



HAL
open science

Influence des stratégies de stimulation électrique des implants cochléaires sur les réponses neuronales du cortex auditif du cobaye

Victor Adenis

► **To cite this version:**

Victor Adenis. Influence des stratégies de stimulation électrique des implants cochléaires sur les réponses neuronales du cortex auditif du cobaye. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Paris Saclay (COmUE), 2018. Français. NNT : 2018SACLS478 . tel-01950316

HAL Id: tel-01950316

<https://theses.hal.science/tel-01950316>

Submitted on 10 Dec 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.

Influence des stratégies de stimulation électrique des implants cochléaires sur les réponses neuronales du cortex auditif du cobaye.

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à NeuroPSI

École doctorale n°568 Signalisation et réseaux intégratifs
Spécialité de doctorat: Sciences de la vie et de la santé

Thèse présentée et soutenue à Orsay, le 30 Novembre 2018, par

M. Victor Adenis

Composition du Jury :

M. Hervé Daniel Professeur, Université Paris-Sud, NeuroPSI (UMR CNRS 9197)	Président
M. Fabrice Giraudet Maître de Conférences, HRD, Université de Clermont-Ferrand Laboratoire de Biophysique Neurosensorielle (UMR INSERM 1107)	Rapporteur
M. Arnaud Norena Directeur de recherche, Aix-Marseille Université Laboratoire Neurosciences Intégratives et Adaptatives CNRS	Rapporteur
M. Olivier Macherey Chargé de recherche, Aix-Marseille Université Laboratoire de Mécanique et d'Acoustique (UMR CNRS 7031)	Examineur
M. Dan Gnansia PhD, DR R&D Oticon Medical	Examineur
M. Jean-Marc Edeline Directeur de recherche, Université Paris-Sud CNRS NeuroPSI (UMR CNRS 9197)	Directeur de thèse

A ma famille,

A mon frère,

Et surtout à mes parents.

Merci.

“Wisdom comes from experience. Experience is often a result of lack of wisdom. But it doesn't stop being magic just because you know how it works.”

— *Terry Pratchett*

Remerciements

Je tiens en premier lieu à remercier le Dr **Serge Laroche**, directeur en son temps du CNPS, et le Dr **Philippe Vernier**, directeur de NeuroPSI, pour m'avoir accueilli dans leurs unités respectives, et avoir mis à ma disposition tous les moyens nécessaires pour mener à bien mes travaux de thèse.

Je remercie les membres du jury, en particulier le Dr. **Fabrice Giraudet** et le Dr. **Arnaud Norena**, pour avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse, les Dr. **Olivier Macherey** et **Dan Gnansia**, pour avoir accepté de participer à l'examen de cette thèse, et le Pr. **Hervé Daniel**, pour avoir accepté de présider le jury de cette thèse et avoir toujours pris le temps de s'enquérir des avancées de mon travail.

Je tiens également remercier très chaleureusement le Dr. **Pierre Stahl** qui a dû reprendre une partie importante de ce projet du côté de Vallauris et a su faire preuve d'une patience inouïe pour gérer les différents retards, les plans lus à l'envers et mes coups de fils alarmés et perplexes concernant une certaine plateforme... C'est également grâce à l'aide de **Dan Gnansia** et **Neurelec/ Oticon Médical** que j'ai pu travailler sur ce sujet passionnant et je les remercie de leur confiance. Enfin, je tiens à rendre hommage à **Jonathan Laudanski**, l'homme à l'origine de ce projet, qui a eu la lourde tâche de m'initier à l'implant cochléaire et a su me transmettre sa curiosité sur de nombreux points.

Bien entendu, comment ne pas remercier mon Directeur de Thèse, **Jean-Marc Edeline**. Notre histoire commune remonte au stage de L2 et je pense que nous nous sommes depuis mutuellement donné des cheveux blancs et ce, à plusieurs reprises. Il reste que je n'aurais pu rêver mieux comme directeur et mentor scientifique, et même si nous avons une manière un peu particulière de discuter (à base de vocabulaire approximatif, d'anglicismes et d'idées farfelues et caféinées), j'ai toujours énormément appris à ton contact. Nous avons en commun la musique, l'amour du bon mot et de la bière ainsi qu'une certaine idée de la Bourgogne, et nous partageons maintenant cette petite lubie que représente la recherche sur l'implant cochléaire. Tu as toujours été un soutien patient, en toute circonstance, et tu n'as jamais eu de cesse que de louer ma persévérance (ou maudire mon obstination, je ne saurais jamais vraiment) face aux écueils de la thèse. J'espère ne pas avoir été trop difficile à gérer au quotidien et avoir fait honneur à l'électrophysiologie.

Pour finir et dans le désordre, je remercie **Quentin Gaucher** qui m'a montré les ficelles de la chirurgie chez l'animal, les Dr. **Yann Nguyen** et **Elisabeth Mamelle** qui m'ont initié à l'implantation cochléaire, **Florian Ocelli** (« El Professor ») pour son amitié, son soutien et nos discussions (plus ou moins alcoolisées) au labo ou via le net. J'espère que le Japon nous le rendra un jour ! **Chloé Huetz** pour sa bonne humeur et ses analyses percutantes du code Matlab. **Samira Souffi** et **Juliette Royer**, qui ont

supporté mes caprices concernant l'organisation de la mallette, qui ont toujours égayé nos discussions et qui sont en voie de devenir de bien meilleures doctorantes que moi. **Nathalie Magne** qui m'a précédé et donné de précieux conseils. **Kevin Duarte** et toute l'équipe « du RDC » qui m'ont toujours accueilli pour le déjeuner en échange de quelques ragots savoureux. **Pascale Gisquet** et **Claire LeDorze** qui m'ont aidé à lancer l'InDiQ et ma carrière de garçon de café. N'oublions pas la **TeamBBQ** ainsi que toute **l'équipe de la gestion** et **les animaliers!** Vous avez tous contribué à ce que cette thèse soit un excellent moment.

J'aimerais terminer par remercier: Gimli, Pepsi, Hank, Rumba, Moutmout, Cartman, Fanta, Belle, Bulle, Rebelle, Cashemire, Rosalie, Primerose, Dumber, Albator, Cocaine, Extasie, Marie-Jeanne, Many, CaptainFlame, Jésus (bien entendu) et pleins d'autres, ils se reconnaîtront. Mais également mes jambes, pour m'avoir toujours soutenu, mes bras, pour avoir été à mes côtés, mes doigts, sur qui j'ai toujours pu compter.

ADENIS Victor

Né le : 06/03/1990 à Orléans (45)
Nationalité : Française
Adresse : 24 rue de Lévis 75017 Paris

Téléphone : +33 6 01 15 04 42
Email : victor.skavradenis@gmail.com

Situation actuelle

Doctorant :

Sujet de thèse : « Influence des stratégies de stimulation électrique des implants cochléaires sur les réponses neuronales du cortex auditif du cobaye. »

Ecole Doctorale : ED568 BIOSIGNE, Université Paris-Saclay/Paris-Sud

Directeur de thèse : Jean-Marc Edeline

Formations et diplômes

- 2012-2014** **Magistère de Biologie et Biotechnologies**
Université Paris-Sud
- 2012-2014** **Master Biologie et Santé spécialité « Signalisation Cellulaire, Neurosciences »**
Université Paris-Sud
Mention Bien
- 2012-2013** **Master 1 Neurosciences**
University of Texas at Austin
Programme MICEFA
- 2009-2012** **Licence de Science de la Vie spécialité « Biologie »**
Université Paris-Sud
Section L2 BioPlus et L3 Magistère de Biologie et Biotechnologies
- 2008-2009** **1^{ère} Année de classe préparatoire aux grandes écoles BCPST**
Lycée Lakanal, Sceaux
- 2008** **Baccalauréat Scientifique option SVT**
Lycée Voltaire, Orléans-La-Source
Mention Bien
-

Stages

- 2014 (6 mois)** **Stage de Master 2 :** « Etude des activités évoquées dans le nerf auditif et le tronc cérébral par des stimulations électriques délivrées via un implant cochléaire chez le cobaye. »
Equipe de : Jean-Marc Edeline
Encadrement : Jean-Marc Edeline
Laboratoire : CNPS, CNRS UMR 8195, Université Paris-Sud, Orsay, France
- 2013 (3 mois)** **Stage de Master 1 :** « Etude du mouvement contraint chez l'homme. »
Equipe de : Joe McIntyre

Encadrement : Joe McIntyre

Laboratoire : CESEM, CNRS UMR 8194, Université Paris-Descartes/Paris Diderot, Paris, France

2012 (3 mois) Stage de Licence 3 : « Caractérisation des comportements locomoteurs chez les mutants Zebrafish à l'aide d'un programme de tacking innovant »

Equipe de : Claire Wyart, « Dissection optogénétique des circuits spinaux sous-tendant la locomotion »

Encadrement : Claire Wyart

Laboratoire : Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM), Paris, France

2011 (3 mois) Stage de Licence 2 : « Mise au point et application d'un protocole expérimental auditif de type Go/No-Go chez le rat. »

Equipe de : Jean-Marc Edeline

Encadrement : Jean-Marc Edeline

Laboratoire : CNPS, CNRS UMR 8195, Université Paris-Sud, Orsay, France

Publications

Revue internationale avec comité de lecture

- [1] Adenis V., Gourévitch B., Mamelle E., Recugnat M., Stahl P., Gnansia D., Nguyen Y., Edeline JM. "ECAP growth function to increasing pulse amplitude or pulse duration demonstrates large inter-animal variability that is reflected in auditory cortex of guinea pig", **PLoS ONE**, DOI: 10.1371/journal.pone.0201771. 2018
- [2] Occelli F., Lameth J., Adenis V., Huetz C., Leveque P., Jay T., Edeline JM., Mallat M. "A single exposure to GSM-1800 MHz signals in the course of an acute neuroinflammatory reaction can alter neuronal responses and microglial morphology in the rat primary auditory cortex", **Neuroscience** 385, DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.06.002. 2018
- [3] Mamelle E., El Kechai N., Adenis V., Nguyen Y., Sterkers O., Agnely F., Bochot A., Edeline JM., Ferrary E. "Assessment of the efficacy of a local steroid rescue treatment administered 2 days after a moderate noise-induced trauma in guinea pig", **Acta Otolaryngologica** 138(7):1-7, DOI: 10.1080/00016489.2018.1438659. 2018
- [4] Navntoft CA., Adenis V. "Does the auditory cortex code temporal information from acoustic and cochlear implant stimulation in a similar way?", **The Journal of Neuroscience** 38(2):260-262. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2774-17.2017. 2018

Communications affichées

- [5] Adenis V., Stahl P., Gnansia D., Edeline JM. "Does the pulse shape of cochlear implant influence the strength and spread of neuronal responses in the guinea pig primary auditory cortex?" **41st Annual Midwinter Meeting of the ARO**, San Diego USA, February 2018.
- [6] Adenis V., Edeline JM., Gnansia D., Mamelle E., Nguyen Y., Stahl P. "Cortical responses evoked by cochlear implant in the guinea pig primary auditory cortex" **Conference on Implantable Auditory Prostheses (CIAP 2017)**. Lake Tahoe USA, July 2017.

- [7] Adenis V., Nguyen Y., Mamelle E., Stahl P., Gnansia D., Edeline JM. "*Loudness coding and pulse shapes in cochlear implant: does it matter for cortical neurons?*" **40th Annual Midwinter Meeting of the ARO**, Baltimore USA, February 2017.

- [8] Adenis V., Gourévitch B., Gnansia D., Recugnat M., Mamelle E., Nguyen Y., Edeline JM. "*Comparison between two strategies for sound intensity coding in cochlear implant: results based on eCAP and eABR on chronically implanted guinea pig*" **39th Annual Midwinter Meeting of the ARO**, San Diego USA, February 2016.

- [9] Mirat O., Sternberg J., Adenis V., Gaudin M., Nair D., Wyart C., "*ZebraZoom: an automated algorithm for high throughput behavior recognition and classification*" **4^{ième} séminaire EFOR**, France, Février 2013.

Tables des matières

Introduction	4
1- Introduction générale sur l'organisation des systèmes sensoriels	4
2- Anatomie du système auditif périphérique	5
3- L'implant cochléaire	11
a. Qu'est-ce qu'une neuroprothèse ?.....	11
b. Historique de l'implant	12
i. Recherche fondamentale et preuve de concept.	12
ii. Le « quatuor industriel ».	13
iii. Evolution et généralisation.	15
c. Fonctionnement de l'implant	17
i. Partie acoustique : le processeur audio	17
ii. Partie électrique : le stimulateur	18
iii. Partie biologique : le nerf auditif	19
4- Qu'appelle-t-on stratégie de stimulation ?	23
a. Au niveau du processeur audio	23
b. Au niveau du stimulateur	27
i. Mode de stimulation	29
ii. La forme du pulse électrique.....	32
c. Interactions avec la physiologie du nerf auditif	38
5- Le système auditif central	45
a. Relais sous-thalamiques	45
b. Le cortex auditif primaire.....	47
i. Organisation générale	47
ii. Codage des fréquences tonales et de l'intensité au niveau du cortex auditif primaire	50
iii. A quoi sert un codage précis des intensités sonores ?	53
6- Le codage de l'intensité sonore par l'implant.	57
Matériels & Méthodes	63
1- Technique d'insertion de l'implant cochléaire.	63
a. Animaux aigus	63
b. Animaux Chroniques	64
2- Protocoles de stimulation.	64
a. Stratégie PA vs Stratégie PD	64

b.	Pulse asymétrique et effet de la polarité	66
i.	Variation de l'asymétrie à charge fixe	66
ii.	Impact de la polarité.....	67
iii.	Asymétrie et intensité sonore.....	67
c.	Pulse en rampe	67
i.	Variation de la rampe à charge fixe	67
ii.	Rampe et intensité sonore	68
3-	Méthodes électrophysiologiques utilisées.	69
a.	eCAP	69
b.	eABR.....	70
c.	Enregistrement des activités corticales	70
i.	Chirurgie	70
ii.	Protocole d'enregistrement	71
iii.	Détermination des champs récepteurs	71
d.	Décours temporel d'une séance d'acquisition électrophysiologique.....	73
Résultats	75
Présentation générale des résultats.	75
1- Papier eCAP Cortex (Adenis et al. 2018).	75
a.	Contexte de l'expérience.....	75
b.	Résultats	76
i.	Variabilité inter-sujet au sein des réponses eCAP	76
ii.	Corrélation entre les réponses du nerf auditif et du cortex auditif primaire (A1)..	77
c.	Discussion des principaux résultats de cette première étude	77
Article Adenis et al. 2018.....	79
2- Influence de l'implantation cochléaire sur les réponses corticales	80
3- Analyse des réponses évoquées par les stimulations électriques	83
a.	Comparaisons des gammes de taux de décharges évoquées par les stimulations acoustiques et électriques.	83
b.	Analyses du recrutement spatial des différentes stratégies de stimulation.....	88
c.	Effets de la forme des pulses sur les réponses des neurones du cortex auditif.....	96
i.	Pulses asymétriques	96
ii.	Pulse en rampe.	100
Discussion des principaux résultats	102
1.Synthèse des résultats	102
2.PA vs PD que peut-on conclure au niveau cortical ?	103
3.Pulses rectangulaires biphasiques vs nouvelles formes de pulses: que conclure ?..	105

a. Pulse asymétrique.....	105
b. Pulse en rampe	106
4.Le choix des paramètres.	107
5.Qu’aurions pu quantifier de plus ou différemment ?	110
6.Quid du sujet chronique et de la réponse comportementale?	114
Discussion générale.....	116
1.Réponses corticales évoquées par la stimulation électrique : une nouveauté ?.....	116
2.Peut-on définir une stratégie optimale/efficace universelle? Est-ce souhaitable ?..	120
3.Quelles sont les développements futurs ?	122
3.1 A court-terme	122
3.2 A moyen-terme.....	123
3.3 A long-terme	123
Conclusion générale	126
Bibliographie.....	128

Introduction

1- Introduction générale sur l'organisation des systèmes sensoriels

Si on considère que le fonctionnement d'un système sensoriel a pour objectif de fournir une représentation interne du monde extérieur, le fonctionnement du système auditif devrait avoir pour objectif de générer une représentation interne de notre environnement sonore, en d'autres termes, générer une perception à partir de sensations élémentaires.

Concrètement, percevoir et analyser son environnement sont deux tâches indispensables à la survie des organismes vivants. Ce constat est vrai des organismes les plus simples aux plus complexes. Chez les mammifères terrestres, la perception de l'environnement passe par cinq modalités sensorielles différentes (vision, audition, tact, olfaction, gustation). Ces modalités reposent toutes sur la détection d'un signal physique ou chimique par un organe récepteur spécialisé et sur la transduction de ce signal en un signal physiologique invariant : le potentiel d'action.

Les trains de potentiels d'action produits par ces organes récepteurs périphériques sont ensuite traités de manière indépendante et parallèle par le système nerveux central. Dans le système auditif et somesthésique, les organes récepteurs envoient des projections nerveuses vers des noyaux du tronc cérébral. Il s'agit des noyaux de Goll et Burdasch dans le système somesthésique et du noyau cochléaire, du complexe olivaire, du lemnisque latéral et du colliculus inférieur dans le système auditif. Ces noyaux projettent ensuite vers le thalamus, qui est la structure cérébrale centralisant les entrées vers les cortex sensoriels. Les noyaux thalamiques des différentes voies sensorielles projettent chacune vers une région dédiée du néocortex. Les régions corticales recevant une majorité d'entrées thalamiques sont appelées cortex sensoriels primaires. Il existe également des régions corticales attenantes qui reçoivent des projections en provenance du cortex sensoriel primaire et du thalamus. Ces régions sont appelées cortex sensoriels secondaires. Dans le système visuel, auditif et somesthésique, il existe une organisation similaire du système thalamo-cortical. Les neurones du noyau thalamique au sein desquels la topographie de la périphérie est préservée (le LGN, le MGv, le VB) projettent sur l'aire corticale primaire, alors que les noyaux thalamiques où cette topographie n'est pas préservée (le pulvinar, le MGd) projettent sur des aires corticales secondaires (revue dans Sherman & Guillery 1996, 2002 ; Lee & Sherman 2008, 2011). Une revue détaillée des aires auditives primaires et non-primaires sera proposée au chapitre « physiologie du système auditif central ».

Au début des années 80, les expériences d'animaux « re-câblés » ont laissé suggérer que tout système thalamo-cortical était capable de prendre en charge des informations sensorielles qu'elle que soit leurs modalités. Ainsi les expériences de Douglast Frost et de Mriganka Sur ont montré que des réorganisations de voies anatomiques pouvaient se produire lorsque des lésions étaient faites peu de temps après la naissance (voir par exemple Frost 1982) et que des réponses visuelles pouvaient être observées dans le cortex auditif (voir par exemple Sur Garraghty & Roe 1988 et pour revue voir Sur, Pallas & Roe 1990).

Ces expériences indiquaient clairement que le système thalamo-cortical peut s'adapter et traiter des informations même lorsque ce qui lui est fourni par les structures sous-thalamiques ne correspond pas aux informations qui lui parviennent en temps normal. De ce fait, on peut espérer que même si les informations fournies par une neuroprothèse artificielle diffèrent considérablement des informations atteignant le système auditif thalamo-cortical, ce système arrive à en extraire des informations pertinentes et à générer une représentation du monde sonore environnant. C'est ce domaine particulièrement fascinant que je vais aborder au cours de mon introduction de thèse.

2- Anatomie du système auditif périphérique

Le système auditif périphérique capte les signaux acoustiques du monde sonore et les transforme en signaux physiologiques sous forme de potentiel d'action véhiculés dans le nerf auditif. La transduction est le passage de l'énergie physique amené par le stimulus en une énergie bioélectrique (variations de potentiel dans la cellule ciliée puis potentiel d'action dans le nerf auditif).

L'organe responsable de cette transduction est la cochlée, un canal osseux enroulé sur lui-même au sein de l'oreille interne et qui est en contact avec l'étrier au niveau de la fenêtre ovale. (Figure 1).

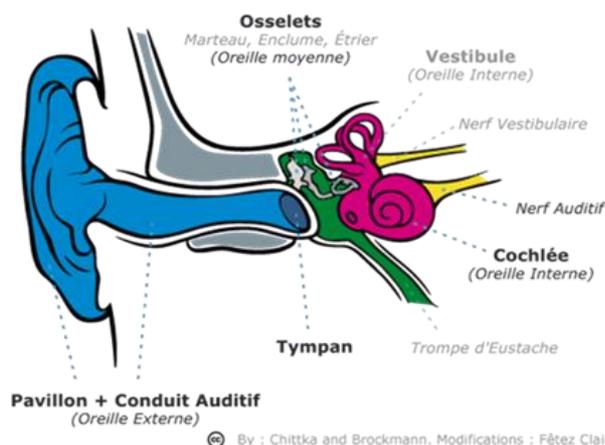


Figure 1: Schéma représentant l'oreille externe (en bleu), l'oreille moyenne (en Vert) et l'oreille interne (en rouge). L'oreille moyenne comprend les trois osselets (marteau, enclume, étrier) ainsi que les ligaments et les muscles de l'oreille moyenne. L'oreille interne comprend l'organe vestibulaire et la cochlée. Illustration en libre accès.

Ce canal peut être divisé en trois compartiments : la rampe tympanique, la rampe vestibulaire et le canal cochléaire (Figure 2A). Entre la rampe tympanique et le canal cochléaire se trouve l'organe de Corti dans lequel se situent les cellules ciliées responsables de la transduction du signal et innervées par les fibres du nerf auditif. Le canal cochléaire se referme à l'apex de la cochlée et les rampes tympaniques et vestibulaires se rejoignent à l'hélicotrème. Lorsqu'un son fait vibrer la membrane tympanique, le signal acoustique va être transmis jusqu'à la cochlée par les mouvements des osselets. L'étrier va venir appuyer mécaniquement au niveau de la fenêtre ovale de la cochlée. Ce faisant, le mouvement de la fenêtre ovale va entraîner le déplacement de la périlymphe contenue dans les rampes et provoquer un mouvement de la membrane basilaire (Figure 2C). L'organe de Corti va donc se déplacer par rapport à la membrane tectoriale et provoquer une courbure des cils des cellules ciliées. (Figure 2B) La membrane cytoplasmique des cils est riche en canaux K^+ mécano-sensibles (revue dans Bear et al. 1996). Lors de la déflexion/déformation des cils les canaux s'ouvrent et provoquent une entrée de potassium dans la cellule ciliée interne.

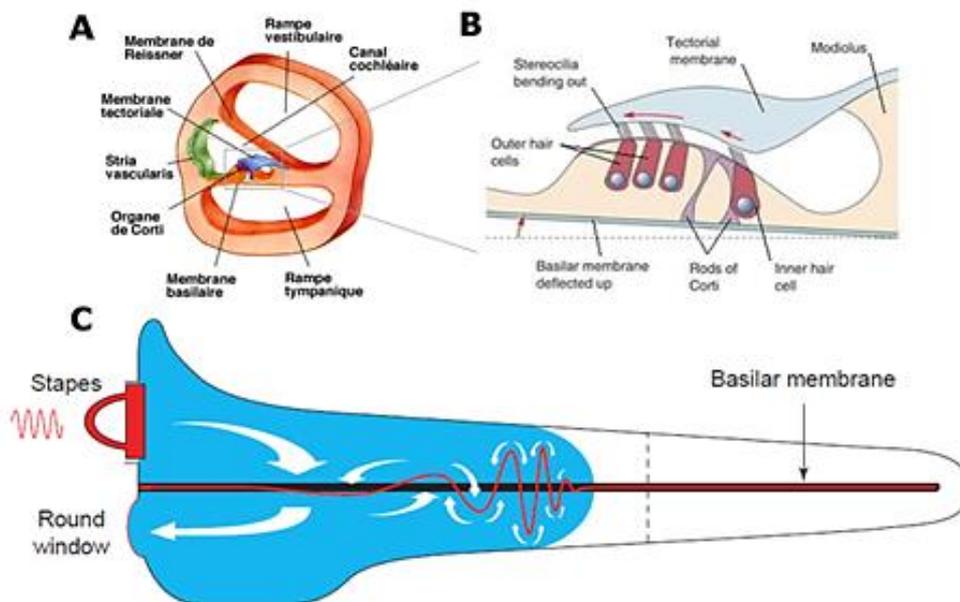


Figure 2: Organisation anatomo-fonctionnelle de la cochlée. (A) Coupe transversale de cochlée. (B) Schéma de l'organe de Corti. La déflexion de la membrane basilaire entraîne une déflexion des cils des cellules ciliées fixés à la membrane tectoriale. (C) Schéma d'une coupe latérale d'une cochlée déroulée. Flèches blanches : mouvements de la périlymphe induits par un son à 3KHz. Tracé rouge : mouvements de la membrane basilaire, agrandi 10^6 fois. La déflexion de la membrane basilaire est maximale à une distance donnée de la fenêtre ovale, qui est dépendante de la fréquence du son. A et B d'après (Bear et al., 1996), C d'après (Nobili et al., 1998).

Ces cellules ont la particularité d'avoir un gradient de potassium inversé et cette entrée a donc pour effet de dépolariser la cellule ciliée interne, ce qui entraîne une libération de glutamate au niveau de la synapse avec les fibres nerveuses de neurones du ganglion spiral. Cela conduit à l'émission de potentiels d'action par ces derniers. La caractéristique principale de la cochlée est que la propagation d'une onde sonore dans les rampes tympaniques et vestibulaires est fonction de sa fréquence. Du fait des propriétés biomécaniques de la membrane basilaire (rigide au début, souple à la fin), il se produira une déflexion maximale à la base de la cochlée pour des ondes à hautes fréquences tandis que les ondes à basses fréquences provoqueront une déflexion maximale à l'apex de la cochlée. De plus, la quantité de neurotransmetteurs libérée à la synapse est proportionnelle à l'amplitude de la déflexion de la membrane basilaire (Nobili et al. 1998). Tout ceci fait que la cochlée est considérée comme un « banc de filtre » découpant les sons en bandes de fréquence. L'organisation spatiale des réponses aux fréquences selon un gradient continu constitue la tonotopie. Cette propriété est très conservée à chaque étage du système auditif, de la cochlée jusqu'au cortex auditif primaire.

En plus de ce filtre, on notera l'existence de deux types/populations de cellules ciliées : les cellules ciliées internes jouent le rôle principal dans la transduction du signal et sont spécialisées dans la détection des mouvements des stéréocils. Les cellules ciliées externes contribuent quant à elle à l'amplification du signal sonore en amplifiant le mouvement de la membrane basilaire, ce qui permet d'augmenter le contraste entre les différentes fréquences (Ashmore & Kolston 1994, revue par Ashmore et al, 2010, Ashmore 2008). Les cellules ciliées sont innervées par les dendrites des neurones du ganglion spiral qui projettent leurs axones vers le noyau cochléaire, le tout formant le nerf auditif (le nerf VIII).

Deux types de fibres/dendrites existent, sobrement appelées Type 1 et Type 2 en fonction de leur morphologie (Spoendlin 1972). Les fibres de type 1 sont myélinisées et innervent les cellules ciliées internes tandis que les fibres de type 2 innervent les cellules ciliées externes et sont non myélinisées (Kiang et al, 1982). Du fait de leur interaction avec les cellules ciliées internes, nous nous intéresserons principalement aux fibres de type 1 qui sont les plus nombreuses (environ 95% au lieu de 5% pour les types 2, Spoendlin 1972).

Il a été démontré qu'une fibre de type 1 ne va interagir qu'avec une seule cellule ciliée mais une cellule ciliée peut être innervée par une vingtaine de fibre de type 1 (Kiang et al, 1982). Les fibres de type 1 ont un champ récepteur en V centré sur fréquence caractéristique et une intensité seuil. Cela signifie que lorsque l'on présente un son pur de fréquence et d'intensité adéquat, un potentiel d'action sera émis par le neurone en direction du noyau cochléaire. Si

l'on reste centré sur la fréquence caractéristique et que l'on fait varier l'intensité sonore, le taux de décharge de la fibre nerveuse va augmenter et atteindre un plateau de saturation ce qui donne à la courbe « d'intensité-fonction » une forme sigmoïde (Figure 3). Cette gamme dynamique entre l'intensité seuil et l'intensité de saturation est généralement de l'ordre de 20 à 50 dB SPL. De ce fait, il est possible d'observer des fibres ayant la même fréquence caractéristique mais ayant des seuils différents (Liberman 1978). Il est possible de classer ces fibres en trois catégories selon leur taux de décharge spontanée. Les fibres possédant une activité spontanée élevée (> 20 PA /sec) ont également une intensité seuil basse. Elles sont donc qualifiées de fibre à bas seuil et il est estimé qu'elles représentent 60% de la population de fibres innervant les cellules ciliées internes. Viennent ensuite, les fibres à moyen seuil dont l'activité spontanée est comprise en 0,5 et 20 PA/sec et comptent pour 25% des fibres. Enfin, les fibres à haut seuil forment les 15% restant et présente une activité spontanée basse, en dessous de 0,5PA/sec.

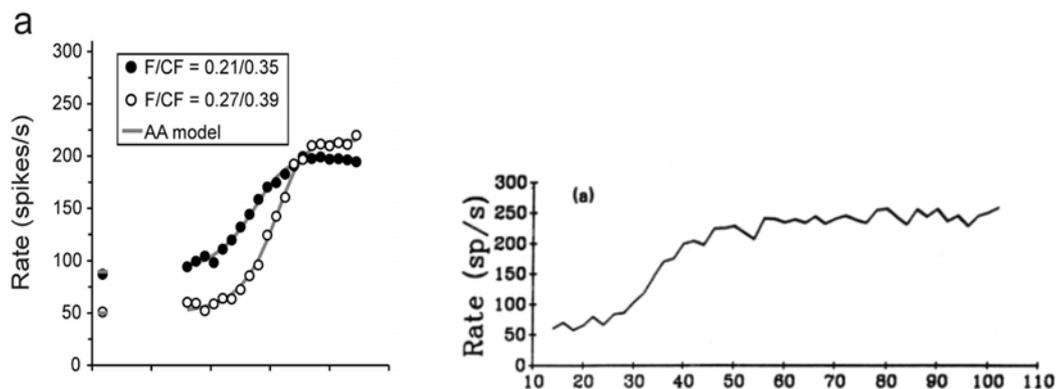


Figure 3 : Exemples de deux courbes intensité-taux de décharge pour des fibres du nerf auditif. Dans les 2 cas le taux de décharge de la fibre est porté en fonction de l'intensité sonore des sons purs présentés dans l'oreille ipsilatérale. Dans les 2 cas, on atteint un plateau de saturation de la réponse évoquée (autour de 200 PA/sec) pour les intensités sonores les plus élevées. A gauche figure extraite de Heil et al 2011, à droite figure extraite de Winter et Palmer 1991.

Initialement, il a été suspecté que la différence entre les fibres à fort taux de décharge et les fibres à bas taux de décharge soit corrélée avec une différence dans le diamètre des fibres : les fibres à bas taux de décharge soit corrélée avec une différence dans le diamètre des fibres : les fibres à taux de décharge bas ou moyen sont de petit diamètre, les fibres à fort taux de décharge sont de gros diamètre (Liberman 1982). Plus important, les fibres à taux de décharge bas ou moyen contactent les cellules ciliées interne (CCI) sur le côté de la CCI le plus proche du modiolus alors que les fibres à fort taux de décharge ont tendance à contacter la CCI sur son coté pileaire (proche des cellules pileaires internes). Pourtant, des fibres de petit diamètre peuvent correspondre à de fort taux de décharge (voir Figure 2-A de Merchan-Perez- & Liberman 1996). Etant donné que chaque ICC est contacté par 10-30 fibres, il a ensuite été

suspecté que les différences entre les 3 types de fibres venaient du type de synapses entre CCI et fibres du nerf auditif. Des analyses en microscopie électronique ont révélé que la morphologie des synapses entre CCI et fibres auditives pouvait être classée en 2 grands types : les plaques synaptiques simples et les plaques synaptiques complexes. Ces dernières ne sont trouvées que pour les fibres à faible et moyen taux de décharge. De plus la longueur de la fente synaptique est plus grande et montre plus de vésicules attachées pour les fibres à faible et moyen taux de décharge (Merchan-Perez- & Liberman 1996). Bien entendu, la différence d'activité spontanée des fibres peut potentiellement s'expliquer par des facteurs affectant soit la composante pré- soit la composante post-synaptique des synapses. Parmi ces facteurs, on peut citer par exemple, des différences dans le nombre et l'arrangement spatial des canaux $Ca_v1.3$ qui sous-tendent le signal calcique requis pour l'exocytose des neurotransmetteurs, ou bien des différences dans la taille des amas de récepteurs AMPA au niveau post-synaptique (voir pour revue Heil & Peterson 2015). Dernière particularité, les fibres de type 1 sont capables de présenter des réponses synchronisées sur la fréquence d'un son pur, on parle également de « phase-locking » sur fréquence porteuse du son. Une telle réponse des fibres du nerf auditif peut s'observer chez l'humain jusqu'à des cadences aux alentours de 1kHz et monte jusqu'à 4-5kHz chez le chat. Cette synchronisation est généralement quantifiée par le vector strength (VS), un indice qui varie de 1 en cas de synchronisation parfaite avec la sinusoïde du son pur et prend une valeur proche de zéro pour une absence de synchronisation (Voir Figure 4).

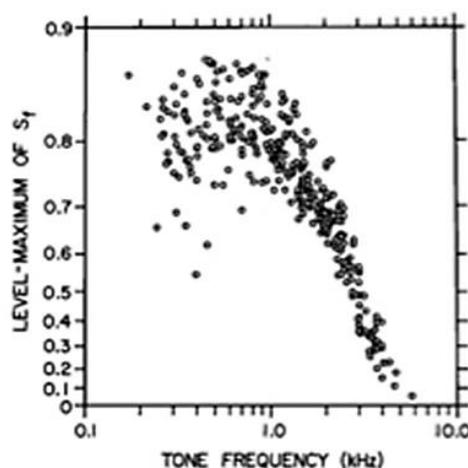


Figure 4 : Synchronisation des fibres du nerf auditif avec un son de fréquence pure: Le vector strength est porté en fonction de la CF des neurones. Lorsqu'il est proche d'une valeur de 1, cet indice indique une bonne synchronisation avec la fréquence du stimulus. Extrait de Johnson DH. JASA 1980.

En conclusion, la cochlée décompose les signaux acoustiques en fonction de leur fréquence, de leur intensité grâce, respectivement, à la localisation des cellules ciliées dépolarisées (et *in extenso* les fibres activées), l'amplitude et la synchronisation de la dépolarisation (Heil et al. 2011). L'information fréquence des signaux acoustiques, c'est à dire la tonotopie est très préservée dans les différents étages du système auditif jusqu'au cortex auditif primaire. La synchronisation avec la fréquence porteuse reste préservée dans le noyau cochléaire mais tend ensuite à disparaître et n'existe plus dans le système thalamo-cortical.

Les surdités sévère ou profonde peuvent avoir des origines multiples mais on distingue trois catégories pour lesquelles un traitement peut être proposé pour restaurer l'audition. Il peut s'agir en premier lieu d'un vieillissement précoce du système auditif périphérique à la suite d'expositions répétées à des intensités sonores dites traumatisantes. Succinctement, il a été observé que de telles intensités pouvaient provoquer des désorganisations (voire la destruction) des stéréocils (Cody & Robertson 1983, Liberman & Kiang 1978, Wang et al. 2002) et que la sévérité des dégâts était fonction de la durée de ces expositions (Gourévitch et al, 2009). Deuxièmement, il existe une population non négligeable de surdités dues à des infections bactériennes ou virales. Les cellules ciliées se retrouvent alors détruites par l'action de l'agent infectieux en lui-même ou bien par l'antibiotique utilisé. Les cas les plus répandus sont ceux en lien avec la méningite bactérienne qui provoque une surdité acquise si elle n'est pas traitée à temps. Enfin, il y a les surdités congénitales, où l'enfant est sourd dès la naissance et donc avant acquisition du langage. L'enfant peut présenter une surdité syndromique (en lien avec une déformation de l'oreille moyenne ou interne ainsi que d'autres symptômes physiques) ou bien une surdité non-syndromique (sans symptôme physique mais des mutations au niveau cellulaire ou protéique rendant les cellules ciliées inopérantes). La destruction, ou l'absence, des cellules ciliées donc est la cause principale de surdité sévère ou profonde. Leur perte est considérée comme irréversible car il n'est pour l'instant pas possible de les régénérer. Le seul traitement qui soit efficace pour pallier ces surdités reste aujourd'hui l'implant cochléaire.

3- L'implant cochléaire

a. Qu'est-ce qu'une neuroprothèse ?

L'utilisation de prothèses pour remplacer un membre manquant, peut être tracée jusqu'en Egypte ancienne. Il s'agissait bien souvent de remplacer une jambe ou un bras dans le but de redonner une certaine mobilité ou dextérité à l'utilisateur. De nombreux exemples de prothèse de bras en fer (basée sur des pièces d'armures) datant du XIVème et du XVème siècle sont d'ailleurs visibles dans les musées consacrés à l'époque médiévale.

Depuis le début de XXème siècle, les prothèses ont évolué pour gagner en légèreté et en confort. Elles ne sont plus de simples postiches mais fournissent un support pour restaurer une fonction motrice, comme par exemple la possibilité de saisir des objets via un crochet ou encore de récupérer une démarche naturelle par l'ajout d'articulations au sein d'une prothèse du membre inférieure. Il est aujourd'hui possible avec les matériaux « Biocompatibles » tels que le Titane, d'implanter certaines de ces prothèses dans le corps d'un patient et de l'adapter à chacun d'entre eux. Une nouvelle catégorie de prothèse a vu le jour dans les années 1950 : les neuroprothèses. Ces nouvelles prothèses ont pour but de palier un déficit sensitif en fournissant les informations nécessaires à la perception de l'environnement directement au niveau du système nerveux. De manière générale, les neuroprothèses permettent de court-circuiter l'organe sensoriel défaillant en stimulant directement le nerf associé. Les deux grands succès dans cette catégorie sont les implants rétiniens, qui rendent possible une restauration partielle de la vision (revue dans Chader et al. 2009, Klauke et al, 2011) et l'implant cochléaire qui permet de restaurer l'audition. Les implants rétiniens sont encore loin de fournir une vision claire, mais sont déjà capables de retransmettre des schémas lumineux de basse résolution, que le patient est capable de percevoir et classer après un entraînement suffisant (Chader et al. 2009), de lire certains mots si la police est assez grande (Fornos, Sommerhalder, Pelizzone, 2011), ou encore de se déplacer dans une pièce (Dagnelie et al. 2011). Les risques liés à l'implantation, les effets de la stimulation du nerf visuel à long terme ainsi que la gestion de la vision résiduelle font que l'implant rétinien n'en est toujours qu'au stade de la recherche.

A l'inverse, l'implant cochléaire est une neuroprothèse développée depuis 1977 et commercialisée depuis 1980 dont le succès est indéniable. Sommairement, l'implant cochléaire capte les sons de l'environnement grâce à des micros externes et stimule le nerf auditif via un faisceau d'électrode implanté dans la cochlée, ce qui permet au patient implanté de percevoir les sons qui l'entourent. Il s'agit de la neuroprothèse la plus distribuée dans le

monde avec plus de 200 000 implantés en 2010 dont 10 000 en France (CISIC). Ces chiffres ne cessent d'augmenter à mesure que l'implant se démocratise et devient accessible à un large public, notamment par l'augmentation du nombre d'hôpitaux et de centres proposant cette procédure médicale.

b. Historique de l'implant

i. Recherche fondamentale et preuve de concept.

Les premières études sur la stimulation électrique du nerf auditif remontent aux travaux de Benjamin Wilson en 1748 et d'Alessandro Volta en 1800. Ces deux chercheurs ont remarqué que l'application d'un courant électrique au niveau de l'oreille (voire même dans le conduit auditif dans le cas de Volta) conduisait à une désagréable sensation similaire à un « bang ». Plus tard, en 1855, Duchenne mettra en évidence le lien entre stimulation électrique et contraction musculaire et notera également qu'une stimulation au niveau du conduit auditif pouvait amener une sensation auditive équivalente à celle d'un bruit blanc. En 1930, Wever et Bray démontrent que la réponse du nerf auditif du chat est similaire à la fréquence et l'amplitude du stimulus présenté. Jones et Lurie mettent en avant en 1940 que la stimulation de l'oreille moyenne chez des patients sans tympan ni osselets provoquait une perception acoustique. Ces deux résultats donnèrent l'idée à Charles Eyriès et André Djourno en 1957 d'implanter une électrode directement dans le nerf auditif. Ils purent ainsi stimuler pendant plusieurs jours le nerf et recueillir les réponses du patient quant à la perception obtenue. C'est cette expérience qui va permettre ensuite à William House de proposer le tout premier implant cochléaire en 1961 (la société de William House, connue sous le nom de Advance Bionics, poursuit ses recherches de nos jours au House Ear Institute). Ce dernier consistait en une seule électrode implantée à demeure par la fenêtre ronde dans la cochlée elle-même et stimulait l'ensemble du nerf auditif au rythme de la parole, ce qui permettait une meilleure lecture labiale et sortait les patients de leur isolement. Cependant, sans cette lecture labiale, il était impossible aux patients de William House de reconnaître la parole et l'appareillage restait sommaire et encombrant.

