockefeller - 69373 LYON Cedex 08, France

(7) CNRS 5292 - Lyon Neuroscience Research Center - WAKING Team (Integrative Physiology of Brain Arousal Systems); Faculté de Médecine, 8 avenue Rockefeller - 69373 LYON Cedex 08, France

(3) Claude Bernard University of Lyon 1; 43 boulevard du 11 Novembre 1918 - 69622 VILLEURBANNE cedex, France

(8) Hospices Civils de Lyon, Audiology and Orofacial explorations - Edouard Herriot Hospital; 5 place d'Arsonval - 69437 LYON cedex 03

Eric TRUY, Professor

(1) INSERM 1028 - Lyon Neuroscience Research Center - IMPACT Team (Integrative, Multisensory, Perception, Action and Cognition); 16, avenue Doyen Lépine - 69676 BRON Cedex, France

(2) CNRS 5292 - Lyon Neuroscience Research Center - IMPACT Team (Integrative, Multisensory, Perception, Action and Cognition); 16, avenue Doyen Lépine - 69676 BRON cedex, France

(3) Claude Bernard University of Lyon 1; 43 boulevard du 11 Novembre 1918 - 69622 VILLEURBANNE cedex, France

(5) Hospices Civils de Lyon, Department of Otorhinolaryngology - Edouard Herriot Hospital; 5 place d'Arsonval - 69437 LYON cedex 03

Correspondence to:

Charles-Alexandre JOLY

INSERM 1028 / CNRS 5292 - Lyon Neuroscience Research Center - IMPACT Team (Integrative, Multisensory, Perception, Action and Cognition); 16, avenue Doyen Lépine - 69676 BRON Cedex, France

Telephone: +33 472 110 518; Fax: +33 472 110 534; Email: charles-alexandre.joly@chu-lyon.fr

Keywords

Cochlear implants - Intra-operative - ECAP - MCL prediction

Funding:

This study was funded by MED-EL Elektromedizinische Geraete Gesellschaft m.b.H (Doctoral Research Grant CIFRE 2014/0104 to C-A Joly).

Abstract

We evaluated the usefulness of intra-operative electrically-evoked compound action potentials (IO ECAP) recording as predictors of the most comfortable loudness levels (MCL) used to program Med-El cochlear implants (CI) during the 3 first months of use. ECAP were recorded using the Auditory nerve Response Telemetry (ART) during implantations of 27 adult Med-El CI users. We collected demographic data, impedances and MCL measured during the first 3 months of use. Linear mixed models taking into account inter-subject variability and cochlear sites factors were computed to define which variable contributed to explain and so could be used to predict MCL. Among ECAP characteristics, only the ECAP threshold was related to the MCL of the first fittings: mixed models revealed significant effects on the MCL set at activation (D0) ($p=0.035$) and at the 2nd fitting (D8) ($p=0.045$) but no effect to later MCL set at 1 ($p=0.252$) and 3 months ($p=0.460$) after activation. The averaged estimation error for MCL at D0 was lower than at D8 (1.21 vs 1.44). As most of the predicted MCL were higher than the programmed MCL, we should recommend not using IO ECAP thresholds only as a basis for fitting, to avoid any risk of unpleasant or painful stimulations.

Introduction

Cochlear implants (CI) are biomedical devices used to partly restore audition in patients with profound deafness. While their use has grown exponentially these last decades, broad variations are observed between outcomes and implant processor programming. These differences, partially explained by the patients' medical history and auditory pathway health, motivated researches on fitting predictions using statistical analyses of demographic data (Blamey et al. 2013) (etiology, duration of deafness and age at implantation) and objective measures (Shallop 1993; Gordon et al. 2004; Miller et al. 2008; Hughes 2012).

Among the objective measures available to assess the auditory pathway in CI users, electrically-evoked compound action potentials (ECAP) presents advantages of being both quickly and easily acquired. Literature investigated correlations between the ECAP threshold, determined from the ECAP amplitude growth function (AGF), and fitting levels: the hearing threshold (THR) and the most comfortable loudness level (MCL) used in implant programming (reviewed in (Mens 2007; Miller et al. 2008; Hughes 2010; Ji et al. 2014)). Even if results vary according to the tested population, the duration of CI use or the stimulations used in implant functioning or for ECAP recording, predictive role of ECAP thresholds is still being investigated to offer a basis for the fitting process. The fitting process is known to change with duration of CI use, mostly within the first year (Hughes et al. 2001; Lai et al. 2004) and many fittings are needed during the first months. Finding predictive factors would be useful to make easier and faster fittings but also for cases where patients cannot indicate their perceptive levels on their own: patients with significant developmental delay or physical limitation and pediatric patients, especially the pre-lingually implanted ones.

Previous studies investigated relations between intra-operative (IO) ECAP AGF with fitting levels but all these studies were done with implants from Cochlear Corporation (Cullington 2000; Hughes et al. 2001; Lai et al. 2004; Bakhshinian 2014; Wang et al. 2014) or Advanced Bionics Corporation (Akin et al. 2006, 2008) and none used Med-El GmbH implants.

In this study, we recorded ECAP AGF during adults' implantation and collected impedances and MCL used for fitting during the 4 first fittings, *i.e.* from the implant activation up to 3 months post-activation. IO AGF recording feasibility was studied. Characteristics of IO ECAP AGF (latency, amplitude, threshold, slope of AGF) were compared according to the stimulation site (apex, middle and base of the cochlea). Finally, statistical models were computed to evaluate which parameters - among IO AGF characteristics, impedances and demographic data - contributed to explain and so could be used to predict MCL during the 3 first months of CI use.

Material and methods

Subjects

Twenty seven adults (16 females), aged from 18 to 79 years at implantation (mean 52 years) were recruited at Edouard Herriot Hospital in Lyon (France). All were implanted with a Med-El Concerto between September 2014 and December 2015.

This study was approved by the institutional review board local ethical committee of the Léon Bérard Centre (CPP 15/069) and was in accordance with the ethical standards set out in the Helsinki Declaration (Anon 2000) and informed consent was obtained from all subjects included in the study.

ECAP recordings

ECAP were recorded using Maestro software. The AGF sequence was obtained using at least 12 stimulation levels ranging from 0 to a maximal charge of 36 qu. For each level, responses were recorded after monopolar biphasic stimulations. The phase duration of these stimulations was set at 30 μ s; a 125 μ s delay was set between the stimulation and the record beginning; the gap between 2 stimulations was set to broadly exceed the nerve refractory period (minimum 1 ms). The stimulation artifact was removed using the generalized alternating stimulation approach (Alvarez et al. 2007) and at least 20 anodic/cathodic and 20 cathodic/anodic were averaged per stimulation level. To reduce artifacts that do not depend on stimulation the response recorded following zero amplitude stimulation was subtracted from other records.

The position of the negative N1 and positive P2 peaks of each ECAP records were visually set. For each AGF, the ECAP amplitude (μ V) and latency (μ s) at the maximum stimulation level of 36 qu, ECAP threshold (qu) and AGF slope (μ V/qu) were determined by an expert.

Pairs of electrode 2-1, 6-5 and 10-9 were used for stimulation and recording of ECAP from the apex, the middle and the base of the cochlea respectively.

Post-operative data

Implants' activation and first fitting (D0) were done about one month after implantation. Following fittings were done 8 days (D8), one month (M1) and three months (M3) after activation.

Implant fitting was performed using Maestro software. During these fitting sessions, the audiologist began with an integrity test and impedances measure. The MCL of each electrode were set one by one. To balance the loudness between electrodes, the MCL were adjusted. Then vocal speech test and additional corrections were eventually done according to the patient to improve sound quality.

The MCL (qu) use for fitting and the impedances ($k\Omega$) of each electrodes used for ECAP stimulation were collected.

Statistical analyses

Statistical analyses were performed using R and IBM-SPSS 23. Significant level was set to 0.05.

Comparisons of ECAP characteristics according to the stimulation sites were assessed with repeated measures (RM) ANOVA and paired t-test with Bonferroni correction as post-hoc test. If hypothesis of sphericity was violated, the Greenhouse-Geisser correction was

applied. If non-parametric tests were needed, Friedman tests were used to assess the stimulation site effect and post-hoc tests were Wilcoxon tests with Bonferroni correction.

Comparisons of impedances and MCL according to the cochlear region and time of measurement were assessed with two-way RM ANOVA and post-hoc tests were paired t-test with Bonferroni correction. When interaction effects were reported, additional one-way RM ANOVA and paired t-test with Bonferroni correction, or the non-parametric Friedman test and Wilcoxon post-hoc tests, were performed to detail interactions.

Linear mixed model (LMM) were performed using R (Pinheiro and Bates 2000; Pinheiro et al. 2016) to estimate which parameters contributed to explain the observed MCL values. Parameters tested were the ECAP characteristics (threshold, latency and amplitude elicited by the stimulation of 36 qu, AGF slope), the impedances measured during surgery and at each fitting sessions and the demographic data (age and duration of deafness at implantation). LMMs are used to take into account the inter-subject variability and the correlation between measurements for a given subject. For each MCL, LMMs were first computed using each explanatory variable at once as fixed effect and the subject as random effect. When models reached the 0.05 significance level, their variables were selected and used together to develop a multi-factorial LMM with fixed effect for each variable and random effect for the subject. If not all of those variables did present significant effect on the estimated perceptible level in this multi-factorial mixed linear level, a new model was created including only variables which reached significance level (0.05). Because our model used information from the site, only subjects with 2 or 3 available AGF were considered for the model.

The hypotheses for use of LMM were verified by following Pinheiro and Bates (Pinheiro and Bates 2000).

Results

In this study, we recorded IO AGF in patients receiving Med-El implants to characterize it and evaluate their usefulness to predict the early fitting levels. The effects of stimulation site and duration of use were based on the 18 patients with 3 available IO AGF while models were based on the 22 patients with 2 or 3 available IO AGF.

ECAP Feasibility

We only analyzed AGF with clear N1 and P2 peaks and no artifacts and we obtained at least one ECAP in 24 subjects (88.9%), 2 in 22 subjects (81.5%) and 3 in 18 subjects (66.7%).

Effect of stimulation site on ECAP characteristics

ECAP characteristic means and statistical comparisons are presented in Table 1 and Figure 1.

The stimulation site had significant effect on ECAP amplitude (μV) of ECAP following the 36 qu stimulation (Friedman $p=0.015$). Post-hoc tests showed higher amplitude was at the apex (650.1; Standard Error of Mean = SEM = 82.6), than at the middle (417.3; SEM = 40.5; $p = 0.006$) and at the base (363.6; SEM = 48.2; $p = 0.008$)

Mean latencies' (μs) differences were significant (RM ANOVA: $p = 0.006$) with higher latencies at the apex (266.8; SEM = 6.6) than at the base (248.7; SEM = 7.1) or the middle (239.4; SEM = 7.1). Post-hoc tests showed that middle region had significantly lower latencies than the apex ($p = 0.003$).

Friedman test showed significant effect of the stimulation site ($p = 0.034$) on AGF slopes ($\mu\text{V}/\text{qu}$). Post-hoc tests showed that the apex had higher slope (39.9; SEM = 6.6) compared to the middle (21.0; SEM=2.5; $p = 0.004$) and to the base (20.4; SEM=2.2; $p = 0.008$).

RM ANOVA did not showed significant site effect on the ECAP threshold (qu).

Effect of stimulation site and duration of use on impedances and on the MCL used for fitting

Impedances ($k\Omega$)

Results are presented in Table 2, Figure 2A and 2B.

The 2-way RM ANOVA showed significant effects of the cochlear region and time on the impedance ($p < 0.001$ for both) but no interaction effect ($p = 0.069$).

To better fit to the statistical data properties, Friedman tests were performed and confirmed significant effect of time on impedance value ($p < 0.001$). Post-hoc tests showed that IO impedance were significantly lower than those measured within the different fitting sessions (all $p < 0.001$). Impedance at M3 was significantly lower than those measured at D0 ($p < 0.001$), D8 ($p < 0.001$) and M1 ($p = 0.001$); impedance was also higher at D0 than at M1 ($p = 0.001$). Friedman test comparing impedances according to the cochlear region was also significant ($p < 0.001$). Post-hoc tests showed that all differences between cochlear sites values were significant (all $p < 0.001$): impedances were lower at the middle and higher at the apex.

MCL used for fitting (qu)

Results are presented in Table 3, Figure 2C and 2D.

The 2-way RM ANOVA showed significant effect of time ($p < 0.001$) but no effect of stimulation site ($p = 0.055$) or interaction ($p = 0.071$) on the MCL. MCL increased with duration of use and all differences between values measured at each session were significant (all $p < 0.001$).

According to the 2-ways RM ANOVA on the relative rise of MCL: no significant effect of measurement time ($p = 0.811$) or cochlear region ($p = 0.061$) or interaction between them was found ($p = 0.986$).

Models

Results of linear mixed models (LMMs) are presented in Table 4, Figure 3. Scatter plots of IO ECAP thresholds vs. MCL set at D0 is presented in Figure 4.

LMMs results differed across time: none selected factor was shared between all estimations of the different fitting MCL values. ECAP threshold was selected as unique factor for estimation of the activation MCL (D0) ($p = 0.035$). As it almost reached the significance level for estimation of the D8 MCL in uni-factorials estimations ($p = 0.052$), it was selected for multi-factorial LMM with another significant predictor: the cochlear region. Both passed the significance limit in this model (threshold: $p = 0.045$; cochlear region: $p =$

0.017). For M1 and M3 MCL estimations, the cochlear region and the impedances measured during the fitting sessions were selected as predictors in both uni- (cochlear region: $p < 0.001$ at M1 and M3; impedances: $p = 0.027$ at M1 and $p < 0.001$ at M3) and multi-factorial models (M1: impedance $p = 0.015$, cochlear region $p = 0.011$; M3: impedance < 0.001 , cochlear region $p = 0.047$).

Mean of absolute prediction error (MAPE) for MCL at D0 was lower than at D8 (1.21 vs 1.44) but this difference was not significant (Wilcoxon: $p = 0.100$). For these 2 estimations, MAPE for the middle MCL were higher than those at the apex and the base of the cochlea (0.83, 0.84 and 1.89 qu at D0; 1.29, 1.42 and 1.61 at D8). Finally, for both of these MCL, 25% of the errors were higher than 1.77 qu.

Discussion

In this study we evaluated the feasibility of recording IO ECAP AGF with Med-El implants; we compared variations of these recordings according to the stimulation site. Then, we investigated the relations between AGF characteristics and demographic data, impedances and MCL to evaluate the relevance of IO AGF to predict the fitting MCL and within the first 3 months of CI use.

ECAP Feasibility

We obtained at least one exploitable ECAP AGF in 24 of our 27 subjects (88.9%) which is slightly higher than results reported by Filipino (Filipino et al. 2004) and with previous results of post-operative ECAP recording in Med-El implant users (Brill et al. 2009). For the 3 patients without usable ECAP, absence of responses could be attributed to poor conductivity of the stimulating, recording or reference electrode (clipping).

IO record seems to have higher successful rate than post-operative recording: while Brill (Brill et al. 2009) obtained ECAP from the 3 stimulation site in 50.7% of his patients, we get usable AGF for all three locations in 18 subjects (66.7%). Although the frequency comparison test was not significant (z -test: $p = 0.160$), higher successful rate has already been reported by Van Wermeskerken (van Wermeskerken et al. 2006) who could record IO ECAP in 97.4% of his subjects but has a post-operative successful rate of 53.4%. Higher IO successful rate of Van Wermeskerken [van Wermeskerken et al., 2006] study can be explained by differences in protocols: while 20 electrodes were tested in Van Wermeskerken study, we recorded ECAP from 3 electrodes only.