En parallèle, Blair Simmons met en place chez le chat en 1964, un implant multi-électrodes qui permet de stimuler différentes parties de la cochlée. Il met en avant le fait que chaque électrode provoque une réponse différente dans le Colliculus Inférieur selon la tonotopie de cette structure (Simmons et al. 1964). Ces résultats seront répliqués par Merzenich et collègues en 1973 chez le macaque (Merzenich et al 1973). Son collègue R. Michelson implantera le premier implant multi-électrode avec 4 électrodes chez l'humain la même année

(Michelson et al. 1973), mais ce système demande l'utilisation d'un équipement très encombrant que le patient ne peut pas porter. À la suite de ce premier succès les chercheurs français Patrick MacLeod et Claude-Henri Chouard implantèrent une dizaine de patients entre 1973 et 1975 avec un implant comportant 8 à 12 électrodes relié à un processeur audio fixe. Chaque électrode était implantée dans une région différente de la cochlée, ce qui rendait la procédure extrêmement longue, mais qui permettait aux sujets de discriminer une assez grande gamme de fréquences. Restait le problème du processeur audio qui était trop gros et devait être relié aux électrodes par des prises transcutanées, ce qui pouvait occasionner des problèmes infectieux sur le long terme. Avec l'aide d'un partenaire industriel (la société Bertin), MacLeod mit au point une antenne émission/réception permettant une transmission électromagnétique entre le processeur audio et les électrodes (donc sans risque d'infection) ainsi qu'un algorithme de traitement du signal novateur. De plus, l'arrivée des micro-processeurs permit à MacLeod de réduire considérablement la taille du processeur audio qui se portait en bandoulière. L'association de ces deux inventions donna naissance au brevet « Bertin » de 1977 qui pose les bases de ce qui va être l'implant cochléaire actuel.

ii. Le « quatuor industriel ».

Après le dépôt du brevet « Bertin », Claude-Henri Chouard et Patrick MacLeod organisèrent le « Premier Cours International sur l'Implant Cochléaire à multi-électrodes » en 1978. Ils y exposèrent les grandes lignes à suivre pour poursuivre l'amélioration du système et le commercialiser ; cette réunion lancera la transition du développement de l'implant cochléaire de la recherche vers l'ingénierie. La même année, Graeme Clarke, chercheur à Melbourne, implante le premier patient avec non pas des électrodes insérées une à une dans la cochlée, mais avec un faisceau de 3 électrodes inséré par la fenêtre ronde (en reprenant les travaux de W. House). Ce système, bien que moins précis, permet une relativement bonne transmission des signaux acoustiques et permettait surtout l'usage d'un processeur bien plus petit et plus commode à transporter. En se basant sur ses travaux précédents (l'étude des matériaux biocompatibles chez l'homme), G. Clarke commercialise en 1979 le premier implant multi-électrodes en faisceau « Nucleus » et crée la société Cochlear. Le système « Nucleus » regroupait les avantages des modèles précédents de House et Chouard : le faisceau de 3 électrodes permettait une insertion plus rapide que la procédure de Chouard, tandis qu'il fournissait plus d'informations sonores que l'implant mono-électrode de House. De plus, les avancées de Clarke en termes de miniaturisation ont permis à la société Cochlear de gagner en popularité au début des années 80. En 1982, les époux Hochmaier fondent la société MED-EL

et lancent un nouvel implant en Autriche qui reprend les mêmes principes que ceux utilisés par Cochlear.

Il faudra attendre 1988 que la société Bertin cède son brevet à Neurelec (aujourd'hui Oticon Medical) pour que Chouard arrive finalement à une miniaturisation totale de son système. Ils réduisirent la taille du processeur (pour ce qui allait devenir un contour d'oreille) et arrivèrent à remanier la création du faisceau d'électrode en façonnant un porte-électrode souple en silicone. En 1992, Neurelec et Chouard commercialisèrent l'implant Digisonic qui permit enfin l'utilisation complète du concept du brevet Bertin (et par là même, l'invention de MacLeod). L'implant cochléaire était maintenant constitué de deux parties, chacune contenant un microprocesseur avec un rôle bien défini. Le processeur externe qui capte et découpe les sons en bandes de fréquences ; le processeur interne qui permet de réaliser la stimulation électrique du nerf via les 15 électrodes insérées dans la cochlée par la fenêtre ronde. Les deux processeurs communiquent par le biais de l'antenne électromagnétique (voir Figure 5). Le nombre d'électrode et la puissance de calcul des deux microprocesseurs donnaient maintenant accès à des traitements du signal bien plus fins, ce qui entraîna une augmentation des performances des sujets implantés. De 1992 à 1997, les quatre sociétés concurrentes essaient de se rapprocher du concept Digisonic jusqu'à le copier totalement en 1997, juste avant que le brevet « Bertin » ne tombe dans le domaine public. Depuis 1997, les quatre constructeurs historiques utilisent tous les principes de ce brevet, ce qui donne lieu à un consensus quant à la définition d'un implant cochléaire. (c.f.: Mudry & Mills, 2013, Chouard 2010; 2015.)

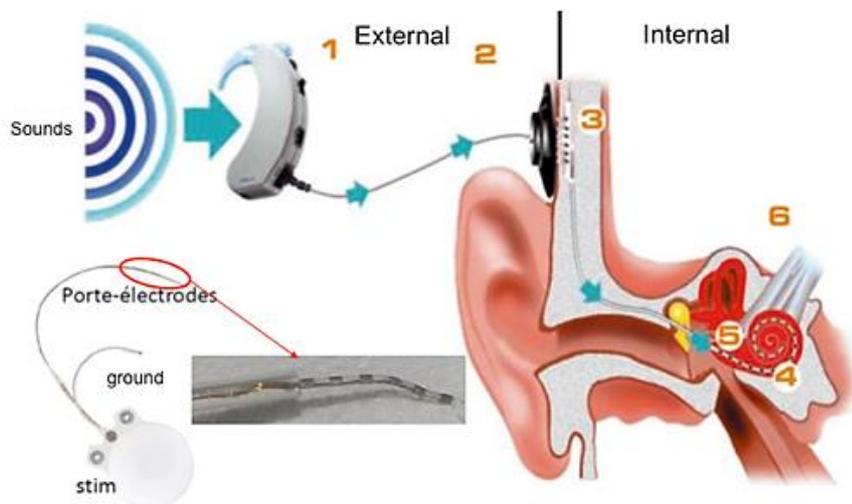


Figure 5 : Représentation schématique des différentes composantes d'un implant cochléaire. La partie externe est composée d'un processeur audio, qui enregistre les sons de l'environnement et d'une antenne. La partie interne est constituée d'un stimulateur et d'un porte-électrode de 8 à 22 contacts insérés dans la cochlée.

iii. Evolution et généralisation.

Grâce à cette alliance entre le monde de la recherche et de l'industrie, l'implant cochléaire est devenu le traitement principal des surdités sévère et profonde à travers le monde. Grâce au consensus sur les principes généraux de l'implant cochléaire, d'autres axes de recherche se sont développés autour de cette prothèse. Très tôt après la fin du brevet « Bertin », Claude-Henri Chouard commença à prôner l'implantation bilatérale, c'est-à-dire l'implantation des deux oreilles, chez l'adulte et surtout chez le très jeune enfant. En effet, une implantation précoce chez l'enfant congénitalement sourd évite les syndromes de surdité-mutité (sourde-muet) en permettant une acquisition du langage (Rizer & Burkey 1999 ; Dettman et al. 2007, Birman et al 2012 ; Bruijnzeel et al 2016) et en réduisant considérablement l'isolement social de l'enfant. Il sera également mis en avant les avantages d'une opération bilatérale chez l'adulte afin d'améliorer la perception et la localisation des sources sonores, toujours dans l'optique de rendre le plus d'autonomie possible au patient.

Enfin, le professeur Chouard est également un de ceux qui a fait le lien entre les implants cochléaires et les prothèses auditives. Celles-ci sont utilisées pour amplifier les sons et permettre aux patients atteints de surdité moyenne à profonde de continuer à percevoir leur environnement. En reprenant certains traitements utilisés pour l'implant cochléaire, Chouard est parvenu à améliorer les prothèses auditives pour une transmission des sons bien plus fidèle (en augmentant la qualité des bancs de filtres) qui de plus pouvaient alors être utilisées en même temps qu'un implant cochléaire dans les cas de surdité sévère incomplète (par exemple, une surdité totale unilatérale doublée d'une surdité moyenne à sévère). Le constructeur autrichien MED-EL a quant à lui proposé un implant cochléaire dit « mixte ». Il s'agit d'un système utilisable lors de surdités précoces où on constate une conservation relative des basses fréquences, associée à une altération sévère des aiguës. Il se compose donc d'une prothèse mécanique amplificatrice pour les basses fréquences, et d'un porte-électrodes court (un implant électrique) dont les stimulations électriques sont théoriquement réservées aux fréquences aiguës représentées à la base de la cochlée.

La chirurgie implantatoire n'a que peu évolué depuis les travaux de Clark mais quelques études se sont penchées sur de nouvelles approches chirurgicales, notamment pour aller stimuler directement le nerf auditif au lieu de le stimuler indirectement à partir de la scala tympani. En effet, en insérant l'implant dans la scala tympani, les courants doivent traverser une épaisseur considérable de tissus avant d'atteindre les fibres du nerf, ce qui conduit à augmenter les courants injectés. L'insertion directe dans le nerf permettrait de beaucoup diminuer les courants et de profiter de son organisation tonotopique tout en réduisant la perte

en fibre nerveuse (et *in fine* préservant l'audition résiduelle). Cette idée a été proposée dès 1990 par l'équipe de Zappia (Zappia et al. 1990) et a été reprise plus récemment par Middlebrooks et Snyder (Middlebrooks & Snyder, 2007, 2008). La technique consiste en l'insertion d'un porte-électrode au sein du nerf auditif dans un plan perpendiculaire au modiulus au niveau du premier tour de la cochlée, ce faisant, on accède à la tonotopie du nerf auditif et on réduit l'étalement de courant car les électrodes ne baignent plus dans la périlymphe. Il a ensuite été proposé une approche par l'hélicotrème suivi d'une insertion dans le modiulus, soit une insertion longitudinale qui permet toujours de profiter de la tonotopie et ce, sur la longueur totale de la cochlée (Sobhy et al. 2015). Cette implantation transmodiolaire chez le rat a permis l'enregistrement chronique d'ABR (Auditory Brainstem Response) pendant 1 mois après l'insertion, confirmant une potentielle préservation de l'audition résiduelle et l'analyse histologique a révélé très peu de fibrose autour de l'implant (ce qui de fait, augmente l'efficacité de la stimulation en réduisant le courant nécessaire pour stimuler les fibres du nerf) (Guigou et al. 2016). Il est en revanche malheureux que cette étude n'ait pas essayé de stimuler via l'implant transmodiolaire afin de montrer une potentielle baisse des charges nécessaires pour induire une réponse telle qu'un ABR et ainsi confirmer l'intérêt de cette insertion par l'hélicotrème.

Enfin, il convient de mentionner les implants auditifs du tronc cérébral qui ont été mis en place par W. House dès 1982 et sont proposés comme une alternative à l'implant cochléaire lorsqu'une implantation n'est pas possible pour des raisons pathologiques comme la neurofibromatose de type 2. (Edgerton et al. 1982, Hitselberger et al. 1984). Ils sont en fait préconisés depuis 1999 lors de pathologie empêchant l'insertion d'un porte-électrodes dans la cochlée comme par exemple une fracture ou une absence de cochlée, une ossification totale, l'aplasie du nerf auditif ou encore dans les cas de schwannomes/neurinomes vestibulaires. Concrètement, il s'agit de mettre un réseau d'électrodes non plus à proximité du nerf auditif mais dans le noyau cochléaire, le premier relais auditif qui reçoit les informations des fibres du nerf auditif. (Cf. partie 5 qui décrit le système auditif en entier). Ces implants commencent à peine à pénétrer sur le marché car peu de centres hospitaliers les proposent au public. En effet, les chances de succès sont souvent assez minimes au regard de la lourdeur de la chirurgie (Colletti et al. 2005, Noij KS et al. 2015) et les résultats en termes de perception et de langage sont loin d'égaliser ceux de l'implant cochléaire (Vesseur A et al. 2018). Néanmoins, comme pour l'implant cochléaire en son temps, les recherches et les pratiques progressent d'année en années (revue dans Jung et al. 2017).

Il faut noter qu'au fur et à mesure que l'implant se démocratise, les surdités se diversifient. En effet, la majorité des recherches ont été conduites jusqu'ici sur des patients choisis pour leur surdité totale et le traitement de l'information sonore était grossier mais suffisant pour redonner une perception de la hauteur tonale. Grâce à des protocoles psychoacoustiques choisis et de l'entraînement du patient, on pouvait suivre l'amélioration de son audition et de sa capacité à comprendre le langage. Mais avec l'augmentation du nombre d'implantés et malgré la mise en place d'une rééducation, un certain nombre d'échecs sont apparus. Ces échecs ont entraîné au fil des ans plusieurs adaptations du fonctionnement de l'implant cochléaire afin d'améliorer la restauration de l'audition dans des conditions de vie réelles.

c. Fonctionnement de l'implant

i. Partie acoustique : le processeur audio

L'implant cochléaire a pour but de remplacer la transduction du signal acoustique en signal physiologique lorsque la cochlée ne peut plus assurer ce rôle. La première étape est prise en charge par la partie externe de l'implant qui prend la forme d'un contour d'oreille (cf. Figure 5) comprenant un (ou plusieurs) micro(s) et un processeur audio. Les signaux acoustiques captés par les micros vont être découpés en bandes de fréquence par le processeur audio. Un processeur audio comporte en général entre 12 et 22 bandes de fréquences disponibles.

Ce chiffre correspond aux 24 « bandes critiques » proposées sur la base d'expériences de PsychoAcoustique par Zwicker et al. 1957 puis Zwicker 1961 (voir figure 6 qui reproduit la table de Zwicker and Terhardt, 1980) et qui d'après ces auteurs correspondent aux bandes de fréquences naturelles réparties le long de la cochlée.

Numéro (Barks)	Fréquence Centrale (Hz)	Largeur (Hz)	Fréquences de coupure	
			Basse (Hz)	Haute (Hz)
1	50	—	—	100
2	150	100	100	200
3	250	100	200	300
4	350	100	300	400
5	450	110	400	510
6	570	120	510	630
7	700	140	630	770
8	840	150	770	920
9	1000	160	920	1080
10	1170	190	1080	1270
11	1370	210	1270	1480
12	1600	240	1480	1720
13	1850	280	1720	2000
14	2150	320	2000	2320
15	2500	380	2320	2700
16	2900	450	2700	3150
17	3400	550	3150	3700
18	4000	700	3700	4400
19	4800	900	4400	5300
20	5800	1100	5300	6400
21	7000	1300	6400	7700
22	8500	1800	7700	9500
23	10500	2500	9500	12000
24	13500	3500	12000	15500

Figure 6 : Les 24 bandes critiques mises en évidence dans le traitement fréquentiel chez l'homme.

Sur la base d'expériences de psychoacoustique, Fletcher (1940) puis Feldtkeller et Zwicker (1956) ont proposé l'existence de 24 bandes critiques dans le système auditif, qui ont été interprétées comme la largeur de bande des «filtres auditifs» de l'oreille interne. La largeur de ces bandes augmente avec leur fréquence centrale.

L'hypothèse sous-jacente est qu'en ayant le même nombre de bandes, on reproduise un découpage fréquentiel proche de celui fait dans une cochlée saine. Chaque bande de fréquence est ensuite passée dans une série de filtres pour en extraire d'autres caractéristiques comme par exemple l'enveloppe temporelle. On obtient donc à la fin de ce traitement rudimentaire une décomposition des signaux acoustiques en trois paramètres : Le contenu fréquentiel par le nombre de bandes actives, l'intensité et le déroulement temporel de cette intensité par l'enveloppe (figure 7). Les différentes stratégies de traitement des signaux acoustiques par le processeur audio seront abordées dans la section 3.a. de cette introduction.

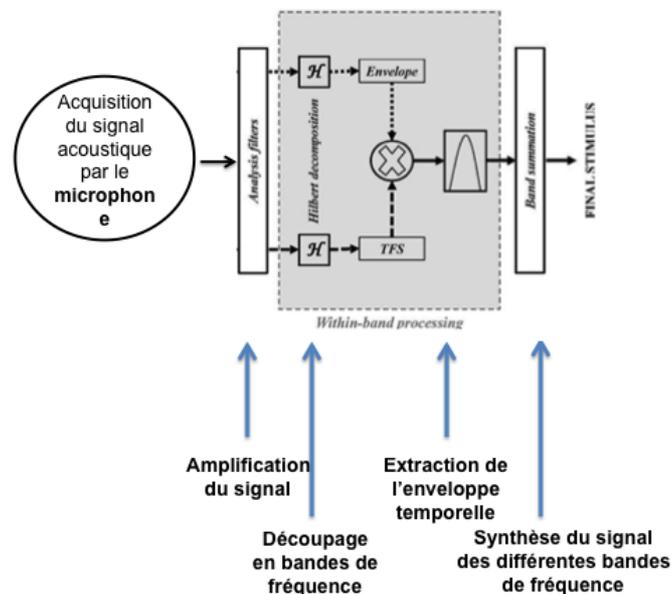


Figure 7 : Schéma résumant les processus de décomposition du signal sonore perçu par le processeur audio de l'implant cochléaire.

ii. Partie électrique : le stimulateur

Les informations obtenues par le processeur audio vont être envoyées à la partie interne de l'implant via l'antenne. Cette partie se compose du stimulateur inséré à l'intérieur de la boîte crânienne et du porte-électrode inséré dans la rampe tympanique de la cochlée. Selon les constructeurs, il y a entre 8 et 22 électrodes placées tout le long de la rampe, autour du modiolum soit au plus près des fibres du nerf auditif. Une fois encore, le nombre d'électrode est sensé être le même que le nombre de bande de fréquences fourni par le processeur audio, toujours dans l'optique d'avoir une résolution fréquentielle équivalente à celle de la cochlée saine. En suivant la méthode décrite plus haut, le stimulateur va activer les électrodes correspondant à chaque bande de fréquence avec une intensité électrique et un déroulement temporel qui suit les informations obtenues lors du traitement par le processeur audio. Les électrodes baignent dans la périlymphe contenue dans la rampe tympanique. Or ce liquide est

conducteur ce qui permet la diffusion des charges localement autour de l'électrode activée vers le modiolus jusqu'à atteindre les fibres nerveuses. Si l'intensité de la stimulation est suffisamment élevée, cela va entraîner la dépolarisation des fibres par l'ouverture des canaux voltage dépendants et, in fine, déclencher l'émission de potentiels d'actions. En allant stimuler directement le nerf auditif, l'implant permet de court-circuiter la transduction du signal acoustique dépendante des cellules ciliées (Figure 8).

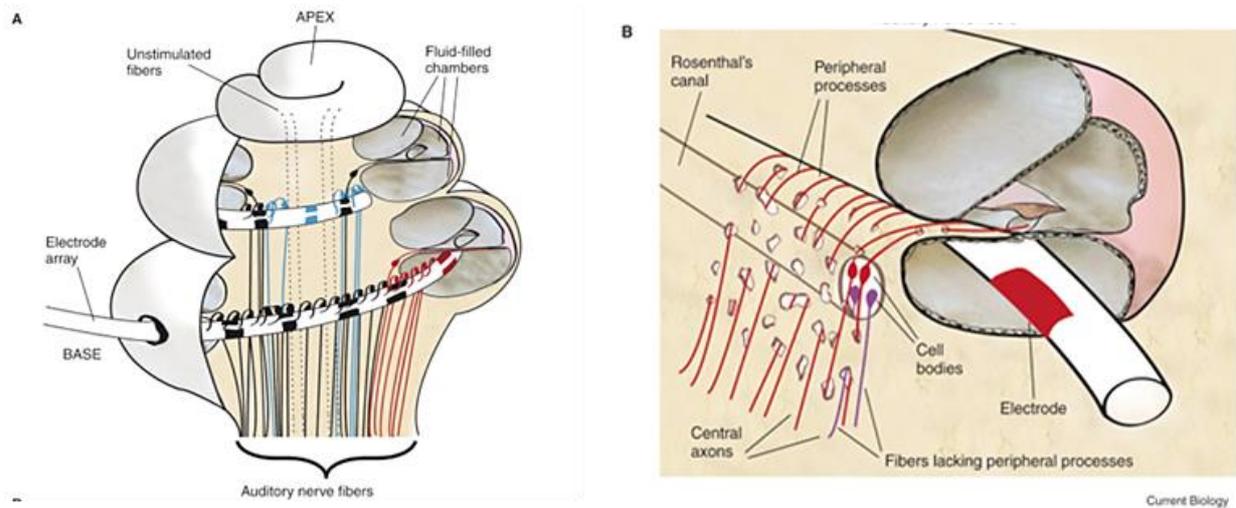


Figure 8 : Positionnement du porte-électrode au sein de la cochlée.
A. Coupe transversale de la cochlée implantée. Le porte-électrode est inséré dans la rampe tympanique, au plus près si possible du modiolus afin d'être proche des fibres auditives.
B. Détail au niveau d'une électrode. Grâce à son positionnement, l'électrode peut activer les fibres périphériques ainsi que les somas présents dans le canal de Rosenthal. Extrait de Macherey & Carlyon 2014.

iii. Partie biologique : le nerf auditif

Bien que ne faisant par parti *per se* de l'implant cochléaire, le nerf auditif est intrinsèquement lié à ce dernier puisqu'il est 1) la cible de la stimulation (qu'elle soit acoustique ou électrique) et 2) l'origine du signal physiologique qui conduira à la perception auditive. D'un point de vue schématique, il faut prendre en compte le fait que la stimulation électrique est globale. Comme dit plus haut (cf section 1), ce sont des propriétés des synapses entre cellule ciliée et fibre de type 1 (au niveau pré et/ou post-synaptique) qu'émerge la classification en fonction des intensités seuils. Si la synapse n'est pas mise en jeu, cette intensité seuil n'est pas prise en compte. De fait, la stimulation électrique est donc faite « à l'aveugle » puisqu'elle va activer les fibres nerveuses sans faire de distinction entre leurs propriétés intrinsèques ni même de leur nature. En effet, comme peu de choses sont connues sur les propriétés des fibres de type 2, rien n'indique que leur activation de façon concomitante avec les fibres de type 1 soit bénéfique.

Il s'agit peut-être d'un problème mineur puisque les fibres de type 2 sont minoritaires au sein du nerf auditif. En revanche, comme précisé dans la partie 1 de cette introduction, il existe

trois populations de fibre de type 1 (haut, moyen et bas seuil). Ainsi, lors de la stimulation électrique, toutes les fibres sont activées de manière globale par le courant injecté sans tenir compte de leurs propriétés ou caractéristiques. Ce faisant un certain nombre de biais ou d'imprécisions peuvent nuire à la bonne perception des sons via l'implant. Par exemple, la stimulation électrique de la cochlée (comme de tout tissu nerveux) stimule évidemment les fibres d'une façon ortho- et antidromique, donc à la fois les fibres afférentes (qui vont de la cochlée au système nerveux central) et les fibres efférentes (qui vont du système nerveux central à la cochlée) sont excitées par une même stimulation électrique. Enfin, le nerf et la cochlée sont des tissus biologiques qui ne sont pas « fixes » et qui peuvent évoluer dans le temps en fonction de l'environnement. L'évolution au cours du temps de la structure du nerf auditif peut amener à des changements dans l'efficacité de la stimulation par l'implant. Cette relation entre l'état du nerf et la stimulation électrique que l'on appelle « interface électrode-neurone » (Bierer, 2010) sera abordée dans la section 3.c.

Il est donc clair qu'il ne suffit pas de d'avoir le même nombre de bandes de fréquence et de stimuler aux bons endroits mais qu'il est également nécessaire de se poser la question de « comment découper en bandes de fréquence » et de « comment stimuler les fibres du nerf auditif ». C'est de cette nécessité qu'est née la notion de « Stratégie de Stimulation » à savoir la mise en place de recherches visant à trouver un champ de paramètres sur lesquels il est possible de jouer afin de stimuler de manière efficace le nerf auditif et ainsi fournir au système auditif toutes les informations qui permettront une perception normale de l'environnement sonore. L'implant ayant vocation à rester à demeure chez le patient, il fallait également s'assurer de l'innocuité dans le temps des stratégies proposées. Bien entendu, la psychoacoustique reste un outil efficace et permet de suivre les performances au cours du temps mais en cas de dégradation, trouver l'origine de cette dernière s'avère plus complexe. (Voir pour exemple Shannon 1985 chez l'humain et Pfingst et al. 1985 chez le singe). De même, pour s'approcher au mieux des mécanismes physiologiques prenant place dans une cochlée saine, il est nécessaire de comprendre les mécanismes physiologiques associés à ces stratégies de stimulations. De ce fait, il semblait nécessaire de disposer d'indices physiologiques permettant de suivre au cours du temps l'évolution des réponses des fibres nerveuses stimulées, ce de manière non invasive.

La mesure électrophysiologique la moins invasive et en lien avec le système auditif périphérique est la réponse évoquée du tronc cérébral ou « ABR » (pour Auditory Brainstem Response). L'ABR représente la réponse globale des premiers étages du système auditif depuis le nerf auditif jusqu'au colliculus inférieur et peut être obtenue de manière chronique

sans affecter le sujet. (Figure 9). De ce fait, l'ABR a très vite été utilisé pour étudier les conséquences de la stimulation électrique chronique du nerf auditif, en premier lieu le lien entre paramètres de simulation et dommages cochléaires (Walsh et al. 1981, Leake-Jones et al. 1981, Miller et al. 1983). Renommé tout d'abord BSER (pour « BrainStem Evoked Response »), le terme eABR sera vite adopté (pour « electrically evoked Auditory Brainstem Response », voir van den Honert & Stypulkowski, 1986). Cela a permis de mettre en relation les réponses électrophysiologiques, le comportement (Miller et al. 1995a et 1995b), et l'histologie (Maslan & Miller. 1987). Au vu de la simplicité de l'appareillage nécessaire à l'enregistrement des eABR, son utilisation a très vite été mise en place chez l'homme implanté dans plusieurs domaines (Shallop et al. 1990). Mais surtout, cette technique apporte un vrai avantage dans la rééducation des jeunes enfants implantés, chez qui il peut être difficile d'obtenir une réponse verbale (Kileny, 1991 ; Kileny et al. 1994 ; Bordure et al. 1996 ; Kileny et al. 1997). De plus, plusieurs équipes vont s'atteler à « caractériser » les gammes de stimulations efficaces et confortables sur la base des eABRs (Shallop et al. 1991 ; Kasper et al. 1992 ; Brown et al. 1994). Enfin l'eABR a été proposé comme indice fiable de la future performance des patients implantés (Aubert & Clarke 1994 ; Groenen et al. 1996 ; Makhdoum et al. 1997 ; Gallégo et al. 1998) voire même comme un outil de sélection péri-opératoire de l'oreille cible avant une implantation (Mason et al. 1997) pour garantir de meilleurs résultats. Encore aujourd'hui, en dehors de la recherche fondamentale, de nouveaux protocoles de mesure de performances et de pronostics sont proposés sur la base de l'eABR (Guevara et al. 2016 ; Lundin et al. 2015) et il est encore utilisé comme outil dans l'étude de cas humains particuliers (Michel 2016 ; Lammers et al. 2015). Néanmoins, l'eABR reste un indice global, représentant la réponse de plusieurs structures et sa forme peut être altérée par la stimulation électrique.

Bien que l'ABR permette normalement une quantification du potentiel d'action composite du nerf auditif (PAC ou CAP), il peut être masqué par l'artéfact électrique provoqué par la stimulation de l'implant cochléaire dans l'eABR. De ce fait, plusieurs équipes ont essayé de caractériser la réponse du nerf auditif en l'enregistrant directement au niveau de la cochlée ou de la fenêtre ronde (Cazal et al. 1983 ; Aran et al. 1983 ; Stypulkowski & van den Honert 1984 ; Charlet de Sauvage 1985 et Charlet de Sauvage et al. 1987). En tirant avantage de l'insertion d'un porte-électrode dans la rampe tympanique, Brown et al. 1990 vont enregistrer les premiers potentiels d'actions auditifs évoqués électriquement (ou EAP) chez l'humain implanté. Schématiquement, avec l'amélioration des microprocesseurs de l'implant, de nouveaux traitements sont accessibles et notamment, il est désormais possible de faire alterner

très rapidement (avec un délai de l'ordre de la dizaine de micro secondes) l'électrode entre deux états : stimulation et enregistrement. Avec le protocole adéquat (appelé Forward-Masking, Brown et al. 1990 repris et amélioré par Dillier et al. 2002), l'électrode de stimulation est utilisée pour enregistrer la différence de potentiel présente dans son voisinage après une stimulation par l'implant. L'artéfact de stimulation peut être soustrait par enregistrement successifs, ce qui permet d'observer l'EAP qui sera renommé eCAP (pour electrically evoked Compound Action Potential). Cette mesure permet de quantifier de manière directe l'impact d'une stimulation sur la réponse physiologique du nerf auditif et nombres de recherches l'utilisent aujourd'hui (cf. section 3.b) ou essaie de l'améliorer pour aller plus loin dans l'étude des stratégies de stimulation (voir par exemple Akhoun et al. 2015). Un dernier point qu'il est nécessaire de garder à l'esprit est que l'eCAP n'est peut-être pas le reflet exact de l'activité prenant la direction du système auditif central. La stimulation électrique évoque une proportion inconnue de potentiels d'action ortho- et antidromiques qui vont être enregistrés pêle-mêle et donner une réponse eCAP qui peut être légèrement biaisée (puisque seuls les PA orthodromique vont réellement coder de l'information). Ces questions, ainsi que l'étude de la morphologie de l'eCAP en fonction de la stimulation électrique ont déjà été abordées dans d'autres articles chez l'animal (Miller et al. 2004), chez l'humain (McKay et al. 2013) et utilisées dans certains modèles (Briaire & Frijns, 2005).

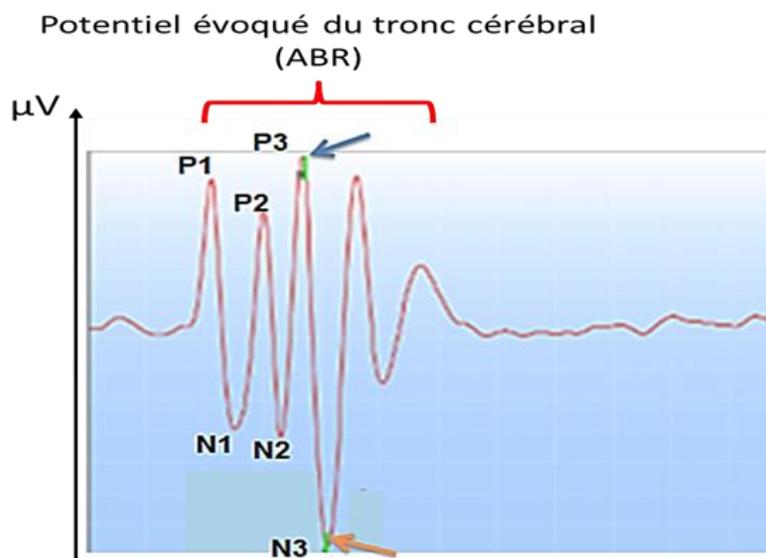


Figure 9 : Exemple de Potentiel évoqué du tronc cérébral (ABR).
 Il se compose de cinq ondes, chacune représentant l'activation d'une structure du tronc cérébral auditif. P1 : Potentiel d'action composite du nerf VIII. P2 : Volée afférente du nerf VIII dans le tronc cérébral. P3 : Noyau cochléaire. P4 et P5 : Lemnisque latéral et Colliculus inférieur.

4- Qu'appelle-t-on stratégie de stimulation ?

a. Au niveau du processeur audio

Dans un premier temps, les recherches ont eu pour but d'étudier l'impact du traitement fait par le processeur audio sur la compréhension chez des sujets ayant une audition normale. Avec des stratégies simples de « vocoding » (où un son est passé dans le processeur audio puis présenté au sujet via un système haut-parleur), il a été démontré que 4 à 6 bandes de fréquences suffisaient pour avoir une compréhension parfaite de la parole dans le silence. (Dorman et al. 1997, Loizou et al., 1999, Smith Oxenham and Delgutte 2002). Si l'on rend la tâche plus difficile par l'ajout de bruit ou en utilisant des phrases plus complexes, alors il faut passer à 10 bandes de fréquences pour avoir une compréhension parfaite (Friesen et al. 2001, revue par Shannon et al. 2004). De même, pour les tâches les plus difficiles, il faut entre 30 et 40 bandes de fréquences pour des sujets avec une audition normale (notons que Smith et al. 2002 ont même dû aller jusqu'à utiliser 64 bandes de fréquences pour que les sujets atteignent les 100% de bonne compréhension pour des stimuli très complexes basés sur de la musique). On est donc très au-dessus des 24 bandes critiques théoriques proposées par Zwicker ce qui tend à montrer que les stratégies de découpage audio sont loin d'être parfaites, ou en tout cas, n'ont pas la même efficacité que les processus prenant place dans un organe de Corti sain.

Un autre point qu'il faut prendre en compte et qui peut limiter le nombre de bande de fréquence est l'autonomie des batteries utilisées par le processeur audio. Dans un souci de miniaturisation, les batteries ont une durée de vie réduite et elle diminue d'autant plus que l'on ajoute des traitements ou des électrodes supplémentaires. Enfin, il est actuellement impossible d'insérer un porte-électrode jusqu'au bout de la cochlée et de ce fait il est physiquement impossible d'avoir plus d'une vingtaine d'électrodes physiques et de couvrir l'intégralité du gradient tonotopique, ce qui limite également les traitements disponibles par le processeur audio ainsi que la surface stimulable. Tous ces points ont conditionné dès le début les stratégies utilisées et implémentées dans les processeurs audio. Ici, on définira par stratégie la transformation d'un signal sonore arrivant au niveau du microphone en un schéma/ motif de pulses électriques associés à chaque électrode cochléaire.

La première stratégie proposée est la « Compressed Analog » (CA) et a été développée très tôt au House Ear Institute (Schindler et al. 1986, 1987). Elle consistait en un système qui identifiait en temps réel les caractéristiques F0 (dites fréquence fondamentale), F1 et F2 (les deux premiers formants). Etaient ensuite activées les électrodes associées à ces fréquences, ce de manière continue (il pouvait donc y avoir plusieurs électrodes actives en même temps)

avec une cadence de stimulation calquée sur celle de la F0. Les résultats étaient considérés comme peu satisfaisants car aléatoires d'un patient à un autre notamment parce que l'activation simultanée de plusieurs électrodes provoquait des effets d'interactions (comme ceux décrits par Shannon 1983) ce qui rendait la perception confuse. En 1988, Wilson et al. proposent une méthode dites « Interleaved Pulses » et démontrent une augmentation des performances chez deux patients qui ne présentaient aucune perception avec la stratégie CA. En résumé, l'entrelacement des pulses réduit les effets d'interaction entre les électrodes en prenant soin de n'avoir qu'une seule électrode en action à un instant t. On parle également d'activations non-simultanées. Avec cette méthode et en reprenant les résultats présentés par Chouard et al. 1983, l'équipe de Wilson propose en 1991 la stratégie « Continuous Interleaved Sampling » (ou CIS) (Wilson et al. 1991). Le principe de la stratégie CIS repose sur une analyse spectrale du signal perçu. Ce signal est passé dans une transformation de Fourier pour séparer son spectre de l'enveloppe. Le spectre sera ensuite comparé avec une banque de filtres type « band-pass » et chaque filtre « actif » est associé à une électrode cochléaire qui va émettre des trains de pulses électriques modulés en amplitude, basés sur l'enveloppe de signal (Figure 10). Les trains de pulses sont entrelacés pour qu'il n'y ait pas d'activations simultanées de deux électrodes ce qui permet de s'affranchir des effets d'interaction qui nuisent à la compréhension. Cette stratégie est très adaptable puisque l'on peut adapter le nombre de filtres au nombre d'électrodes utilisables et qu'elle induit avec l'usage une augmentation des performances malgré la présence de biais importants tel que le décalage entre la gamme de fréquence attribuée à une électrode et la fréquence tonotopique présente à proximité de l'électrode de stimulation (cf. Reiss et al. 2014 à ce sujet). Il s'agit encore aujourd'hui d'une des stratégies les plus utilisées en clinique.

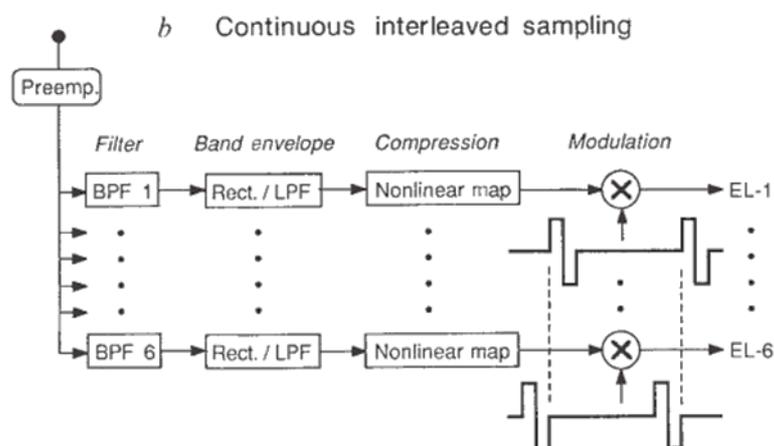


Figure 10 : Schéma de décomposition des signaux sonores par la méthode du Continuous Interleaved Sampling (CIS) tel que présenté par Wilson et al. 1991.

Cochlear propose également des stratégies dites « sélectives » comme ACE, SPEAK ou encore « n-of-m ». Elles ont pour but de rendre certains aspects des signaux plus saillants et ainsi permettre une meilleure perception dans des environnements sonores bruyants ou avec plusieurs locuteurs. Très schématiquement, ces stratégies vont sélectionner les bandes de fréquences contenant le plus d'information (par détection des pics spectraux) et n'activer que ces dernières (par exemple 8 électrodes seulement sur les 20 disponibles, d'où l'appellation de « n-of-m ») ce qui permet de réduire la force de l'activation globale du nerf et focalise la stimulation à des régions restreintes. De plus, en réduisant le nombre d'électrodes activées, on peut espérer augmenter la durée de vie des batteries. Skinner et al. 2002 notent qu'une partie non négligeable des patients implantés montrent une amélioration de leurs performances avec la stratégie ACE (pour « Advanced Combination Encoder ») alors que d'autres ne semblent pas présenter de différences entre les stratégies CIS et ACE. Dernièrement, les efforts pour améliorer les processeurs audios se sont tournés vers les problèmes liés à la perception dans le bruit, la perception de la hauteur et du timbre de la voix, ainsi que de la perception musicale. Le défaut majeur de la stratégie CIS est que la structure fine des signaux acoustiques n'est pas transmise via les stimulations électriques, or c'est cette structure fine qui serait utilisée par le système auditif pour une bonne compréhension de la parole. Par exemple, Lorenzi et al. (2006) ont montré que des sujets avec une audition normale étaient capables de comprendre correctement des phrases ou des mots en ne leur présentant que la structure fine du signal. (Lorenzi et al. 2006).

Il a aussi été démontré que la réintroduction de la structure fine pouvait améliorer de manière significative la perception des sujets implantés (Arnolder et al. 2007) et plusieurs études ont fait le lien entre l'absence de la structure fine et les défauts perceptifs constatés depuis plusieurs années chez les implantés cochléaires (Prentiss et al. 2016 ; Dincer D'Alessandro et al. 2018). Une hypothèse alternative suggère que la structure fine permet de ségréger efficacement le bruit de la parole (Qin & Oxenham, 2003 ; Hopkins & Moore, 2010 ; Apoux & Healy 2011, 2013) et que son absence est la cause première de la chute de performance des patients implantés lorsque les stimuli sont présentés dans un environnement bruyant. Seuls deux stratégies intégrant une partie de la structure fine sont commercialisées actuellement (FSP de Med-EL et HiRes120 de Advance Bionics) et peu d'études ont quantifié de façon fiable l'impact réel des stratégies FSP et HiRes120 chez les patients implantés (Riss et al. 2011, Magnusson 2011, Müller et al, 2012). Notons tout de même qu'une récente étude nuance cette nécessité de la réintroduction de la structure fine (Apoux et al. 2015). D'après leurs résultats, les mauvaises performances des sujets implantés proviennent tout d'abord du

processeur audio en lui-même puisque, lorsque le processeur capte et décompose les sons, il mélange les différentes sources sonores, traitant le tout comme un seul signal et noyant certaines informations comme la structure fine. Avec un prototype séparant le traitement des stimuli et le traitement du bruit de fond et donc fournissant deux signaux, les sujets implantés voyaient une augmentation prononcée de leurs performances dans un environnement bruyant, ce alors que la structure fine était absente. Ainsi, en permettant la ségrégation et la présentation des différentes sources sonores via le processeur audio, il serait possible pour le sujet de focaliser son attention sur une source en particulier, mettant en jeu des processus cérébraux attentionnels jusque-là laissés de côté.