The middle and apical regions presented the highest successful recording rate with 23 usable records (85.1%) while 18 (66.7%) were usable when recorded at the base of the cochlea. Again this lowest successful rate has already been reported in the study of Brill (Brill et al. 2009) with post-operative recording who observed about 77% of record at the apex and the middle but 56.7% at the base of the cochlea.

Variations depending on cochlear regions

We found statistically significant variations depending on the site of stimulation for all IO ECAP characteristics (amplitude, latency, AGF slope) except the IO ECAP thresholds.

We found higher IO ECAP amplitude at the apex than at the base of the cochlea similarly to what was observed in post-operative recording using Med-El (Brill et al. 2009) or other manufacturers' implants (Frijns et al. 2002; Polak et al. 2004; Tian et al. 2012) and confirm observation made by Kral (Kral et al. 1998) which found higher amplitude at the apex compared to the base in animal model. These lower apical amplitude are generally attributed to higher neural survival (Nadol 1997; Glueckert et al. 2005) and also the narrower distance between the electrode array and the neural tissue.

The AGF slope was also higher at the apex compared to the middle and the base of the cochlea. Those results meet those obtained post-operatively with other implants from the same manufacturer (Brill et al. 2009) but also from other companies (Polak et al. 2004; D Cafarelli Dees 2005; Tian et al. 2012). This means that every step up of stimulation amplitude recruits more additional neurons at the apex than at the base. Similarly to amplitude, this result is explained by the highest survival rate in the apical part of the cochlea [Nadol, 1997].

Latencies at the apex were significantly higher than those measured at the middle of the cochlea. In a previous study with animal models, it has been demonstrated that the apex of the cochlea has special electrophysiological properties of type II neurons which results in longer apical latencies (Adamson et al. 2002; Reid et al. 2004).

Stimulation site also impacts the impedances with significantly lower values at the middle than at the base and the apex. Even if previous post-operative studies did not found such variations (Hughes et al. 2001; Henkin et al. 2003) in Cochlear Corporation implants, our results are consistent with those observed in children after 12 months of Med-El Combi 40+ CI use in Henkin (Henkin et al. 2005). While higher apical impedance can be explained by histo-physiological properties of the cochlea, the high values observed at the base remain hardly explained.

Consistently to results commonly observed in post-operative recording (Eisen and Franck 2004; Polak et al. 2004; D Cafarelli Dees 2005; Brill et al. 2009; Nehmé et al. 2014) the basal IO ECAP thresholds were higher than those of the middle and the apex. However, unlike to the cited studies, these differences were not significant.

Variations over time

Measurement time had significant effect on impedances and MCL.

For all cochlear regions, the impedance rose between the intra-operative and the next measurement (D0). In a previous study using Cochlear Corporation implant, Hughes (Hughes et al. 2001) observed such increase and explained it by fibrous tissue encapsulation of the electrode array and bone growth (Clark et al. 1995). Then, impedances appeared to decrease slightly with the duration of use of the CI: the mean impedance at M3 was significantly lower than those measured at D0, D8, and M1. Again, these result meet those of Hughes (Hughes et al. 2001) which attributed this decrease to formation of a hybrid layer on the surface of stimulated electrode leading to increased contact area and then lower electrode impedance (Brummer and Turner 1977). However, M1 and M3 mean impedances remained significantly higher than the intra-operative measurement.

The mean MCL increased over time as in Hughes' (Hughes et al. 2001) study and as it was observed on previous study with Med-El implants (Vargas et al. 2012). MCL increases

between each visit are likely due to habituation to increasing stimulation. Indeed, between D0 and M3 the mean MCL had risen of more than 50% (from 11 qu to 17.7 qu).

Models

LMM showed that IO ECAP thresholds were only relevant to estimate MCL set at D0 and D8. In both cases, coefficients in the equation were positive meaning that higher threshold corresponded to higher MCL at activation and after 8 days of use. IO ECAP thresholds were not predictors of MCL set at M1 or M3. None of the others IO ECAP characteristics were selected as predictor of the different MCL values. Correlations between IO ECAP threshold and MCL have been previously reported in studies with Cochlear Corporation (Lai et al. 2004; Greisiger et al. 2015) and Advanced Bionics (Akin et al. 2006) implants. Using faster stimulation rates with Cochlear Corporation implants than those used for our ECAP recordings, Mittal (Mittal and Panwar 2009) found better correlation between IO ECAP thresholds and MCL.

In our models, the MAPE were 1.210 at D0 and 1.439 at D8 indicating that MCL set at activation were better predicted than MCL set at D8. More, with apical MAPE ranging from 0.828 at D0 to 1.285 at D8 and basal MAPE from 0.841 at D0 and 1.417 at D8, prediction from ECAP thresholds appeared to be more reflective of apical and basal MCL than middle ones which MAPE were 1.894 at D0 and 1.837 at D8. However, the predicted MCL at activation were superior to the MCL set by expert audiologists in 33 of our 62 observations (53.2%) and 6 (9.7%) of these predicted values exceeded the MCL set at D8. Even if the effect of misestimations varies between subjects, we considered that errors exceeding 10% of the fitted MCL were critical: higher error percentage led to insufficient MCL when MCL were underestimated and to uncomfortable hearing when predictions resulted in overestimations. At activation, 14 of the 62 MCL were overestimated and 13 were underestimated by more than 10%; at D8, 18 of 59 MCL were overestimated and 8 underestimated by more than 10%. These results show that 43.5% of the predicted values could be maladjusted at D0 and 44.1% at D8. As 14 predicted values presented risk of overstimulation at D0 (22.6%) and 18 at D8 (30.5%), predicted values computed in this study seemed to be not accurate enough to be used safely for D0 and D8 fittings.

Cochlear region was selected as relevant predictor in all MCL estimation except D0 MCL. In the equations, cochlear effect is reflected in additional positive correction factors for the base and the middle compared to the apical equation. Corrections factors for the middle were always higher than the basal ones (1.844 vs. 0.019 at D8; 2.989 vs. 0.829 at M1 et. 3.308 vs. 0.474 at M3). This result may be explained by difference in neuron survival and variation of the sensitivity to the loudness according the frequency. It had been shown that the apex presents less neuron degeneration than more basal parts (Nadol 1997; Glueckert et al. 2005) and, in a previous study, Khan (Khan et al. 2005) found negative correlations between the number of surviving spiral ganglion cell and the MCL suggesting that neuronal degeneration may be positively correlated to MCL. The lower degeneration at the apex could lead to the lower MCL values observed. However, this hypothesis would not explain the low MCL values at the base – supposed to present more neural degeneration - compared to the middle ones. As the base of the cochlea corresponds to high pitch sounds, we assumed that lower

values at the base may be related to lower loudness tolerance to high pitch compared to middle or low pitch ones.

Impedances measured within the fitting sessions were also selected as predictors of the MCL set at M1 and M3. Their coefficients in the equations were negative showing negative effects of impedance on MCL. Such result is consistent with those of Busby (Busby et al. 2002) who had found negative correlations between impedances and MCL in adults CI users.

From these different results we concluded that IO ECAP thresholds were only related to the 2 first set MCL (at D0 and D8). No IO AGF characteristics were related to latter fitting MCL (at M1 and M3). Cochlear region was the most shared parameters to explain MCL values. Impedances helped to explain observed values of later MCL set at M1 and M3. We noted that none of the demographic data (age and duration of deafness at implantation) were relevant to explain MCL values set within the first 4 months of CI use.

Conclusion

IO ECAP AGF with Med-El cochlear implant were easily and successfully recorded.

Their characteristics were mainly similar to those recorded post-operatively with higher amplitude, latency and steeper AGF slope at the apex of the cochlea compared to more basal parts. However, IO ECAP threshold did not significantly differ along the cochlea.

The only relevant IO AGF characteristics which participate to explain MCL set at activation and after one week of use - but not those set at 1 month or later - were the IO ECAP thresholds.

However, as suggested by Akin and Greisiger (Akin et al. 2006; Greisiger et al. 2015) we conclude that IO ECAP thresholds only are not sufficient to develop accurate algorithm predicting the MCL set at activation as, in this study, more than 20% of the MCL determined from ECAP thresholds presented a risk of unpleasant or painful over-stimulation.

Acknowledgements

This study was funded by MED-EL Elektromedizinische Geraete Gesellschaft m.b.H (Doctoral Research Grant CIFRE 2014/0104 to C-A Joly).

References

Adamson, C.L., Reid, M.A., Mo, Z.-L., Bowne-English, J., and Davis, R.L. (2002). Firing features and potassium channel content of murine spiral ganglion neurons vary with cochlear location. *J. Comp. Neurol.* 447, 331–350.

Akin, I., Kuran, G., Saka, C., and Vural, M. (2006). Preliminary results on correlation between neural response imaging and “most comfortable levels” in cochlear implantation. *J. Laryngol. Otol.* 120, 261–265.

Akin, I., Mutlu, M., Kuran, G., Dincer, H., Arnold, L., and Boyle, P. (2008). One-year results of the banded neural response imaging study. *Otol. Neurotol. Off. Publ. Am. Otol. Soc. Am. Neurotol. Soc. Eur. Acad. Otol. Neurotol.* 29, 635–638.

Alvarez, I., de la Torre, A., Sainz, M., Roldan, C., Schoesser, H., and Spitzer, P. (2007). Generalized alternating stimulation: a novel method to reduce stimulus artifact in electrically evoked compound action potentials. *J. Neurosci. Methods* 165, 95–103.

Bakhshinian, V.V. (2014). [The current tendencies and prospects of the neural response telemetry in the rehabilitation of the patients after cochlear implantation.]. *Vestn. Otorinolaringol.* 21–25.

Blamey, P., Artieres, F., Bařkent, D., Bergeron, F., Beynon, A., Burke, E., Dillier, N., Dowell, R., Fraysse, B., Gallęgo, S., et al. (2013). Factors affecting auditory performance of postlinguistically deaf adults using cochlear implants: an update with 2251 patients. *Audiol. Neurootol.* 18, 36–47.

Brill, S., Müller, J., Hagen, R., Möltner, A., Brockmeier, S.-J., Stark, T., Helbig, S., Maurer, J., Zahnert, T., Zierhofer, C., et al. (2009). Site of cochlear stimulation and its effect on electrically evoked compound action potentials using the MED-EL standard electrode array. *Biomed. Eng. Online* 8, 40.

Brummer, S.B., and Turner, M.J. (1977). Electrical stimulation with Pt electrodes: I-a method for determination of “real” electrode areas. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 24, 436–439.

Busby, P.A., Plant, K.L., and Whitford, L.A. (2002). Electrode impedance in adults and children using the Nucleus 24 cochlear implant system. *Cochlear Implants Int.* 3, 87–103.

Clark, G.M., Shute, S.A., Shepherd, R.K., and Carter, T.D. (1995). Cochlear implantation: osteoneogenesis, electrode-tissue impedance, and residual hearing. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. Suppl.* 166, 40–42.

Cullington, H. (2000). Preliminary neural response telemetry results. *Br. J. Audiol.* 34, 131–140.

D Cafarelli Dees, N.D. (2005). Normative Findings of Electrically Evoked Compound Action Potential Measurements Using the Neural Response Telemetry of the Nucleus CI24M Cochlear Implant System. *Audiol. Amp Neuro-Otol.* 10, 105–116.

Eisen, M.D., and Franck, K.H. (2004). Electrically evoked compound action potential amplitude growth functions and HiResolution programming levels in pediatric CII implant subjects. *Ear Hear.* 25, 528–538.

Filipo, R., Mancini, P., D’Elia, C., and Barbara, M. (2004). Objective measurement (NRI) from intracochlear electric stimulation in Clarion CII adult implantees. *Cochlear Implants Int.* 5 Suppl 1, 25–27.

Frijns, J.H.M., Briaire, J.J., de Laat, J.A.P.M., and Grote, J.J. (2002). Initial evaluation of the Clarion CII cochlear implant: speech perception and neural response imaging. *Ear Hear.* 23, 184–197.

Glueckert, R., Pfaller, K., Kinnefors, A., Rask-Andersen, H., and Schrott-Fischer, A. (2005). The human spiral ganglion: new insights into ultrastructure, survival rate and implications for cochlear implants. *Audiol. Neurootol.* 10, 258–273.

Gordon, K.A., Papsin, B.C., and Harrison, R.V. (2004). Toward a battery of behavioral and objective measures to achieve optimal cochlear implant stimulation levels in children. *Ear Hear.* 25, 447–463.

Greisiger, R., Shallop, J.K., Hol, P.K., Elle, O.J., and Jablonski, G.E. (2015). Cochlear implantees: Analysis of behavioral and objective measures for a clinical population of various age groups. *Cochlear Implants Int.* 16 Suppl 4, 1–19.

- Hughes, M. (2012). *Objective Measures in Cochlear Implants* (Plural Publishing).
- Hughes, M.L. (2010). *Fundamentals of Clinical ECAP Measures in Cochlear Implants: Part 1: Use of the ECAP in Speech Processor Programming* (2nd Ed.) Michelle L. Hughes.
- Hughes, M.L., Vander Werff, K.R., Brown, C.J., Abbas, P.J., Kelsay, D.M., Teagle, H.F., and Lowder, M.W. (2001). A longitudinal study of electrode impedance, the electrically evoked compound action potential, and behavioral measures in nucleus 24 cochlear implant users. *Ear Hear.* 22, 471–486.
- Ji, F., Liu, K., and Yang, S. (2014). Clinical application of electrically evoked compound action potentials. *J. Otol.* 9, 117–121.
- Khan, A.M., Whiten, D.M., Nadol, J.B., and Eddington, D.K. (2005). Histopathology of human cochlear implants: correlation of psychophysical and anatomical measures. *Hear. Res.* 205, 83–93.
- Kral, A., Hartmann, R., Mortazavi, D., and Klinke, R. (1998). Spatial resolution of cochlear implants: the electrical field and excitation of auditory afferents. *Hear. Res.* 121, 11–28.
- Lai, W.K., Aksit, M., Akdas, F., and Dillier, N. (2004). Longitudinal behaviour of neural response telemetry (NRT) data and clinical implications. *Int. J. Audiol.* 43, 252–263.
- Mens, L.H.M. (2007). Advances in cochlear implant telemetry: evoked neural responses, electrical field imaging, and technical integrity. *Trends Amplif.* 11, 143–159.
- Miller, C.A., Brown, C.J., Abbas, P.J., and Chi, S.-L. (2008). The clinical application of potentials evoked from the peripheral auditory system. *Hear. Res.* 242, 184–197.
- Mittal, R., and Panwar, S.S. (2009). Correlation between intra-operative high rate neural response telemetry measurements and behaviourally obtained threshold and comfort levels in patients using Nucleus 24 cochlear implants. *Cochlear Implants Int.* 10, 103–111.
- Nadol, J.B. (1997). Patterns of neural degeneration in the human cochlea and auditory nerve: implications for cochlear implantation. *Otolaryngol.--Head Neck Surg. Off. J. Am. Acad. Otolaryngol.-Head Neck Surg.* 117, 220–228.
- Nehmé, A., El Zir, E., Moukarzel, N., Haidar, H., Vanpoucke, F., and Arnold, L. (2014). Measures of the electrically evoked compound action potential threshold and slope in HiRes 90K(TM) users. *Cochlear Implants Int.* 15, 53–60.
- Pinheiro, J., and Bates, D. (2000). *Mixed-Effects Models in S and S-PLUS* (Springer Science & Business Media).
- Pinheiro, J., Bates, D., Saikat DebRoy, Deepayan Sarkar, EISPACk authors, Siem Heisterkamp (Author fixed sigma), Bert Van Willigen (Programmer fixed sigma), and R-core (2016). *nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models*.
- Polak, M., Hodges, A.V., King, J.E., and Balkany, T.J. (2004). Further prospective findings with compound action potentials from Nucleus 24 cochlear implants. *Hear. Res.* 188, 104–116.
- Reid, M.A., Flores-Otero, J., and Davis, R.L. (2004). Firing patterns of type II spiral ganglion neurons in vitro. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 24, 733–742.
- Shalloo, J.K. (1993). Objective electrophysiological measures from cochlear implant patients. *Ear Hear.* 14, 58–63.
- Tian, Y., Li, W., Wang, Z., Yang, N., Hui, L., and Jiang, X. (2012). [Site of cochlear stimulation and its effect on electrically evoked compound action potentials using the

Nucleus24 cochlear implants]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi J. Clin. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* 26, 1014–1016, 1019.