Néanmoins, la recherche d'une stratégie efficace au niveau du processeur audio reste un domaine qui progresse encore aujourd'hui et la revue Wouters et al. 2015 propose un inventaire exhaustif de ces stratégies de stimulation. Notons également que cette revue présente de nouvelles stratégies encore au stade expérimental mais qui prennent en compte l'existence de patients implantés de manière bilatérale (implantés des deux côtés), ce qui ouvre la voie à de nouveaux traitements des signaux acoustiques. Citons également la revue de Wilson et Dorman (Wilson & Dorman, 2008) qui fait le lien entre les différentes stratégies existantes et les performances des sujets implantés et dresse également un tableau complet des limites actuelles, ainsi que des futurs axes de recherches. Cette revue est à mettre en relation avec deux études qui, très tôt, ont mis en lumière deux aspects qui sont étroitement liés au processeur audio. Dès 1997, Fishman et al. ont observé une augmentation des performances des patients cochléaires alors qu'ils augmentaient le nombre de bandes de fréquences du processeur audio (stratégie CIS) jusqu'à 7 bandes. Si l'on compare ces performances avec celles de normo-entendants sur la même tâche, la performance maximale d'un implanté est équivalente à celle d'un sujet sain limité à 4 bandes de fréquences. Au-delà (8, 10 et 20 bandes), les performances stagnaient chez les patients implantés. Il a été également noté que seule une partie de la population implantée bénéficiaient des 7 bandes de fréquences. Les patients les moins bons ne présentaient que peu de bénéfices au-dessus de 4 bandes de fréquences (Friesen et al. 2001). Le fait que les patients implantés ne semblaient pas « utiliser » toutes les informations mises à leur disposition a très vite été suspecté d'être en rapport avec la stimulation électrique elle-même et a poussé les chercheurs à réfléchir aux problèmes liés à la stimulation électrique. De plus, la variabilité des résultats en fonction des sujets va mettre en avant l'importance de l'état biologique du système auditif périphérique quant à l'efficacité de l'implantation. Pour citer une des conclusions de Wilson et Dorman 2008 : « L'implant cochléaire fonctionne comme un système, où toutes les parties sont

importantes, y compris le microphone, la stratégie d'analyse ainsi que celle de stimulation [...], l'implantation des électrodes, l'anatomie fonctionnelle de la cochlée et le cerveau du patient. » Ainsi, il est maintenant admis que les stimulations électriques utilisées dans la cochlée, de même que la préservation des structures cochléaires et nerveuses, ont un rôle prépondérant dans la bonne transmission des signaux. C'est d'ailleurs de cette idée de préservation des structures cochléaires qu'est né l'implant cochléaire mixte de Med-EL (cf. section 3).

Le but premier de l'implant mixte est d'utiliser l'audition résiduelle des patients pour pallier certains défauts cités plus haut. Six patients ayant des pertes auditives sévères dans les hautes fréquences mais moyennes dans les basses fréquences ont été implantés avec un porte-électrode court ne dépassant pas le premier tour de la cochlée. Ils ont ensuite reçu des aides auditives réglées pour n'amplifier que les basses fréquences et la combinaison des deux a effectivement augmenté leur compréhension de la parole sur le long terme (Gantz & Turner, 2003). Coco et al. 2007 ont ensuite démontré chez le chat que le fait d'insérer un implant court à la base de la cochlée n'entraînait pas de perte en cellule ciliée à l'apex et dans le tour médian de la cochlée, ce qui a permis de préserver les seuils ABR dans les basses fréquences (Coco et al, 2007). De fait, le concept de la préservation de l'audition résiduelle est apparu comme une solution intermédiaire/possible dans le cadre des surdités partielles car elle réduit la somme de traitement échue à l'implant tout en tirant avantage des structures encore fonctionnelles. De manière plus générale, il est maintenant conseillé de préserver au maximum, lorsque cela est possible, l'audition résiduelle (Rebscher et al, 2008) car la combinaison de l'audition résiduelle et de la stimulation cochléaire semble bénéfique sur le long terme (Gantz et al, 2016). Deux revues ont d'ailleurs récemment recensées les différents traitements pouvant être bénéfiques tout en ayant un implant cochléaire efficace afin d'avoir la meilleure compréhension de la parole possible en fonction de la pathologie rencontrée (Brant & Ruckenstein, 2016; Wanna et al 2018).

b. Au niveau du stimulateur

Après avoir reçu le résultat du traitement par le processeur audio des signaux perçus par le microphone, le stimulateur va activer certaines des électrodes insérées dans la cochlée dans le but de dépolariser les fibres du nerf auditifs présentes aux alentours. Pour être plus précis, une électrode dans la rampe tympanique doit émettre un courant assez fort pour dépolariser des fibres nerveuses incluses dans un tissu ossifié (la *spiral lamina*, cf figure 8) et donc isolant (peu conducteur). D'un autre côté, l'électrode baigne dans la périlymphe qui est chargée en

électrolytes ce qui en fait un liquide très conducteur et provoque la diffusion des courants électriques le long de la rampe et de part et d'autre du site de stimulation. Les chemins empruntés par les courants lors d'une stimulation intra-cochléaire sont répertoriés dans la revue Micco & Richter 2006. Bien que la majorité s'échappe par le modiulus (ce qui est l'effet recherché), une quantité non négligeable peut aussi « fuir » par la fenêtre ronde ou même par le nerf facial proche ce qui peut entraîner des effets indésirables tels qu'une contraction involontaire des muscles faciaux (appelé aussi « twitching »). C'est également cette conduction par la périlymphe qui est à l'origine du défaut de sélectivité spatiale rencontré depuis le début de la recherche sur l'implant cochléaire (Shannon, 1983). Ainsi, en plus des études de psychoacoustiques pour améliorer le traitement via le processeur audio, d'autres équipes se sont penchées sur la modulation de certains paramètres de la stimulation électrique ce qui a naturellement poussé la recherche à se pencher sur les conséquences d'une stimulation électrique sur le nerf auditif. Citons les travaux de Walsh et de son collègue Leake-Jones qui ont montré que la stimulation à outrance affectait le nerf auditif et provoquait des dommages augmentant les seuils eABR (Walsh et al. 1981, Leake-Jones et al. 1981). Il est d'ailleurs intéressant de noter que leurs résultats rejoignent ceux de Schindler (1976) et démontrent que l'implantation en elle-même entraîne une cascade de réactions biologiques (dégénérescence des fibres et fibrose autour de l'implant) qui sur le long terme peut affecter l'efficacité de la stimulation. Dès 1982, Hartmann et al. comparaient la réponse de fibres auditives à des stimuli acoustiques chez le chat à celle obtenues avec une stimulation électrique via une électrode posée sur la fenêtre ronde. Ils purent ainsi proposer une gamme brute de paramètres de stimulation permettant d'évoquer des potentiels d'action de manière robuste tout en notant que les caractéristiques de ces activités évoquées étaient très différentes de celles obtenues par stimulation acoustique (sur la base de la forme globale des PSTH principalement) (Hartmann et al. 1982). Ces résultats seront confirmés chez des chats rendus sourds avec en plus, la preuve que les seuils d'activation électrique étaient indépendants de la fréquence caractéristique (donc par extension son positionnement dans la cochlée) de la fibre étudiée, ce qui confirme la forte diffusion du courant dans la cochlée par la périlymphe (Hartmann et al. 1984). On appellera donc ici stratégie de stimulation l'ensemble des paramètres électriques nécessaires à la dépolarisation des fibres du nerf auditif via une stimulation intra-cochléaire. Cette dépolarisation devra entraîner l'émission de potentiels d'actions et, à terme, une perception correcte de l'environnement sonore par le sujet implanté. De plus, les premières expériences sur les patients humains vont apporter de nouvelles notions dont il faudra tenir compte. En premier lieu vient le seuil dit perceptif ; il s'agit de l'intensité

de stimulation minimum qui induit une perception sonore détectable par un patient. Le niveau du seuil perceptif peut être différent de celui du seuil électrophysiologique (Abbas et al. 1999 ; Hughes et al. 2000 ; revue dans McKay et al. 2005). Vient ensuite la notion d'intensité maximale de stimulation qui est apparue alors que l'on essayait de transmettre certains aspects sonores tels que les variations d'intensités du niveau sonore (mesuré en temps normal par les décibels). Cette limite est atteinte lorsque le patient ne supporte plus la stimulation électrique ou qu'elle devient inconfortable pour lui (à cause du twitching facial ou d'une impression de bruit assourdissant). Encore une fois, cette limite peut être atteinte avant d'avoir atteint un niveau de stimulation qui serait traumatique pour les fibres, ce qui fait de ces deux indices psychoacoustiques, des facteurs limitants dans ce qu'il est possible d'utiliser au sein d'une stratégie de stimulation pour transmettre correctement tous les sons (Shannon 1985). Malheureusement, ces deux limites sont propres à chaque patient ce qui signifie qu'une fois une stratégie de stimulation définie, il faut également pouvoir l'adapter sur une gamme de paramètres restreinte tout en étant sûr de conserver son efficacité malgré cette restriction. Une stratégie de stimulation au niveau du stimulateur électrique peut être décomposée en deux parties : d'une part le mode de stimulation, c'est-à-dire la manière dont est (sont) activée(s) l'(es)électrode(s) de stimulation(s), et d'autre part, la forme du pulse électrique lui-même.

i. Mode de stimulation

Le premier mode de stimulation (ou configuration) qui a été proposé est le plus simple : le mode monopolaire. Il s'agit d'activer une seule électrode intra-cochléaire tout en ayant un retour de courant par une masse présente à la base du porte-électrode. (Figure 11A) Cette méthode, bien qu'efficace, présente un défaut majeur : l'étalement de courant autour du site de stimulation est assez important pour provoquer des superpositions au niveau des zones stimulées par les différentes électrodes. Ainsi la sélectivité de chaque électrode par rapport à ses voisines est relativement pauvre (Townshend & White, 1987) et il a été montré que cela pouvait aller jusqu'à limiter le nombre d'électrodes indépendantes à 7 pour un porte-électrode en contenant 22 (Fishman et al. 1997). Il a été ensuite proposé un mode monopolaire dit « Common Ground » où la masse est en fait le reste des électrodes de l'implant lors de l'activation de l'électrode cible. De ce fait, la taille théorique ainsi que la proximité de la masse permettent un retour de courant à la masse plus rapide, ce qui limite normalement l'étalement de courant. Néanmoins les avantages de ce mode restent limités et les patients pâtissent toujours du manque d'indépendance entre les électrodes (Friesen et al. 2001, 2005).

Un second mode proposé dans le cadre des implants cochléaires est le bipolaire (Schindler et al. 1977). Dans sa forme la plus simple, le mode bipolaire propose d'utiliser deux électrodes voisines qui vont délivrer une stimulation en miroir (donc en polarité opposée) ce qui va avoir pour effet de limiter l'étalement de courant dans la rampe tympanique (Patrick & Clark, 1991) (Figure 11B). Cet effet avait déjà été décrit par van den Honert & Stypulkowski (1987a), mais il était également préconisé d'utiliser des paires d'électrodes agencées dans l'axe du modiolus (longitudinalement) plutôt que dans l'axe de la rampe pour augmenter l'efficacité de cette configuration. Malheureusement, les progrès technologiques de l'époque ne permettaient pas d'avoir deux électrodes l'une sur l'autre au sein d'un implant cochléaire, ce qui fait que ces résultats n'ont jamais été testés chez l'homme. Malgré une réduction théorique de l'étalement de courant, les résultats de l'utilisation d'un mode bipolaire sont mitigés. Les études psychoacoustiques rapportent que les performances des sujets implantés sont équivalentes voire plus mauvaises avec un mode bipolaire qu'avec un mode monopolaire (Lehnhardt et al. 1992 ; Zwolan et al. 1996 ; Pfingst et al. 1997). De plus, il sera plus tard montré que l'hypothèse de la focalisation de la stimulation par l'utilisation d'une configuration bipolaire est erronée puisque les courants diffusent de manière quasi-équivalente dans la périlymphe et les tissus environnants à celle observée avec une configuration monopolaire (Kwon & van den Honert 2006 ; Bingard et al. 2014) annulant de ce fait un des avantages supposés du bipolaire.

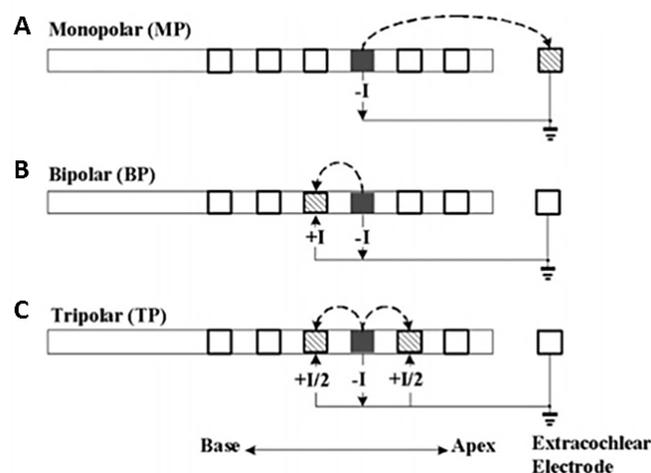


Figure 11 : Mode de stimulation électrique par l'implant cochléaire A. La stimulation monopolaire se fait par l'activation d'une électrode avec retour de courant par la masse. B. La stimulation bipolaire utilise un couple d'électrodes voisines dont la stimulation est de polarité inversée pour limiter la diffusion du courant électrique de part et d'autre du site de stimulation. C. En stimulation tripolaire ce sont les deux électrodes qui flanquent l'électrode de stimulation qui vont se charger de limiter la diffusion en utilisant un stimulus avec une polarité inversée. Extrait de Zhu et al. 2012:

Devant le peu d'avantages apportés par le bipolaire, d'autres modes dits multipolaires sont proposés tels que le tripolaire ou le quadripolaire (Jolly et al. 1996). Ces configurations reposent sur l'utilisation de courants dits « inhibiteurs latéraux » (de part et d'autre de l'électrode cible) avec une polarité inversée pour réduire encore l'étalement de courant. Autrement dit, il s'agit de focaliser la stimulation électrique pour augmenter la sélectivité de chaque électrode. Le tripolaire fût un temps une configuration prometteuse (Figure 11C), les résultats montraient en effet une augmentation de la sélectivité spatiale au niveau des activités du nerf (Kral et al. 1998, Miller et al. 2003), du colliculus inférieur (Bierer et al. 2002, Snyder et al. 2008), et au niveau du cortex auditif (Middlebrooks & Bierer 2002, voir pour revue Bonham & Litvak 2008). Notons également que le tripolaire connaîtra une déclinaison connue sous le nom de « tripolaire partiel » qui permettra un certain contrôle de la zone stimulée (Bierer et al. 2010 ; Wu and Luo. 2013). En jouant sur le rapport des courants dits « inhibiteurs » qui flanquent la zone stimulée, il serait possible de « déplacer » le centre de la stimulation entre ces trois électrodes et ainsi faire évoluer la sélectivité spatiale en fonction des besoins. (Figure 12)

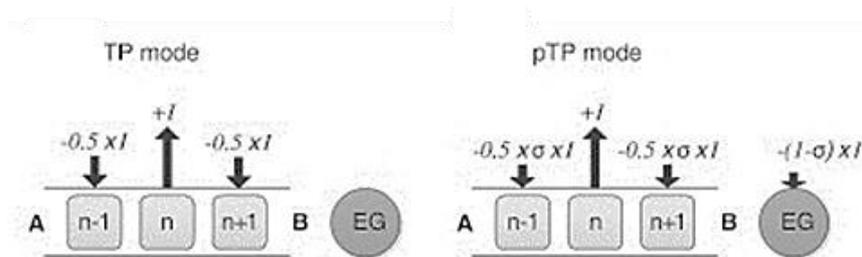


Figure 12 : Comparaison entre le mode tripolaire et son évolution, le tripolaire partiel. L'ajout d'un facteur sigma dans les courants inhibiteurs permettrait d'ajuster le point de focalisation de la stimulation électrique afin de permettre son déplacement le long du porte-électrode. Extrait de Wu & Luo 2013

Cependant, lorsque le tripolaire a été utilisé chez l'homme, il n'y a pas eu d'amélioration significative des performances par rapport au monopolaire (Pfungst et al. 2001 ; Berenstein et al. 2008 ; Donaldson et al. 2011). En fait, les configurations multipolaires ne sont que peu implémentées dans les implants cochléaires commercialisés pour plusieurs raisons. Tout d'abord, du fait de l'activation de plusieurs électrodes, ces configurations demandent plus d'énergie et cela peut impacter fortement la durée de vie des batteries. Ensuite, il faut bien souvent une stimulation plus forte pour arriver à des seuils perceptifs équivalents à ceux obtenus en monopolaire, ce qui réduit d'autant la fourchette de paramètres utilisables (tels que les courants disponibles) (Berenstein et al. 2010 ; Pfingst & Xu 2005). De ce fait, le

monopolaire reste à ce jour la configuration la plus utilisée malgré son imprécision. Pour autant, le domaine est loin d'être inactif. Citons par exemple la nouvelle configuration « all-polar » proposée par Marozeau et al. 2015 (voir aussi Marozeau & McKay 2016 (Figure 13) qui permettrait d'améliorer la focalisation du courant par rapport au monopolaire classique en utilisant simultanément tout le porte-électrode, mais entraîne une augmentation des courants injectés. De même, Nogueira et al. (2015) ont montré qu'il était possible d'utiliser un bipolaire partiel afin de créer des électrodes « fantômes » (sur le même principe que le tripolaire partiel) pouvant « déplacer » finement le centre de la stimulation en fonction des stimuli perçus par le processeur audio (voir aussi Saoji & Litvak 2010). Il a été affirmé que les patients testés ont pour la plupart vu une amélioration de leurs performances dans des tâches dites complexes (cf. Shannon et al. 2004). Enfin, il faut noter l'émergence de modèles informatiques de la cochlée qui permettent d'étudier 'in silico' de manière plus rapide et exhaustive l'impact des nouveaux modes de stimulation ainsi que le comportement du courant au sein de la rampe tympanique (Saba et al. 2014 ; Kalkman et al. 2015). A défaut de pouvoir rendre compte des résultats psychoacoustiques, ces études restent utiles en première intention et évite de recourir à l'utilisation de modèles animaux pour des configurations jugées très risquées.

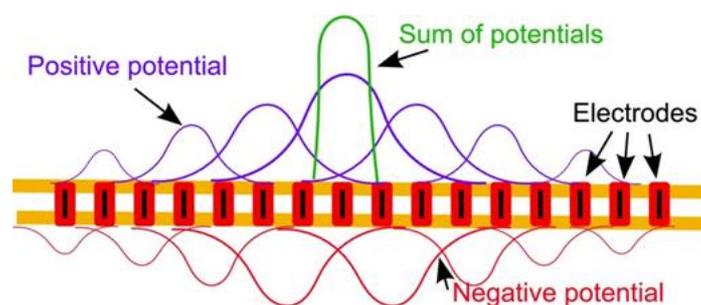


Figure 13 : Présentation du mode de stimulation « All-polar » proposé par Marozeau et collègues (2015). Dans ce mode, toutes les électrodes de stimulations sont activées lors de la stimulation. La somme des potentiels donne alors une zone stimulée dont la taille est ajustable selon la sélectivité spatiale de la stimulation électrique.

ii. La forme du pulse électrique

En plus du schéma de stimulation, il faut définir une forme de pulse adéquate. La forme la plus utilisée aujourd'hui reste le pulse biphasique symétrique. Ce choix découle de plusieurs études présentées ci-après. Loeb et son équipe ont proposé en 1983 un ensemble de paramètres utilisables en se basant sur une revue de la littérature existante à l'époque, et notamment sur la stimulation électrique du tissu cérébral. Ils vont surtout insister sur un

paramètre crucial : la nécessité sur le long terme d'utiliser des pulses biphasiques plutôt que des pulses monophasiques. Un pulse biphasique est constitué d'une phase anodique et d'une phase cathodique alors qu'un monophasique n'est constitué que d'une seule des deux phases. (Figure 14). Les études histologiques montrent depuis longtemps que l'utilisation prolongée de pulses monophasique endommage les tissus en provoquant des déséquilibres osmotiques intra et extra-cellulaires (Loeb et al. 1983, Pudenz et al. 1977) et cela peut même, à terme, dégrader les électrodes de stimulation par électrolyse (Brummer et al. 1977, McHardy et al. 1980). Le fait d'alterner les phases électriques dans un court laps de temps permet en fait d'avoir un déplacement de courant net nul à la fin du pulse, ce qui va conserver les équilibres osmotiques et préserver les tissus. En plus de l'alternance des phases de stimulation, il est également recommandé d'utiliser des pulses plutôt qu'une stimulation continue, ce qui était déjà recommandé depuis longtemps dans les travaux d'électrophysiologies au niveau système nerveux central. En effet, une stimulation intra-cochléaire continue (avec une forme sinusoïde) provoquait des dommages histologiques important et pouvait même aller jusqu'à provoquer une croissance osseuse autour de l'électrode de stimulation chez des animaux implantés de manière chronique (Miller et al. 1983, Sutton 1984) rendant les fibres du nerf plus difficile à exciter. Notons que lorsque la stratégie CA a été utilisée comme stratégie audio (voir section précédente (3.a)), le stimulateur associé était paramétré pour utiliser des stimulations continues. De ce fait, il est probable que l'échec de la stratégie CA et son remplacement par la stratégie CIS (qui utilise des pulses) soit dû à la stimulation continue plus qu'à la stratégie du processeur audio en elle-même. Plusieurs formes de pulses ont été testés au niveau des fibres nerveuses : carrée, triangulaire et sinusoïdale (van den Honert & Stypulkowski, 1987b). Les résultats ont indiqué que les pulses sinusoïdaux et carrés étaient les plus efficaces dans le sens où les seuils d'activations des fibres sont plus bas et qu'il n'y avait virtuellement aucune différence, à paramètres égaux, entre forme sinusoïdale et forme carrée (Parkins & Colombo, 1987). De ce fait, il a été proposé d'utiliser des pulses de forme carrée et de les décomposer en plusieurs paramètres faciles à manipuler afin d'étudier leur impact sur la réponse des fibres (Parkins & Colombo, 1987). Ces paramètres primordiaux sont : L'amplitude du pulse, la durée de chacune des phases, et la cadence (ou fréquence de stimulation). Bien que cela semble trivial, il a très vite été démontré que l'on pouvait moduler la force de la réponse des fibres en augmentant l'amplitude du pulse (Javel et al. 1987). De même, la durée du pulse a été avancée comme étant le paramètre critique pour s'assurer de l'émission de potentiels d'action. Cette nécessité découle d'une propriété fondamentale du neurone : la chronaxie, c'est-à-dire la durée minimum nécessaire pour exciter un tissu nerveux

à l'aide d'un courant électrique. Parkins & Colombo proposeront donc la durée de 100 micro secondes par phase de pulse comme durée de référence car leurs enregistrements de fibres individuelles du nerf auditif montrent qu'elle permet d'obtenir les seuils d'activations les plus bas tout en ayant la charge électrique la moins importante. Tout ceci fait que le pulse biphasique symétrique est encore aujourd'hui la forme de pulse utilisée par défaut puisqu'elle est simple à mettre en place dans un implant cochléaire, ce dernier stimulant alors les fibres nerveuses par le biais de pulses biphasiques modulés en amplitudes afin de suivre l'enveloppe du signal acoustique.

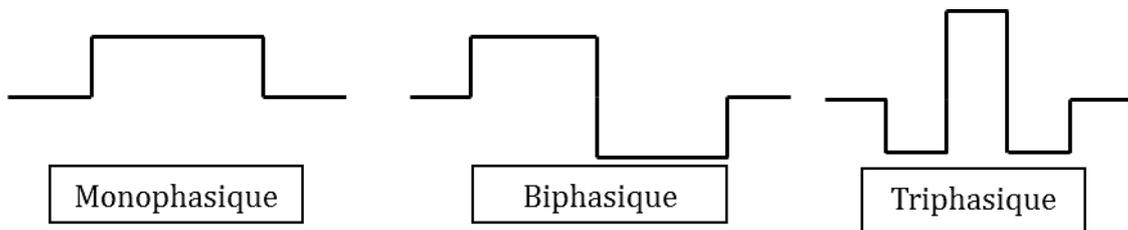


Figure 14 : Exemple de formes de pulse électrique. Le pulse monophasique n'est plus utilisé étant donné qu'il engendre des dommages tissulaires à long terme. Le pulse biphasique permet une stimulation sans danger car l'utilisation de deux phases équilibrées en charge mais de polarité opposée assure un déplacement de courant nul. Le triphasique est une forme de pulse nouvelle permettant de garder des charges équilibrées entre chaque phases mais réduit l'impact hyperpolarisant de la seconde phase.

Néanmoins, plusieurs études ont essayé de modifier certains aspects du pulse biphasique pour s'affranchir de ses limitations. En premier lieu, le fait d'enchaîner deux phases de polarité différente n'est pas anodin. Si les deux phases sont trop proches, il est possible d'annuler l'émission de potentiel d'action ce qui va entraîner alors une remonté des seuils d'activation. Cette annulation peut se décrire en deux mécanismes simples : si la première phase dépolarise la membrane, l'arrivée rapide de la seconde phase trop tôt va contrecarrer les mécanismes d'émission de potentiel d'action. Si la seconde phase est dépolarisante, alors la première phase aura hyperpolarisée la membrane, réduisant les probabilités d'émettre un potentiel d'action (La sensibilité des fibres à la polarité des phases sera abordée dans la section 3.c). Lors de stimulation trop forte ou à haute cadence, le pulse biphasique peut même entraîner un blocage des réponses puisque la membrane des fibres ne peut plus se repolariser correctement (Javel et al. 1987). Il a donc été proposé d'insérer une période (Inter-Phase Gap ou IPG) entre les deux phases où le courant est nul afin d'éviter tout effet d'annulation de l'émission du potentiel d'action, ce qui contribue à améliorer les seuils d'activation (van den Honert & Mortimer, 1979, Shepherd and Javel, 1999). Malgré l'impossibilité d'utiliser des pulses monophasiques pour éviter les lésions des tissus, ils présentent certains avantages : l'utilisation de pulse monophasique cathodique permet une activation des fibres nerveuses à

un seuil plus bas qu'avec un pulse biphasique cathodique chez l'animal (Miller et al. 2001 ; Rubinstein et al. 2001) puisqu'il n'y a pas de seconde phase qui peut contrecarrer l'émission de potentiels d'action. De ce fait, un implant utilisant ce type de pulse aurait également une meilleure autonomie puisque la gamme de courant utilisée serait plus basse. Plusieurs études ont donc cherché à s'écarter du pulse biphasique symétrique classique et se rapprocher du pulse monophasique pour abaisser les seuils d'activation. Citons en premier lieu les essais sur des pulses biphasiques avec une longue IPG d'environ 10 μ s à 100 μ s (Javel and Shepherd, 1999 ; McKay and Hensall, 2003). L'augmentation de l'IPG conduit effectivement à une réduction des seuils d'activation jusqu'à atteindre des valeurs proches de celles obtenues avec un pulse monophasique. De même, il sera proposé une stratégie utilisant des pulses monophasiques alternés espacés de 5ms où la polarité de chaque pulse change (van Wieringen et al. 2005). (Voir figure 15b). Mais ces deux propositions présentent plusieurs problèmes. En premier lieu le fait d'augmenter la durée entre les deux phases va limiter intrinsèquement la cadence de stimulation globale. De plus, les deux phases ayant nécessairement la même amplitude, une instabilité des latences peut apparaître dans les réponses, car les fibres peuvent potentiellement répondre à chacune des phases du pulse (nous reviendrons sur ce résultat également dans la section 3.c). Une stratégie utilisant des pulses triphasiques (cf. Figure 14) a été proposée et devait permettre l'utilisation de cadence de stimulation très hautes tout en gardant une stimulation très proche du monophasique mais sans danger (Bonnet et al. 2004 ; Eddington et al. 2004). Cette stratégie n'a pas beaucoup été étudiée, il est donc difficile de savoir si elle présente de réels avantages et les résultats de Bahmer & Baumann (2013) semblent montrer que les réponses neuronales sont plus faibles et les seuils perceptifs plus haut avec le triphasique par rapport au biphasique classique. La dernière forme de pulse proposée est celle du pulse pseudo-monophasique, appelée également pulse asymétrique (van Wieringen et al. 2005). Le principe de cette forme de pulse repose sur le fait que stimuler à charge constante ne nécessite pas forcément un pulse symétrique. En effet, la charge injectée (en Coulomb) se calcule de manière simple, en multipliant le courant (donc l'amplitude du pulse) par la durée de la stimulation. Tant que les charges sont équilibrées à la fin de la stimulation, elle reste donc sans danger pour les tissus nerveux. Le pulse pseudo-monophasique est constitué d'une première phase de courte durée et d'amplitude forte puis d'une seconde phase inversée mais de longue durée et d'amplitude faible sur la base d'un ratio simple (l'amplitude de la seconde phase est 8 fois plus faible que la première ce qui a pour effet de rendre la stimulation 8 fois plus longue) (Figure 15c). Sur la base des résultats de van Wieringen et al. 2005, couplé aux résultats obtenus avec l'introduction de l'IPG vus

plus haut, l'équipe de Carlyon va proposer une nouvelle forme de pulse asymétrique : le pulse pseudo-monophasique retardé. (Carlyon et al. 2005). Concrètement, la seconde phase du pulse de faible amplitude n'est pas délivrée à la suite de la première mais à la moitié du temps séparant deux pulses, ce qui laisse suffisamment de temps pour que les mécanismes de dépolarisation puissent prendre place et repolariser rapidement les fibres tout en équilibrant les charges. (Figure 15d). Comme pour le monophasique alterné, la présence d'une IPG et d'une phase relativement longue vont limiter les cadences de stimulation utilisable mais dans une étude exhaustive, Macherey et al. (2006) ont pu démontrer que l'utilisation de pulses pseudo-monophasique retardés était possible et présentait une amélioration substantielle des seuils perceptifs et des performances chez le patient implanté par rapport à l'utilisation de pulses biphasiques symétriques ou l'utilisation de pulses monophasiques alternés. De même, le fait d'abaisser significativement les seuils perceptifs (et donc peut-être les seuils d'activation) permettrait de réduire les courants nécessaires et augmenter ainsi la durée de vie des batteries. Ce faisant, les pulses asymétriques, lorsque correctement définis, représenteraient une combinaison des différentes alternatives aux pulses biphasiques classiques tout en s'approchant des avantages fournis par l'utilisation de pulses monophasiques.

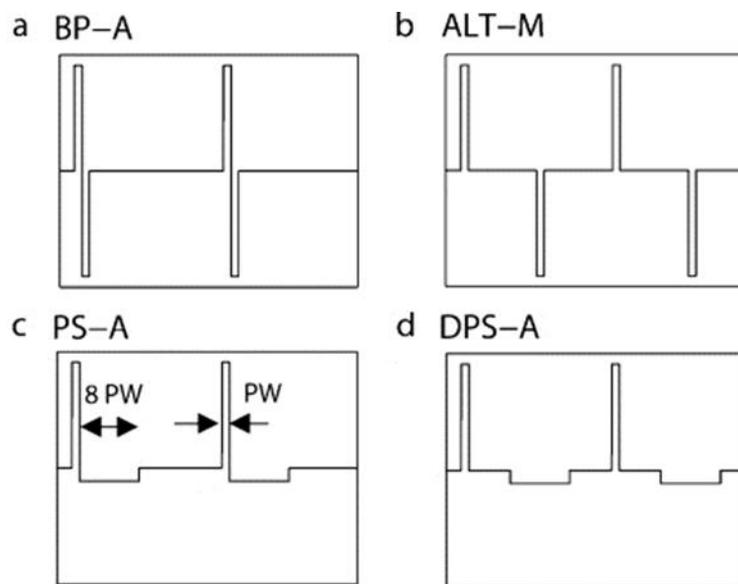


Figure 15 : Forme de pulses alternatives. a. Pulse biphasique carré b. Pulse à polarité alternée. L'intervalle inter-pulse est allongée jusqu'à obtenir l'équivalent de pulses monophasique dont la polarité est alternée à chaque stimulation. c. Pulse pseudo-monophasique. Appelé également pulse asymétrique, la seconde phase possède une amplitude réduite et une durée plus importante pour permettre l'équilibre des charges tout en évitant les effets indésirables comme l'hyperpolarisation rapide des fibres. d. Pulse pseudo-monophasique retardé. La seconde phase de faible amplitude est délivrée à la moitié de la durée séparant deux stimulations pour s'affranchir une fois encore des effets indésirables de la seconde phase. Extrait de Macherey et al. 2006

Il est également possible de combiner les avancements concernant la forme des pulses avec les recherches précédentes sur le mode de stimulation. Au vu des résultats obtenus avec les pulses asymétriques, il a été proposé de comparer de nouveau l'utilisation du mode monopolaire avec l'utilisation du mode bipolaire en remplaçant les pulses symétriques par des pulses asymétriques. (Undurraga et al. 2012, Figure 16). Les résultats semblent encourageants au niveau des réponses électrophysiologiques (eCAP) et une partie des défauts du mode bipolaire semblent effectivement réduits, voire abolis, mais il est nécessaire de tester ces nouvelles stratégies chez le patient implanté pour s'assurer du bénéfice réel que représente cette combinaison.

Enfin, une récente étude a prouvé la possibilité de stimuler efficacement les neurones du ganglion spiral par optogénétique chez l'animal (Hernandez et al. 2015). Bien que nécessitant une infection ciblée des neurones par un virus contenant un canal voltage dépendant lié à une channel-rhodopsin, cette technique permet une activation plus ciblée des populations neuronales et donc une meilleure sélectivité spatiale puisqu'il n'y a, *a priori*, pas d'étalement de courant au sein de la périlymphe. Grâce à un modèle murin, cette équipe a également été en mesure d'enregistrer les activités des fibres du nerf auditif ainsi que des oABR (pour « Optically evoked Auditory Brainstem Responses ») et l'activité évoquée du colliculus inférieur. Fort de ce premier succès, deux revues de questions ont ensuite été publiées afin de poser les enjeux et défis techniques de la mise en place d'un implant cochléaire optique avec par exemple, l'insertion d'un faisceau de micro-LED sur la totalité de la cochlée (Jeschke and Moser 2015) ou la création d'une opsin transfectable de manière sûre et efficace (Weiss et al. 2016).

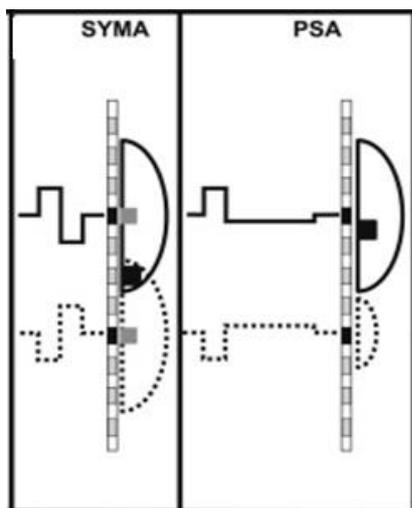


Figure 16 : Combinaison d'un mode de stimulation classique (bipolaire) avec une forme de pulse innovante (Pseudo-monophasique). L'utilisation de pulses asymétriques permettrait de corriger certains défauts inhérents à l'utilisation du mode bipolaire tout en focalisant la stimulation électrique. Extrait de Undurraga et al. 2012

c. Interactions avec la physiologie du nerf auditif

Il est impératif de garder à l'esprit que l'efficacité d'une stratégie de stimulation n'est pas seulement le fait d'un protocole de stimulation particulier mais dépend aussi de l'état du nerf auditif. Il est depuis longtemps admis qu'en cas de surdité profonde (peu importe son origine), s'ensuit une dégénérescence progressive des dendrites du nerf VIII de manière rétrograde (vers le soma) (Kerr & Shuknecht, 1968 voir aussi les revues de Miller et al. 1995 et de Bledsoe et al. 1995) puis, à plus long terme, une perte en neurones du ganglion spiral (Spoendlin 1984). En théorie, si la totalité des neurones du ganglion spiral disparaît, l'implant cochléaire devient inefficace et la question de la population « minimum » de neurones nécessaire à une bonne compréhension de la parole via l'implant se pose. Otte et al. (1978) proposèrent un critère arbitraire de 10000 neurones intacts (soit 2/3 de la population totale dans un organe de Corti sain) nécessaires pour la bonne compréhension de la parole via un implant. En analysant un groupe de 62 cochlées humaines provenant de patients souffrant de surdité profonde (toutes origines confondues), seuls 45% étaient au-dessus de 10000 neurones avec comme seconde observation que les populations les plus importantes étaient observées dans le cas de surdité soudaine. Des études sur cadavres ont montré que la population de neurones dégénérés augmentait en fonction de la durée de la surdité (Nadol et al. 1989 ; Nadol 1997) et qu'elle prenait place en premier lieu à la base de la cochlée (Zimmermann et al. 1995) ce qui a conduit les médecins à proposer l'implant cochléaire le plus rapidement possible après l'apparition de la surdité profonde. De même, il faut s'assurer que la situation n'empire pas après l'implantation. Si la population de fibres/neurones continue de dégénérer, on peut logiquement s'attendre à une diminution des performances dans le temps. L'étude de Pfungst (1990) met en avant des variations de seuil perceptif au cours du temps chez le singe implanté chroniquement qu'il classe en trois catégories : (i) Une augmentation transitoire des seuils dans les deux premiers mois post-implantation ; (ii) une augmentation lente et progressive des seuils à long terme et (iii) une soudaine augmentation des seuils pour des durées post-implantation très longues. L'augmentation provisoire des seuils est le résultat de l'insertion du porte-électrode dans la cochlée. En effet, la présence d'un corps étranger provoque des réactions biologiques qui mènent au développement d'une fibrose autour de l'implant (Li et al. 2007). Ce faisant, il devient plus difficile de stimuler les fibres et cela se reflète dans l'augmentation de l'impédance des électrodes (Clark et al. 1995 ; Busby et al. 2002) et qui provoque donc une remontée des seuils perceptifs. C'est pourquoi les séances d'ajustement (dit « fitting ») qui servent à adapter les stratégies à chaque patient, ont lieu plusieurs mois après la chirurgie. De ce fait, un axe d'étude sur les techniques d'insertion

ainsi que les traitements locaux qu'il est possible d'administrer pour réduire ces dégradations à court terme a vu le jour. Citons par exemple les recherches sur les différentes approches d'insertions ainsi que de scellement de la cochlée après l'insertion de l'implant (Burghard et al. 2014), l'utilisation d'agents pharmaceutiques tel que la dexaméthasone pour réduire les réactions inflammatoires (Wilk et al. 2016 ; Scheper et al. 2017 ; Mabelle et al. 2017), et les recherches en robotique pour obtenir des insertions douces et atraumatique (Nguyen et al. 2011 ; Torres et al. 2017). Les dégradations observées sur le long terme ont fait émerger des doutes sur l'efficacité de l'implant dans des cas comme les surdités congénitales. Cependant, un grand nombre d'études longitudinales ont montré un effet positif de la stimulation électrique (lorsqu'elle est faite avec des paramètres adéquats) sur la survie des neurones du ganglion spiral (voir pour revue chez l'animal Miller, 2001 et Shepherd et al. 2005 ainsi que Kopelovich et al. 2013). Il y a donc potentiellement un « arrêt » (ou un ralentissement) de la diminution de la population des neurones du ganglion spiral si une stimulation électrique chronique est présente, chose qui semblait absente dans l'étude de Pfungst (1990).

Il reste qu'il est impossible de connaître l'état du nerf chez un patient moment de l'implantation, ni de savoir quels processus dégénératifs sont en cours avant ou après implantation. Or, cela peut drastiquement changer l'impact de la stimulation électrique pour plusieurs raisons : On peut considérer que le neurone est constitué de plusieurs compartiments avec chacun leurs caractéristiques. Il a déjà été démontré que la réponse à des stimulations électrique pouvait trouver son origine au niveau des extensions périphériques (les dendrites) ou bien au niveau des somas (ou la base de l'axone) (Stypulkowski & van den Honert 1984 ; van den Honert & Stypulkowski 1984). De ce fait, il a été proposé, puis admis, que la stimulation, à mesure qu'elle s'intensifie, déplace l'origine des potentiels d'action des dendrites vers le soma, provoquant un raccourcissement des latences (Javel et al. 1987). Il est maintenant estimé qu'il y a potentiellement chez l'homme 5 sites d'initiation des potentiels d'action et les caractéristiques des réponses associées à ces sites ont été répertoriés par Javel & Shepherd (2000). En parallèle du site d'initiation, se pose également la question de la sensibilité des fibres du nerf à la polarité des phases du pulse. Comme vu plus haut, le désavantage du pulse biphasique symétrique semble provenir de l'alternance de phase, pouvant bloquer l'émission des potentiels d'actions. Il est possible d'utiliser les pulses pseudo-monophasiques pour s'affranchir de cette limite mais quelle phase faut-il utiliser ? Y-a-t-il vraiment une différence entre la phase anodique et la phase cathodique ? Plusieurs études sur les fibres chez l'animal ont montré que l'utilisation de pulses monophasiques cathodiques étaient plus efficace pour provoquer une réponse que les pulses anodiques (Miller

et al. 1998, 1999, 2004 ; Shepherd & Javel 1999). Par « plus efficace » il faut entendre ici que les seuils d'activations étaient plus bas avec des pulses cathodiques. Dans une première étude, il a été démontré chez le sujet implanté que les seuils n'étaient pas différents en fonction de la polarité lorsque l'on utilise des pulses pseudo-monophasique (Macherey et al. 2006). Mais Macherey et al. (2008) vont plus loin et avancent que trois facteurs peuvent affecter la sensibilité à la polarité. En premier lieu vient le placement de l'électrode de stimulation par rapport aux neurones. Lorsque l'électrode est proche du soma ou proche des dendrites, les neurones semblent plus facilement excités par les courants cathodiques, mais si l'électrode se trouve vers l'axone, alors les courants anodiques sont les plus efficaces (Ranck 1975 ; Rattay 1999 ; McIntyre and Grill 1999). Malheureusement, cela signifie que dans le cadre d'un implant cochléaire chaque fibre sera plus ou moins sensible à une phase en fonction de son placement par rapport à l'électrode de stimulation. (Figure 17). C'est ici qu'intervient le second point, l'état des fibres à proximité. Le modèle théorique avancé par Rattay et al. (1999 et 2001a) semble montrer que les fibres intactes auront les seuils d'activation les plus bas avec des courants cathodiques tandis que les fibres présentant une dégénérescence des processus périphériques (les dendrites) auront les seuils les plus bas avec des courants anodiques. Si l'on ajoute à cela le troisième point qui est que la force des courants injectés va influencer sur la diffusion des charges et provoquer un changement de site d'initiation, on peut, toujours d'après Macherey et al. (2008) avancer la théorie suivante :

Dans le cadre d'un nerf « sain » après l'implantation, les courants cathodiques pourront dépolariser plus facilement les fibres (donc avoir un seuil d'activation bas) puisque les fibres sont proches. Mais à mesure que les courants vont augmenter, le site d'initiation va se déplacer vers les somas, puis vers les axones qui sont eux sensibles aux courants anodiques. Dans le cas d'un nerf dégénéré (sans dendrites périphériques), on peut dépolariser le soma (cathodique) ou l'axone (anodique). La stimulation se fait nécessairement à plus haute intensité pour atteindre ces cibles mais l'axone ayant une concentration plus importante de canaux voltage-dépendants, son seuil d'activation est plus bas que celui du soma. Donc, une fibre dégénérée sera plus sensible in fine à des courants anodiques même si son seuil d'activation sera plus haut que celui d'une fibre saine. En résumé l'état d'une fibre va moduler ses affinités via les sites d'initiations disponibles.

Il s'agit là de cas « théoriques » car il existe en réalité une multitude de cas possibles et chaque sujet va présenter un degré plus ou moins important de fibres dégénérées qu'il est impossible de quantifier. Ainsi pour s'affranchir de cette inconnue, il faudrait privilégier chez l'humain les courants anodiques. A basse intensité de stimulation les courants cathodiques ne

vont stimuler que les fibres saines puis il faudra une intensité élevée pour dépolariser tous les somas tandis qu'avec des courants anodiques les fibres saines comme dégénérées seront activées via leur axones (malgré des seuils d'activations en théorie plus hauts). L'article de Macherey et al. (2008) conclue donc que les sujets implantés humains sont surement plus sensibles aux courants anodiques, puisqu'ils ont subi plusieurs années de surdités avant d'être implantés et ont donc potentiellement des fibres dégénérées sans perte des somas si on se réfère aux études sur la dégénérescence. Ce résultat a ensuite été répliqué par Undurraga et al. (2010) à la base et l'apex de la cochlée afin de s'assurer que ce phénomène est uniforme tout au long de la cochlée.

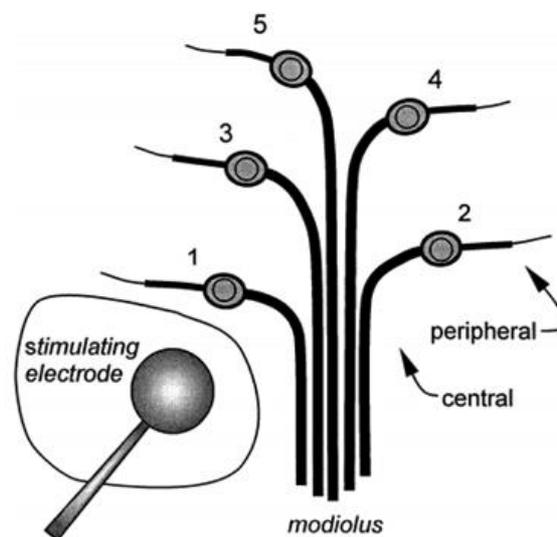


Figure 17 : Orientation des fibres auditives par rapport à l'électrode de stimulation. La position d'une fibre va déterminer le nombre de site d'initiation du potentiel d'action excitable. Par exemple, les cinq sites d'initiation de la fibre 1 sont à proximité de l'électrode de stimulation tandis que les fibres 2 à 5 sont potentiellement activables via le modiolus. Extrait de Miller et al. 1999

Ainsi, on est face à un paradoxe car pour compenser une potentielle dégénérescence des fibres, il faudrait stimuler en anodique avec une intensité suffisamment forte pour atteindre les axones et n'être tributaire que de la population totale des neurones du ganglion spirale. Si l'on augmente l'intensité, on perd en focalisation de la stimulation tandis qu'en stimulant de manière plus focale on devient dépendant des processus périphériques. Ce paradoxe a été mis en avant dans une double étude : l'équipe de Georges et collègues a fait la comparaison entre trois modes de stimulations (monopolaire, tripolaire et un nouveau mode appelé « multipolaire focalisé ») tout d'abord chez le chat implanté juste après avoir été rendu sourd (Georges et al. 2014) puis chez le chat implanté après une longue période de surdité (Georges et al. 2015). Comme démontré précédemment (voir section 4.b.i), le monopolaire est beaucoup moins sélectif que les deux autres modes chez les animaux avec une courte

durée de surdité. Mais la sélectivité du tripolaire et du multipolaire se révèle bien plus faible chez les animaux avec une surdité de longue durée et les seuils d'activation sont plus bas avec un mode monopolaire. Si la robustesse de la stimulation monopolaire vis-à-vis de la dégénérescence peut facilement s'expliquer (Figure 18), il faut garder à l'esprit que les considérations de sensibilité à la polarité et l'impact que cela peut avoir en fonction des patients sont loin d'être clairs, ce qui conduit à ce qu'aucune solution globale ne soit disponible à l'heure actuelle. Plusieurs études cherchent des techniques, notamment par des expériences de psychoacoustique, pour détecter les « zones mortes » ou les « zones d'interface électrode-neurone » faibles (Bierer & Faulkner, 2010 ; Bierer et al. 2011, Goldwyn et al. 2010) afin de sélectionner les électrodes utilisables. En fait, il ne s'agit pas vraiment de « zones mortes » mais bien plutôt de zones insensibles à une stratégie de stimulation particulière ce qui ne permet pas de conclure à l'absence de neurones du ganglion spiral.

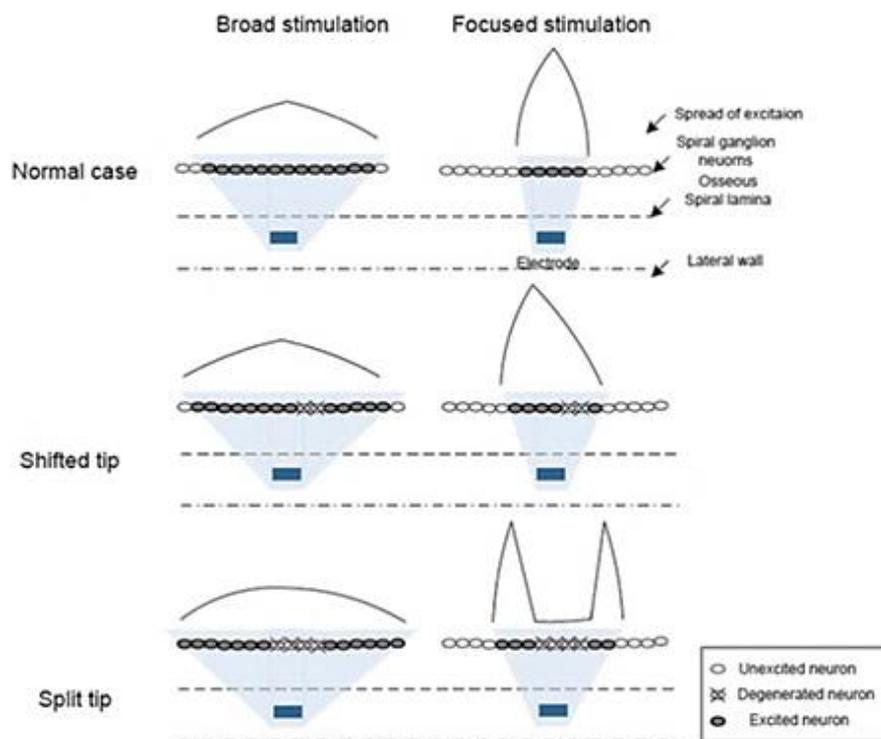


Figure 18 : Efficacité et robustesse des stratégies de stimulation en fonction de l'interface «  lectrode-neurones ». Les stratégies ayant un champ de stimulation large sont peu affectées par la dégénérescence des fibres car la population recrutée reste importante.   l'inverse les stratégies précises ou focalisées, peuvent voir leur champ d'activation fortement impact . Extrait de Zhu et al. 2012

Avec cette distinction à l'esprit, il a plutôt été proposé d'étudier les caractéristiques des réponses électrophysiologiques telles que l'eCAP ou l'eABR lorsque certains paramètres de la stimulation sont modifiés pour déterminer globalement la proportion de fibres dégénérées chez les patients implantés. Deux pistes semblent pouvoir aboutir à des conclusions satisfaisantes sur les potentielles performances des sujets. En premier lieu, Undurraga et collègues ont étudié de manière extensive les effets de la polarité et de la forme des pulses sur les réponses eCAP et eABR, proposant deux protocoles chez l'humain implantés (Undurraga et al. 2010, 2012, 2013). Les conclusions de ces études seront reprises par Macherey et al. (2017) afin de proposer un modèle théorique basé sur des mesures psychoacoustiques. (Figure 19).

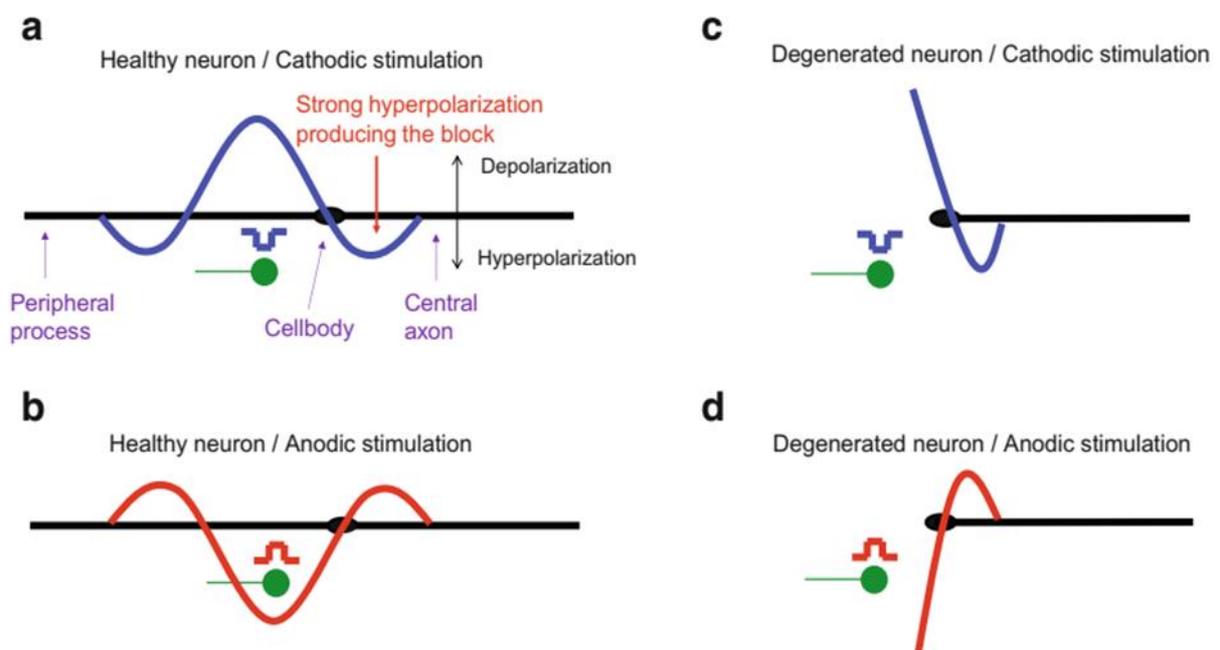


Figure 19 : Modèle théorique de l'évolution de la sensibilité à la polarité en fonction de l'état du nerf chez le sujet humain. a. Dans le cas d'un neurone sain, la stimulation cathodique entraîne une dépolarisation au niveau de la périphérie mais entraine également une forte hyperpolarisation de l'axone, ce qui peut bloquer l'émission d'un potentiel d'action. b. Une stimulation anodique dépolarise l'axone ce qui permet la génération d'un potentiel d'action. c. Dans le cas d'une fibre dégénérée, une stimulation cathodique est inefficace puisqu'elle n'entraîne qu'une hyperpolarisation de l'axone. d. L'absence de processus périphérique est sans conséquence lorsque l'on utilise une stimulation anodique puisqu'il est toujours possible de dépolariser efficacement l'axone. Extrait de Macherey et al. 2017.

En second lieu, nous avons déjà discuté de l'importance de la durée des phases ainsi que de la durée de l'intervalle InterPhase ou IPG (cf. section 3.b). Pflugst et al. (1991) ont mis en avant des réductions des seuils psychoacoustiques à mesure que la durée des phases était augmentée. Ce résultat a également été observé lorsque l'on augmente la durée de l'IPG chez le patient implanté (Carlyon et al. 2015). Miller et al. (1995b) ont ensuite rapporté que la

pente des courbes « amplitude-durée » de l'eABR faiblissait au cours du temps. En prenant appui sur ces résultats, Prado-Guitierrez et al. (2006) ont comparé les courbes « intensité-fonction » eABR et eCAP pour plusieurs durées de phase et d'IPG chez le cochon d'Inde. Une corrélation forte a été trouvée entre la densité de neurones du ganglion spiral et la distance entre deux courbes d'intensité fonction lorsqu'on augmente la durée et l'IPG. Plus concrètement, cela signifie que lorsque la densité de neurone est faible, l'impact d'un allongement de la durée des phases ou de l'IPG sur la courbe d'intensité-fonction tend à être réduit voire nul. L'article de Ramekers et al. (2014) approfondit ces résultats en présentant de multiples corrélations entre les caractéristiques des intensité-fonctions de l'eCAP et la densité de neurone du ganglion spiral. Ce faisant, ils proposent finalement une méthode globale, facilement utilisable chez le sujet implanté, basée sur une caractérisation de l'eCAP pour estimer grossièrement la dégénérescence du nerf auditif sous chaque électrode de l'implant. L'utilisation de ces techniques pourrait potentiellement permettre une « pré-sélection » d'un champ de paramètres de stimulation en estimant approximativement l'état du tissu autour de l'implant. Il reste néanmoins primordial de poursuivre les recherches sur les liens entre stimulation électrique et fibres du nerf auditif pour parfaire de nouvelles stratégies de stimulation.

5- Le système auditif central

a. Relais sous-thalamiques

Le système auditif central est constitué de plusieurs structures que nous allons décrire. Nous nous limiterons à la voie ascendante principale qui ne comporte que des relais organisés de manière tonotopique (Figure 20, pour détail voir Huijzen et al. 2008) et qui représente la majorité des projections en termes de nombre de fibres nerveuses. De plus, aborder le rôle de chacune des structures sous-corticales décrites ci-dessous n'est pas pertinent dans le cadre de cette thèse mais il convient de noter que la réponse corticale sera conditionnée par l'ensemble de ces traitements sous-corticaux et que comme pour chaque modalité sensorielle, la topographie (ici tonotopique) de l'organe récepteur est préservée jusqu'au niveau du cortex sensoriel primaire. Pour commencer, les axones des neurones du ganglion spiral forment le nerf auditif (nerf VIII) à la sortie de la cochlée et innervent le noyau cochléaire ipsilatéral. Ce premier relais est divisé en deux régions, le noyau cochléaire ventral (NCV) et le dorsal (NCD) qui sont tous les deux tonotopiques. Le noyau cochléaire reçoit également des projections du noyau cochléaire contralatéral ainsi que des projections (centrifuges) des noyaux supérieurs (Davis 2005 ; Doucet et al. 2009).

Les voies auditives vont ensuite se ramifier dans plusieurs structures du tronc cérébral puis converger de nouveau au niveau du colliculus inférieur (CI) en formant des synapses sur les cellules relais de ce noyau. Cette dispersion des voies auditives en amont du CI pourrait permettre une séparation des différentes informations extraites du signal acoustique afin de les traiter en parallèle avant de les réunifier au relais suivant. La réunification au niveau du CI concerne principalement les indices permettant la détection de sources sonores (Irvine 1992, Grothe et al. 2010). Une partie des axones du NCV projette sur le Complexe Olivaire Supérieur (COS) ipsilatéral tandis que l'autre va innerver le complexe olivaire contralatéral soit directement par une synapse soit indirectement via un relais par les neurones du corps trapézoïdal. Le COS est composé de trois noyaux principaux et d'un noyau périphérique et ce sont les interactions entre les complexes ipsi- et contralatéraux qui fournissent les indices binauraux nécessaires à la localisation des sources sonores (pour revue, voir Grothe et al. 2010). Le relais suivant est le lemnisque latéral qui est également constitué d'un noyau dorsal et d'un noyau ventral, tous les deux tonotopiques (Malmierca et al 1998 ; Bajo et al 1999). Le lemnisque latéral dorsal reçoit des projections du COS tandis que le lemnisque latéral ventral reçoit les innervations du noyau cochléaire contralatéral et du corps trapézoïdal ipsilatéral (Figure 20a). Les deux noyaux du lemnisque latéral vont ensuite projeter sur le colliculus inférieur. Ce dernier reçoit également des projections directes du COS. Le colliculus inférieur

est divisé en trois régions : le noyau central, le cortex dorsal et le cortex latéral (ces deux derniers sont parfois regroupés sous le terme de noyau externe). Comme dit précédemment, les voies auditives ascendantes vont se rejoindre dans chacune de ces régions. Le noyau central reçoit ainsi des projections du lemnisque latéral ventral, du lemnisque latéral dorsal et du COS. Le cortex dorsal reçoit des projections du lemnisque latéral dorsal uniquement tandis que le cortex latéral reçoit des projections du lemnisque latéral dorsal ainsi que des projections du noyau central du colliculus inférieur. Enfin, la cible principale des projections du colliculus inférieur est le dernier relai sous-cortical du système auditif, le thalamus auditif appelé corps genouillé médian (MG). Chaque région du colliculus inférieur va innervé une région du MG à savoir : le noyau central innervé le corps genouillé médian ventral (MGv), le cortex dorsal projette sur le corps genouillé dorsal (MGd) et le cortex latéral projette sur le corps genouillé médial (MGm). La tonotopie qui est claire chez toutes les espèces au niveau du MGv (chat : Imig & Morel 1985 ; rat Bordi & Ledoux 1994 ; souris : Anderson & Linden 2011 ; Hackett et al 2011), semble être absente ou peu présente dans le MGd et le MGm (Rouiller et al 1989 ; Calford 1983).

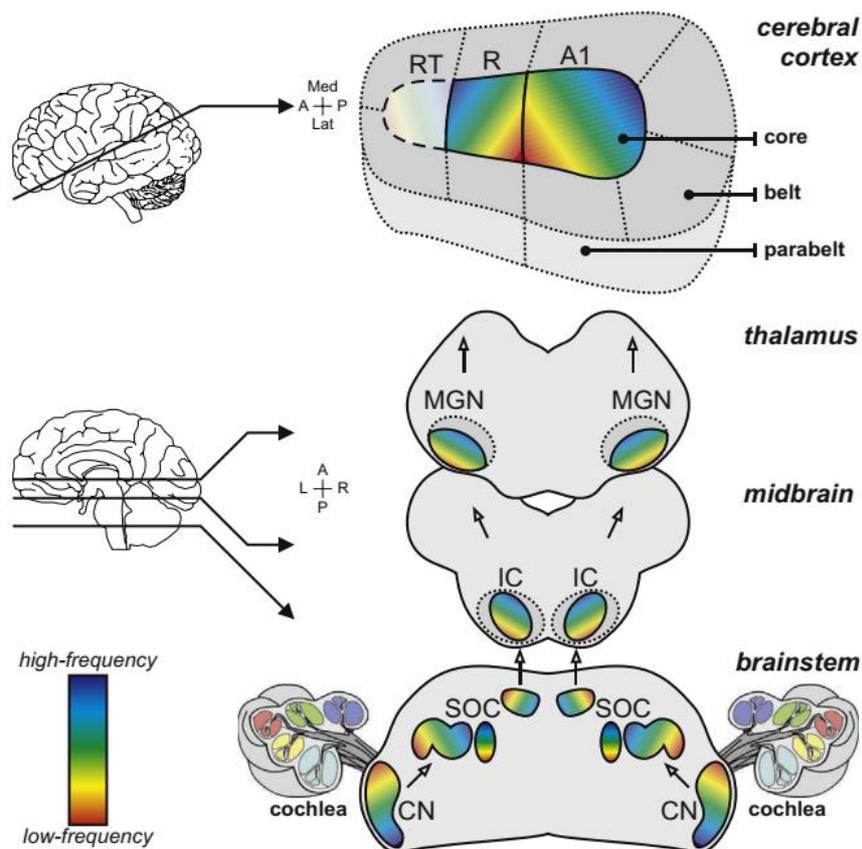


Figure 20: Schéma de voie auditive ascendante principale, de la cochlée au cortex auditif primaire chez l'homme. L'ensemble des noyaux qui constituent la voie lemniscale sont tonotopiques (représenté ici via le code couleur). Sont mis en avant ici le noyau cochléaire (CN), le complexe olivaire supérieur (SOC), le colliculus inférieur (IC), le corps genouillé médian (MGN) ainsi que le cortex auditif primaire (A1) et les champs rostrolatéraux (R et RT). D'après Saenz & Langers, 2014

b. Le cortex auditif primaire

i. Organisation générale

Le cortex auditif primaire est localisé au niveau temporal et est subdivisé en plusieurs aires suivant des critères anatomiques et physiologiques. Suivant l'espèce, le nombre d'aires corticales identifiées est très variable. Par exemple, on considère qu'il y a entre trois à cinq aires chez le rat (Shi & Cassell 1997 ; Polley et al. 2007), treize chez le chat (Lee & Winer, 2005) et douze ou plus chez le macaque (Kaas & Hackett, 1998). Chez l'ensemble des mammifères étudiés à ce jour, le cortex auditif est constitué d'un cœur d'aires primaires organisées tonotopiquement et d'aires secondaires organisées en ceinture autour. Une fois encore, selon les espèces il y a entre une (chauve-souris *Pteronotus personatus*, Tang & Suga, 2008) à trois aires primaires (macaque, Kaas & Hackett, 2000) avec un gradient tonotopique qui s'inverse d'une aire primaire à l'autre. Les aires secondaires forment une ceinture autour des aires primaires voire même deux ceintures concentriques (appelées respectivement « belt » et « parabelt ») chez les mammifères dont le cortex est plus développé comme les primates. Les premières expériences visant à cartographier les réponses corticales ont eu lieu chez le chat avec des stimulations électriques de la cochlée (Woolsey & Walzl, 1942) puis des stimuli auditifs (Rose & Woosley, 1949). Il a d'abord été recueilli des potentiels évoqués (dans les années 50-60) puis ce sont les recueils des décharges des neurones corticaux en activité unitaire (c'est à dire l'activité d'un seul neurone, voir Evans & Whitfield, 1964) ou en activité multi-unitaire (un petit groupe de neurones, voir Merzenich et al. 1975) qui ont été privilégiés. Le débat de l'organisation globale du cortex auditif est toujours d'actualité. Certaines équipes avancent l'existence de trois aires primaires tonotopiques et de dix aires secondaires en se basant sur l'organisation anatomique du chat (Lee & Winer 2005). Chez le rat, les cartographies ne s'accordent que sur l'organisation rostro-caudal d'une aire primaire mais le nombre d'aires primaires et secondaires ainsi que leur organisation diffère d'une étude à l'autre (Kilgard & Merzenich, 1999 ; Doron et al. 2002 ; Rutkowski et al. 2003 ; Polley et al. 2007). De plus, les études en imagerie par signal intrinsèque cortical viennent également complexifier les schémas d'organisations proposés par les travaux électrophysiologiques (Nelken et al. 2004, 2008).

Les travaux présentés dans cette thèse ont été réalisés chez le cobaye (*Cavia Porcellus*) et les premières études visant à diviser le cortex auditif du cobaye datent de la fin des années 70. En enregistrant des potentiels évoqués ou des réponses multi-unitaires à des sons purs, il a été possible d'isoler deux aires tonotopiques contigües dans le cœur du cortex auditif du cobaye. Par analogie avec le modèle chat, l'aire la plus postérieure a été nommée AI et la plus

antérieure AAF, ces 2 aires fusionnant au niveau des hautes fréquences comme cela est le cas chez le chat et le primate. Ces mêmes études rapporteront également la présence d'aires secondaires organisées en ceintures (Hellweg et al. 1977 ; Kayser & Legoux, 1963). Les données obtenues par Robertson & Irvine en 1989 ont confirmé cette organisation. Curieusement, une autre nomenclature a été proposée par Redies et al. (1989a, 1989b) où AAF deviendra AI et l'ancienne aire AI deviendra DC (pour « Dorso-Codal field ») (voir Figure 21A). Ces auteurs vont également introduire une aire primaire rostrale tonotopique et très circonscrite (environ 1mm²), appelée champ S (pour « Small field ») et délimiter trois aires secondaires organisées en ceintures. Deux aires caudales, DCB (pour « Dorso-Caudal belt ») et VCB (pour « Ventro-Caudal Belt ») entourent DC tandis que la troisième entoure le champ S et se nomme RB (pour « Rostral Belt »). On distingue les aires primaires (AI, DC) des aires secondaires car les neurones des aires primaires présentent des latences de réponses plus courtes. Cela découle du fait que chez le cobaye, comme chez tous les mammifères, il existe une différence d'afférences thalamiques entre les aires primaires et secondaires. Les aires primaires reçoivent des afférences de la partie ventrale, tonotopique du thalamus auditif (le MGv) où les latences sont les plus courtes. Au contraire, les aires secondaires sont innervées par les aires non-tonotopiques du thalamus auditif, à savoir le MGm et le MGd où les latences sont les longues. Notons toutefois que la délimitation des aires thalamiques dans cette étude diffère totalement de ce qui est décrit chez l'ensemble des autres espèces. En effet, Redies et al. 1989 ne décrivent pas une subdivision en 3 parties du thalamus auditif. Ils ne distinguent qu'une partie ventrale (nommée simplement MG) qui s'étend sur tout l'axe rostrocaudal et tout l'axe dorso-ventral, et une partie caudo-medial (MGcm) qui existe médialement seulement dans la partie la plus postérieure du MG. La partie dorsale au thalamus auditif est absente de leur description, alors qu'elle est clairement identifiée sur la base de critères histochimiques dans l'étude d'Edeline et al. 1999. De plus, Redies et collègues décrivent un noyau « shell » appelé MGs qui n'a jamais été décrit chez les autres espèces. Toujours selon cette étude, les aires DVB et VCB sont innervées par le MGm et le RB est innervé par le MGs et MGm. L'afférentation du champ S provient également du MGv, mais de cellules anatomiquement distinctes de celles innervant AI et DC (Redies et al. 1989a). Deux études plus récentes, combinant des enregistrements extra-cellulaires et des marquages histochimiques, ont adopté la nomenclature de Redies et al. 1989 (Wallace et al. 2000, 2002). Wallace et collègues vont apporter quelques modifications dans la délimitation des aires secondaires. Le champ S est situé en position rostrale par rapport à la ceinture rostrale (renommée DRB pour « Dorso-Rostral Belt ») et une nouvelle aire secondaire, ventrale par

rapport à AI est caractérisée et appelée VRB (pour « Ventro-Rostral Belt »). Ils vont également proposer une aire T (pour « Transition zone ») à la jonction entre VRB et VCB dans le prolongement de la jonction entre AI et DC (voir figure 21B). La particularité de cette zone est que ses neurones répondent aux sons purs et au bruit blanc mais ne font pas partie du gradient tonotopique de AI et de DC, ce qui la distingue des 4 aires voisines. Notons que les aires caudales (VCB et DCB) répondent souvent très mal aux sons purs et bien mieux à des bouffées de bruit blanc, et que seule l'aire secondaire VRB semble avoir une tonotopie claire avec des latences de 10ms plus longues que dans AI et DC. Enfin, la cartographie des aires corticales chez le cobaye a également été étudiée par imagerie optique avec des colorants sensibles au voltage. Avec cette technique, plusieurs études ont permis de confirmer l'existence des deux champs tonotopiques fusionnant au niveau des hautes fréquences (AI/DC chez Nishimura et al. 2007 ; AI/II chez Horikawa et al. 2001 ; figure 21C). Hirokawa et collègues ont également confirmé que la latence des réponses des neurones des aires primaires est plus courte que dans les aires secondaires. Notons également qu'au niveau des aires secondaires, ces études tendent à subdiviser les aires de la ceinture en plusieurs zones distinctes séparées par des régions moins actives.

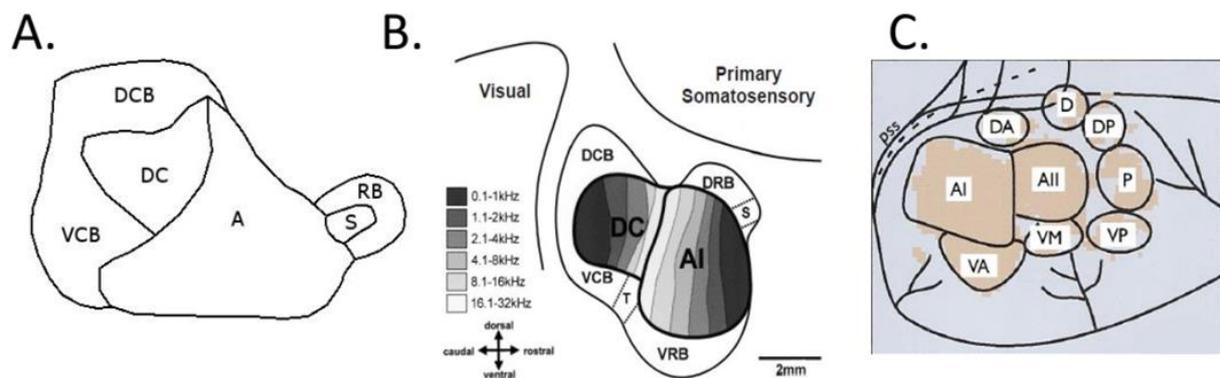


Figure 21 : Subdivision et nomenclature des différentes aires du cortex auditif chez le Cobaye. A : Reproduction d'après Redies et al (1989b, Electrophysiologie). AI : Auditory I. DC : Dorsocaudal field. DCB : Dorsocaudal Belt. VCB : Ventrocaudal Belt. RB : Rostral Belt. S : Small field. B : d'après Wallace et al (2000, Electrophysiologie). DRB : Dorsorostral Belt. VRB : Ventrorostral Belt. T : Transition zone. C : d'après Horikawa et al (2001, Imagerie optique).

En conclusion, bien qu'il existe des désaccords certains à propos du nombre et de la localisation des aires auditives secondaires chez le cobaye, il existe un consensus clair quant aux aires primaires AI et DC. De fait nous garderons la nomenclature proposée par Wallace et al. (2000) où les propriétés des réponses des neurones de AI et DC sont similaires en termes de temps de latence et de champ récepteur et où ses deux régions reçoivent principalement des afférences du thalamus auditif tonotopique, le MGv. Enfin comme tout cortex sensoriel, le cortex auditif primaire est organisé en six couches cellulaires différentes ayant leurs

afférences et efférences propres (revue par Winer 1991, 1992). Nous nous sommes spécifiquement intéressés à la couche III du cortex auditif car c'est au niveau de cette couche qu'arrivent les afférences du thalamus auditif tonotopique (Wallace & He, 2011) ce qui en fait le dernier niveau de la voie ascendant principale du système auditif.

ii. Codage des fréquences tonales et de l'intensité au niveau du cortex auditif primaire

Pour toutes les modalités sensorielles il est possible de définir la notion de champ récepteur comme la partie de l'épithélium (visuel, tactile, auditif) qui est capable d'activer un neurone du système nerveux central. Dans le cas du système auditif, les champs récepteurs des neurones correspondent à une gamme de fréquences puisque c'est ce paramètre pour lequel une topographie existe dans la cochlée. Les stimuli acoustiques sont décomposés en bande de fréquences par la cochlée (cf. section 2) puis la précision des connexions anatomiques permet de préserver la tonotopie de la cochlée à chaque étage du système auditif jusqu'au cortex auditif primaire. Pour évaluer le champ récepteur d'un neurone du système auditif, il faut présenter une large gamme de fréquences (par exemple de 100Hz à 40kHz) à différentes intensités sonores (par exemple de 0dB à 85dB SPL), ce qui permet de déterminer la fréquence caractéristique (notée « CF »), qui est définie comme la fréquence pour laquelle le neurone étudié émet des potentiels d'actions à la plus basse intensité possible. La CF doit être distinguée de la « fréquence préférée » (ou « BF » pour Best Frequency) qui est la fréquence à laquelle on obtient la réponse neuronale la plus forte à une intensité donnée (c'est-à-dire le plus haut taux de décharge) ; la valeur de la CF et de la BF n'est pas nécessairement identique surtout aux fortes intensités. Lorsque l'on détermine le seuil de réponse pour l'ensemble des fréquences testées (en modifiant donc l'intensité sonore), on obtient le champ récepteur complet du neurone qui est parfois également appelé une courbe d'accord aux fréquences (Figure 22a). Il est également possible de ne quantifier les réponses aux fréquences qu'à une seule intensité ce qui permet d'obtenir une courbe de réponse iso-intensité (Figure 22b).

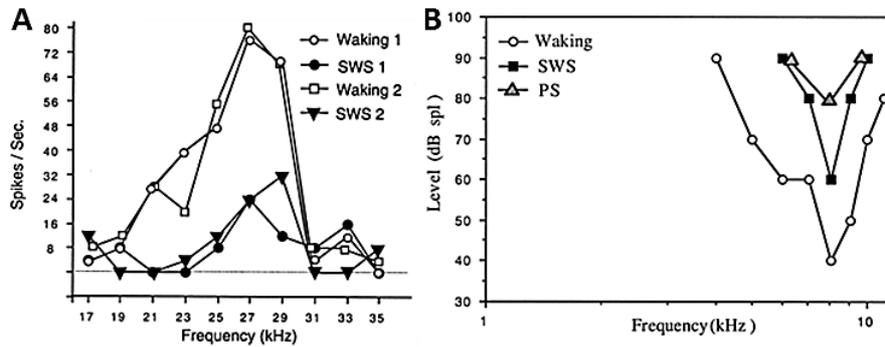


Figure 22: Différentes représentations des champs récepteurs du système auditif.

A. Courbe d'accord iso-intensité : les courbes sont obtenues en sommant le nombre de PA apparus au cours de la présentation de chaque fréquence. Extrait de Edeline et al. 2000. **B. Lorsque des courbes d'iso-intensité sont obtenues à une série d'intensité allant du seuil de décharge évoquée du neurone (ici 10dB SPL) à l'intensité maximale testée (ici 80 dB SPL), on obtient le champ récepteur du neurone (ou l'aire de réponse du neurone au travers des fréquences et des intensités).** Extrait de Edeline et al. 2000.

Aujourd'hui, les courbes iso-intensité ont été remplacé par les champs récepteurs spectro-temporels (appelés « STRF »), qui ajoutent une dimension temporelle à la force des réponses aux fréquences ce qui génère une représentation iso-intensité en fonction du temps et de la fréquence. C'est avec l'ensemble de ces représentations qu'il est possible de cartographier le cortex auditif primaire et de mettre en avant l'organisation tonotopique des réponses. Néanmoins, cette organisation basée sur les champs récepteurs possède plusieurs limites. L'une d'entre elles est que les réponses à des stimuli simples comme des sons purs ne permettent pas de prédire les réponses à des stimuli plus complexes comme des signaux acoustiques naturels (par exemple des vocalisations chez le cobaye, voir Laudanski et al 2012). Cela se traduit par exemple par le fait que des neurones ayant des CF et des BF dans les fréquences basses ou moyennes peuvent répondre à des stimuli naturels contenant des hautes fréquences (voir par exemple Gaucher et al 2013). De ce fait, il est difficile, voire impossible, de prédire la réponse d'un neurone à un stimulus naturel sur la base des STRF. Fort heureusement les travaux réalisés durant cette thèse n'ont porté que sur des stimuli simples (sons purs et stimulation électrique) qui ne mettent pas en jeu un codage des stimuli plus complexes comme des vocalisations.

Une autre dimension importante des stimuli auditifs est l'intensité sonore. Elle est presque indissociable de la fréquence lorsqu'il s'agit de déterminer le champ récepteur d'un neurone puisque la CF est définie par la fréquence qui fait décharger le neurone à l'intensité la plus basse. Nous reviendrons sur l'utilité de percevoir les variations d'intensités sonores dans une autre partie de l'introduction (voir partie 5-b-iii) pour se concentrer sur les mécanismes potentiels d'encodage dans le système auditif. Nous avons déjà décrit les caractéristiques de la

réponse des fibres du nerf auditif à des variations d'intensité sonore dans la section 2 de cette introduction à savoir que la réponse prenait la forme d'une courbe « intensité-fonction » sigmoïde à la CF. De plus, à de fortes intensités sonores (>80dB) des phénomènes complexes au sein des fibres peuvent amener le taux de décharge à diminuer puis augmenter de nouveau, donnant alors un caractère non-monotonique à cette réponse. (Kiang & Moxon, 1972). Et surtout, il existe des fibres à bas seuils mis en jeu aux faibles intensités sonores et des fibres à haut seuil mis en jeu seulement aux intensités supérieures à 55dB. Ainsi il a été proposé un codage par le taux de décharge mais il a vite été démontré que ce codage n'était plus conservé au niveau du colliculus inférieur (Ehret & Merzenich, 1988). Selon une autre théorie, le facteur primordial est le nombre de fibres recrutées dans le nerf auditif. En effet, de 40 à 70 dB, la vibration de la membrane basilaire s'étend de plus en plus ce qui augmente la population de fibres du nerf auditif qui est recrutée et active donc une plus grande population de neurones dans le CN et potentiellement jusqu'au cortex auditif primaire. Ce mécanisme expliquerait entre autres la perte de sélectivité fréquentielle à haute intensité sans avoir à tenir compte de la nature des fibres. (Huet et al 2016 ; Heil & Peterson 2015 ; Dreyer et Delgutte 2006)

En fait, la représentation de l'intensité sonore au niveau du cortex auditif primaire fait encore débat. Dans son article de 1994, Phillips et collègues ont cherché si d'autres dimensions acoustiques, à l'instar de la tonotopie, étaient topographiquement représentées (c-à-d de manière structurée) au sein du cortex auditif primaire. De manière surprenante, ils ont pu démontrer que la zone corticale activée par un son pur pouvait s'étendre jusqu'à 3 octaves autour de la zone contenant les neurones ayant une CF à la fréquence du son présenté à mesure que l'intensité sonore augmente (figure 23, gauche). Cependant, dans certains cas, le foyer de neurones corticaux activés aux faibles intensités par un son pur peut même aller jusqu'à devenir silencieux pour les fortes intensités, déplaçant le foyer d'activité vers des zones dont la CF n'est pas la fréquence présentée (figure 23, droite). Cela peut s'expliquer si on considère que les neurones d'A1 présentent des intensité-fonctions mono et non-monotonique relativement ségréguées spatialement (notons que ces 2 types d'intensité fonction existent dès le CI). Phillips et collègues (1994) proposent qu'à basse intensité sonore des foyers de neurones non-monotoniques vont s'activer sur la ligne d'iso-fréquence représentant la fréquence du stimulus. Ensuite lorsque l'intensité sonore augmente, ces foyers vont devenir inactifs tandis que de larges populations de neurones monotoniques vont s'activer le long de l'axe tonotopique. Ainsi, alors que la tonotopie du système auditif est claire et représentée à chaque étage ce qui permet un encodage robuste des fréquences, la représentation de

l'intensité sonore semble plus complexe, faisant appel à des non-linéarités qu'il est difficile à capturer. Il n'est pour l'instant pas possible de vraiment prédire la réponse du cortex auditif (par exemple) sur la base de l'intensité sonore d'un stimulus.

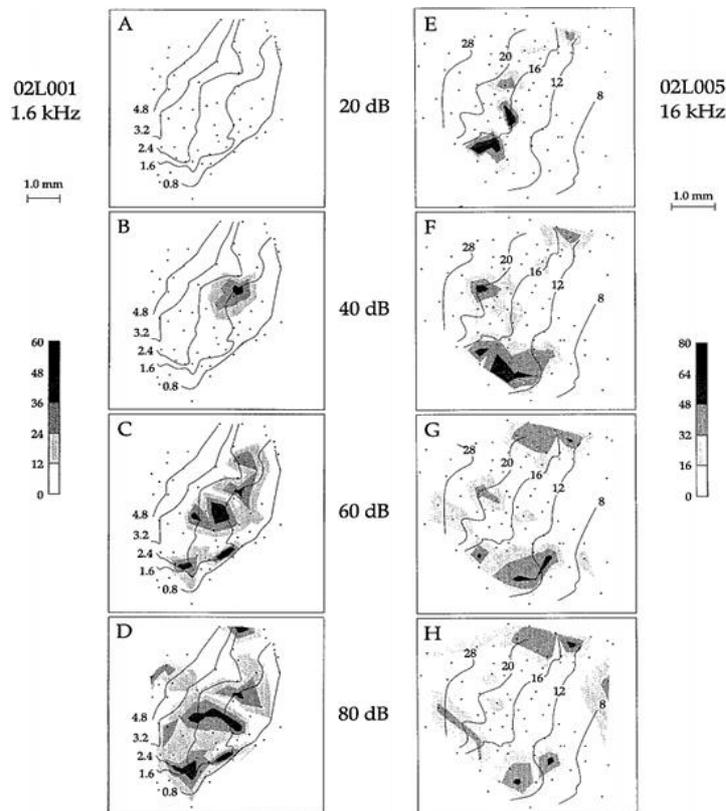


Figure 23 : *Etendues de la carte tonotopique corticale activées par un son pur présenté à différentes intensités sonores. A gauche un son pur de 1,6kHz active une région limitée à 40dB (il n'active rien à 20dB) puis à 60 et à 80dB il active des parties de la carte corticale qui ne sont pas nécessairement en rapport avec la carte tonotopique déterminée par les CF au seuil. A droite (sur un autre animal), un son pur active des zones en rapport avec la carte tonotopique à 20 et 40dB mais les zones corticales activées à 60 et 80dB sont assez différentes des zones activées au seuil par un son de 16kHz. Extrait et Phillips et al. 1994*

iii. A quoi sert un codage précis des intensités sonores ?