Vargas, J.L., Sainz, M., Roldan, C., Alvarez, I., and de la Torre, A. (2012). Long-Term Evolution of the Electrical Stimulation Levels for Cochlear Implant Patients. *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.* 5, 194–200.

Wang, Z., Li, W., Tian, Y., and Jiang, X. (2014). [The clinical application of objective hearing monitoring technology in cochlear implants]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi J. Clin. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* 28, 435–439.

van Wermeskerken, G.K.A. van, Olphen, A.F. van, and Zanten, G.A. van (2006). A comparison of intra- versus post-operatively acquired electrically evoked compound action potentials. *Int. J. Audiol.* 45, 589–594.

(2000). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 284, 3043–3045.

Tables

A

	General			Base			Middle			Apex		
	Mean	SEM	N	Mean	SEM	n	Mean	SEM	n	Mean	SEM	n
Maximal Amplitude (μV)	477.0	38.0	54	363.6	48.2	18	417.3	40.5	18	650.1	82.6	18
Latency (μs)	251.6	4.2	54	248.7	7.1	18	239.4	7.1	18	266.8	6.6	18
ECAP threshold (qu)	14.9	0.5	54	15.8	1.2	18	14.1	0.7	18	14.8	0.9	18
AGF slope ($\mu\text{V}/\text{qu}$)	27.1	2.7	54	20.4	2.2	18	21.0	2.5	18	39.9	6.6	18

B

	Test	p-value	Post-Hoc tests		
			Base - middle	Base - apex	Middle - apex
Maximal Amplitude (μV)	Friedman	0.015	p = 0.327	p = 0.008	p = 0.006
Latency (μs)	Repeated Measures ANOVA	0.006	p = 0.246	p = 0.049	p = 0.003
ECAP threshold (qu)	Repeated Measures ANOVA	0.223			
AGF slope ($\mu\text{V}/\text{qu}$)	Friedman	0.034	p = 0.913	p = 0.008	p = 0.004

Table 1 (A) Intra-operative ECAP characteristic means with the standard error of the mean (SEM) and the size of each group (n)

(B) Effects of the cochlear region on the ECAP characteristics. Parametric tests consist in repeated measures ANOVA where no Greenhouse-Geisser correction when needed, and paired t-test as post-hoc test. When necessary, Friedman test and post-hoc Wilcoxon test were used as non-parametric equivalent. According to the Bonferroni procedure for multiple comparison adjustment, the significance limit of the post-hoc test was set to 0.016. Significant results are printed in boldface.

A Impedance

	General			Base			Middle			Apex		
	Mean	SEM	n	Mean	SEM	n	Mean	SEM	n	Mean	SEM	n
IO	3.6	0.2	54	3.1	0.2	18	3.3	0.2	18	4.5	0.3	18
D0	6.4	0.2	54	6.2	0.4	18	5.8	0.3	18	7.1	0.4	18
D8	6.0	0.2	51	5.9	0.3	17	5.1	0.2	17	7.1	0.4	17
M1	5.9	0.2	54	5.8	0.3	18	4.9	0.2	18	6.9	0.4	18
M3	5.5	0.2	45	5.7	0.4	15	4.5	0.2	15	6.4	0.5	15

B

Factor	p-value	Greenhouse-Geisser	Post-Hoc differences and p-values
Site	<0.001		Base-Middle: p = 0.01; Base-Apex: p = 0.015; Middle-Apex: p < 0.001
Time	<0.001	$\epsilon = 0.543$	IO-D0/D8/M1/M3: all p < 0.001; M3-D0: p = 0.004; M3-D8: p = 0.001; M3-M1: p = 0.006
Site*Time	0.069	$\epsilon = 0.401$	

Table 2: (A) Impedance means measured during the surgery (IO) and the 4 first fitting with the standard error of the mean (SEM) and the size of each group (n).

(B) Results of the 2 way repeated measure ANOVA and post-hoc test. When needed the Greenhouse-Geisser correction was applied. According to the Bonferroni procedure for multiple comparison adjustment, the significance level of the post-hoc test was set to 0.016 for stimulation site effect, and 0.005 for time effect. Significant results are printed in boldface. Please report to the text for details on interaction effect.

A MCL	General			Base			Middle			Apex		
	Mean	SEM	n	Mean	SEM	n	Mean	SEM	n	Mean	SEM	n
D0	11.0	0.6	54	10.8	0.9	18	11.6	1.2	18	10.5	0.8	18
D8	13.2	0.6	51	12.8	0.9	17	14.2	1.3	17	12.6	1.0	17
M1	15.8	0.7	54	15.4	1.1	18	17.6	1.4	18	14.5	1.0	18
M3	17.7	0.8	45	16.5	1.1	15	20.1	1.6	15	16.3	1.1	15

B	Factor	p-value	Greenhouse-Geisser	Post-Hoc differences and p-values
	Site	0.055	$\epsilon = 0.692$	
	Time	<0.001	$\epsilon = 0.500$	All differences between D0, D8, M1 and M3 are significant (p < 0.001)
	Site*Time	0.071	$\epsilon = 0.393$	

Table 3: MCL (A) means measured during the 4 first fitting with the standard error of the mean (SEM) and the size of each group (n).

(B) Results of the 2 way repeated measure ANOVA and post-hoc test. When needed the Greenhouse-Geisser correction was applied. According to the Bonferroni procedure for multiple comparison adjustment, the significance level of the post-hoc test was set to 0.016 for stimulation site effect, to 0.008 for time effect on the MCL and to 0.016 for time effect on MCL variations. Significant results are printed in boldface.

MCL set at activation (D0)						
Factor	Uni-factorial p-value			Multi-factorial p-value		n
ECAP threshold (qu)	0.035*			-		
Amplitude at 36qu (μ V)	0.348			-		
Latency at 36 qu (μ s)	0.450			-		
AGF slope (μ V/qu)	0.717			-		
Intra-operative impedance (k Ω)	0.942			-		62
Impedance at D0 (k Ω)	0.601			-		
Cochlear region	0.189			-		
Duration of deafness at implantation (years)	0.543			-		
Age at implantation (years)	0.190			-		
Multifactorial linear mixed model fit by REML with selected factors * (heteroscedastic model)						
Akaike information criterion		Bayesian information criterion		Log likelihood		
317.9		330.5		-152.9		
Random effect					Std. deviation	
Intercept (subject)					3.005	
Residual (error)					1.467	
Variance function						
Base		Middle		Apex		
1.000		2.053		1.057		
Fixed effect	Value	Std. Error	DF	t value	p-value	
ECAP threshold (qu)	0.313	0.084	39	3.706	<0.001	
Intercept	5.890	1.424	39	4.136	<0.001	

MCL set at D8						
Factor	Uni-factorial p-value			Multi-factorial p-value		n
ECAP threshold (qu)	0.052			0.045*		
Amplitude at 36qu (μ V)	0.294			-		
Latency at 36 qu (μ s)	0.634			-		62
AGF slope (μ V/qu)	0.662			-		
Intra-operative impedance (k Ω)	0.701			-		
Impedance at D8 (k Ω)	0.213			-		59
Cochlear region	0.038			0.017*		
Duration of deafness at implantation (years)	0.854			-		62
Age at implantation (years)	0.222			-		
Multifactorial linear mixed model fit by REML with selected factors *						
Akaike information criterion		Bayesian information criterion		Log likelihood		
309.0		321.0		-148.5		
Random effect					Std. deviation	
Intercept (subject)					3.296	
Residual (error)					2.193	
Fixed effect	Value	Std. Error	DF	t value	p-value	
ECAP threshold (qu)	0.274	0.112	35	2.437	0.0200	
Cochlear region: base	0.019	0.746	35	0.025	0.9799	
Cochlear region: middle	1.844	0.677	35	2.722	0.0100	
Intercept	8.241	1.862	35	4.426	<0.001	