Avec les différences de phases, l'intensité sonore est l'un des deux paramètres importants pour la localisation des sources sonores. Les mécanismes permettant la localisation des sources sonores sont assez bien connus et ici je me baserais principalement sur une revue de question récente de John Middlebrooks (Middlebrooks, 2015). Dans le plan horizontal de l'espace sonore, il est possible de déterminer la position de la source sonore en se reposant sur les ITD (pour « Interaural Time Differences ») et les ILD (pour « Interaural Level Differences »). L'ITD représente la différence de latence d'arrivée entre les deux oreilles et est donc maximale quand la source sonore est en face d'une des oreilles et minimale lorsque celle-ci fait face (ou est dans le dos) du sujet. Le « calcul » de cette différence d'ITD prend place dans le noyau médian du complexe olivaire supérieur (MSO) et Jeffress en 1948 a été le premier à proposer un mécanisme pour cela : Les neurones principaux du MSO qui reçoivent des projections des noyaux cochléaires antéro-ventral ipsi et (via le corps trapézoïde) contralatéral n'émettent un potentiel d'action que lorsqu'ils reçoivent des entrées synchronisées des

deux noyaux cochléaires. La synchronisation des deux fibres provient de l'organisation « en escalier » des fibres afférentes en fonction de leur longueur afin de compenser le délai interaural, ce qui signifie que chaque neurone principal du MSO représente une ITD (voir pour revue Joris et al 1998, Joris & Yin 2007). Le modèle de Jeffress (1948) n'est pas exempt de défauts, notamment à propos des basses fréquences (voir par exemple Brand et al. 2002) et il est aujourd'hui proposé un modèle hybride tenant compte des dernières découvertes (McAlpine et al. 2001 ; Brughera et al. 2013).

L'ILD quant à elle, représente la différence d'intensité sonore entre les deux oreilles. En effet, les sons sont atténués par la boîte crânienne, ce qui provoque une intensité moindre sur l'oreille la plus éloignée de la source. Dans le tronc cérébral, les neurones du complexe olivaire supérieur latéral sont sensibles à l'ILD : ils reçoivent des entrées excitatrices du noyau cochléaire antéro-ventral ipsilatéral (Boudreau & Tsuchitani, 1968) et des entrées inhibitrices provenant du corps trapézoïde controlatéral. La convergence de ces entrées sur les neurones du LSO va en moduler l'activité de sorte qu'elle sera basse pour des ILD en faveur de l'oreille controlatérale et haute pour les ILD en faveur de l'oreille ipsilatérale. Ces deux indices (les ITD et les ILD) sont utilisés dans le cadre globale de la théorie « duplex » où les ITD sont favorisées dans la détection des sources fixes pour des sons ayant une fréquence basse tandis que les ILD sont favorisées pour les sources à haute fréquence. Notons également que chez les sujets implantés bilatéraux (possédant donc deux implants) l'ILD est considérée comme l'indice prévalant pour la localisation des sources sonores plutôt que la combinaison classique ITD/ILD (Aronoff et al. 2010) ce qui met l'accent sur la nécessité de correctement coder les variations d'intensité sonore. Néanmoins, si l'ITD et l'ILD sont des indices qui indiquent la direction d'une source sonore fixe dans l'espace, ils sont peu informatifs quant à la distance à laquelle la source se trouve. Plusieurs théories ont été proposées telle que la simple utilisation de l'ILD ou le rapport d'énergie D/R (« pour Direct-to-Reverberant », voir Kopco & Shinn-Cunningham 2011) mais elles n'expliquent pas totalement la perception des distances. De plus, alors que le traitement des ITD et ILD prend place au niveau du CI et du LSO, aucune structure du tronc cérébral ne semble dédiée au calcul de la distance d'une source sonore.

Potentiellement, les travaux réalisés au niveau cortical par Semple & Kitzes (1993a, 1993b) amènent une réponse au codage de la distance. Ces auteurs ont mis en avant une propriété particulière des neurones codant pour les hautes fréquences dans le cortex AI du chat. Des neurones appelés TWIN (pour Two-Way Intensity Network), montrent deux caractéristiques en rapport avec l'intensité sonore : Ils présentent un caractère non-monotonique en lien avec

les indices binauraux comme l'ILD et sont même parfois seulement sensibles à ces derniers, ce qui signifie qu'ils ont une ILD préférée. Ils sont également sensibles à l'intensité binaurale moyenne (ou « Average Binaural Level », ABL). La majorité des neurones rencontrés dans cette étude présentait une sélectivité pour des combinaisons d'ILD et d'ABL, appelées également combinaisons binaurales préférées, ainsi qu'une sélectivité quant à l'origine des indices (cad si la source est ipsi- ou contralatéral au cortex étudié). Apparemment, les neurones TWIN sont une particularité du cortex auditif primaire car moins de 10% des neurones du CI ont propriété de type TWIN et qu'aucun neurone du LSO ne présentait ce type d'activité (Semple & Kitzes, 1987).

En résumé, les neurones corticaux de type TWIN fourniraient une représentation des stimuli binauraux afin d'extraire la localisation et l'amplitude de la source sonore au sein d'une seule population de neurones au lieu de deux populations spécialisées. Ce mécanisme potentiel pour la localisation d'une source sonore n'a été démontré que dans des conditions de « laboratoire » avec des sources sonores fixes qui ne sont pas représentatives des sons rencontrés dans un environnement naturel qui sont majoritairement en mouvement.

Le déplacement d'une cible sonore à distance dans le plan horizontal, par exemple une voiture, provoque plusieurs indices comme l'effet Doppler (c'est-à-dire que le son émis par une source en mouvement est perçu comme devenant plus aigu ou plus grave à mesure que la source s'approche ou s'éloigne) et des modulations d'intensité sonores qui sont relativement simples à percevoir (si une source sonore se rapproche, on remarque une augmentation d'intensité sonore) mais dans le cas d'un déplacement proche avec changements rapides d'azimut et/ou d'élévation (donc de direction), les choses se compliquent.

La localisation des sources sonores au sein du système auditif est pénalisée pour deux raisons.

1. D'une part, il n'y a pas de représentation spatiale de l'espace sonore dans aucune structure du système auditif classique. Les champs récepteurs spatiaux des neurones corticaux et sous-corticaux sont très larges (Brugge et al 1998) et il n'y a pas de topographie de l'espace sonore dans aucune structure du système auditif classique. Cependant, il existe une représentation topographique de l'espace sonore très précise au niveau du colliculus supérieur (CS) qui a été décrite chez plusieurs espèces (Chat : Middlebrooks & Knudsen 1984 ; cobaye : Palmer & King 1982 ; rat : Gaese & Johnen 2000). Le CS est une structure sensorimotrice qui gère l'orientation de la tête et des yeux vers des sources visuelles, sonores ou tactiles. De ce fait, les neurones des couches intermédiaires du CS répondent de manière préférentielle à des sons provenant d'une zone particulière de l'espace sonore sur la base des indices mono- et binauraux. Néanmoins, ces indices ne sont pas analysés en tant que tels car ces entrées

sensorielles ne servent qu'à générer des commandes motrices afin de pouvoir identifier la source sonore en déplaçant le champ visuel (ce qui relègue l'identification et l'évaluation de la distance au système visuel). Ainsi, l'intensité sonore, ou le contenu spectral d'un stimulus, ne semblent pas encodés dans le CS ce qui signifie que cette représentation de l'espace sonore n'a pour but que la localisation des sources sans tenir compte de l'information qu'elle contient.

2. D'autre part, il n'a pas encore été montré qu'il existait des aires corticales (ou sous-corticales) dédiées à la détection du mouvement comme peuvent l'être les neurones de l'aire MT dans le système visuel (qui répondent à une direction et une vitesse). Pourtant, certains neurones du colliculus inférieur sont sensibles au déplacement d'une source sonore : les ITD et ILD préférées par certains neurones du CI peuvent changer en fonction de la dynamique du mouvement du stimulus sonore présenté (Spitzer & Semple 1991, 1998). Cependant, il est difficile de savoir si ces réponses sont effectivement dues au déplacement en lui-même ou s'il s'agit simplement de l'activation consécutive de plusieurs zones pour des sources « fixes » dans de courts intervalles de temps.

Au niveau cortical, la moitié des neurones répondent de manière « omnidirectionnelle » sans réelle préférence pour une direction et l'autre moitié est constituée de petits foyers répondant localement à une direction préférée mais sans organisation spatiale globale ou topographique (Zhou & Wang, 2012 ; Harrington et al. 2008). Selon ces études, un foyer présente généralement une préférence pour une direction située dans le champ controlatéral avec une chute du taux de décharge à mesure qu'on s'approche du centre de l'espace sonore. Une minorité des foyers présentent une préférence pour des directions restreintes au centre du champ ou pour des origines sonores dans le champ ipsilatéral. Seule l'activité des neurones au sein de ces foyers semble pouvoir encoder des informations à propos de la localisation d'une source sonore grâce au taux de décharge et aux latences des réponses mais ces informations ne sont réellement déterminantes que dans des aires secondaires comme l'aire AII du chat (Furukawa & Middlebrooks, 2002 ; Lee & Middlebrooks, 2013). Toutes ces observations laissent penser qu'il existe une représentation distribuée de l'espace sonore sur la totalité d'A1 plutôt qu'une topographie bien définie comme la tonotopie.

6- Le codage de l'intensité sonore par l'implant.

L'étude des systèmes sensoriels a très vite montré que les informations perçues subissaient une compression importante afin de pouvoir être analysée par le cerveau. Par exemple, le système auditif est capable de percevoir une grande gamme d'intensités sonores (jusqu'à 120dB) et ce malgré le fait que le saut énergétique que représente une augmentation de 10dB est très importante, ce qui laisse à penser qu'une compression prend effectivement place au sein de ce système. La compression des systèmes sensoriels a été décrite de manière générale par Stevens (1956) : l'intensité perçue (qui est appelée magnitude) suit une fonction de puissance selon l'intensité du stimulus. La fonction de puissance représenterait les caractéristiques de compression de l'organe transducteur périphérique tandis que le système central n'effectuerait ensuite plus que des traitements linéaires (ce qui a été démontré comme faux étant donné les non-linéarités importantes des réponses des neurones corticaux voire sous-corticaux, voir par exemple Machens et al. 2004, Woolley et al 2006, Gill et al 2006). Une seconde hypothèse propose un modèle en deux étapes où l'organe transducteur transformerait tout d'abord l'information avec l'équivalent d'une fonction logarithmique puis une structure centrale décompresserait l'information via un mécanisme neuronal qui équivaut à une fonction exponentielle. La combinaison de ces deux étapes donnerait bien une fonction de puissance (MacKay, 1963).

Chez les sujets porteurs d'implants cochléaires, il a été possible d'examiner les paramètres sous-tendant la sensation d'intensité sonore. Les travaux de Zeng & Shannon (1994, 1995) ont d'abord permis de comparer les intensités perçues chez des patients implantés cochléaire ou implantés au niveau du tronc cérébral en fonction des stimuli électriques. Pour résumer leurs résultats, lorsque l'on stimule le tronc cérébral, l'intensité perçue par les sujets suit une fonction exponentielle, et ce peu importe la fréquence utilisée. Il n'y a donc pas eu de compression logarithmique, ce qui semble normal étant donné que c'est la cochlée qui est sensée effectuer cette transformation. Lorsque l'on stimule les fibres du nerf auditif via l'implant, deux cas se présentent alors : Si la fréquence est $>300\text{Hz}$, alors l'intensité perçue suit une fonction exponentielle. Ce résultat est en accord avec la théorie présentée plus haut. Si la fréquence est $<300\text{Hz}$ l'intensité perçue par le sujet semble suivre une fonction de puissance similaire à celle observable avec une audition saine. Les auteurs proposent qu'il n'y ait non pas une mais deux compressions logarithmiques, une au niveau de la cochlée et une au niveau du noyau cochléaire. Ils proposent en fait, sur la base de leurs résultats psychoacoustiques chez le patient implanté (Zeng & Shannon, 1995), un système en deux étapes mais qui est dépendant de la fréquence et qui met en jeu deux structures au lieu d'une

seule ce qui signifie *in fine* qu'il est nécessaire de modifier la stratégie du processeur audio de manière à prendre en compte cette dépendance à la fréquence afin d'appliquer (ou non) une compression du signal et pallier l'absence de la cochlée. Il faut cependant garder à l'esprit que ce modèle n'a pas été confirmé autrement que par le biais de la psychoacoustique. Des résultats électrophysiologiques, par exemple au niveau du noyau cochléaire, pourraient confirmer ce modèle et permettraient d'en décrire les bases neuronales. Zhang & Zeng (1997) vont aller plus loin dans l'étude de cette compression à deux étages et montrer qu'elle était dépendante de l'intensité sonore du stimulus. Ainsi, la compression / décompression opérée par le système auditif est dynamique, c'est-à-dire que le facteur de compression peut évoluer en fonction de l'intensité sonore, et cette propriété doit également être prise en compte dans le design de la stratégie du processeur audio.

Du point de vue de la stimulation électrique, l'intensité sonore a toujours été associée à la charge injectée par unité de temps (Eddington et al. 1978). Il a donc été proposé que trois paramètres pouvaient être modifiés afin de mimer les variations d'intensité sonore : l'amplitude du pulse, sa durée et la fréquence de stimulation. L'augmentation d'un de ces trois paramètres conduit souvent chez le sujet implanté à une augmentation de l'intensité sonore perçue (Eddington et al. 1978). Sachant que la charge injectée se définit par le courant multiplié par la durée d'un stimulus électrique ($C=AxD$), Graeme Clark a avancé que les variations d'intensités pouvaient être codées de manière équivalente par des variations de l'amplitude du pulse ou par des variations de sa durée (Clark, 1987). La théorie sous-jacente veut que la charge injectée restant la même, l'intensité sonore perçue l'est également, peu importe le paramètre utilisé, il s'agit de la théorie « equal charge – equal loudness ». Cependant cette théorie est mise à mal par les résultats psychoacoustiques obtenus par Zeng et collègues (1998) : pour une même augmentation de charge, l'augmentation sonore ressentie par le sujet est plus forte si l'on augmente l'amplitude du pulse par rapport à des augmentations de durée. Bien que ces résultats rejoignent ceux obtenus chez l'animal (Pfungst et al. 1995 ; Smith & Finley 1997), l'origine de cette différence perceptive ainsi que les mécanismes physiologiques qui y sont associés restent inconnus. De manière générale les constructeurs ont préféré utiliser l'amplitude du pulse comme indice codant les variations d'intensité sonore en raison de la limitation potentielle que présente l'utilisation de la durée, à savoir qu'augmenter la durée des pulses va intrinsèquement limiter les fréquences de stimulations disponibles. Néanmoins, l'utilisation de la durée est possible et plusieurs études ont déjà mis en avant que les performances des sujets implantés étaient équivalentes à celles obtenues avec une stratégie utilisant l'amplitude (Bonnet et al. 2012 ; Bonne et al. 2015).

Le troisième paramètre proposé, la cadence/fréquence de stimulation, représente également un moyen de faire varier la perception d'intensité sonore, du moins en théorie. En effet, augmenter la fréquence de stimulation va *de facto* augmenter la charge injectée par unité de temps (Eddington et al. 1978) mais cela se fait au détriment de la durée des pulses. De plus, modifier ainsi la fréquence de stimulation « on-line » va modifier le déroulement temporel de l'enveloppe du signal électrique ce qui n'est pas souhaitable si on souhaite garder une précision temporelle suffisante dans les informations transmises (comme c'est le cas avec la TFS). De fait, la fréquence de stimulation n'a jamais été utilisée de manière directe comme stratégie de codage pour les variations d'intensité sonore mais la possibilité de suivre plus finement l'enveloppe a poussé les constructeurs à augmenter la fréquence de stimulation dès que la technologie l'a permis, passant d'environ 250 pulses par seconde (pps) à plus de 5000 pps. Concernant la perception des variations de l'intensité sonore, plusieurs études ont mis en avant un potentiel avantage à l'utilisation de hautes fréquences de stimulation (>500Hz) : on observe aussi bien chez l'animal (Pfungst et al. 1995 ; Mitchell et al. 1997) que chez l'humain (Shannon, 1989 ; Vandali et al. 2000 ; Skinner et al. 2000, Carlyon et al. 2015) un abaissement des seuils perceptifs ainsi qu'une baisse des niveaux d'intensités supportables (appelés également MAL pour « Maximum Acceptable Loudness ») ce qui produit une augmentation de la gamme dynamique soit la fourchette de charge injectée utilisable chez un patient. Cet effet positif est à nuancer : au-delà de 3250 pps l'élargissement de la gamme dynamique sature ce qui rend inutile l'augmentation de la fréquence de stimulation (Kreft et al. 2004a). Enfin, le nombre de pas d'intensité détectable (donc la sensibilité du sujet aux variations d'intensité sonore), n'augmente pas voire se réduit à mesure que la fréquence de stimulation augmente, impactant ainsi grandement les performances du sujet implanté (Kreft et al. 2004b). D'autres études ont aussi pointé la possibilité que l'utilisation de hautes fréquences de stimulation (>500Hz) pouvait impacter d'autres aspects de la perception sonore. Comme décrit dans une précédente section (cf. 4.b.ii), les trains de pulses délivrés par l'implant sont généralement modulés en amplitude afin de suivre l'enveloppe du signal perçus une fois celui-ci découpé par le processeur audio. John Middlebrooks a démontré dans son étude de 2008 qu'augmenter la cadence de stimulation finissait par altérer la capacité des neurones corticaux à suivre les modulations d'amplitude (Middlebrooks, 2008). Galvin & Fu (2009) arriveront à la même conclusion dans leurs travaux de psychoacoustique : les fréquences de stimulations élevées ne présenteraient aucun avantage en termes de sensibilité aux variations d'intensité sonore et abaisseraient la sensibilité des sujets aux modulations d'amplitude menant donc à une baisse des performances en général (Galvin & Fu, 2009). En

fait, en ce qui concerne l'intensité sonore, c'est peut-être cette notion de variation de la sensibilité qu'il faut associer avec l'augmentation de la fréquence de stimulation. Dans une série d'article, l'équipe de Colette McKay défend l'idée que la fréquence de stimulation influe sur la perception des modulations d'amplitude (McKay et al. 2001, 2003 ; McKay & Henshall 2010 ; Azadpour et al. 2018). Les modulations d'amplitudes jouant un rôle au niveau de la perception de l'intensité sonore et des variations de l'enveloppe, on comprend mieux les résultats présentés par Galvin & Fu (2009). Azadpour et al. (2018) vont même plus loin et démontrent dans une étude psychoacoustique qu'augmenter la fréquence de stimulation de 500 pps à 3000pps pouvait réduire le nombre de pas d'intensités sonores détectables de presque 40% en moyenne. On se retrouve donc face à un paradoxe car la logique voudrait que les constructeurs cherchent à augmenter les fréquences de stimulation afin d'être plus précis dans leur codage des variations de l'enveloppe mais dès 3000 pps, la stimulation électrique nuit à la perception d'indices importants en réduisant la sensibilité des sujets.

En résumé, deux paramètres sont réellement disponibles pour coder les variations d'intensité sonore : l'amplitude du pulse et sa durée. L'amplitude est le paramètre le moins contraignant car il ne semble limité que par la gamme dynamique là où la durée va également limiter la fréquence de stimulation. La cadence de stimulation quant à elle semble pouvoir moduler la sensibilité du système. Ainsi, chaque constructeur va avoir une stratégie propre, qu'il estime convenir au plus grand nombre de patient, comprenant généralement une fréquence de stimulation fixe, un mode de stimulation, une forme de pulse et la modulation d'un des paramètres du pulse (amplitude ou durée) comme codage de l'intensité sonore. Il y a bien entendu d'autres paramètres à prendre en compte lorsque l'on parle de stratégie de stimulation mais ils ne font pas partis du cadre de cette thèse et ne seront pas abordés ici.

Il faut cependant aborder un dernier point : étant donné le nombre important de paramètres disponibles, le champ d'étude dans le domaine des stratégies de stimulation au sein de l'implant cochléaire est énorme. A cela vient s'ajouter le fait qu'il semble de plus en plus probable qu'il n'existe pas réellement de stratégie « universelle » c'est-à-dire applicable à n'importe quel sujet et donnant des résultats satisfaisants en toute circonstance. Par exemple, Chua et al. 2011 ont voulu tester quatre stratégies de stimulations pour l'intensité sonore chez un groupe de patients implantés. Leurs résultats montrent qu'en moyenne, aucune des quatre stratégies n'est plus efficace qu'une autre car le nombre de pas d'intensité sonore discriminables (ce qui représente la sensibilité aux variations d'intensité) n'est pas significativement différent. Néanmoins, si l'on regarde individuellement chaque sujet, il est

possible de sélectionner une stratégie qui semble efficace sur l'ensemble des électrodes disponibles et présente un nombre de pas discriminable plus élevé (Figure 24). En allant plus loin, on peut également remarquer que les seuils sous chaque électrode peuvent être différents au sein d'une même stratégie ainsi que pour différentes stratégies. Ainsi, j'en reviens à l'idée que l'interface « électrode-neurone » décrite plus haut (section 3.c) n'est pas uniforme le long de la cochlée et que chaque site de stimulation disponible n'est pas forcément sensible à telle ou telle stratégie de stimulation.

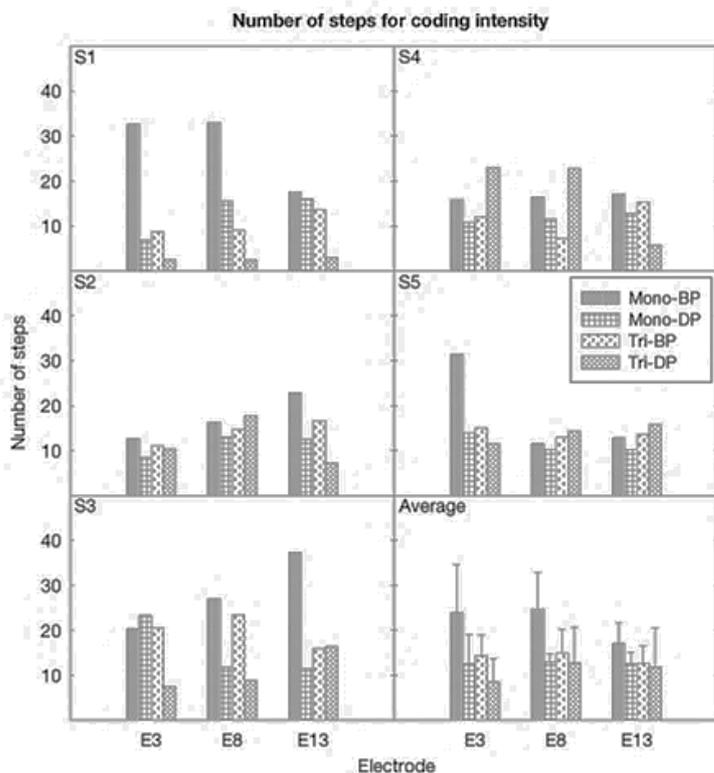


Figure 24 : Nombre de pas d'intensité discriminables chez 5 sujets (notés S1 à S5) lors de différentes stratégies de stimulation en mode Monopolaire BP, Monopolaire DP, Tripolaire BP et tripolaire DP. Trois électrodes ont été stimulées : une apicale (E3), une au milieu (E8) et une à la base de la cochlée (E13). ON peut voir que pour chaque sujet, une stratégie semble permettre de discriminer un plus grand nombre de pas d'intensité sonore, alors qu'en moyenne sur les 5 sujets, il n'y a pas de stratégie qui permette statistiquement la discrimination d'un plus grand nombre d'intensité sonore. Extrait de Chua et al. 2011

En règle générale, lorsqu'une électrode semble peu ou pas réactive à une stratégie à la suite des séances de « fitting », elle est désactivée et considérée comme inutilisable. Bien que cette manière de faire permette d'économiser du temps lors de séances déjà longues, elle peut parfois priver le patient d'un grand nombre d'électrodes. Plusieurs études proposent donc de personnaliser, d'adapter certains paramètres de manière indépendante sur chaque électrode afin de tenir compte de leurs spécificités (voir par exemple Bierer & Nye, 2014). Zhou & Pfingst (2014) montrent par exemple que la personnalisation des cinq électrodes les moins sensibles aux modulations d'amplitude permettait une augmentation significative des performances et notamment dans la compréhension du langage chez neuf patients implantés. De même, si l'on doit considérer que chaque électrode nécessite un réglage propre, alors il en

va de même pour chaque oreille. Dans le cadre des patients implantés de manière binaurale, il est probable que la situation (en termes de surdité, d'état des fibres, d'insertion de l'implant, etc...) soit différente. Kirby et al. (2012) ont démontré que si l'on appliquait les mêmes paramètres de stimulation sur les deux oreilles, la stimulation bien qu'identique (même charge, même fréquence, même électrode), n'était pas perçue de la même manière. Dans le cas de l'intensité sonore, un stimulus était bien souvent perçu comme étant plus fort sur une oreille, ce qui provoque à terme des problèmes dans des tâches de localisation des sources sonores (Goupell et al. 2013 ; Long et al. 2000 ; revue par Kan & Litovsky 2015). Ainsi le processus de personnalisation du « fitting » en fonction du patient apparaît bien plus difficile et long, par rapport au « fitting » actuel, alors même que cela semble améliorer les performances de manière importante. Plusieurs facteurs matériels font que l'on privilégie pour le moment les séances de fitting courtes mais le besoin de personnalisation des stratégies découle en premier lieu d'une méconnaissance fondamentale des mécanismes électrophysiologiques mis en jeu par la stimulation électrique. De ce fait, il est nécessaire de poursuivre l'étude de l'impact des différents aspects de la stimulation électrique et de caractériser les réponses du système auditif à ses différents niveaux afin de programmer plus efficacement les implants.

C'est dans ce cadre que se sont inscrits mes travaux de recherche chez l'animal. Plus précisément, j'ai cherché à mettre en évidence des indices physiologiques attestant de l'impact de différentes stratégies de stimulation. J'ai d'abord étudié les réponses globales du nerf auditif à deux stratégies d'augmentation de l'intensité sonore, puis j'ai enregistré les réponses des neurones du cortex auditif primaire à ces deux stratégies et à différentes formes de pulses.

Matériels & Méthodes

1- Technique d'insertion de l'implant cochléaire.

a. Animaux aigus

La chirurgie d'implantation cochléaire se fait sous anesthésie générale induite par un mélange de Kétamine (KetaVet, Bayer, 100 mg/kg, i.p.) et Xylazine (Rompun 2, Bayer, 20 mg/kg, i.p.). L'animal a été supplémenté avec des doses plus faibles (environ 0.3 à 0.5 ml du mélange) lorsque des mouvements réflexes ont été observés après avoir pincé la patte arrière. Chaque animal, placé sur une couverture chauffante pour conserver sa température à 37°C, a été fixé dans un cadre stéréotaxique, maintenu par des barres d'oreille et une pièce de gueule. Après injection d'un anesthésique local (Xylocaine 2%, s.c.), la peau du crâne est incisée et les muscles temporaux écartés. L'os est ensuite nettoyé et séché afin d'y insérer 4 vis qui serviront à ancrer un chapeau en ciment acrylique dentaire rose. L'animal est ensuite retiré du cadre stéréotaxique pour accéder facilement à l'arrière de l'oreille droite. L'implant cochléaire est inséré suite à une approche rétro-auriculaire, c'est-à-dire que la peau à l'arrière de l'oreille est incisée, les muscles écartés et la bulle tympanique exposée. Sous contrôle d'une loupe binoculaire, la bulle tympanique est percée à l'aide d'une fraise chirurgicale de diamètre 2mm et l'orientation de la cochlée est déterminée à l'aide de marqueurs anatomiques (comme la fenêtre ronde et les osselets).

Nous avons utilisé un porte-électrode stérilisé similaire à celui utilisé par Oticon Medical/Neurelec chez l'humain mais limité à 6 électrodes (Électrodes en Platini-um-Iridium, surface : 0.0046 mm², diamètre : 300µm, distance inter-électrode centre à centre : 1mm, longueur du porte électrode : 6mm) et une masse. Porte-électrode et masse sont reliés à un connecteur de tête qui est fixé sur le chapeau à l'aide de ciment acrylique pour permettre de stabiliser l'ensemble de l'implant et de relier le porte électrode à la plateforme de stimulation. Une cochléostomie est ensuite pratiquée environs 1 à 1.5 mm en dessous de la fenêtre ronde à l'aide d'une tréphine de diamètre 0.4 mm. La masse du porte électrode est alors insérée entre la peau et les muscles du dos de l'animal tandis que le porte-électrode est inséré dans la rampe tympanique droite en passant par la cochléostomie. Après une confirmation visuelle du nombre d'électrode insérée dans la rampe par une observation sous loupe binoculaire, l'implant est maintenu en place par une suture au niveau des muscles proches de l'ouverture de la bulle tympanique ou par l'application de colle chirurgicale à usage vétérinaire (Vetbond). En règle générale, au minimum 4 électrodes devaient être insérées dans la cochlée

avant d'ancrer l'implant et de brefs tests de l'eCAP et mesures de l'impédance ont ensuite été fait afin de confirmer le nombre d'électrodes correctement insérées et utilisables dans les protocoles de stimulation à venir. De même, les protocoles de stimulations/enregistrements étaient lancés au maximum une heure après l'insertion.

b. Animaux Chroniques

Après implantation et vérification de l'intégrité des électrodes, les incisions sont toutes suturées en ne laissant que le connecteur sur le crâne accessible pour les futurs tests. Un analgésique général (Tolfedine 1mg/kg, i.p.) a été injecté à la fin de la chirurgie et des injections d'antibiotiques (Baytril 2.5 mg/kg, i.p.) faites pendant cinq jours après la chirurgie afin de prévenir toute infection. Enfin, l'intégrité de l'implant et du connecteur était vérifiée tous les jours et les protocoles de stimulations démarraient une semaine après la chirurgie. Nous n'avons pas eu de problème post-opératoire sur aucun animal.

2- Protocoles de stimulation.

Pour stimuler électriquement les animaux et enregistrer les eCAPS, nous avons bénéficié d'une plateforme de stimulation dédiée à la recherche animale fournie par Oticon Medical/Neurelec qui est connectée à l'implant via le connecteur présent sur la tête de l'animal. Avant toute mesure, l'impédance de chaque électrode est relevée. Tous les stimuli utilisés sont biphasiques et délivrés en mode monopolaire avec un retour du courant par la masse située dans dos de l'animal. Enfin, mis à part durant le protocole asymétrique, les pulses sont « Anodic first », c'est-à-dire que la première phase du pulse sera anodique.

a. Stratégie PA vs Stratégie PD

Pour comparer les effets induits par l'augmentation de l'amplitude vs de la durée du pulse, deux stratégies de stimulation ont été mises en place. Le point commun entre ces deux stratégies est que l'on augmente les charges injectées mais le paramètre incrémenté est différent :

- La stratégie PA (pour Pulse Amplitude, Figure 25) utilise des variations de l'amplitude du pulse pour augmenter la charge injectée. Le protocole est constitué de 20 blocs répétés 128 fois. Chaque bloc est constitué d'un pulse biphasique carré avec une amplitude particulière allant de 100 μ A à 1050 μ A (soit un incrément de 50

μA par bloc), une durée fixée à $30\ \mu\text{sec}$ par phase et un intervalle interphase de $15\ \mu\text{sec}$. De ce fait, la charge injectée va de $3\ \text{nC}$ à $31.5\ \text{nC}$ par phase.

- La stratégie PD (pour Pulse Duration, Figure 25) utilise des variations de la durée du pulse pour augmenter la charge injectée. Le protocole est également constitué de 20 blocs répétés 128 fois. Chaque bloc est constitué d'un pulse biphasique carré avec une amplitude fixée à $500\ \mu\text{A}$ et un intervalle interphase de $15\ \mu\text{sec}$. Pour les animaux chroniques, dû à une limitation technique au moment des expériences, les durées testées allaient de $15\ \mu\text{sec}$ à $53\ \mu\text{sec}$ par phase (soit un incrément de $2\ \mu\text{sec}$ par bloc). La charge injectée variait donc de $7.5\ \text{nC}$ à $26.5\ \text{nC}$. Pour les animaux aigus, les durées ont été modifiées pour aller de $6\ \mu\text{sec}$ à $63\ \mu\text{sec}$ (soit un incrément de $3\ \mu\text{sec}$ par bloc) afin d'avoir une charge injectée identique à la stratégie PA (soit allant de $3\ \text{nC}$ à $31.5\ \text{nC}$).

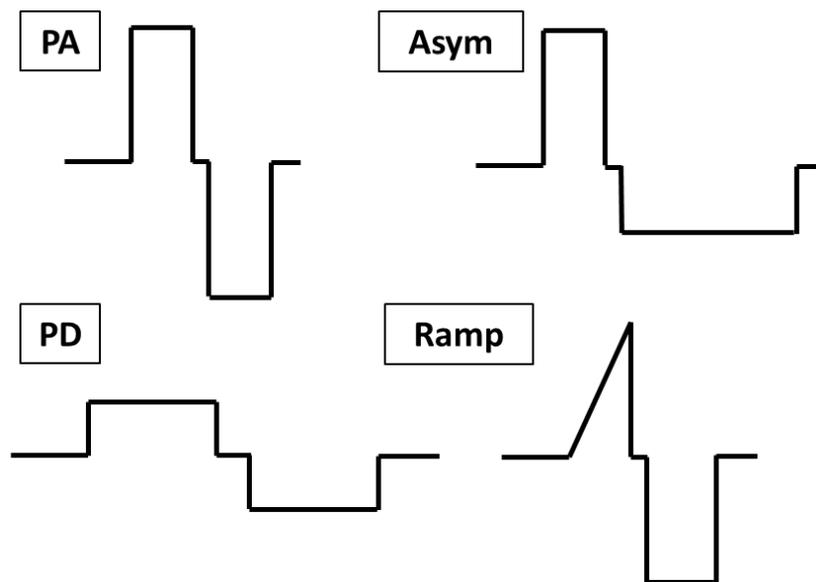


Figure 25 : Formes de pulses utilisées durant nos expériences. PA : Dans cette configuration, lorsque la charge injectée est augmentée, cela se traduit par une augmentation de l'amplitude du pulse. PD : Dans cette configuration, l'augmentation de la charge injectée se fait par une augmentation de la durée du pulse. Asym : En configuration asymétrique, un rapport entre les amplitudes de chaque phase est mis en place. Par exemple, un rapport de $1/10$ signifie que l'amplitude de la seconde phase est dix fois plus faible que celle de la première. La durée du pulse est modifiée de manière à conserver l'équilibre des charges entre chaque phase. Ramp : pour définir un pulse en rampe, il est nécessaire de fixer un angle pour la première phase puis d'adapter l'amplitude du pic ainsi que la durée de la phase. La seconde phase reste quant à elle carrée.

b. Pulse asymétrique et effet de la polarité

i. Variation de l'asymétrie à charge fixe

En premier lieu, nous voulions voir si l'asymétrie d'un pulse pouvait avoir un impact sur les réponses neuronales à la stimulation électrique par rapport au pulse biphasique classique. On parle de pulse asymétrique quand les deux phases d'un pulse biphasique ne sont pas identiques mais ont une charge injectée équivalente. Le degré de différence entre chaque phase sera défini dans mes travaux comme le « rapport ». Par exemple, un pulse biphasique symétrique possède un rapport de 1/1 puisque les deux phases sont identiques (avec une amplitude de 500 μA et une durée de 30 μsec , ce qui fait une charge injectée de 15 nC) tandis qu'un pulse biphasique asymétrique avec un rapport de 1/10 possède une seconde phase dont l'amplitude est dix fois plus faible que la première phase (pour cet exemple, la première phase aurait donc une amplitude de 500 μA et la seconde phase aurait une amplitude de 50 μA). Afin de conserver la charge entre la première et la seconde phase, il est donc nécessaire d'augmenter la durée de la seconde phase (cf. Introduction, section 4.b.ii.), qui passera donc dans cet exemple de 30 μsec à 300 μsec . Le protocole asymétrique (appelé « Asym », Figure 25) comprend dix blocs, soit dix pulses de charge identique (24 nC), répétés 128 fois, mais dont le rapport est changé. Les rapports testés vont de 1/1 (pulse symétrique) à 1/10 (pulse asymétrique, proche du pseudo-monophasique, cf. Introduction section 4.b.ii.).

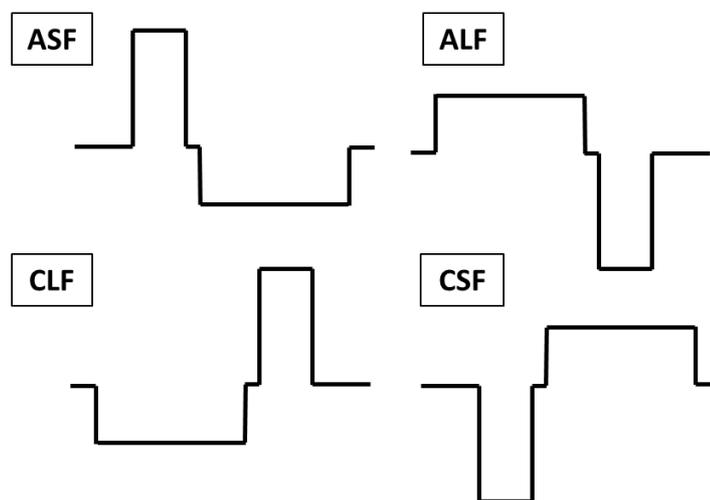


Figure 26 : Formes de pulse et polarité. Chacun des schémas possibles en termes de polarité est décrit ci-dessus en fonction des caractéristiques de la première phase. ASF : première phase anodique et courte (« Anodic Short First »). ALF : première phase anodique longue (« Anodic Long First »). CLF : première phase cathodique longue (« Cathodic Long First »). CSF : première phase cathodique courte (« Cathodic Short First »).

ii. Impact de la polarité

Dans un second temps le protocole asymétrique a été dupliqué (même charge, mêmes rapports) afin de tester les quatre schémas possibles si l'on veut tenir compte de la polarité et de ses effets. Par définition, un pulse asymétrique sera composé d'une phase courte et d'une phase longue et l'une sera anodique et l'autre cathodique. Les quatre schémas de stimulation possibles sont donc : « Anodic Short First » (ASF), « Anodic Long First » (ALF), « Cathodic Short First » (CSF) et « Cathodic Long First » (CLF) (voir Figure 26)

iii. Asymétrie et intensité sonore

Ce protocole (appelé « Asym Growth ») a été mis en place afin de comparer les courbes de croissance des réponses neuronales obtenues avec les stratégies PA et PD avec celles obtenues avec des pulses de mêmes charges mais asymétriques. Le protocole consiste en 20 blocs répétés 128 fois. Chaque bloc est constitué de pulses asymétriques dont le rapport a été fixé à 1/10. La gamme de charge injectée est la même que celle utilisée dans les stratégies PA et PD (allant de 3 nC à 31.5 nC par phase) et la charge est augmentée par le biais d'une augmentation de l'amplitude du pulse ce qui revient à suivre la stratégie PA (intervalle interphase inclus).

c. Pulse en rampe

i. Variation de la rampe à charge fixe

Le pulse dit « en rampe » est une nouvelle forme de pulse proposée à l'origine par Jonathan Laudanski et Dan Gnansia au début de mes travaux. Dans le cadre d'une collaboration entre ces 2 chercheurs et le laboratoire de David McAlpine, des test prometteurs ont tout d'abord été effectués *in vitro* sur des cultures de neurones du ganglion spiral et ont démontré que l'utilisation de pulse en rampe impactait la réponse des neurones, laissant penser qu'*in vivo*, les pulses en rampe peuvent réduire l'étalement du courant dans la cochlée ainsi que les interactions entre électrodes (Ballestero et al. 2015). De la même manière que pour les pulses asymétriques, deux protocoles de stimulations ont été mis en place pour étudier les pulses en rampes.

Le premier protocole (appelé « Ramp », Figure 25) comprend 8 blocs répétés 128 fois, et les 7 premiers blocs consistent en un pulse biphasique dont la première phase est en rampe (voir figure 27-A-B) avec un angle compris entre 57° et 90° . L'amplitude et la durée du pulse sont ajustées de manière à ce que la charge injectée par phase soit de 24 nC et l'intervalle interphase soit de 15 μ sec. Il faut cependant noter deux points importants : La forme de la

première phase devient de fait triangulaire, ce qui n'est pas anodin étant donné ce qui a été expliqué dans l'Introduction (voir section 4.b.ii.), tandis que la seconde phase du pulse reste quant à elle carrée. De ce fait, le huitième bloc est un pulse biphasique en « double rampe » où les deux phases sont triangulaires et en miroir, toujours avec une charge injectée de 24 nC (figure 27-C)

ii. Rampe et intensité sonore

Un dernier protocole (appelé « Ramp Growth »), basé sur les précédents protocoles pour l'étude des courbes de croissances, est constitué de 20 blocs répétés 128 fois où chaque bloc contient un pulse en rampe avec une amplitude fixe (500 μ A), un intervalle interphase de 15 μ sec et une durée qui varie entre 12 et 126 μ sec. Ceci permet d'être dans la même gamme de charge injectée que les protocoles PA, PD et Asym Growth (de 3 nC à 31.5 nC) et de comparer l'évolution des réponses en fonction de la forme des pulses.

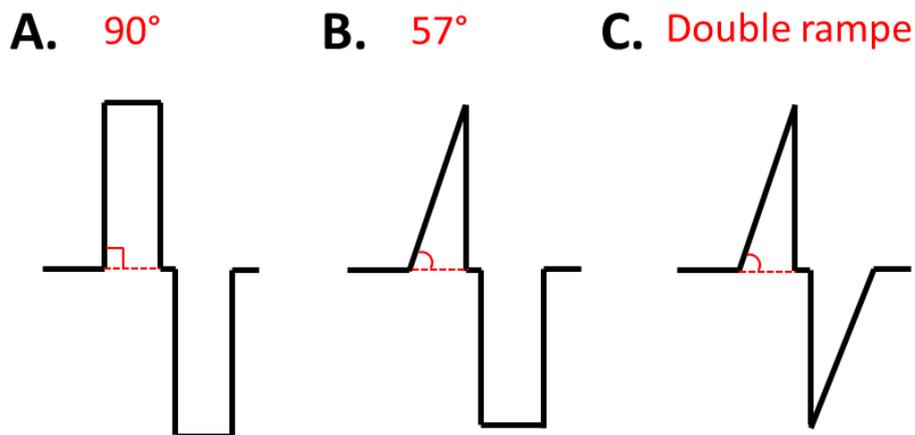


Figure 27 : Comparaison entre la forme de pulse carrée et la nouvelle forme de pulse en rampe. A. Pulse biphasique carré classique, correspondant à un angle de 90° avec le plan horizontal. B. Pulse biphasique en rampe, où la première phase seulement est de forme triangulaire avec un angle de 57°. C. Pulse biphasique en double rampe, où chaque phase est triangulaire. Les deux phases sont en miroir l'une de l'autre et ont un angle identique.

3- Méthodes électrophysiologiques utilisées.

a. eCAP

L'eCAP représente la réponse composite du nerf VIII à une stimulation électrique intra-cochléaire. Cette réponse est enregistrée par l'implant grâce au multiplexage, c'est-à-dire qu'il est possible d'alterner très rapidement (moins de 5 µsec) pour chaque électrode entre un mode « stimulation » et un mode « enregistrement ». Nous avons utilisé le convertisseur Analogue-Digital d'un système de génération des sons (RP2, TDT Systems, fréquence d'échantillonnage : 97.6 kHz) pour enregistrer la différence de potentiel entre une électrode intra-cochléaire et la masse suite à la stimulation électrique. Ensuite, il est nécessaire de retirer l'artéfact de stimulation pour pouvoir observer l'eCAP. La technique du « Forward-Masking » (Brown et al. 1990) permet à l'aide de quatre enregistrements successifs d'obtenir en théorie un eCAP sans artéfact de stimulation après soustraction des différentes conditions. On commence généralement par un enregistrement sans stimulation électrique (N), puis un Masker-Probe (MP) et enfin un Masker seul (M) et une Probe seule (P). Un MP consiste en deux pulses identiques séparés de 400 µsec : le premier va mettre les fibres nerveuses proches de l'électrode de stimulation en période réfractaire ce qui les rend insensibles au second pulse. Au second pulse du MP, on ne devrait donc observer que l'artéfact de stimulation. Le M et la P sont en fait chaque pulse, isolé mais toujours à 400 µsec l'un de l'autre. L'eCAP s'obtient donc de la manière suivante : $eCAP = P - (MP - M) - N$ (Figure 28). Afin de réduire encore l'artéfact et améliorer la soustraction, la stimulation se faisait sur l'électrode la plus apicale et l'enregistrement se faisait sur l'électrode voisine.

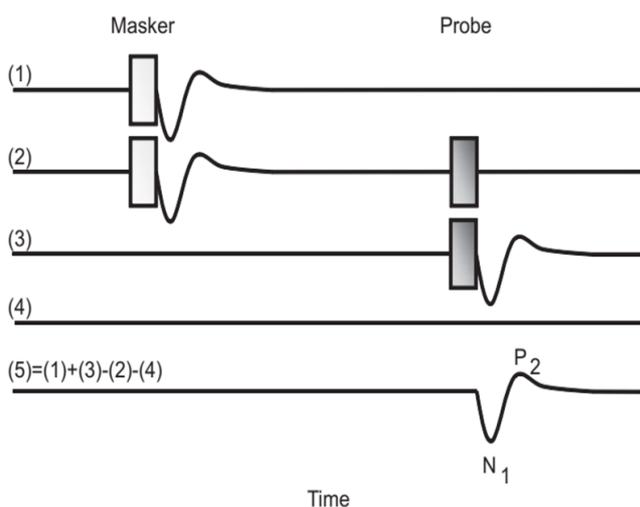


Figure 28 : Représentation de la technique du « Forward-Masking ». A l'aide de 4 enregistrements il est possible de soustraire l'artéfact de stimulation électrique et permettre une observation claire de l'eCAP. Extrait d'Undurraga et al, 2010.

b. eABR

Chez les animaux chroniques, en parallèle de l'eCAP, j'ai également enregistré les eABR, soit la réponse évoquée du tronc cérébral par la stimulation intra-cochléaire. Les eABRs ont été enregistrés à l'aide d'un système d'acquisition d'ABR classique (Centor USB, Deltamed France) synchronisé avec la plateforme de stimulation, comprenant 3 électrodes sous-cutanées placées au niveau du vertex, de l'os mastoïde, et du dos de l'animal. Le système ABR va moyenniser et enregistrer la différence de potentiel entre les électrodes du vertex et de l'os mastoïde afin d'enregistrer l'eABR. Durant l'acquisition, l'animal était surveillé afin de détecter si la stimulation n'évoquait pas de contraction musculaire faciale ou de nystagmus dont l'activité peut parasiter les enregistrements eABR. Après acquisition, les quantifications de l'eABR sont faites à partir de l'onde III (correspondant au noyau cochléaire) de l'eABR.

c. Enregistrement des activités corticales

i. Chirurgie

L'animal est placé dans un cadre stéréotaxique, comme décrit plus haut (section 1.a), et une fois le connecteur de tête sécurisé une craniotomie est pratiquée : elle fait 7-8 mm dans l'axe antéro-postérieur à partir du point de contact entre les sutures pariétales et temporales, et 8-10 mm dans l'axe dorso-ventral. La dure-mère est ensuite enlevée sous loupe binoculaire à l'aide de pinces fines. Une tige de maintien est fixée au crâne, et est aussi solidarisée au chapeau en ciment acrylique déjà existant. Cette tige permet de maintenir et orienter la tête de l'animal selon les besoins sans barre d'oreille ni pièce de gueule. Le porte-électrode est ensuite fixé au cadre stéréotaxique qui est placé dans une enceinte insonore (IAC modèle 01). Avant d'enregistrer les réponses corticales évoquées par la stimulation électrique, il est nécessaire de caractériser les réponses acoustiques des neurones que nous allons enregistrer. Pour ce faire, un haut-parleur Fostex (FE87E) est placé à 2 cm de l'entrée du conduit auditif de l'oreille contra-latérale au cortex étudié. A cette distance, le haut-parleur produit un spectre plat (+- 3 dB) entre 140 Hz et 36 kHz. Les stimuli acoustiques sont générés sous MatLab et transférés à un convertisseur RP2 (TDT) avant d'être envoyés au haut-parleur.

ii. Protocole d'enregistrement

Pour les enregistrements corticaux chez les animaux aigus, j'ai utilisé des matrices de 16 électrodes de tungstène (TDT, diamètre : 33 μm , impédance : $< 1 \text{ MOhm}$) réparties en deux rangées de 8 électrodes. La distance entre deux électrodes d'une rangée est de 350 μm tandis que la distance entre les deux rangées est de 1 mm. Une masse est quant à elle insérée entre la dure-mère et le crâne au niveau du cortex pariétal ipsilatéral. Les enregistrements corticaux sont réalisés au niveau de A1 (et parfois DC), leur localisation étant déterminé par la vascularisation corticale (Gaucher et al 2013a, Gaucher & Edeline 2015; Edeline et al. 2001, Aushana et al 2018). Les enregistrements sont faits en visant la couche III/IV (profondeur : entre 400 μm et 600 μm , voir Wallace & Palmer 2008) autant que faire se peut car en raison de la forme du cortex, il est possible que la profondeur des électrodes ne soit pas uniforme. Le signal brut est amplifié 10000 fois (Medusa, TDT) et est traité par un système d'acquisition multicanaux RZ7 (TDT) synchronisé avec le RP2 (TDT) acquérant les eCAPs. Le signal est ensuite filtré (600-10000 Hz) pour en extraire l'activité multi-unitaire (MUA).

L'insertion de la matrice de 16 électrodes à travers la pie-mère entraîne une déformation mécanique du cortex. Par conséquent, plusieurs enregistrements consécutifs sont faits afin de s'assurer : 1- de la présence de STRFs (pour « Spectro Temporal Receptive Fields ») clairs pour au moins 50% des électrodes. 2- de la stabilité de la position avant toute stimulation électrique. Un logiciel d'acquisition codé en MatLab (Mathworks) permet de visualiser les décharges neuronales des 16 électrodes. Un seuillage manuel, propre à chaque électrode, est effectué pendant ces premiers enregistrements et il sera conservé pour toute la durée de la séance d'acquisition. Une fois que la stabilité du cortex et les réponses évoquées sous chaque électrode sont jugées satisfaisantes, il est possible de commencer les protocoles de stimulations électriques.

iii. Détermination des champs récepteurs

Les champs récepteurs sous chaque électrode corticale sont tout d'abord déterminés à l'aide de sons purs (dont l'enveloppe est une fonction gamma) de 50ms de durée, présentés à 75 dB SPL et à 129 fréquences différentes comprises entre 140 Hz et 36 kHz (soit 16 fréquences par octaves). Chaque fréquence est présentée 8 fois à 4 Hz de manière pseudo-aléatoire. Le champ récepteur des neurones sous chaque électrode est obtenu en représentant le taux de décharge avec des classes (ou « bin » en anglais) de 1 ms en fonction de la fréquence et du temps post-stimulus. Chaque bin du champ récepteur sera considéré comme significatif si le taux de décharge qui lui est associé est supérieur à la valeur moyenne de l'activité spontanée plus

six fois l'écart-type (Gaucher et al. 2013a). Afin de faciliter la visualisation des champs récepteurs, un lissage par une fenêtre de 5x5 bins est appliqué. (Figure 29)

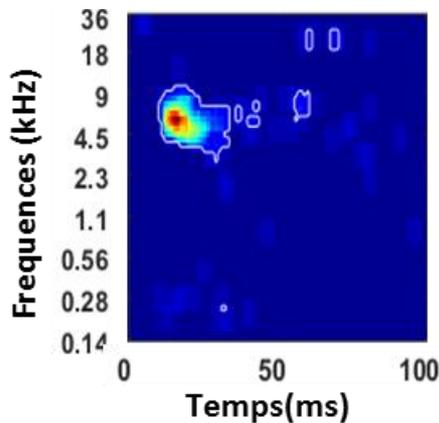


Figure 29 : Exemple de représentation d'un champ récepteur spectro-temporel acoustique obtenu au niveau du cortex auditif primaire.

En plus des STRF, sont également enregistrés les « Frequency Response Area » (ou FRA), qui correspondent aux seuils auditifs des neurones corticaux de chaque site. Pour se faire, des sons purs de 32 ms (avec une rampe ascendante et descendante de 5 ms) sont présentés à 8 intensités différentes (de 5 dB SPL à 75 dB SPL par pas de 10 dB) pour 33 fréquences comprises entre 140 Hz et 36 kHz (soit 4 fréquences par octaves). Chaque couple fréquence-intensité est présenté 8 fois à un fréquence de 2,85 Hz dans un ordre pseudo-aléatoire. Les champs récepteurs pour chaque couple sont calculés selon la méthode présentée au paragraphe précédent puis sont fusionnés afin d'avoir une représentation du taux de décharge moyen sous chaque électrode en fonction de la fréquence et de l'intensité (Figure 30-A-B). Ces FRA « locaux » peuvent ensuite être une nouvelle fois regroupés afin d'obtenir une représentation du FRA de la zone corticale échantillonnée (Figure 30-C).

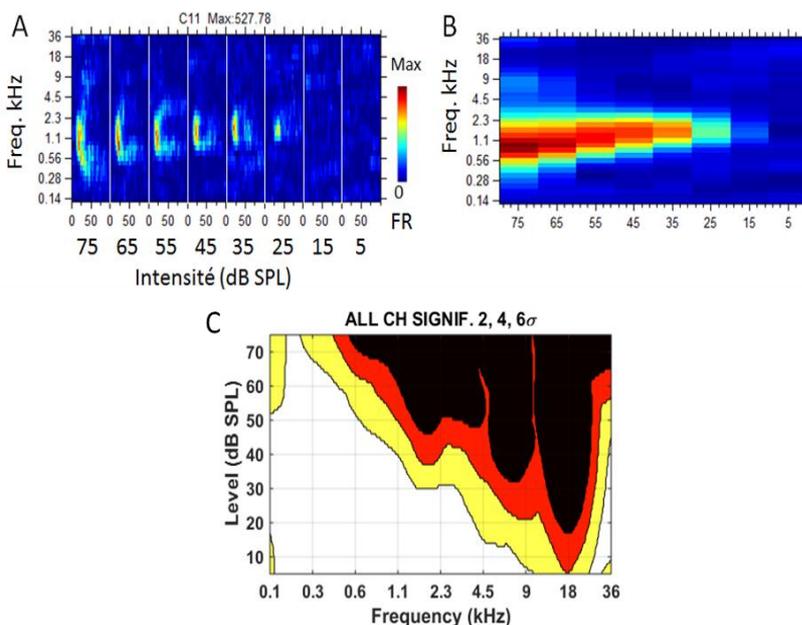


Figure 30 : Obtention d'un FRA. A. Champ récepteur cortical sous une électrode d'enregistrement pour chaque couple fréquence-intensité. B. FRA local obtenu sous une électrode, après fusion des champs récepteurs obtenus en A. C. FRA complet représentant l'audiogramme cortical de la zone étudiée. Les contours représentent les activités 2 fois (jaune), 4 fois (rouge) et 6 fois (noir) supérieur à l'activité spontanée.

d. Décours temporel d'une séance d'acquisition électrophysiologique

La figure ci-dessous schématise les différentes étapes prenant place au cours du protocole (Figure 31) durant lequel les eCAPs et les réponses corticales sont enregistrés simultanément.

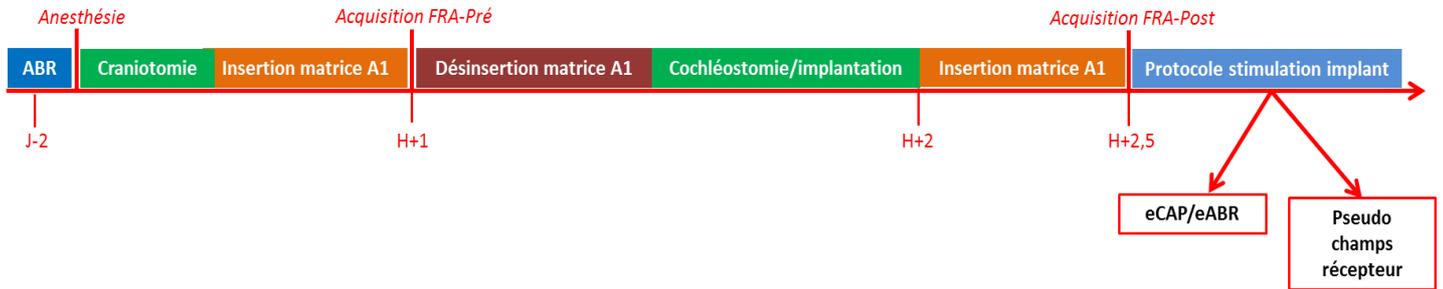


Figure 31 : Décours temporel des expériences d'électrophysiologie pour l'acquisition simultanée de l'eCAP et des réponses évoquées des neurones du cortex auditif primaire.

Reste une question importante qui est celle de la précision avec laquelle nous pouvons repositionner la matrice de 16 électrodes corticales après la mise en place de l'implant cochléaire. Deux photographies sont prises une fois le cortex visible suite à la craniotomie : la première représente le cortex auditif avant la mise en place de la matrice de 16 électrodes et la seconde après sa mise en place si les réponses évoquées par l'acoustique sont jugées satisfaisantes (Figure 32 ci-dessous).

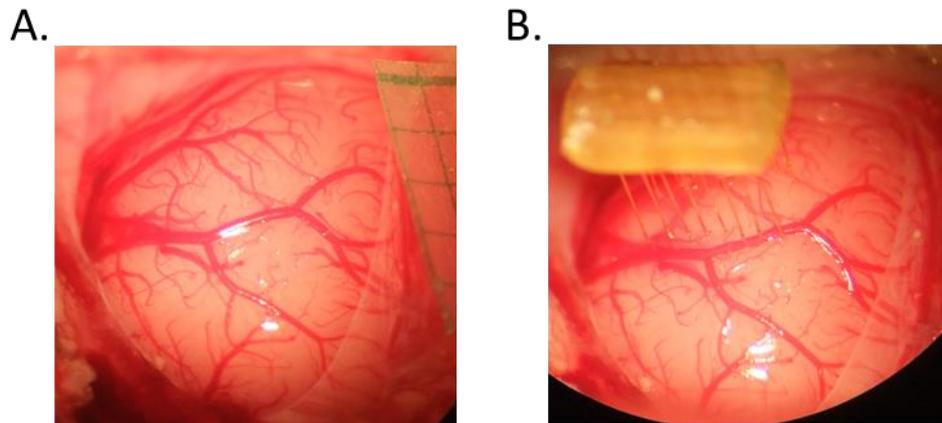


Figure 32 : Photographies du cortex auditif du cobaye. A. suite à la craniotomie, A1 est identifiable sur la base de l'organisation du système sanguin environnant (cf Introduction, section 5.b.i.). B. La matrice de 16 électrodes est insérée dans A1 et une photographie est prise pour connaître son emplacement.

Sur la base de ces photographies, la matrice de 16 électrodes peut ensuite être replacée dans le cortex une fois l'implant cochléaire inséré dans la cochlée. Etant donné que nous allons faire des comparaisons pour évaluer dans quelle mesure l'insertion de l'implant cochléaire change les champs récepteurs corticaux, il est important de déterminer avec quelle précision la matrice est bien repositionnée au même endroit. Sur la base des marques laissées par les électrodes dans le tissu cortical suite à leur insertion, on peut estimer que la matrice de 16

électrodes est remise en place avec une précision d'environ 200 μm , à la fois dans l'axe dorso-ventral et dans l'axe rostro-caudal. De même, la précision de la profondeur dans le cortex peut être estimée à 50-100 μm .

Résultats

Présentation générale des résultats.

Les résultats présentés ci-après s'organisent en deux parties.

D'une part, dans un article publié (Adenis et al. 2018), je décrirai les résultats obtenus lors d'enregistrements d'eCAP chez des animaux chroniques et aigus. Chez les animaux aigus, des enregistrements de neurones du cortex auditif sont couplés à l'eCAP. Cet article sera inséré comme il apparaîtra dans la revue dans sa version finale.

D'autre part, je présenterai ensuite des analyses détaillées des réponses de neurones corticaux aux différents types de protocoles qui ont été testés lors de la ma thèse :

En premier lieu, je présenterai une étude de l'impact de l'insertion de l'implant cochléaire sur les réponses du cortex auditif primaire à des stimuli acoustiques en quantifiant les FRA obtenus avant et après implantation. Dans un second temps, j'étudierai les courbes de croissance des réponses corticales obtenues avec des protocoles d'augmentation de la charge injectée utilisant des nouvelles formes de pulse pour les comparer avec celles obtenues grâce aux protocoles classiques utilisant les stratégies PA et PD. Ensuite, je présenterai des comparaisons détaillées des réponses corticales obtenues par stimulation électrique intra-cochléaire à celle obtenues par stimulation acoustique, à la fois en termes de taux de décharge évoqué mais également en termes d'activation spatiale de la carte corticale. Enfin, à charge injectée constante, je comparerais les réponses corticales en fonction des trois formes de pulses utilisées au cours de ma thèse : Carrée symétrique, asymétrique et en rampe, afin d'étudier leur influence potentielle sur les réponses des neurones du cortex auditif.

1- Papier eCAP Cortex (Adenis et al. 2018).

a. Contexte de l'expérience

Malgré de nombreuses avancées dans le domaine de la stimulation par l'implant cochléaire, il n'existe à ce jour aucune stratégie de stimulation permettant de coder fidèlement l'environnement sonore qui convienne à tous les patients implantés. Chaque constructeur propose une stratégie qui lui est propre et l'adapte à chaque patient lors de séances de paramétrage (appelées « fitting »). Ces séances, réalisées entre 1-4mois après chirurgie, sont en général faites sur la base des réponses verbales du patient et concernent plusieurs paramètres des stimuli sonores. Par exemple, l'intensité sonore et ses variations peuvent être

codées de plusieurs manières, déjà décrites précédemment (voir Introduction, section 6), qui visent à augmenter la charge injectée à mesure que l'intensité sonore augmente. Cependant, peu d'études ont comparé les différentes stratégies de codage associées de manière plus approfondie, par exemple par le biais de réponses électrophysiologiques. Du fait du lien entre amplitude et durée avec la charge injectée ainsi que des résultats psychoacoustiques chez l'humain, il a été supposé que l'utilisation de l'amplitude et de la durée était équivalente. Cependant, cette hypothèse a été remise en cause par Zeng et collègues (1998) qui ont montré qu'à augmentation égale de la charge injectée, un incrément d'amplitude était perçu comme plus fort qu'un incrément de durée. Nous avons voulu confirmer leurs travaux au niveau électrophysiologique chez le cochon d'inde implanté.

Deux expériences ont été mises en place : dans la première nous avons mis au point un modèle d'implant cochléaire chez le cochon d'inde implanté chroniquement, puis suivi l'évolution des courbes de croissance de l'eCAP en fonction de la stratégie utilisée (PA ou PD, voir Méthode section 2.a.). Nous avons ensuite suivi l'évolution des courbes de croissance de l'eCAP chez des animaux aigus pour nous affranchir des effets tels que la fibrose, qui pourraient atténuer les réponses. Chez ces animaux, nous avons également enregistré les réponses du cortex auditif primaire aux stimuli électriques pour les comparer aux courbes de croissance de l'eCAP.

b. Résultats

i. Variabilité inter-sujet au sein des réponses eCAP

Dans nos deux expériences, les données de groupes ne montrent aucune différence en termes de courbe de croissance entre les deux stratégies utilisées. Néanmoins, elles cachent également une grande variété de profils. Lorsque l'on étudie les courbes moyennes pour chaque animal, ces dernières peuvent s'éloigner considérablement des données de groupe. Cette variabilité inter-sujet se retrouve dans les deux expériences (animaux chroniques et aigus), ce qui laisse penser qu'elle n'est pas le simple résultat de l'ensemble des processus qui prennent place dans le temps (fibrose, dégénérescence des fibres du nerf auditif, etc..) mais bien un phénomène présent dès l'implantation du sujet. Il est possible de sélectionner pour chaque animal une des deux stratégies comme étant la plus adaptée du point de vue de la réponse eCAP (seuil le plus bas, gamme dynamique la plus importante).

ii. Corrélation entre les réponses du nerf auditif et du cortex auditif primaire (A1)

Chez les animaux aigus, nous avons enregistré les réponses de groupes de neurones dans le cortex auditif primaire évoquées par la stimulation cochléaire. Nous avons observé qu'en fonction de la stratégie utilisée, la force des réponses corticales était corrélée à la réponse eCAP. Plus précisément, dans les exemples fournis dans l'article, la stratégie la plus adaptée du point de vue de l'eCAP donne les activités corticales les plus intenses. De plus, l'efficacité relative entre les deux stratégies pour l'amplitude de la réponse eCAP est bien conservée entre le nerf auditif et le cortex auditif primaire (voir figure 7 de Adenis et al. 2018). Ce qui signifie que l'efficacité d'une stratégie à évoquer des réponses eCAP est maintenue jusqu'au niveau du cortex auditif.

De plus, grâce à une matrice de 16 électrodes (voir Méthode section 3.c.ii.) qui nous permet d'échantillonner une grande partie de A1, nous avons pu voir que la stimulation par l'implant pouvait activer une large surface de A1, voire l'intégralité du gradient tonotopique (voir figure 6F de Adenis et al. 2018), ce qui n'est pas nécessairement souhaitable.

c. Discussion des principaux résultats de cette première étude

Le premier résultat de cette étude, à savoir l'existence d'une grande variabilité inter-sujet, fait écho à d'autres articles. Citons par exemple Chua et collègues (2011) qui après avoir testé 4 stratégies de stimulation chez l'humain, montrent que si les données de groupe ne permettent pas de choisir une stratégie par rapport à une autre comme étant la plus efficace, au niveau individuel une stratégie particulière peut présenter des avantages. De même, l'article montre qu'il existe une variabilité inter-électrode puisque l'étendue des avantages conférés par une stratégie est différente selon l'électrode étudiée. Une partie importante de la discussion de mon article est consacrée aux origines potentielles de la variabilité inter-sujet. De ce fait, il semble risqué de présélectionner une stratégie plutôt qu'une autre pour ensuite l'adapter au patient. Pour aller plus loin, il serait intéressant d'avoir des patients avec des implants dits « ouverts », où chaque paramètre de la stimulation est modifiable. Il serait alors possible d'adapter leur schéma de stimulation et de trouver celui le plus adapté pour évoquer efficacement des réponses eCAP. Puisque les réponses eCAPs sont corrélées aux réponses du cortex auditif primaire, mesurer les variations de leurs performances perceptives pourrait alors aider à confirmer l'utilité des stratégies personnalisées par rapport aux stratégies des constructeurs.

Comme je l'ai présenté dans l'article, la stratégie de stimulation donnant les eCAPs les plus intenses donne également les réponses corticales les plus intenses. Cependant, les réponses les plus intenses peuvent être associées avec les activations les plus étendues de la carte corticale. Le cas présenté dans l'article en figure 6E-F montre des réponses corticales sur l'ensemble des électrodes corticales. Ce qui signifie que la stimulation électrique en un endroit de la cochlée (là où se situe l'électrode la plus apicale), engendre une réponse corticale comparable à un stimulus acoustique avec une large gamme de fréquence. Du point de vue de l'eCAP (figure 6D de l'article), la stratégie PD apparaît donc comme la plus avantageuse puisqu'elle promeut une gamme dynamique électrophysiologique plus importante, mais du point de vue de l'activation de la carte corticale, elle apparaît comme étant la moins précise. Avoir une activation forte du cortex n'est donc pas forcément désirable puisqu'elle peut potentiellement nuire à la perception du sujet. Ainsi, bien que l'eCAP et les réponses corticales soient corrélées, l'analyse qui ressort de chaque étage illustre deux points cruciaux de la stimulation électrique : l'efficacité d'un stimulus et la précision/focalisation des réponses évoquées. Alors que l'on aurait tendance à privilégier les réponses les plus fortes en périphéries (pour de potentiels gains en termes de gamme dynamique), une réponse restreinte du cortex auditif primaire semble préférable afin de conserver une certaine précision fréquentielle. En ajoutant la dimension spatiale de l'activation corticale, il est donc possible de suivre de manière très indirecte la focalisation de la stimulation électrique et nuancer les observations au niveau du nerf auditif.

Article Adenis et al. 2018: Adenis V, Gourévitch B, Mabelle E, Recugnat M, Stahl P, Gnansia D, Nguyen Y, Edeline JM. (2018) ECAP growth function to increasing pulse amplitude or pulse duration demonstrates large inter-animal variability that is reflected in auditory cortex of the guinea pig. *PLoS One*.(8) e0201771.

RESEARCH ARTICLE

ECAP growth function to increasing pulse amplitude or pulse duration demonstrates large inter-animal variability that is reflected in auditory cortex of the guinea pig

Victor Adenis^{1,2,3}, Boris Gourévitch^{1,2,3}, Elisabeth Mamelle^{4,5}, Matthieu Recugnat⁶, Pierre Stahl⁶, Dan Gnansia⁶, Yann Nguyen^{4,5}, Jean-Marc Edeline^{1,2,3*}

1 Paris-Saclay Institute of Neurosciences (Neuro-PSI) Université Paris-Sud, Orsay, France, **2** CNRS UMR 9197, Orsay, France, **3** Université Paris-Saclay, Orsay, France, **4** INSERM UMR-S-1159, Paris, France, **5** Université Paris-VI, Paris, France, **6** Oticon Medical—Neurelec, Vallauris, France

* jean-marc.edeline@u-psud.fr



OPEN ACCESS

Citation: Adenis V, Gourévitch B, Mamelle E, Recugnat M, Stahl P, Gnansia D, et al. (2018) ECAP growth function to increasing pulse amplitude or pulse duration demonstrates large inter-animal variability that is reflected in auditory cortex of the guinea pig. *PLoS ONE* 13(8): e0201771. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201771>

Editor: Manuel S. Malmierca, Universidad de Salamanca, SPAIN

Received: April 25, 2018

Accepted: July 21, 2018

Published: August 2, 2018

Copyright: © 2018 Adenis et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: JME was supported by Agence Nationale de la Recherche (ANR, Project HEARIN # 11, BSH2 004 02, and ANR Project HEART 14-CE30 0019 01). The funder did not have additional role in the study design, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript. The

Abstract

Despite remarkable advances made to ameliorate how cochlear implants process the acoustic environment, many improvements can still be made. One of most fundamental questions concerns a strategy to simulate an increase in sound intensity. Psychoacoustic studies indicated that acting on either the current, or the duration of the stimulating pulses leads to perception of changes in how loud the sound is. The present study compared the growth function of electrically evoked Compound Action Potentials (eCAP) of the 8th nerve using these two strategies to increase electrical charges (and potentially to increase the sound intensity). Both with chronically (experiment 1) or acutely (experiment 2) implanted guinea pigs, only a few differences were observed between the mean eCAP amplitude growth functions obtained with the two strategies. However, both in chronic and acute experiments, many animals showed larger increases of eCAP amplitude with current increase, whereas some animals showed larger of eCAP amplitude with duration increase, and other animals show no difference between either approaches. This indicates that the parameters allowing the largest increase in eCAP amplitude considerably differ between subjects. In addition, there was a significant correlation between the strength of neuronal firing rate in auditory cortex and the effect of these two strategies on the eCAP amplitude. This suggests that pre-selecting only one strategy for recruiting auditory nerve fibers in a given subject might not be appropriate for all human subjects.

Introduction

Over the past decades, cochlear implants have become the most successful neuroprosthesis and are now largely used for restoring hearing. Yet, they are far from perfectly mimicking the processing that takes place in a normally functioning organ of Corti. Even after 50 years of successful use in hundreds of thousands of human subjects, studies continue to investigate the

specific roles of JME are articulated in the “author contributions” section. VA was supported by a CIFRE fellowship from ANRT (n°2014/0478). The ANRT (a governmental agency) did not have additional role in designing the study, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript. The specific roles of VA are articulated in the “author contributions” section. Oticon Medical provided support in the form of the salaries of authors PS and DG and some of the research material (electrode arrays, stimulation board), but did not have additional role in designing the study, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript. The specific roles of PS and DG are articulated in the “author contributions” section.

Competing interests: Oticon Medical only provided some of the research material in the sole purpose of helping setting-up the experiment. The authors have no competing interests relating to employment, consultancy, patents, products in development or marketed products. PS provided help in the editing of the article based on his expertise in the research field to avoid errors and inaccuracies. This does not alter the authors' adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials.

parameters required for improving speech intelligibility and music perception. For example, the optimal number of channels [1] and the mode of stimulation (monopolar vs. bipolar vs. tripolar; e.g. [2], [3], [4]) are still debated. Similarly, the optimal shape of the stimulating pulses is still the subject of intense research ([5], [6], [7], [8]). There are several ways to assess the efficacy of a particular strategy, or a particular set of stimulating parameters. In humans, psychoacoustic studies are relevant because they are non-invasive and provide the net output from the auditory system. Quantification of the electrically evoked compound action potential of the 8th nerve [9] is also non-invasive but only provides responses from the cochlea. Whereas in human studies, the parameters available with electrical stimulation are limited to acceptable values for a particular patient, animal studies, which allow data sampling at several levels of the auditory system, can provide complementary results on the impact of stimulation strategies and stimulation parameters.

From the mid 80's animal studies have investigated physiological responses to electrical stimulation made using simplified versions of human cochlear implants. Impressive effects have been reported, such as congenitally deaf cats that can efficiently use electrical cues for behavioral responses in parallel with the recovery of auditory cortex responses [10]. More detailed studies comparing the effects of different stimulation parameters have also been reported. For example, Bierer and Middlebrooks [11] recorded responses triggered by cochlear implant stimulation in the guinea pig auditory cortex and found that bipolar and tripolar stimulations induced more restricted cortical activation than monopolar stimulation. Similar findings have also been reported in the inferior colliculus [12].

A fundamental, albeit still debated question concerns how sound intensity should be coded in cochlear implants. The most employed strategy to mimic an increase in sound level is to increase the current-level (also called pulse amplitude) of the stimulation pulses [13]. It should be noted that several studies have shown that increasing pulse duration can improve psychophysical thresholds in human [14] and in animal [15]. Subsequently, it was found that changing pulse duration, or pulse rate, also induced modifications in perception of loudness [16]. Using a pulse duration strategy has technical limitations, because, for example, pulse durations that are too large intrinsically limit the available pulse rates to accurately code changes in the signal envelope. Also, it was reported that using pulse rate as a strategy to code loudness may not be as efficient as originally thought. Besides changing pitch sensation, it was reported that increase in pulse rate, which lowers thresholds, also decreases the most acceptable level of loudness and does not increase the number of discriminable intensities in human patients ([17], [18]). Although the pulse duration was demonstrated to be a key parameter for single neurons threshold [19], only a few studies have systematically evaluated whether this strategy could be used to code sound intensity by itself ([20], [21], [22]). Some cochlear implant manufacturers use increases either in pulse amplitude, or in pulse duration, to elicit changes in perception of loudness in clinical devices. Thus, it is crucial to determine if an increment in duration or in amplitude—with a constant charge per phase—has the same effects (or not) on physiological responses. Understanding how each of these parameters activates the nerve fibers can help improving loudness coding, for example by defining stimulation strategies that optimize the number of loudness steps.

Here, electrically evoked compound action potentials of the 8th nerve (eCAP) were quantified either in chronically or in acutely implanted guinea pigs. The eCAP represents the synchronized responses of the first stage of the auditory pathway and is of interest for studying the input received by central auditory areas. We quantified the effects of increasing either the pulse amplitude, or the pulse duration, on the eCAP amplitude growth function and have determined if the dynamic range is larger with one strategy or another, as this has previously been evaluated in the study by Ramekers et al [23]. In animals with both chronic implants and

those with acute implant (tested a few hours after implantation), the eCAP growth functions obtained by pooling together all the data for each stimulus parameter masked the existence of a large inter-animal variability. To determine whether the differences in eCAP amplitude observed between the two strategies had an impact on central physiological responses, the responses of auditory cortex neurons were analyzed in parallel with the eCAP, and the relative efficacy of the two strategies in activating cortical neurons was evaluated. We assumed that if a given strategy produced larger eCAP and also larger dynamic range of cortical responses, it could be expected that this strategy will promote better results at the perceptual level. In the present experiment, we used both relatively young (5 months) and old animals (29 months) in an attempt to test the dependence on age of the observed effects.

Methods

Subjects

Pigmented Guinea Pigs (*Cavia Porcellus*) from 5 to 29 months of age (males $n = 8$, females $n = 8$) and weighing between 700 to 1150 g were used. The animals had access to food and water *ad libitum*. They had a heterogeneous genetic background and came from our own breeding colony, which is regularly checked by accredited veterinarians from the Essonne District. All experiments were conducted in accordance with the guidelines established by the European Communities Council Directive (2010/63/EU Council Directive Decree), which are similar to those described in the Guidelines for the Use of Animals in Neuroscience Research of the Society of Neuroscience. The protocol was approved by the ethical committee Paris-Sud and Centre (CEEA N°59, project 2014–29).

Audiogram

The animals' audiograms were determined 2–3 days before cochlear implantation by testing auditory brainstem responses (ABR) under isoflurane anaesthesia (2.5%). ABR were differentially recorded via two subcutaneous electrodes (SC25, Neuro-Services), one on the vertex and the second behind the mastoid bone, next to the tympanic bulla. The ground electrode was placed in the neck. A dedicated interface and associated software (OtophyLab/RT Lab, Echodia, France) allowed us to (i) present sounds monaurally, in close field at specific frequencies with a miniaturized speaker (Knowles Electronics) equipped with a 17 mm polyethylene tube, that could be inserted into the animals' ear canal, and (ii) record the voltage between the two recording electrodes. The signal was filtered (0.2–3.2 kHz, sampling rate 100 kHz) and waveforms were averaged (500–1000 waveforms depending on the stimulus intensity). The ABR thresholds (decibel SPL, dB) were determined as the lowest level (0 dB SPL = 20 μ Pa) at which a clear wave III could be observed in the ABR. The animals were tested with pure tones from 0.5 kHz to 32 kHz with octave steps (tone burst, 6 cycles at plateau, and 2 cycles for the rising and falling slope) presented to one ear at intensities ranging from 80 to -10 dB SPL. The guinea pigs used here were adult and some of them displayed modest hearing loss (20–30 dB in the worse cases) corresponding to their age ([24], [25]). However, we required a threshold of at least 35 dB at 16 kHz for the animals to be included in the experiments.

Cochlear implantation

The surgery for cochlear implantation was performed under general anesthesia induced by a mixture of Ketamine (KetaVet 1000, Bayer, 100 mg.kg⁻¹, i.p.) and Xylazine (Rompun 2, Bayer, 20 mg.kg⁻¹, i.p.), supplemented by lower doses (~ 0.3 to 0.5 ml of the mixed solution) when reflex movements were observed after pinching the hind paw. Each animal was initially placed

in a stereotaxic frame for the first part of the surgery. A heating blanket allowed maintenance of the animal's body temperature at 37°C. After injection of a local anesthetic (Xylocaine 2%, s. c.), the skin was opened and the temporal muscles were retracted. The skull was cleaned, dried and four stainless steel screws were threaded into burr holes in the calvarium to anchor a miniature socket embedded in dental acrylic. After removing the animal from the stereotaxic frame, the skin behind the right pinna was opened and the tympanic bulla was exposed. The bulla was opened under binocular control with a 2 mm cutting burr (mounted on a surgical drill) and the cochlea orientation was determined based on anatomical landmarks (round window). Cochleostomy was performed around 1–1.5 mm below the round window with a 0.4 mm diameter trephine, then enlarged with a 0.6 mm diameter trephine. The sterilized electrode-array was similar to that used by Oticon Medical/Neurelec (Platinum-Iridium electrodes, surface: 0.0046 mm², diameter: 400 μm, inter-electrode distances measured center-to-center: 1000 μm, total length of the array 6mm) but limited to six electrodes. The electrode-array and the ground electrode, attached to the miniature socket, were secured to the dental acrylic. The ground electrode was inserted below the skin between the scapulae and the electrode-array was placed in front of the opened tympanic bulla. It was then anchored to the muscles next to the bulla with suture. The electrode-array was inserted into the right scala tympani. A visual confirmation of the number of electrodes inserted within the cochlea was made by direct observation through a binocular microscope. In all cases, four electrodes were inside the cochlea with the fifth on the edge of the cochleostomy as the array diameter (400 μm) prevented us inserting an electrode beyond the first turn and half in the guinea pig cochlea. In all cases, brief tests of the eCAP were performed immediately after surgery for each of the six electrodes to confirm the number of electrodes properly inserted in the cochlea.

For chronic animals (experiment 1), all incisions were sutured leaving only the miniature socket accessible for future eCAP tests. A general analgesic (Tolfedine 1 mg/kg, i.p.) was delivered at the end of the surgery and injections of antibiotics (Baytril, 2.5 mg/kg, i.p.) were given for five days after surgery to prevent infection. In the case of acute animals (experiment 2), the protocol was started at least one hour after insertion of the implant and lasted for 2–4 hours. Both in chronic and in acute animals, there was an increase in acoustic threshold that ranged from 20 to 40 dB in the high and mid frequencies after the cochlear implant insertion. At the end of the data collection, both acute and chronic animals were euthanized by a lethal injection of Dolethal (200mg/kg)

Protocol and strategies of stimulation for eCAP recordings

The stimulation protocol was controlled via a board designed by Oticon Medical (Oticon Medical/Neurelec, Vallauris) and connected to the implant by the miniature socket secured on the animal's head. The impedance of each electrode was tested before starting each stimulation protocol. Biphasic pulses in a monopolar configuration, starting by anodic first phase, were used with current return to the common ground electrode and a stimulation rate of 24 Hz. The two strategies differed by the parameter that was modulated to increase the level of injected charge.

1. The first strategy used pulse amplitude (PA) to increase the injected charges. The protocol included 20 blocks of 128 stimulations. Each block delivered a pulse of particular amplitude ranging from 100 μA to 1050 μA (increments of 50 μA between each block) with a fixed pulse duration of 30 μsec/phase and an interphase gap of 15 μsec. The total injected charge ranged from 3 nC per phase to 31.5 nC per phase.
2. The second strategy used the pulse duration (PD) to increase the injected charges. The protocol also included 20 blocks of 128 stimulations and in chronic animals each block

delivered a pulse of particular duration ranging from 15 μsec to 53 μsec per phase (increments of 2 μsec per block) with a fixed pulse amplitude of 500 μA and an interphase gap of 15 μsec . The total injected charge ranged from 7.5 nC per phase to 26.5 nC per phase. For acute animals, the durations were adjusted and ranged from 6 μs to 63 μs in steps of 3 μs , with pulse amplitude at 500 μA . This modification was introduced to exactly match the injected charges (ranging from 3 nC to 31.5 nC per phase) delivered with pulse amplitude strategy.