MCL set at M1						
Factor	Uni-factorial p-value		Multi-factorial p-value		n	
ECAP threshold (qu)	0.252		-			
Amplitude at 36qu (μ V)	0.064		-			
Latency at 36 qu (μ s)	0.480		-			
AGF slope (μ V/qu)	0.062		-			
Intra-operative impedance (k Ω)	0.154		-		62	
Impedance at M1 (k Ω)	0.027		0.015*			
Cochlear region	<0.001		0.011*			
Duration of deafness at implantation (years)	0.739		-			
Age at implantation (years)	0.121		-			
Multifactorial linear mixed model fit by REML with selected factors *						
Akaike information criterion		Bayesian information criterion		Log likelihood		
343.6		356.0		-165.8		
Random effect					Std. deviation	
Intercept (subject)					3.903	
Residual (error)					2.643	
Fixed effect		Value	Std. Error	DF	t value	p-value
Impedance (k Ω)		-0.110601	0.3343696	37	-0.330774	0.7427
Cochlear region: base		0.829165	0.9056791	37	0.915518	0.3658
Cochlear region: middle		2.989034	0.9729675	37	3.072080	0.0040
Intercept		15.074007	2.4235386	37	6.219834	<0.001
MCL set at M3						
Factor	Uni-factorial p-value		Multi-factorial p-value		n	
ECAP threshold (qu)	0.460		-			
Amplitude at 36qu (μ V)	0.137		-			
Latency at 36 qu (μ s)	0.621		-		62	
AGF slope (μ V/qu)	0.112		-			
Intra-operative impedance (k Ω)	0.101		-			
Impedance at M3 (k Ω)	<0.001		<0.001*		52	
Cochlear region	<0.001		0.047*			
Duration of deafness at implantation (years)	0.716		-		62	
Age at implantation (years)	0.490		-			
Multifactorial linear mixed model fit by REML with selected factors *						
Akaike information criterion		Bayesian information criterion		Log likelihood		
312.1		323.3		-150.0		
Random effect					Std. deviation	
Intercept (subject)					5.288	
Residual (error)					3.332	
Fixed effect		Value	Std. Error	DF	t value	p-value
Impedance (k Ω)		-0.770	0.461	31	-1.672	0.1046
Cochlear region: base		0.474	1.191	31	0.398	0.6934
Cochlear region: middle		3.308	1.375	31	2.406	0.0223
Intercept		21.530	3.223	31	6.680	<0.001

Table 4 Factors selected and results of the multi-factorial linear mixed models using those selected factors for estimation of the MCL set during the 4 first implant's fitting. **The number of observations is indicated in the column n. p-value was inferior to 0.05 are written in bold with grey background.**

Figures

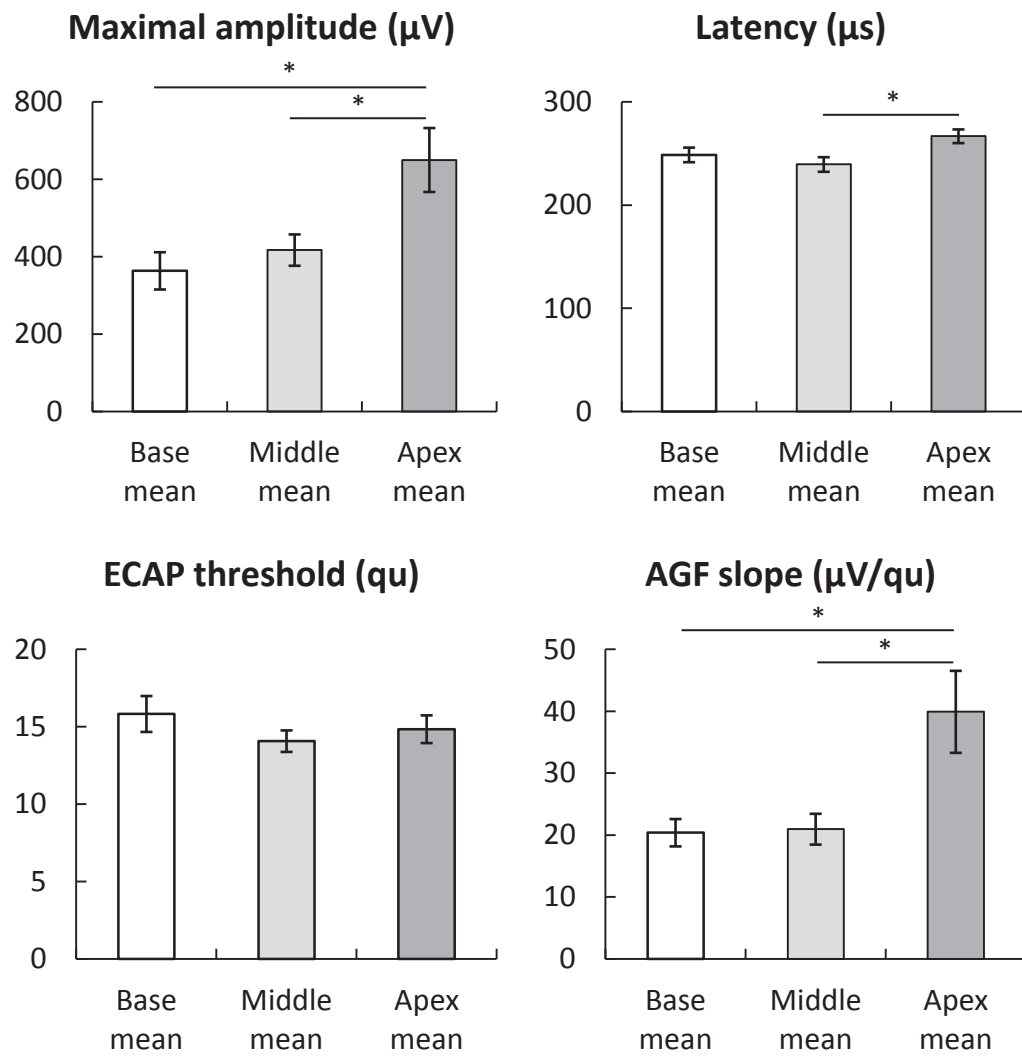


Fig.1 ECAP characteristics for the different cochlear regions: amplitudes and latencies of the ECAP elicited by the 36 (qu) stimulation, ECAP thresholds and AGF slopes. **Significant differences ($p < 0.016$) are marked by stars**