The multiplexing capacity of the electronic chip controlling the implant allowed for recording electrical events in less than 5 microseconds after stimulation. We used the protocol described by Dillier et al., 2002 [26] as summarized below: Two inputs channels (one for the recording electrode and another one for the common ground electrode) of an Analog/Digital converter (RP2, TDT Systems) were subtracted (sample rate: 97.6 kHz) and the result was stored in real-time by a custom MatLab script. To remove the stimulation artifact and obtain the eCAP, the classical “Forward Masking” protocol was applied [27]. Briefly, this method involved subtracting signals collected in four different conditions: (i) no stimulation (N), (ii) “probe” (P), (iii) “masker-probe” (MP) and (iv) “masker” (M). The “masker-probe” stimulus was made of 2 stimulations separated by 400 μsec : the first one triggering a refractory period during which the nerve fibers were insensitive to the second stimulation. The masker and the probe were identical stimulations (same level of current) arriving 400 μsec apart after the beginning of the data acquisition. The eCAP signals were computed by as following: $\text{eCAP} = P - (\text{MP} - \text{M}) - \text{N}$.

The order of presentation of the two strategies was randomized: for half of the sessions the pulse duration was tested first and the order was reversed for the other half. Within a strategy, the masker, the probe and masker-probe were also randomly presented. In all but one animal, the results presented here were obtained with the most apical electrode as stimulating electrode (E0) and its closest neighbor (E1) as recording electrode. In one animal (C2), the penultimate electrode (E1) was used as the stimulation electrode and the most apical (E0) one as the recording electrode. The results obtained from this animal did not differ from the others.

In the chronic animals, data were collected once or twice a week (from 1 to 25 weeks post-surgery, see Table 1) under isoflurane anesthesia (2.5–2.0%) during 60-minute sessions, and it was systematically checked that stimulations did not produce muscular contractions. If that was the case, the pulse amplitude was reduced (despite the fact that it reduces evoked responses amplitude) to avoid muscle twitching. This was only observed in two animals: one was discarded from the group data; for the other, the two sessions during which the pulse amplitude was reduced were discarded. Between the sessions of data acquisition, animals were not electrically stimulated.

Semi-automatic quantification of the eCAP

A peak-tracking algorithm was used for eCAP quantification. First, it calculated the mean response for the 128 stimulations per block, leading to one curve for each pulse amplitude or duration. Then, for every mean curve, it searched for minima and maxima based on the signal envelope starting with the curve obtained with the largest value of amplitude or duration. When a peak was detected, the algorithm searched for the presence of the same peak in the following blocks of lower pulse amplitude or duration within a restricted temporal window ($\pm 0.05 \mu\text{sec}$). For each peak, the software calculated the wave amplitude (absolute value between Max and Min) and saved the latency of the first point. Each wave was labeled and its coordinates saved. Visual inspection was performed after this automatic quantification to confirm the correct labeling. If the waves were not correctly quantified (in less than 20% of the

Table 1. Quantification of parameters analyzed on each chronic animal.

	Age (months)	Freq (kHz)	Threshold (dB SPL)	Period (weeks)	Electrode E0 = apical	Impedance		Threshold		Dynamic Range		eCAP slope	
						(Ohm)		(nCoulomb)		(nC)		(mV/nC)	
								PA	PD	PA	PD	PA	PD
C1	13	2	60	25	E0	1st session	2856	9	14.5				
		16	0			Mean		9	14.5	13.5	8	43.3	27.5
		32	45			Last session	11251	7.5	15.5				
C2	10	2	80	17	E1	1st session	2059	9	13.5				
		16	5			Mean		7.5	12.5	9	10	31.3	26.2
		32	40			Last session	7307	6	11.5				
C3	25	2	65	15	E0	1st session	1263	6	9.5				
		16	20			Mean		6	8.5	12	11	98.3	116.8
		32	50			Last session	8491	6	8.5				
C4	5	2	25	7	E0	1st session	1604	6	9.5				
		16	-5			Mean		7.5	10.5	15	13.5	59.7	67.5
		32	25			Last session	4937	6	10.5				
C5	29	2	90	17	E0	1st session	2389	13.5	14.5				
		16	35			Mean		13.5	14.5	18	12	11	11.1
		32	80			Last session	7968	10.5	11.5				
C6	10	2	40	7	E0	1st session	2065	16.5	11.5				
		16	0			Mean		15	11.5	16.5	15	15.1	32.3
		32	30			Last session	5871	15	11.5				

Each column shows from left to right, the animal's age (months at the time of implantation), the threshold of ABR (dB SPL) for the different frequencies tested (kHz), the period of study (weeks), the location of the stimulating electrode, the impedance measured for the stimulating electrode (Ohm), and for each strategy, the charges at threshold (nC), the size of the dynamic range (nC), and the slope of the eCAP (mV/nC) growth function after linear fitting and selection of the fit with the least residual. For chronic animals, the impedance measured for the stimulating electrode is given for the first and last sessions of recording. The mean values are based on the growth function presented in Fig 3.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201771.t001>

cases), the experimenters then took control over the algorithm and performed the quantification/labeling manually. After averaging responses to 128 electrical stimuli, any fluctuations below 25µV were not considered as physiological events as it was too close to the detection limit of the algorithm. The threshold was the first point that was significantly above the criterion of 25µV (based upon paired t-tests).

Quantification of the eCAP growth functions

Using the injected charges (calculated by multiplying the pulse amplitude by its duration), eCAP growth functions were computed. The N1-P2 component of the eCAP was visible in 50% of our recordings and it was often masked by the residual of the stimulation artifact at the highest current levels. Therefore, the growth functions were based upon the P2-N2 wave to compare the two stimulation strategies. The growth functions allowed us to define the threshold, the value of the saturation plateau, and the dynamic range for each strategy. The threshold was defined as the first level of charge that was significantly different from the noise (by paired t-tests with p values <0.05). A saturation plateau was defined when the MatLab fitting tool indicated the presence of an inflexion point in the growth function and a value of the first derivative close to zero. The dynamic range was the range of charge between the threshold and the saturation plateau. The slope of the growth function was obtained with a first order linear regression model between the threshold and the saturation plateau. The best fit was selected with the least squares method (all the R² >0.95).

Responses of auditory cortex neurons

In the acute animals, neuronal activity was recorded in the primary auditory cortex (A1) at the same time as the eCAP. The methods and data acquisition were exactly the same as in our previous studies ([28], [29], [30], [31]). A 16-electrode array (ϕ : 33 μm , $<1\text{ M}\Omega$), composed of two rows of 8 electrodes separated by 1000 μm (350 μm between electrodes of the same row), was inserted in A1 perpendicularly to the cortical surface to record multi-unit activity in layer III/IV (depth: 500/600 μm). A small silver wire (ϕ : 200 μm), used as ground, was inserted between the temporal bone and the dura matter on the contralateral side. The location of the primary auditory cortex was estimated based on the pattern of vasculature observed in previous studies ([32], [33], [34], [35]). The raw signal was amplified 10,000 times (TDT Medusa). It was then processed by an RX5 multichannel data acquisition system (TDT). The signal recorded from each electrode was filtered (610–10000 Hz) to extract multi-unit activity (MUA). The trigger level was set for each electrode to select the largest action potentials from the signal. On-line and off-line examination of the waveforms indicates that the MUA recorded here was made of action potentials generated by 2 to 6 neurons in the vicinity of the electrode. For each experiment, the position of the electrode array was set in such a way that the two rows of eight electrodes sample neurons responding from low to high frequency when progressing in the rostral-caudal direction (see examples of tonotopic gradients recorded with such arrays in Fig 1 of [28] and in Fig 6A of [30]). The analyses of the cortical responses included quantifying the evoked firing rate at all the charge levels for both strategies. By pooling the responses of all the electrodes exhibiting evoked responses 6 SD above spontaneous activity, we can obtain the growth function of the auditory cortex in a given animal and correlate this cortical growth function with the eCAP growth function. The spatial extent of cortical activation was computed based upon the cortical locations where the evoked firing rate was 6 SD above the spontaneous firing rate. This allows determining if the PA or the PD strategy produced broader or smaller activation of the map of the auditory cortex.

Statistical analyses

After checking that the analyzed variables did not violate normal distributions, paired t-tests were used to compare the eCAP amplitude values obtained with the two strategies. Bonferroni corrections were used when multiple comparisons were performed. Two-way ANOVA (with repeated measures to take into account the different acquisition sessions) were performed to compare the growth functions obtained with the eCAP amplitude as a function of the injected charges and to determine if there was an interaction between the factors “charge” and “strategy”. The level of $p < 0.05$ was used as threshold of the significance value.

Results

Experiment 1: eCAP measures in chronically implanted guinea pigs

Six guinea pigs with unilateral implants were tested from one to twenty-five weeks after surgery. During each recording session, eCAP were recorded while testing the two loudness coding strategies, namely an increase of the stimulation pulse amplitude (PA) or an increase in the pulse duration (PD).

eCAP quantification using a semi-automated algorithm. As shown from Fig 1A, after removing the stimulation artifact (see Methods) a clear physiological signal was visible, composed of a N1-P2 wave followed by a smaller N2 wave, which is in good agreement with what has been previously described in guinea pigs [36]. A custom made semi-automatic algorithm reliably allowed identification of the different eCAP waves (Fig 1A, colored circles). Fig 1B

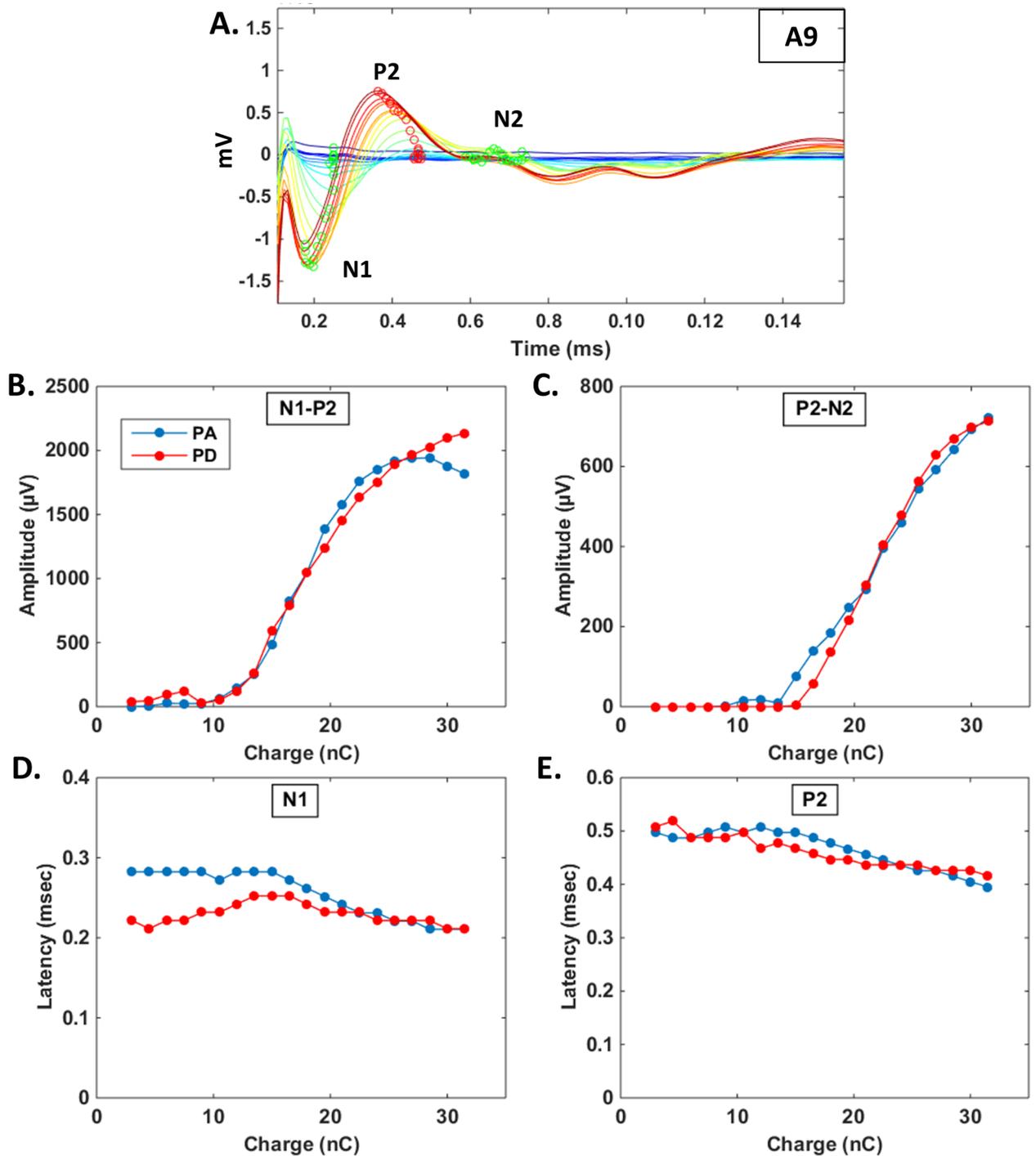


Fig 1. Examples of eCAP acquisition and quantification. A. Raw traces of eCAP recorded from animal A9 by increasing the pulse amplitude from blue (lowest value) to red (highest value). Each curve corresponds to the mean response averaged over 128 stimulations after removing the stimulation artifact (see [Methods](#)). The circles indicate the minimal (green) and maximal (red) values detected on each curve by the peak-tracking algorithm (see [Methods](#)). B-C. Amplitudes of the N1-P2 (B) and P2-N2 wave (C) as a function of the stimulation intensity (pulse amplitude in blue and pulse duration in red). Note that the growth functions are similar in both cases. D-E. Latency of the N1 trough (D) and of the P2 peak (E) as a function of the stimulation intensity (pulse amplitude in blue and pulse duration in red). Note that the latencies decreased as the stimulus intensity increased.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201771.g001>

shows the N1-P2 amplitude as a function of the charges for the 2 stimulation strategies: in this particular case, there was no difference in the growth function obtained with the PA and PD strategy. Note that this holds true also for the P2-N2 wave as shown from Fig1C. Fig 1D and 1E also shows that both for the N1-P2 wave and for the P2-N2 wave, the latency regularly decreased as the charge increased, whatever the strategy was. As the N1 wave could not be systematically quantified because of its proximity with the stimulation artifact, the P2-N2 wave was used in the subsequent analyses to quantify the eCAP amplitude. The supplementary figure (S1 Fig) provides an example where the PA strategy seems to promote larger eCAP than the PD strategy both when based on the amplitude of the N1-P2 wave and based on the amplitude of the P2-N2 wave.

As previously described for eCAP recorded in chronically implanted guinea pigs [37], the amplitudes were relatively stable over weeks, indicating that from one recording session to the next, the automatic quantification algorithm detected similar waves. Fig 2A shows, over five weeks, the eCAP amplitude as a function of the charge level (obtained here by increasing the pulse amplitude) for one animal. Note that, after the initial difference between the first and the second week post-implantation, the growth functions of the eCAP were quite similar. In each animal, the eCAP amplitude was significantly different between the first and the second week (all $p < 0.02$), whereas there was no statistical difference in eCAP amplitude between the second week and all subsequent weeks (all p -values > 0.05 , paired t -tests).

Differences between group data and individual data in chronically implanted subjects. Group data for the growth function of eCAP amplitude were obtained by pooling all the sessions (except the one corresponding to the 1st week) from the six implanted animals. This allowed a global direct comparison between eCAP growth function when the charge level

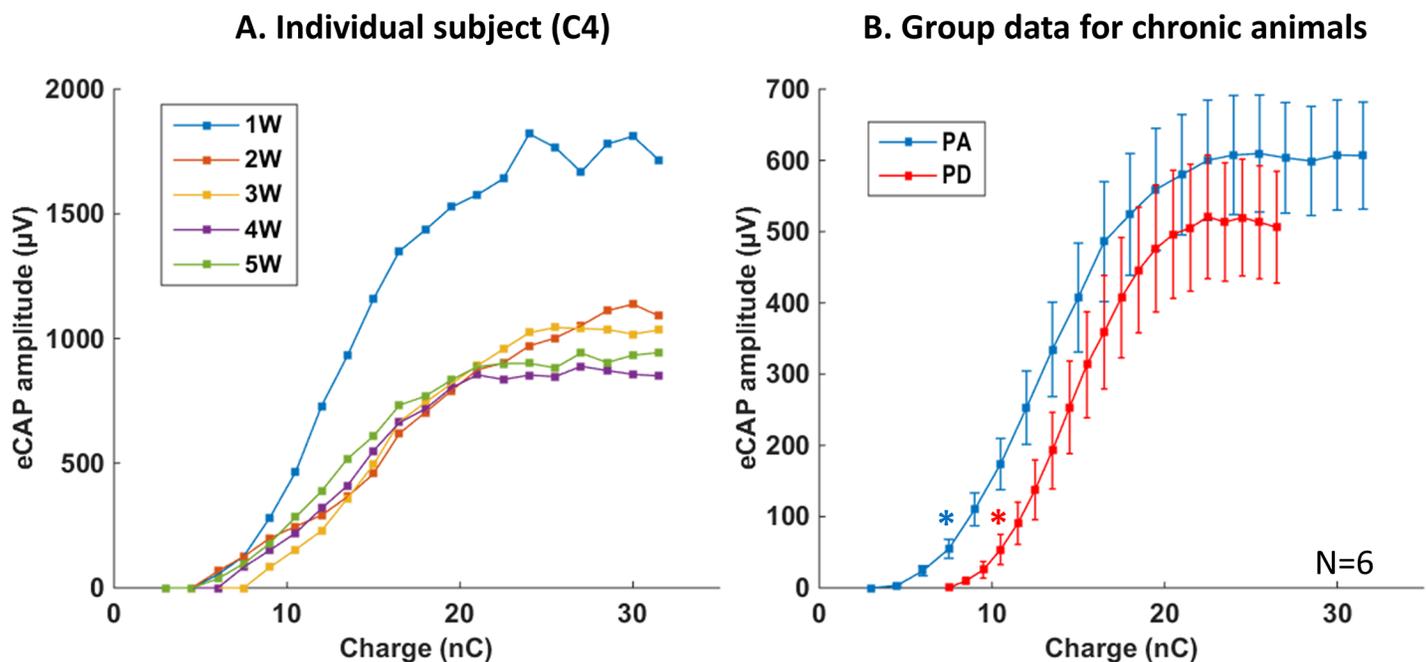


Fig 2. Mean growth functions for the eCAP amplitude in chronic animals. A. Amplitude of the eCAP (P2-N2 wave) as a function of the injected charges recorded in the same animal from one to five weeks after surgery with the PA strategy. Note that the eCAP amplitude largely decreased from the first to the second week post-surgery. During the subsequent weeks, it did not change significantly (p -values > 0.05 , paired t -test). B. Average growth function of eCAP amplitudes from all chronic animals (mean \pm SEM) for the pulse amplitude (PA, blue) or pulse duration (PD, red) coding strategy. Thresholds (indicated by stars) were defined as the charge levels which triggered a response significantly larger than noise level (paired- t tests $p < 0.05$; see *Methods*). The pulse duration strategy gave a higher threshold but no statistical differences were observed in the slope of the growth function and the level of the saturation plateau.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201771.g002>

was increased either by increasing the pulse amplitude or the pulse duration (Fig 2B). First, the eCAP threshold was higher with the PD strategy compared with the PA strategy (10.5nC vs. 7.5nC, paired t-test, $p < 0.05$). Second, two-way ANOVA of the two growth functions (with only the iso-charge points) revealed no interaction between the factor “injected charge” and “strategy” ($p = 0.53$), indicating that the slopes of the growth function were not statistically different, suggesting that the auditory nerve fibers can be efficiently recruited by both strategies. Third, although the values of eCAP amplitude were systematically smaller with the PD strategy than the PA strategy, when the saturation plateau was reached there was no statistical difference between the maximal amplitude with the two strategies (lowest p value, $p = 0.25$, paired t-test performed for the 3 iso-charge points of the saturation plateau). This suggests that the maximum number of synchronized nerve fibers was not significantly smaller when increasing the pulse duration than increasing the pulse amplitude. The changes in eCAP latency as a function of the injected charges were similar with the PA and the PD strategy (paired t-tests, lowest p value = 0.09 for all the iso-charge points). Also, we did not observe abrupt latency shifts when increasing the charge level with one or the other strategy, suggesting there was no change in the eCAP initiation sites.

Based upon these group data, the pulse duration might be considered as a less efficient strategy to code for sound intensity because it required higher thresholds than the pulse amplitude strategy. However, it is important to point out that in human subjects eCAP thresholds alone are not sufficient to predict the efficiency of a given strategy [38]. In addition, a careful examination of the individual data confirms the diversity of the eCAP growth functions. When plotting the mean growth function from each animal across all recording sessions (except that in the first week), the eCAP growth function presents striking differences from one subject to the next (Fig 3). For two animals (C1 and C2 in Fig 3), the evolution of the two growth functions was similar to that observed in the group data (Fig 2B). For two other animals (C3 and C4), the saturation plateau was similar with the two strategies and the only difference was a higher threshold with the pulse duration strategy. Lastly, in one animal (C6), the eCAP growth function was in total opposition to the group data: the threshold was lower and the eCAP amplitude was higher with the duration strategy at all charge levels. It should be kept in mind that these curves were obtained by averaging all the sessions (excluding the first week) from each animal.

We have searched for factors that could explain the difference observed from one animal to another in terms of thresholds and growth functions. Table 1 summarizes the parameters (age at time of implantation, pre-implantation acoustic threshold, post-implantation electrical threshold) observed in chronic animals (labeled C1 to C6). It shows that the lowest electrical thresholds can be seen either in relatively young (5 months for C4) or old (25 months for C3) animals. Also, the values of electrical threshold do not seem to be function of the pre-implantation acoustic threshold as the worst electrical threshold was found in an animal with a relatively good acoustic threshold (C6, but see Ramekers et al [23] for a counter-intuitive decrease in threshold when the auditory nerve degenerates). Similarly, the broadest dynamic range and the shallowest slope of the growth function were observed neither in the youngest animals nor in animals exhibiting the best auditory thresholds before implantation. We did not find any correlations between the parameters determined from eCAP growth functions and the age or pre-implantation acoustic threshold (all values of Pearson correlations < 0.52 ; all p values > 0.05).

In conclusion, from one animal to another, there was large heterogeneity in the growth functions found with the two strategies in chronic animals. Many physiological events can occur between insertion of the electrode arrays in the cochlea and the second week post-surgery, which might explain the diversity of the results. Among them, the fibrosis around the

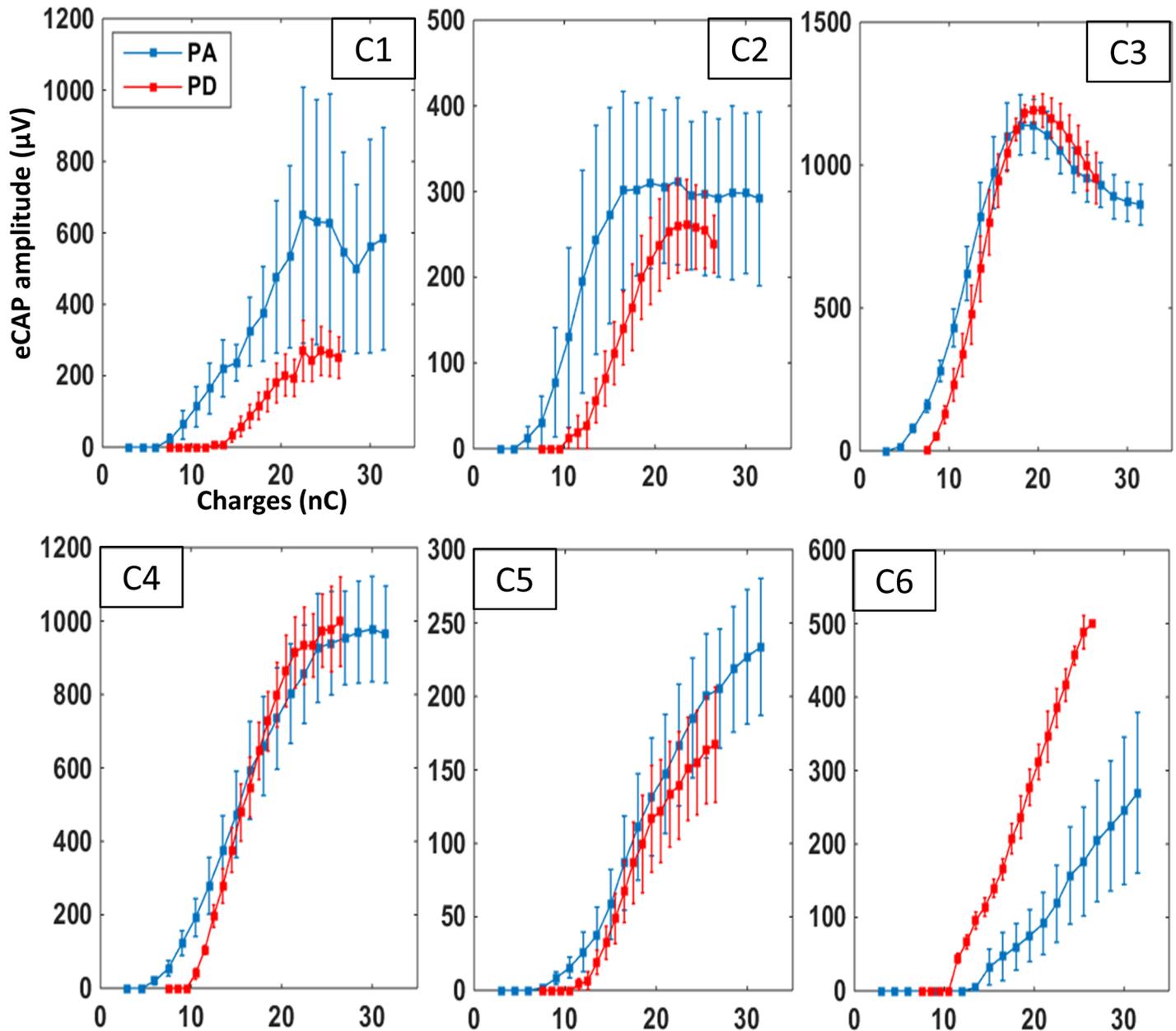


Fig 3. Individual mean growth functions for the eCAP amplitude in chronic animals. Each graph shows the mean (\pm SEM) eCAP amplitude as charge increases in the six chronic animals (C1-C6). Each curve was plotted with all the recording sessions (excluding the 1st week) in a given animal. Blue curves represent eCAP amplitudes measured when charges were increased by an increase in pulse amplitude; red curves represent eCAP amplitude measured when charges were increased by an increase in pulse duration. The evolution of these two curves markedly differed from one animal to the next. Note that for some animals (C1, C2), the shape of these two curves roughly follow those shown in the group data (Fig 2B). In contrast, for other animals (e.g., C5, C6) the two curves clearly differ from the group data (Fig 2B).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201771.g003>

electrodes, the recovery in endolymphatic concentrations after cochleostomy (which both can change the electrode impedance) and the potential recovery from the initial damage during the insertion, can evolve differently from one animal to the next. To reduce some of the potential events explaining the diversity of our results, we ran the same protocol in another set of animals just after the insertion of the electrodes in the cochlea.

Experiment 2: eCAP growth function during acute implantation

Ten guinea pigs with unilateral implants were tested in the 3 first hours after surgery and the eCAP growth functions were analyzed after increasing either the pulse amplitude or the pulse duration. This was performed multiple times (4–8) to guarantee the reliability of the results. The injected charges were set to have exactly the same amount of charge for every corresponding increment (for example the charge of the 10th block in the pulse amplitude protocol is strictly the same than the 10th block of the pulse duration protocol). This may eliminate potential bias present in the protocol performed on chronically implanted animals where only 7 points on the growth function were strictly equivalent in terms of injected charges.

Group data: Divergence between eCAP growth function derived from chronic and acute conditions. Fig 4 shows the average eCAP growth functions recorded in the acute animals when increasing either the pulse amplitude or the pulse duration. Two major results emerged when comparing the two growth functions. First, the eCAP thresholds (in both cases 13.5nC) and the slopes growth functions (evaluated by an ANOVA showing no interaction between “injected charge” and “strategy”, $p = 0.67$) were similar for PD and PA strategies. This suggests that at least for 2/3 of the charge values (the lowest), there was a similar synchronized

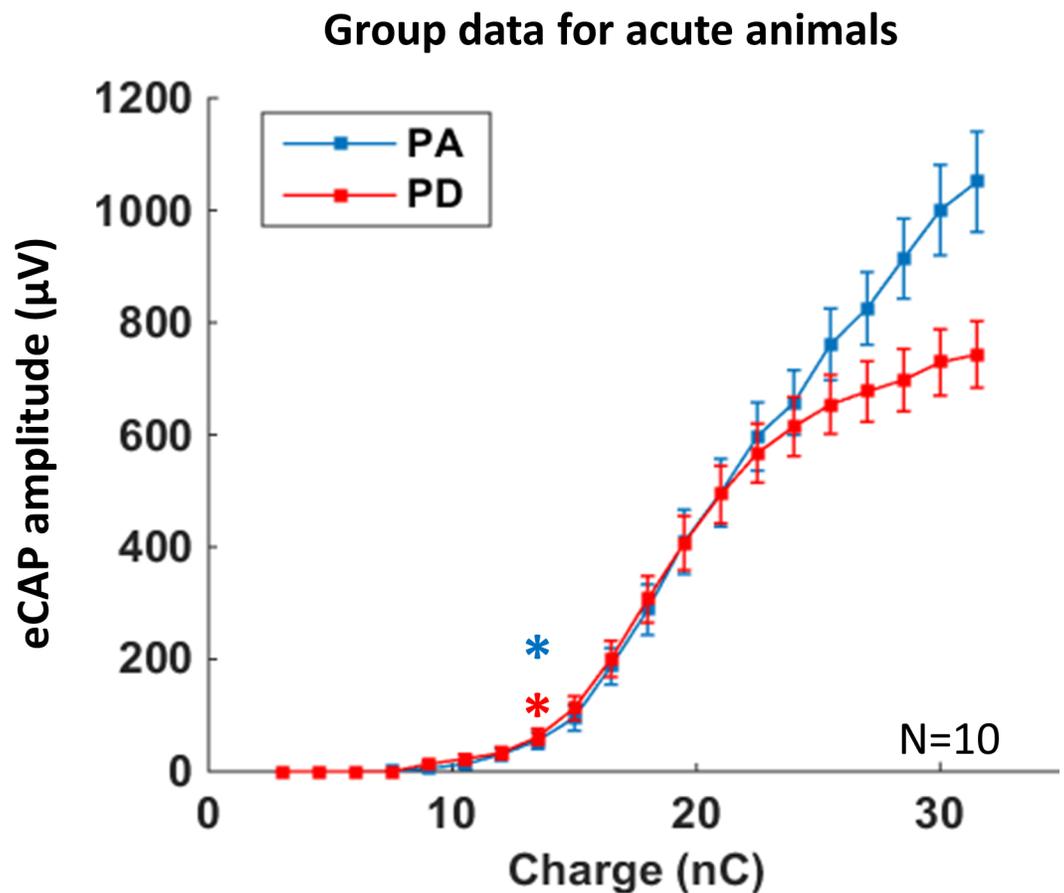


Fig 4. Mean growth functions for the eCAP amplitude in acute animals. Average growth function of eCAP amplitudes from the ten acute animals (mean \pm SEM, 4–8 acquisition protocols for each animal) for the pulse amplitude (blue) or pulse duration (red) coding strategy. Thresholds were defined as the charge level that triggered a response significantly larger than the noise level (see [Methods](#)). Contrary to chronic animals, there was no difference in thresholds between the two strategies and a saturation plateau was only visible with the pulse duration strategy.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201771.g004>

recruitment of the auditory nerve fibers. Second, the eCAP growth function seems to reach a saturation plateau when increasing the pulse duration whereas a saturation plateau was not present when increasing the pulse amplitude. The eCAP amplitude significantly differed between the two strategies for the last four values of injected charge (paired t-tests, all p-values < 0.04).

Thus, the group data obtained from acute preparations differed from those obtained in chronically implanted animals. The difference in eCAP threshold observed in chronic animals was absent in acute animals. In contrast, the difference in terms of the saturation plateau (non-significant in chronic animals) was clear in acute animals. For 2/3 of the growth functions, the two strategies were equivalent in terms of eCAP amplitude, but the dynamic range with the PA strategy was wider than with the PD strategy (18 nC vs. 12 nC). However, as for chronic animals, examination of the growth function recorded individually for each animal revealed a large diversity.

Divergence between group data and individual group data for acute subjects. The growth functions induced by the two strategies in the 10 acute animals are presented in Fig 5. As for the chronic subjects, the growth function of many animals differed from the group data

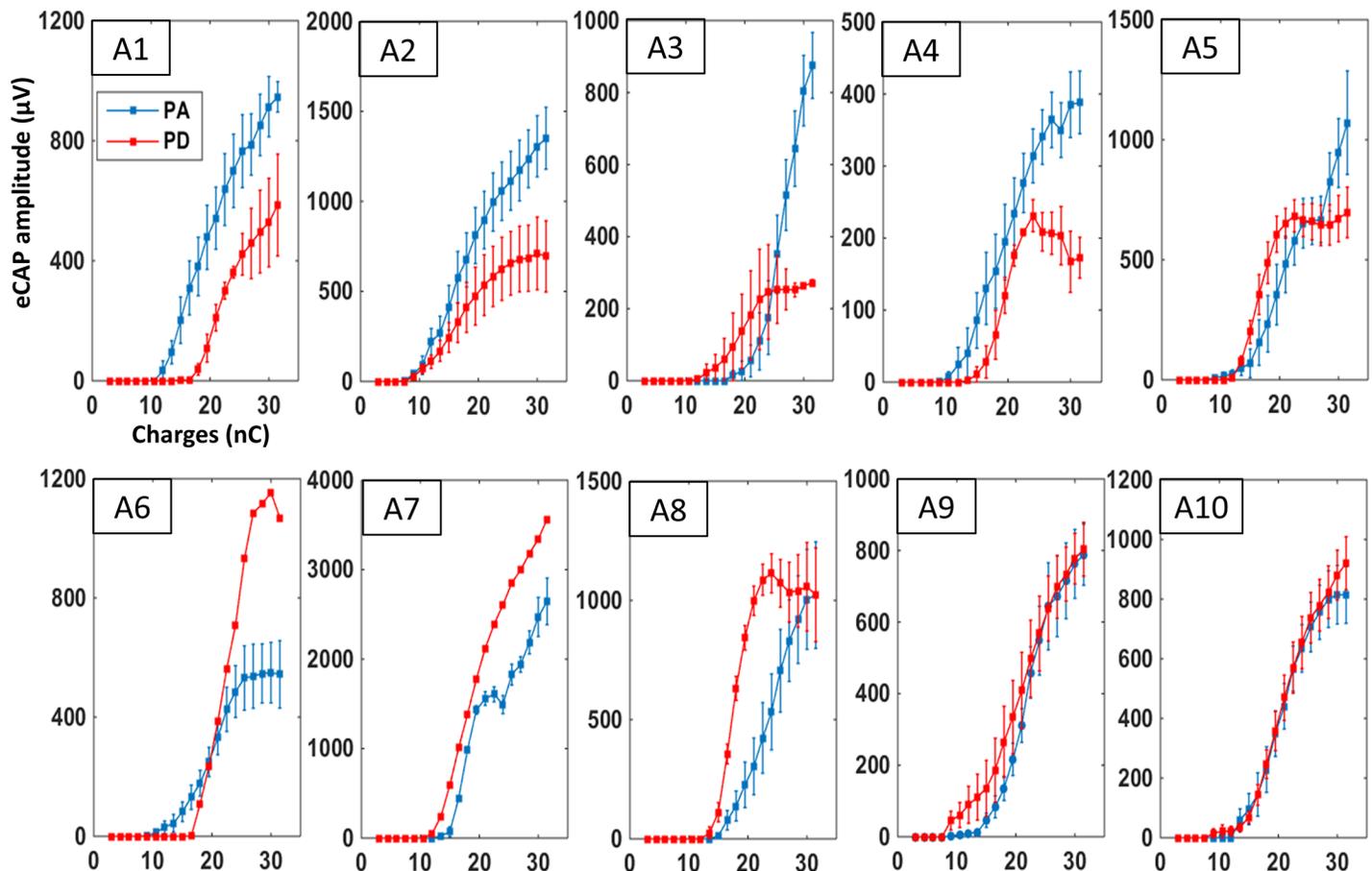


Fig 5. Individual mean growth functions for the eCAP amplitude in acute animals. Each graph shows the mean (\pm SEM) eCAP amplitude as charge increases for one of the acute animals (A1-A10). Each curve was built with 4–8 acquisition protocols in a given animal. Blue curves represent eCAP amplitudes measured when charges were increased by an increase of pulse amplitude and red curves represent eCAP amplitudes measured when charges were increased by increasing the pulse duration. The evolution of these two curves markedly differed between animals. Note that for some animals (A3, A5), the shapes of these two curves roughly follow those shown in the group data (Fig 4). In contrast, for other animals (e.g., A1, A6, A7) the two curves clearly differ from the group data (Fig 4).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201771.g005>

and various profiles emerged. For example, for animals A1 to A5 (Fig 5, top row), it seems that the largest eCAP amplitude induced by the PD strategy was lower than with the PA strategy, even though the eCAP threshold with the PD could be either higher (A1, A4) or lower (A3, A5) than with the PA strategy. In other animals (A6, A7), the largest eCAP amplitude was obtained with the PD strategy. Note that the slope of the growth function can be either steeper (A6, A8) or smoother (A2, A3) with the PD strategy.

In the acute conditions, we also looked for factors that can explain the difference observed between animals in terms of threshold and growth function. Table 2 summarizes the parameters (age at the time of implantation, pre-implantation acoustic threshold, post-implantation

Table 2. Quantification of the parameters analyzed on each acute animal.

	Age (months)	Freq (kHz)	Threshold dB SPL	Electrode E0 = apicale	Impedance (Ohm)	Threshold (nCoulomb)		Dynamic Range (nC)		eCAP slope (mV/nC)	
						PA	PD	PA	PD	PA	PD
A1	22	2	70	E0	2002	12	18	19.5	13.5	48	39.7
		16	15								
		32	50								
A2	19	2	60	E0	2071	10.5	10.5	21	16.5	61.9	39.9
		16	20								
		32	45								
A3	8	2	40	E0	2412	19.5	15	12	10	78.4	22.9
		16	0								
		32	30								
A4	18	2	60	E0	2503	13.5	16.5	18	7.5	24.4	28.5
		16	-5								
		32	40								
A5	20	2	50	E0	2640	13.5	13.5	18	9	56	70.7
		16	-5								
		32	30								
A6	17	2	55	E0	2776	13.5	18	12	12	39.8	95.5
		16	5								
		32	40								
A7	17	2	65	E0	1809	16.5	12	15	19.5	135.6	186.1
		16	20								
		32	50								
A8	11	2	65	E0	3004	16.5	13.5	15	10.5	70.3	116.1
		16	30								
		32	65								
A9	8	2	55	E0	1570	15	10.5	16.5	21	50.6	38.5
		16	-5								
		32	30								
A10	15	2	50	E0	2587	13.5	13.5	16.5	18	52	53.6
		16	5								
		32	35								

Each column shows from left to right, the animal's age (months at the time of implantation), the threshold of ABR (dB SPL) for the different frequencies tested (kHz), the period of study (weeks), the location of the stimulating electrode, the impedance measured for the stimulating electrode (Ohm), and for each strategy, the charges at threshold (nC), the size of the dynamic range (nC), and the slope of the eCAP growth function (mV/nC) after linear fitting and selection of the fit with the least residual. For acute animals, impedance measurements given in the table were measured at the beginning of the recording session. The charges at threshold, the dynamic range and the eCAP slope are based on the growth function presented in Fig 5.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201771.t002>

electrical threshold) obtained in individual animals (labeled A1 to A10). As with the chronic animals, the lowest electrical thresholds (animal A2) were not obtained in the youngest animals or those with the best pre-implantation acoustic threshold. Also, the values of electrical threshold were not a function of the pre-implantation acoustic threshold, as the worse electrical threshold (19.5 nC) was found in an animal with a relatively good acoustic threshold (animal A3). We only found a significant negative correlation between age of the animal and the electrical threshold ($r = -0.75$, $p < 0.05$) but this held true only for the PA strategy. As the nerve fibers tend to degenerate with age, this negative correlation seems to fit with the observation by Ramekers et al. [23] who found lower threshold in animals with some degeneration of the nerve fibers. We found no correlation between the eCAP max amplitude and the age of the animals for either strategies (PA $r = 0.15$; PD $r = 0.33$).

In conclusion, individual growth functions differ considerably between animals. This suggests that drawing conclusions based on eCAP group data might not be appropriate for defining the most efficient strategy in terms of threshold and dynamic range in a particular subject.

Impact on cortical responses. We decided to take advantage of our acute animals to investigate whether or not central physiological responses are impacted by the difference observed between the 2 strategies on the eCAP growth functions.

In acute animals, neuronal evoked discharges were recorded in the primary auditory cortex. We quantified the strength of the cortical evoked responses and the spatial spread of activation induced by the two strategies in the primary auditory cortex. Fig 6 shows two examples of such quantifications. On the top row, we display the eCAP growth functions for the animal A2 (Fig 6A), the spread of cortical activation triggered by the PA strategy (Fig 6B) and the PD strategy (Fig 6C). Based on eCAP growth functions, the PA strategy triggered larger eCAP amplitudes. Comparisons between Fig 6B and 6C show that the response strengths and the spatial cortical activation were larger with the PA strategy. On the bottom row, we show the eCAP growth functions for animal A6 (Fig 6D), the cortical activation triggered by the PA strategy (Fig 6E) and the PD strategy (Fig 6F). Based on the eCAP growth functions, the PD strategy triggered larger eCAP amplitudes. The comparison between Fig 6E and 6F shows that response strengths were stronger with the PD strategy than with the PA strategy. For this animal, the effect on the spatial activation was modest, probably because in that particular case, both strategies already activated a large fraction of the primary auditory cortex at 15nC.