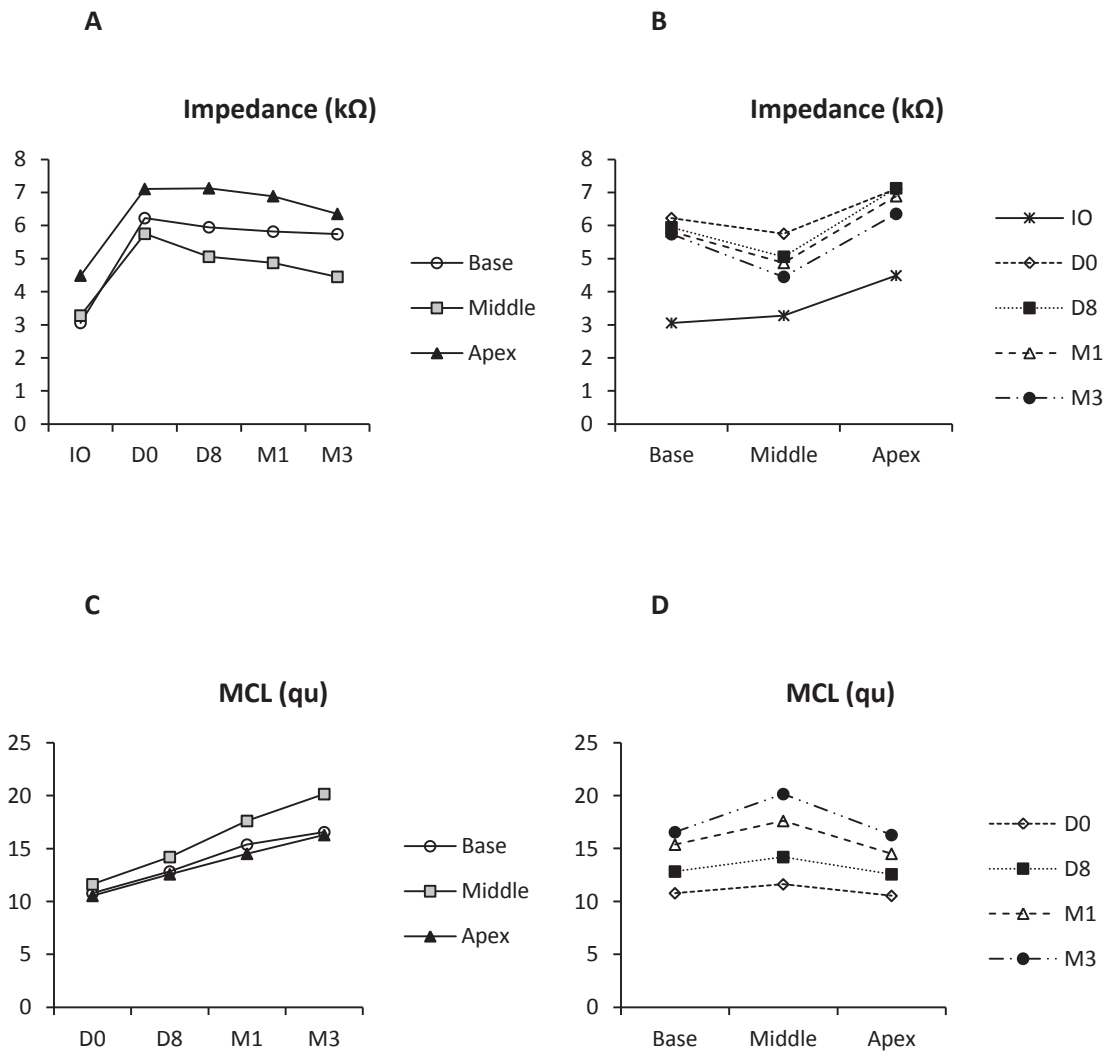
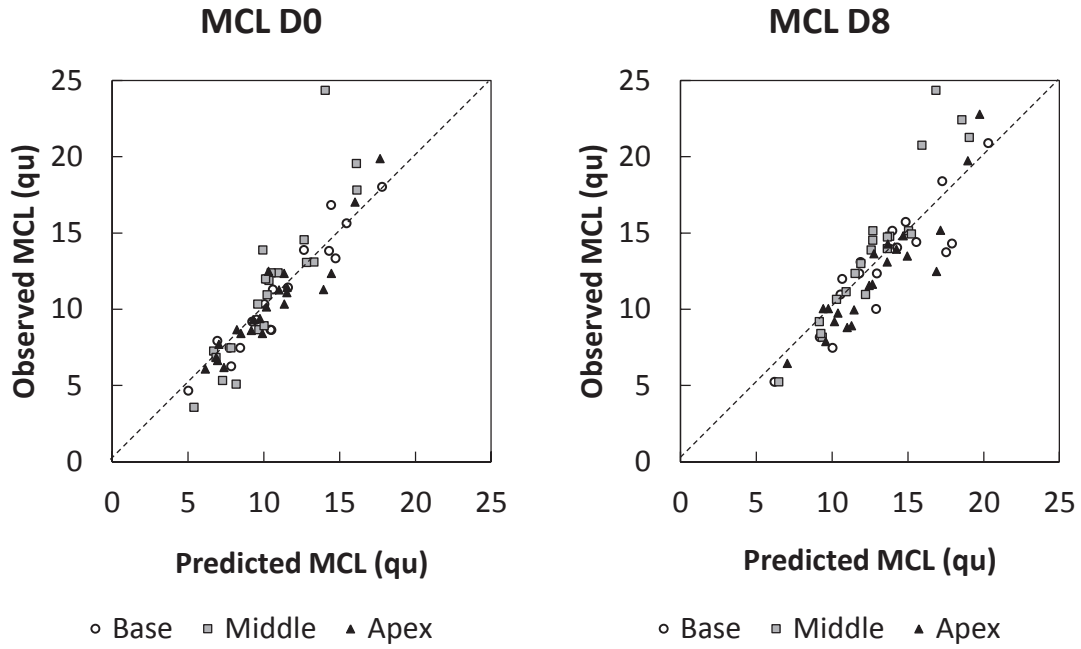
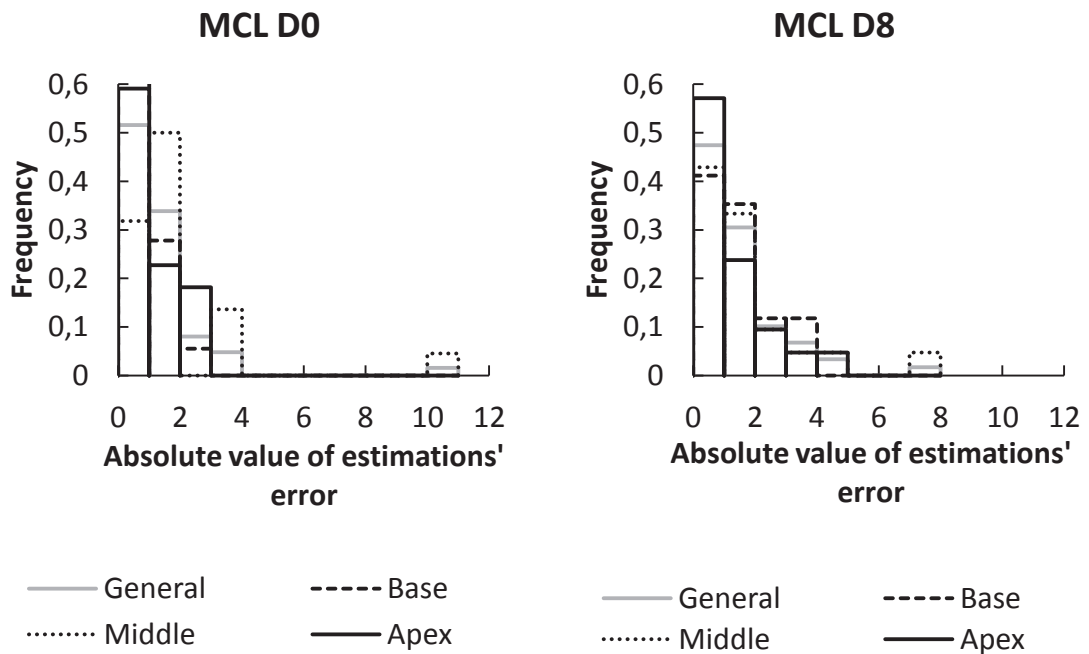


Fig 2 Variations of impedances and MCL variations over time (A and C respectively) and cochlear site (B and D respectively).

A



B



C

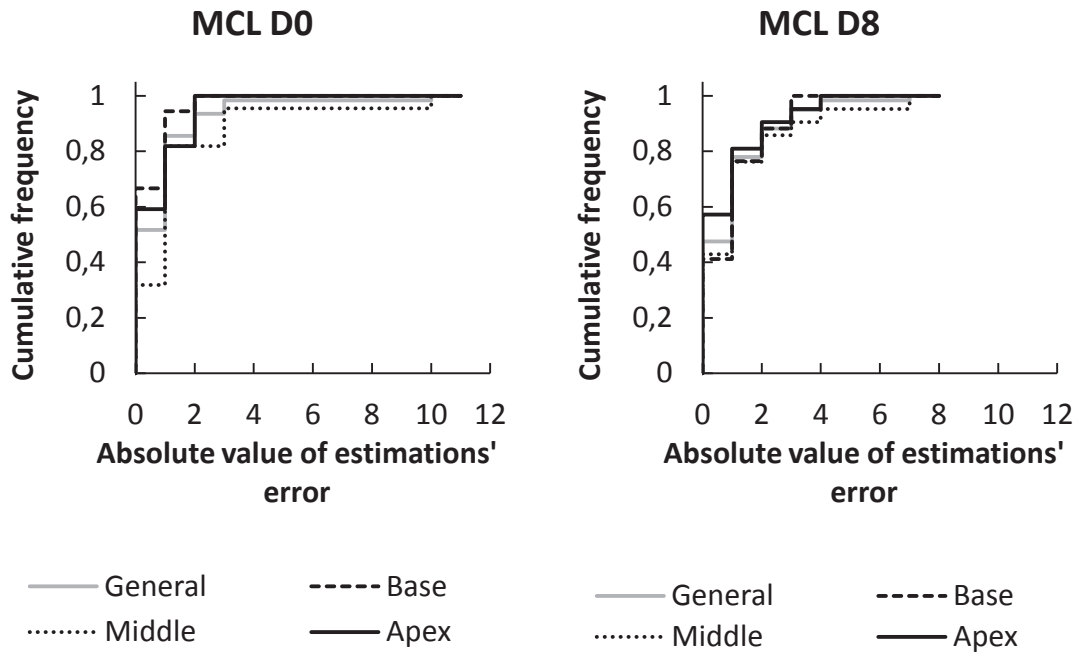


Fig.3 (A) Scatter plots of observed vs. predicted MCL used for fitting at activation (D0) and after eight days of use (D8). Predicted values were computed using the best fit models including intra-operative ECAP threshold and cochlear region as predictors. The cochlear regions are represented with symbols: base (o), middle (□), apex (Δ) (B) Histograms and (C) cumulative histograms of the absolute values of estimation error for MCL used for fitting at D0 and D8. **Estimation errors were computed with the best fit models**

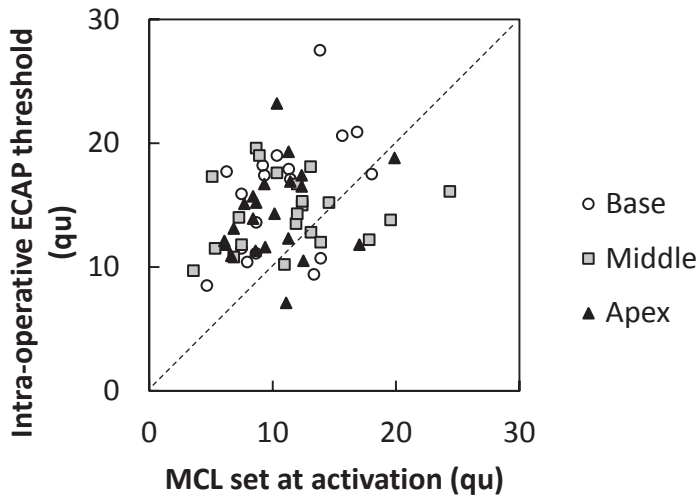
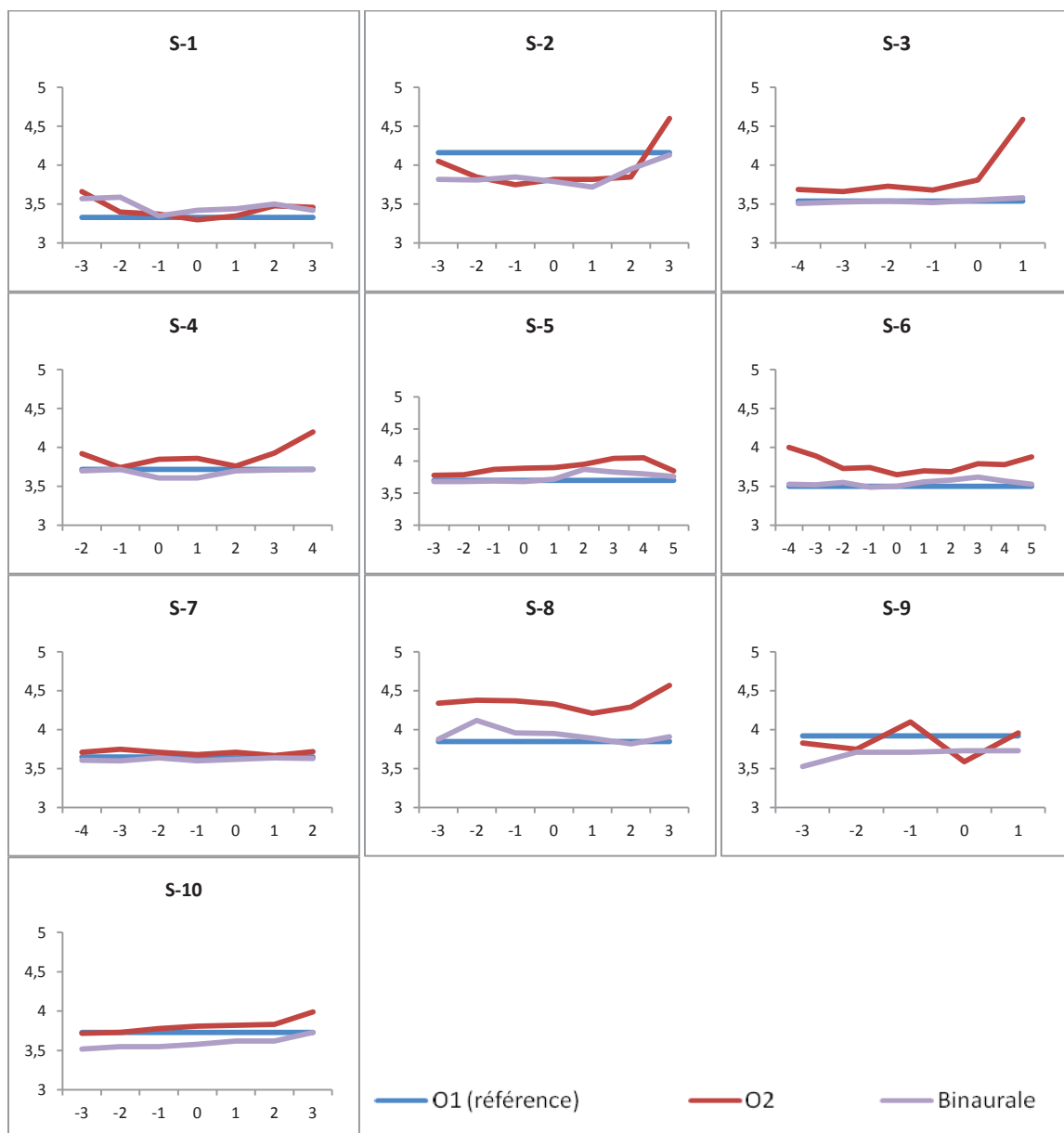


Fig.4 Scatter plot of the intra-operative ECAP threshold vs. the MCL set at activation (D0). The dashed line represents equality between intra-operative thresholds and MCL at activation: dots situated above the line correspond to case where the IO threshold was superior to the MCL set at activation

**Annexe 4: Etude BIC - Latences des EABR
obtenues en condition monaurale et
binaurale pour chaque triplet**



Latences des EABR (en ms) obtenues pour chaque oreille et en condition binaurale dans le cadre de l'étude BIC. Alors que seul le triplet de références a été testé pour l'oreille 1 (O1), différents triplets ont été testés pour l'oreille 2 (O2) seule et en condition binaural. L'écart indiqué en abscisse correspond à l'écart relatif au triplet apparié en fréquence au triplet de référence, les valeurs négatives correspondent aux triplets plus apicaux et les valeurs positives aux triplets plus basaux