To quantify these effects, we computed the ratio between the maximum eCAP amplitude triggered by the PA and the PD strategy (PA/PD eCAP) and the ratio between the cortical firing rate triggered by the PA and PD strategy averaged over the responsive electrodes (PA/PD cortex). Fig 7 shows for each acute animal, the ratio PA/PD cortex (abscise) as a function of the ratio PA/PD eCAP (ordinate). For both axes, dots above 1 indicate that the PA strategy triggered larger responses either at the eCAP or cortical level; dots below 1 indicate that the PD strategy triggered larger responses. As shown in Fig 7, for all the animals (except A1) where PA/PD eCAP was above 1, the value of PA/PD cortex was also above 1. For the 2 animals for which the PA/PD eCAP was clearly below 1 (A6, A7), the value of PA/PD cortex was also below 1. Last, in the case of the 3 animals (A8, A9, A10) for which the 2 strategies were equivalent for the final eCAP amplitude, the cortical responses were also equivalent with the two strategies and the dots are around 1 for both eCAP and cortex. As illustrated on Fig 7, many dots are around the diagonal line and there was a significant correlation between the amplitude ratio PA/PD at the level of the eCAP and the amplitude ratio PA/PD in terms of cortical firing rate ($r = 0.895$; $p < 0.001$). In contrast, there was no correlation between the maximal eCAP amplitude and the spatial extent of cortical activation both with the PA and the PD strategy ($R = 0.40$ and $R = 0.33$ respectively).

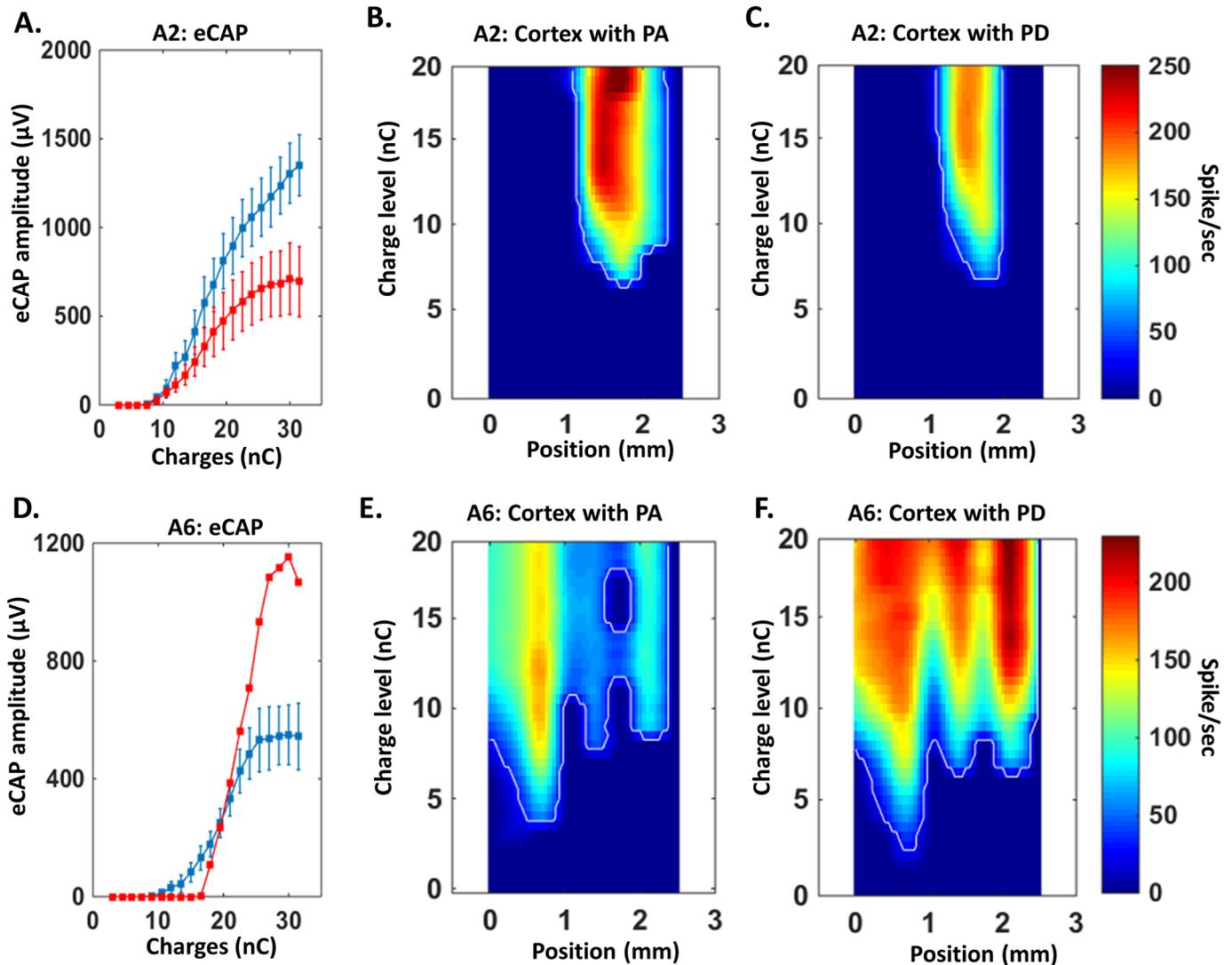


Fig 6. Relationship between eCAP growth function and strength of activation in A1. A. Mean (+SEM) eCAP growth functions in animal A2 for both strategies of stimulation. As showed in Fig 5, this animal has equivalent thresholds and higher eCAP amplitude with the pulse amplitude strategy (PA) than the pulse duration strategy (PD) leading to a broader dynamic range (see Table 1). B-C. Representation of the spatial activation in the auditory cortex for animal A2 when the charge is increased in the pulse amplitude strategy (B) or the pulse duration strategy (C). The zero position corresponds to the first electrode (most caudal) of the cortical array (inter electrode distance = 350μm). The color code represents the firing rate evolution (in spikes/second, blue = lowest; red = highest) as charge increases (defined by 20 levels of charges, see Methods). Consistent with the effect observed on eCAP growth function (A.), the pulse amplitude strategy elicits a stronger response in the auditory cortex than the pulse duration strategy. D. Mean (+SEM) eCAP growth functions of animal A6 for both strategies of stimulation. As showed in Fig 5, this animal has a higher eCAP amplitude with the pulse duration strategy than the pulse amplitude strategy. E-F. Representation of the spatial activation in the auditory cortex for animal A6 when the charge is increased with the pulse amplitude strategy (E) or the pulse duration strategy (F). Consistent with the effect observed on the eCAP growth function (D.), the pulse duration strategy elicits a stronger response in the auditory cortex than the amplitude duration strategy.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201771.g006>

Thus, for one animal to another, either the PA or the PD strategy was the most efficient in producing larger eCAP amplitudes, and this difference clearly impacted the strength of neuronal responses at the cortical level.

Discussion

In the present study, eCAPs recorded from either chronically or acutely implanted guinea pigs were compared using two strategies to increase the injected charges (and potentially to

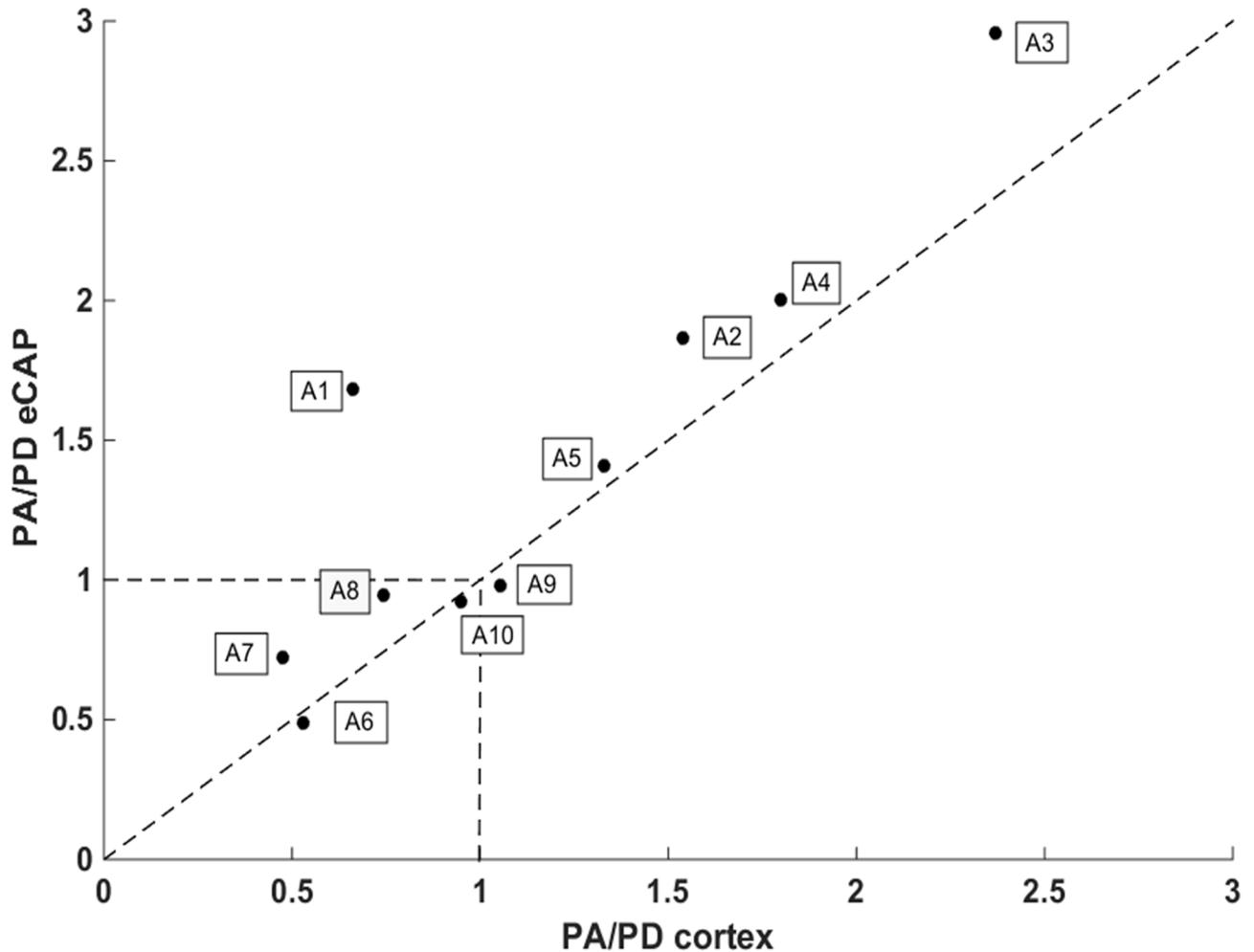


Fig 7. Relationship the PA/PD ratio at the eCAP and cortical level. For each acute animal, the ratio between the eCAP maximum amplitude triggered by the PA and PD strategy was plotted against the ratio between the strength of all cortical responses obtained with the PA and the PD strategy. At the level of the eCAP, the last 3 points of the growth function shown in Fig 5 were considered; at the cortical level, the responses of all the electrodes responding at the 3 last charge levels were pooled together. There was a significant correlation between the values of the PA/PD eCAP and the values of the PA/PD cortex ($r = 0.895$; $p < 0.001$) indicating that the strategy producing the largest eCAP amplitude, also produced the largest cortical responses.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201771.g007>

increase the sound intensity). Analyzing the eCAP amplitude as a function of the injected charges revealed that the growth functions differed from one animal to another. The differences observed with the two strategies on the eCAP amplitude were also detected in the firing rate of cortical neurons.

Methodological issues

According to the Ethical 3R rule in animal experimentation, we tested a small number of animals during multiple eCAP recording sessions (see Table 1). In experiment 2, eCAPs were recorded in ten acute animals have been tested 4–8 times during the 3h post hours implantation.

One limitation in the present study comes from the use of monopolar stimulation that is known to produce larger patterns of excitation compared to multipolar stimulation ([2], [3], [4]). Monopolar stimulation is widely used in humans so our choice allows for comparison

with clinical research. This mode of stimulation was also used here because it requires lower charges to reach physiological threshold compared to bipolar or tripolar stimulation ([39], [40]). Lower charge levels are advantageous to avoid facial twitching (which can mask electrophysiological responses) and to measure clear responses without generating large current artifacts. In the future, comparing the present results with those obtained with bipolar or tripolar stimulations should be informative especially if a larger number of electrodes can be inserted in the cochlea (by decreasing the diameter of the electrode-array). Here, the current spread associated with monopolar stimulation was not assessed with techniques such as the spread of excitation ([3], [41], [42], [43]) because such techniques cannot be used when a small number of electrodes are inserted in the scala tympani. Lastly, “anodic first” stimulations were used to match human studies, which show that humans are more sensitive to the anodic phase of the pulse ([44], [45], [46], [47], [48]), even if it has been reported in animals, that responses are more sensitive to the cathodic phase of the stimulation [49]. We considered that this should not have a major impact on the comparison between pulse amplitude and pulse duration strategies, and this choice should allow us to extrapolate our results to human studies.

Another issue is that, as neither computed tomography scans nor histology of the cochlea were conducted in our animals, we cannot assess how homogeneous the electrode positions were relative to the modiolus. This might be important because, in theory, the position of the electrode array in the scala tympani has an impact on the threshold values: the closer from the modulus, the lower the threshold. Note that this threshold difference between close and distant electrodes is larger in case of degenerated nerve [50].

Origins of inter-animal variability

In chronic animals. As it is the case with any chronic implant inserted in biological tissue (e.g. see [51], [52]), many factors can explain the differences observed between subjects when testing the eCAP in chronically implanted animals. The first factor is an inflammatory reaction and the potential fibrosis that can considerably differ between subjects. Studies have shown that cochleostomy is the technique that induces the strongest fibrosis response [53] compared with insertion via the round window. Fibrosis goes primarily from the cochleostomy to the tip of the implant ([54], [55]). Recently, Wilk et al. [56] found a correlation between the increase in electrode impedance and the percentage of growth tissue around it, but the impedance in that paper was twice higher than in our case (5 kOhm vs 2–3 kOhm) so this finding might not apply to our data. They also showed that fibrosis was more prominent in the basal turn of the cochlea and can be reduced by coating the implant with dexamethasone making the link with the inflammatory reactions (see also [57]).

As previously explained, eCAP amplitudes are unreliable during the first week after implantation [37]. It is generally assumed that the reduction in eCAP amplitudes (until they stabilize during the second week post-surgery) is the result of tissue growth around the electrodes which promotes the increase in electrode impedance (see for example [58] for discussion about impedance changes taking place after implantation). Several factors might explain the instability of the eCAP during the first week post-implantation. First, cochleostomy always induces a substantial loss of perilymphatic liquid, which can reduce the efficiency of electrical stimulations, leading to smaller eCAP responses. Then, the development of fibrosis can prevent leakage of the perilymphatic liquid, allowing normal volumes of perilymph and, as a consequence bring the efficiency of stimulations back to normal. This means that over time, changes of fluid volumes and their compositions can occur and can differ between subjects depending on the size to the cochleostomy and the growth of fibrosis. The extent to which these factors explain inter-subject variability remains unknown. However, it would be of

interest to evaluate whether the use of dexamethasone (or other anti-inflammatory treatment) could reduce the shift of eCAP amplitudes over time and/or inter-subject variability [56, 57].

We then decided to perform experiments in acute animals in conditions where the inflammatory reactions and the fibrosis are not yet present.

In acute animals. Several events might be involved in inter-subject variability in acute animals. Previous studies envisioned a relationship between the strength of electrophysiological responses when changing stimulation parameters and the level of degeneration of nerve fibers [23]. More precisely, it seems that the responses to the change in pulse duration are more correlated with nerve degeneration than responses to change in pulse amplitude [59]. One can propose that the differences between animals, i.e. the efficiency of a given strategy over another could be linked with the status of the nerve fibers at the time of implantation. Without histological results it is not possible to evaluate in these experiments whether the eCAP growth functions induced by the two strategies are related to the health of the nerve. However, as stated in the results, the lowest electrical thresholds and the largest dynamic ranges were not associated with the lowest acoustic threshold before implantation.

Our eCAP results question the hypothesis of the “equal charge, equal loudness” theory that was already put into doubt by Zeng et al. [16]. In this study, an increment in stimulus amplitude produced a significantly louder sensation than the same change associated with stimulus duration, suggesting a potential difference in the way pulse duration and pulse amplitude are integrated in the auditory system. Other factors could also be involved in the inter-subject variability. The potential loss of perilymphatic fluid could have much more influence on eCAP responses in acute preparations compared with chronic implants, as well as the position of the electrode array in the scala tympani. However, it is not clear why this factor would affect more the amplitude of eCAP responses induced by the pulse amplitude rather than induced by the pulse duration strategy.

Conclusions and clinical implications

Some human studies have suggested that proposing a generic solution for implant coding might not be realistic. For example, Chua et al. [60] tried four different strategies for coding sound loudness and measured the number of discriminable loudness steps in individual patients. For each subject, it was possible to find a particular strategy that was better than others because it allowed a larger “number of loudness steps”, but there was no group tendency, i.e., none of the strategies was able to promote a larger number of loudness steps in every subject. The physiological basis for the perceptual differences induced by different strategies of stimulation remains unknown. Potentially, eCAP measures could be a way to link perceptual performance and physiological effects of the stimulation. However, human studies have sometimes questioned whether the use of eCAP provides sufficiently objective measures for programming cochlear implants, mainly because there is a low correlation between eCAP thresholds and the behavioral thresholds when tested at high rates of stimulation ([38], [61]). In fact, when increasing the rate of stimulation, the average changes in behavioral threshold can be predicted when using the average eCAP data, but individual variations in slope of the threshold vs. rate function is not a good predictor of individual variations in eCAP [38].

One limitation of the present study is that has been conducted in animals exhibiting modest hearing loss before implantation. In contrast, in human patient candidate for cochlear implantation, the degree of hearing loss is high and the period of sensory deprivation before implantation can be quite long. Thus, it is not entirely certain that the results obtained here can apply to situations where some auditory nerve fibers are missing. Even if it is quite difficult to envision that the loss of nerve fibers will impact more one strategy than another, animal models of hearing deficits (e.g. see [23], [62], [63]) should be used to confirm our results.

The results derived from the eCAP growth function suggest that between subjects, either the pulse amplitude or the pulse duration was the most efficient strategy to produce the largest eCAP amplitude. It was therefore legitimate to look for central correlates of the difference in eCAP growth functions induced by the two strategies. We find a clear relationship between the effects of the strategy on the eCAP amplitude and the strength of cortical activation. Clearly, stronger cortical activation in the primary auditory cortex is not necessarily a key factor for explaining the perceptive performance of human subjects. Considerable research efforts are still required to understand why, in a given patient some stimulation strategies, or parameters, are more efficient than others at the perceptual level. More generally, rather than adjusting a fixed pre-existing strategy used by a given manufacturer, it might be beneficial in human subjects to have access to all potential parameters involved in coding a specific sound feature (such as the sound intensity) and to select those that are more efficient on an individual basis.

Supporting information

S1 Fig. Examples of eCAP acquisition and quantification. A. Raw traces of eCAP recorded from animal A1 by increasing the pulse amplitude from blue (lowest value) to red (highest value). Each curve corresponds to the mean response averaged over 128 stimulations after removing the stimulation artifact (see [Methods](#)). The circles indicate the minimal (green) and maximal (red) values detected on each curve by the peak-tracking algorithm (see [Methods](#)). B-C. Amplitudes of the N1-P2 (B) and P2-N2 wave (C) as a function of the stimulation intensity (pulse amplitude in blue and pulse duration in red). Note that the growth functions are similar for the N1-P2 and for the P2-N2 waves. D-E. Latency of the N1 trough (D) and of the P2 peak (E) as a function of the stimulation intensity (pulse amplitude in blue and pulse duration in red). (TIF)

Acknowledgments

Special thanks to Fabien Lhericel, Céline Dubois, Mélanie Dumont and Aurélie Bonilla for taking care of our guinea-pig colony. We warmly thank Sabrina Davis for carefully reading and improving the language of this article. This article is dedicated to the memory of our talented friend and colleague Jonathan Laudanski who initiated this research project.

Author Contributions

Conceptualization: Victor Adenis, Pierre Stahl, Dan Gnansia, Jean-Marc Edeline.

Data curation: Victor Adenis, Boris Gourévitch, Matthieu Recugnat.

Formal analysis: Victor Adenis, Boris Gourévitch.

Funding acquisition: Dan Gnansia, Jean-Marc Edeline.

Investigation: Victor Adenis, Elisabeth Mamelie, Yann Nguyen.

Methodology: Victor Adenis, Boris Gourévitch.

Project administration: Jean-Marc Edeline.

Resources: Victor Adenis, Boris Gourévitch, Matthieu Recugnat, Pierre Stahl.

Software: Victor Adenis, Boris Gourévitch, Matthieu Recugnat, Pierre Stahl.

Supervision: Elisabeth Mamelie, Yann Nguyen, Jean-Marc Edeline.

Validation: Victor Adenis, Pierre Stahl, Jean-Marc Edeline.

Visualization: Victor Adenis.

Writing – original draft: Victor Adenis, Jean-Marc Edeline.

Writing – review & editing: Victor Adenis, Boris Gourévitch, Pierre Stahl, Jean-Marc Edeline.

References

1. Dorman MF, Hannley MT, Dankowski K, Smith L, McCandless G. Word recognition by 50 patients fitted with the Symbion multichannel cochlear implant. *Ear and Hear.* 1989; 10: 44–49.
2. George SS, Shivdasani MN, Wise AK, Shepherd RK, Fallon JB. Evaluation of focused multipolar stimulation for cochlear implants in long-term deafened cats. *J Neural Eng.* 2015; 12: 036003. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/12/3/036003> PMID: 25834113
3. Kalkman RK, Briaire JJ, Frijns JH. Current focussing in cochlear implants: an analysis of neural recruitment in a computational model. *Hear Res.* 2015; 322: 89–98. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2014.12.004> PMID: 25528491
4. Marozeau J, McKay CM. Perceptual spaces induced by cochlear implant all-polar stimulation mode. *Trends Hear.* 2016; 20, 1–9.
5. Undurraga JA, Carlyon RP, Macherey O, Wouters J, van Wieringen A. Spread of excitation varies for different electrical pulse shapes and stimulation modes in cochlear implants. *Hear Res.* 2012; 290: 21–36. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2012.05.003> PMID: 22583921
6. Macherey O, van Wieringen A, Carlyon RP, Dhooge I, Wouters J. Forward-masking patterns produced by symmetric and asymmetric pulse shapes in electric hearing. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2010; 127: 326–338.
7. Macherey O, Deeks JM, Carlyon RP. Extending the limits of place and temporal pitch perception in cochlear implant users. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2011; 12: 233–251. <https://doi.org/10.1007/s10162-010-0248-x> PMID: 21116672
8. van Wieringen A, Macherey O, Carlyon RP, Deeks JM, Wouters J. Alternative pulse shapes in electrical hearing. *Hear Res.* 2008; 24: 154–163.
9. Lai WK, Dillier N. A simple two-component model of the electrically evoked compound action potential in the human cochlea. *Audiol Neurootol.* 2000; 6: 33–345.
10. Klinke R, Kral A, Heid S, Tillein J, Hartmann R. Recruitment of the auditory cortex in congenitally deaf cats by long-term cochlear electrostimulation. *Science.* 1999; 285: 1729–1733. PMID: 10481008
11. Bierer JA, Middlebrooks JC. Auditory Cortical Images of Cochlear-Implant Stimuli: Dependence on Electrode Configuration. *J Neurophysiol.* 2002; 87: 478–492. <https://doi.org/10.1152/jn.00212.2001> PMID: 11784764
12. Bierer JA, Bierer SM, Middlebrooks JC. Partial tripolar cochlear implant stimulation: Spread of excitation and forward masking in the inferior colliculus. *Hear Res.* 2010; 270: 134–142. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2010.08.006> PMID: 20727397
13. Zeng FG, Shannon RV. Loudness-coding mechanisms inferred from electric stimulation of the human auditory system. *Science.* 1994; 264: 564–566. PMID: 8160013
14. Moon AK, Zwolan TA, Pfungst BE. Effects of phase duration on detection of electrical stimulation of the human cochlea. *Hear Res.* 1993; 67: 166–178. PMID: 8340268
15. Miller AL, Smith DW, Pfungst BE. Across-species comparisons of psychophysical detection thresholds for electrical stimulation of the cochlea: II. Strength-duration functions for single, biphasic pulses. *Hear Res.* 1999; 135: 47–55. PMID: 10491953
16. Zeng FG, Galvin JJ, Zhang C. Encoding loudness by electric stimulation of the auditory nerve. *Neuroreport.* 1998; 9: 1845–1848. PMID: 9665613
17. Kreft HA, Donaldson GS, Nelson DA. Effects of pulse rate on threshold and dynamic range in Clarion cochlear-implant users. *J Acoust Soc Am.* 2004; 115: 1885–1888. PMID: 15139595
18. Kreft HA, Donaldson GS, Nelson DA. Effects of pulse rate and electrode array design on intensity discrimination in cochlear implant users. *J Acoust Soc Am.* 2004; 116: 2258–2268. PMID: 15532657
19. Parkins CW, Colombo J. Auditory-nerve single-neuron thresholds to electrical stimulation from scala tympani electrodes. *Hear Res.* 1987; 31: 267–285. PMID: 3436853
20. McKay CM, McDermott HJ. 1999. The perceptual effects of current pulse duration in electrical stimulation of the auditory nerve. *J Acoust Soc Am.* 1999; 106: 998–1009. PMID: 10462805

21. Bonnet RM, Boermans PP, Avenarius OF, Briaire JJ, Frijns JH. Effects of pulse width, pulse rate and paired electrode stimulation on psychophysical measures of dynamic range and speech recognition in cochlear implants. *Ear and Hear*. 2012; 33: 489–496.
22. Bonne NX, Douchement D, Hosana G, Desruelles J, Fayoux P, Ruzza C, et al. Impact of modulating phase duration on electrically evoked auditory brainstem responses obtained during cochlear implantation. *Cochlear Implants Int*. 2015; 16: 168–174. <https://doi.org/10.1179/1754762814Y.0000000095> PMID: 25167217
23. Ramekers D, Versnel H, Strahl SB, Smeets EM, Klis SF, Grolman W. Auditory-nerve responses to varied inter-phase gap and phase duration of the electric pulse stimulus as predictors for neural degeneration. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2014; 15: 187–202. <https://doi.org/10.1007/s10162-013-0440-x> PMID: 24469861
24. Gourévitch B, Doisy T, Avillac M, Edeline JM. Follow-up of latency and threshold shifts of auditory brainstem responses after single and interrupted acoustic trauma in guinea pig. *Brain Res*. 2009; 1304: 66–79. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.09.041> PMID: 19766602
25. Gourévitch B, Edeline JM. Age-related changes in the guinea pig auditory cortex: relationship with brainstem changes and comparison with tone-induced hearing loss. *Eur J Neurosci*. 2011; 34: 1953–1965. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07905.x> PMID: 22092590
26. Dillier N, Lai WK, Almqvist B, Frohne C, Müller-Deile J, Stecker M, et al. Measurement of the electrically evoked compound action potential via a neural response telemetry system. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002; 111: 407–414. <https://doi.org/10.1177/000348940211100505> PMID: 12018325
27. Brown CJ, Abbas PJ, Gantz B. Electrically evoked whole-nerve action potentials: data from human cochlear implant users. *J Acoust Soc Am*. 1990; 88: 1385–1391. PMID: 2229673
28. Gaucher Q, Edeline JM, Gourévitch B. How different are the local field potentials and spiking activities? Insights from multi-electrodes arrays. *J Physiol Paris*. 2012; 106: 93–103. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2011.09.006> PMID: 21958623
29. Gaucher Q, Huetz C, Gourévitch B, Edeline JM. Cortical inhibition reduces information redundancy at presentation of communication sounds in the primary auditory cortex. *J Neurosci*. 2013; 26: 10713–10728.
30. Occelli F, Suied C, Pressnitzer D, Edeline JM, Gourévitch B. A neural substrate for rapid timbre recognition? Neural and behavioral discrimination of very brief acoustic vowels. *Cereb Cortex*. 2016; 26: 2483–2496. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv071> PMID: 25947234
31. Aushana Y, Souffi S, Edeline JM, Lorenzi C, Huetz C. Robust neuronal discrimination in primary auditory cortex despite degradations of spectro-temporal acoustic details: comparison between Guinea pigs with normal hearing and mild aged-related hearing loss. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2018; 19(2): 163–180. <https://doi.org/10.1007/s10162-017-0649-1> PMID: 29302822
32. Edeline JM, Weinberger NM. Receptive field plasticity in the auditory cortex during frequency discrimination training: selective retuning independent of task difficulty. *Behav Neurosci*. 1993; 107: 82–103. PMID: 8447960
33. Manuta Y, Edeline JM. Effects of noradrenaline on frequency tuning of auditory cortex neurons during wakefulness and slow-wave sleep. *Eur J Neurosci*. 1999; 11: 2134–2150. PMID: 10336682
34. Edeline JM, Dutrieux G, Manuta Y, Hennevin E. Diversity of receptive field changes in auditory cortex during natural sleep. *Eur J Neurosci*. 2001; 14: 1865–1880. PMID: 11860482
35. Wallace MN, Rutkowski RG, Palmer AR. Identification and localization of auditory areas in guinea pig cortex. *Exp Brain Res*. 2000; 132: 445–456. PMID: 10912825
36. Miller CA, Abbas PJ, Rubinstein JT, Robinson BK, Matsuoka AJ, Woodworth G. Electrically evoked compound action potentials of guinea pig and cat: responses to monopolar, monophasic stimulation. *Hear Res*. 1998; 119: 142–154. PMID: 9641327
37. Pflingst BE, Hughes AP, Colesa DJ, Watts MM, Strahl SB, Raphael Y. Insertion trauma and recovery of function after cochlear implantation: Evidence from objective functional measures. *Hear Res*. 2015; 330: 98–105. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2015.07.010> PMID: 26209185
38. McKay CM, Chandan K, Akhoun I, Siciliano C, Kluk K. Can ECAP measures be used for totally objective programming of cochlear implants? *J Assoc Res Otolaryngol*. 2013; 14: 879–890. <https://doi.org/10.1007/s10162-013-0417-9> PMID: 24048907
39. Miller CA, Abbas PJ, Nourski KV, Hu N, Robinson BK. Electrode configuration influences action potential initiation site and ensemble stochastic response properties. *Hear Res*. 2003; 175: 200–214. PMID: 12527139
40. Zhu Z, Tang Q, Zeng FG, Guan T, Ye D. Cochlear-implant spatial selectivity with monopolar, bipolar and tripolar stimulation. *Hear Res*. 2012; 283: 45–58. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2011.11.005> PMID: 22138630

41. Bingard MG, Espinoza-Varas B, Sigdel S. Measurements of monopolar and bipolar current spreads using forward-masking with a fixed probe. *Cochlear Implants Int.* 2014; 15: 166–172. <https://doi.org/10.1179/1754762814Y.0000000065> PMID: 24606491
42. Hughes ML, Stille LJ. Effect of stimulus and recording parameters on spatial spread of excitation and masking patterns obtained with the electrically evoked compound action potential in cochlear implants. *Ear and Hear.* 2010; 31: 679–692.
43. van der Beek FB, Briaire JJ, Frijns JH. Effects of parameter manipulations on spread of excitation measured with electrically-evoked compound action potentials. *Int J Audiol.* 2012; 51: 465–474. <https://doi.org/10.3109/14992027.2011.653446> PMID: 22315988
44. Macherey O, Carlyon RP, van Wieringen A, Deeks JM, Wouters J. Higher sensitivity of human auditory nerve fibers to positive electrical currents. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2008; 9: 241–251. <https://doi.org/10.1007/s10162-008-0112-4> PMID: 18288537
45. Undurraga JA, van Wieringen A, Carlyon RP, Macherey O, Wouters J. Polarity effects on neural responses of the electrically stimulated auditory nerve at different cochlear sites. *Hear Res.* 2010; 269: 164–161.
46. Undurraga JA, Carlyon RP, Wouters J, van Wieringen A. The Polarity Sensitivity of the Electrically Stimulated Human Auditory Nerve Measured at the Level of the Brainstem. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2013; 14: 359–377. <https://doi.org/10.1007/s10162-013-0377-0> PMID: 23479187
47. Carlyon RP, Deeks JM, Macherey O. Polarity effects on place pitch and loudness for three cochlear-implant designs and at different cochlear sites. *J Acoust Soc Am.* 2013; 134: 503–509. <https://doi.org/10.1121/1.4807900> PMID: 23862825
48. Carlyon RP, Deeks JM, McKay CM. Effect of pulse rate and polarity on the sensitivity of the auditory brainstem and cochlear implant users to electrical stimulation. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2015; 16: 653–668. <https://doi.org/10.1007/s10162-015-0530-z> PMID: 26138501
49. Macherey O, Cazals Y. Effects of pulse shape and polarity on sensitivity to cochlear implant stimulation: a chronic study in guinea pigs. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 894: 133–142. https://doi.org/10.1007/978-3-319-25474-6_15 PMID: 27080654
50. Briaire JJ, Frijns JH. The consequences of neural degeneration regarding optimal cochlear implant position in scala tympani: a model approach. *Hear Res.* 2006; 214: 17–27. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2006.01.015> PMID: 16520009
51. Barrese JC, Aceros J, Donoghue JP. Scanning electron microscopy of chronically implanted intracortical microelectrode arrays in non-human primates. *J Neural Eng.* 2016; 13(2): 026003. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/13/2/026003> PMID: 26824680
52. Bérces Z, Tóth K, Márton G, Pál I, Kováts-Megyési B, Fekete Z, et al. Neurobiochemical changes in the vicinity of a nanostructured neural implant. *Sci Rep.* 2016; 24: 6:35944. <https://doi.org/10.1038/srep35944> PMID: 27775024
53. Burghard A, Lenarz T, Kral A, Paasche G. Insertion site and sealing technique affect residual hearing and tissue formation after cochlear implantation. *Hear Res.* 2014; 312: 21–27. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2014.02.002> PMID: 24566091
54. Li PM, Somdas MA, Eddington DK, Nadol JR Jr. Analysis of intracochlear new bone and fibrous tissue formation in human subjects with cochlear implants. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2007; 116 (10): 731–738. <https://doi.org/10.1177/000348940711601004> PMID: 17987778
55. Somdas MA, Li PM, Whiten DM, Eddington DK, Nadol JB Jr. Quantitative evaluation of new bone and fibrous tissue in the cochlea following cochlear implantation in the human. *Audiol Neurootol.* 2007; 12: 277–284. <https://doi.org/10.1159/000103208> PMID: 17536196
56. Wilk M, Hessler R, Mugridge K, Jolly C, Fehr M, Lenarz T, et al. Impedance Changes and Fibrous Tissue Growth after Cochlear Implantation Are Correlated and Can Be Reduced Using a Dexamethasone Eluting Electrode. *PLoS One.* 2016; 11(2): e0147552. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147552> PMID: 26840740
57. Mamelle E, Kechai NE, Granger B, Sterkers O, Bochot A, Agnely F, et al. Effect of a liposomal hyaluronic acid gel loaded with dexamethasone in a guinea pig model after manual or motorized cochlear implantation. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017; 274(2):729–736. <https://doi.org/10.1007/s00405-016-4331-8> PMID: 27714498
58. Su GL, Colesa DJ, Pflugst BE. Effects of deafening and cochlear implantation procedures on postimplantation psychophysical electrical detection thresholds. *Hear Res.* 2008; 241(1–2): 64–72. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2008.04.011> PMID: 18558467
59. Prado-Guitierrez P, Fewster LM, Heasman JM, McKay C, Shepherd RK. Effect of interphase gap and pulse duration on electrically evoked potentials is correlated with auditory nerve survival. *Hear Res.* 2006; 215: 47–55. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2006.03.006> PMID: 16644157

60. Chua TE, Bachman M, Zeng FG. Intensity coding in electric hearing: effects of electrode configurations and stimulation waveforms. *Ear and Hear*. 2011; 32: 679–689.
61. McKay CM, Henshall KR, Hull AE. The effect of rate of stimulation on perception of spectral shape by cochlear implantees. *J Acoust Soc Am*. 2005; 118: 386–392 PMID: [16119359](#)
62. Bourien J, Tang Y, Batrel C, Huet A, Lenoir M, Ladrech S, et al. Contribution of auditory nerve fibers to compound action potential of the auditory nerve. *J Neurophysiol*. 2014; 112(5): 1025–39. <https://doi.org/10.1152/jn.00738.2013> PMID: [24848461](#)
63. McFadden SL, Ding D, Jiang H, Salvi RJ. Time course of efferent fiber and spiral ganglion cell degeneration following complete hair cell loss in the chinchilla. *Brain Res*. 2004; 997:40–51. PMID: [14715148](#)

2- Influence de l'implantation cochléaire sur les réponses corticales

Chez l'homme les implants cochléaires sont posés sur des sujets présentant des surdités sévères ou profondes et, de ce fait, la question ne s'est initialement pas posée de connaître les pertes auditives provoquées par la pose d'un implant cochléaire. Pourtant afin de préserver l'audition résiduelle chez des patients qui ne sont pas complètement sourds, des efforts ont récemment été faits pour minimiser les dommages lors de la pose et réduire les pertes potentielles dues à la pose d'un implant (voir par exemple Nguyen et al 2013 Acta Otolaryngol).

Chez l'animal, deux études récentes ont suggéré des conséquences assez différentes après l'insertion d'un implant cochléaire. D'une part, chez le chat, les travaux du laboratoire d'Andrej Kral indiquent qu'au niveau du colliculus inférieur, il n'y a pas d'effet significatif sur les seuils acoustiques des neurones (voir figure 2B dans Sato et al 2016). D'autre part, un article de l'équipe de Yann Nguyen a montré des pertes significatives sur des ABRs de cobayes (Drouillard et al. 2017). Cette équipe a révélé que les augmentations de seuils ABRs dans les moyennes et hautes fréquences étaient fonction du diamètre et de la rigidité des implants utilisés. Avec un diamètre de 0.4mm et un implant relativement rigide, les pertes sont de l'ordre de 30-40dB, avec un implant souple de 0.4mm elles sont de l'ordre 20dB, et elles sont de l'ordre de 10dB avec un implant souple de 0.3mm.

J'ai pu quantifier l'impact de la pose de l'implant sur les seuils des neurones corticaux chez de nombreux animaux (N=21) grâce à la quantification des courbes de réponses au seuil (FRA) avant et après mise en place de l'implant. Le protocole suivi dans ces expériences est présenté sur la figure 31. À la suite de la crâniotomie et de l'insertion de la matrice 16 électrodes dans le cortex auditif primaire (A1), les STRFs ainsi que les FRA_{pré} (pour FRA pré-implantation) sont quantifiés (voir Méthodes section 3.c.iii.). Une photographie du cortex avec la matrice toujours en place est alors prise et est utilisée comme référence. Les coordonnées stéréotaxiques et la profondeur de la matrice sont également notées pour la suite de l'expérience. La matrice est ensuite délicatement retirée en évitant tout saignement et je procède à l'insertion du porte-électrode dans la cochlée. L'implant est enfin connecté à la plateforme de stimulation et la matrice de 16 électrodes réinsérée dans A1 en suivant les indications relevées précédemment (coordonnées stéréotaxiques, profondeur et position sur A1 grâce à la photographie). Les STRFs sont de nouveau quantifiés et comparés à ceux obtenus pré-implantation pour s'assurer du bon placement de la matrice. Enfin les FRA_{post}

(pour FRA post-implantation) sont recueillis pour être analysés à postériori. Les différents protocoles de stimulation électriques sont lancés ultérieurement.

La figure 32-A montre les courbes au seuil obtenues avant (en bleu) et après (en rouge) la pose d'un implant de 0.3mm de diamètre pour 16 électrodes corticales enregistrées simultanément chez l'animal 21. Il apparaît que pour une très grande majorité de champs récepteurs, la pose de l'implant provoque une remontée des seuils dans les hautes et moyennes fréquences, ce qui est en accord avec une insertion par cochléostomie à la base de la cochlée. D'une façon surprenante, il semble exister un abaissement des seuils dans les basses et moyenne fréquences pour certaines électrodes (voir par exemple CH1-CH6). La figure 32-B montre les données de groupe obtenues sur 21 animaux et 336 champs récepteurs. Il apparaît clairement qu'entre 9 et 36kHz, des augmentations de seuils existent et sont en moyenne de 5-15dB. Les pires augmentations peuvent être de l'ordre de 65dB à 75dB chez certains animaux, soit une quasi-surdité pour les fréquences touchées. Ces données de groupes confirment aussi les légères diminutions de seuils dans les moyennes fréquences (de 2 à 5 kHz) qui en moyenne sont de l'ordre de 7dB, avec des diminutions pouvant aller jusqu'à 35dB. L'étude du taux de décharge évoqué, quantifié à 75dB, c'est-à-dire loin du seuil acoustique, confirme ces effets. La figure 32-C montre la moyenne du taux de décharge des neurones (différence entre le taux Post et le taux Pré implantation) obtenu à 75dB sur l'ensemble de nos enregistrements au cours desquels des FRA ont été quantifiés. Le taux de décharge est en chute importante dans les hautes fréquences (entre 9 et 36kHz), alors qu'il est en légère hausse dans les moyennes fréquences (entre 2 et 7 kHz).

Ainsi, contrairement aux données du laboratoire d'Andrej Kral, nos données montrent donc une perte auditive ainsi qu'une diminution du taux de décharge des neurones dans les fréquences correspondant à la zone d'insertion de l'implant. Nous discuterons plus loin des légers abaissements de seuils accompagnés d'une légère augmentation du taux de décharge dans la zone adjacente à celle de la perte. Très brièvement, il pourrait s'agir d'un « démasquage d'entrées » comme cela a été montré dans le système auditif après perte auditive (Rajan & Irvine 1998) ou dans le système somesthésique après anesthésie d'un doigt (Calford & Tweedale 1988, 1991).

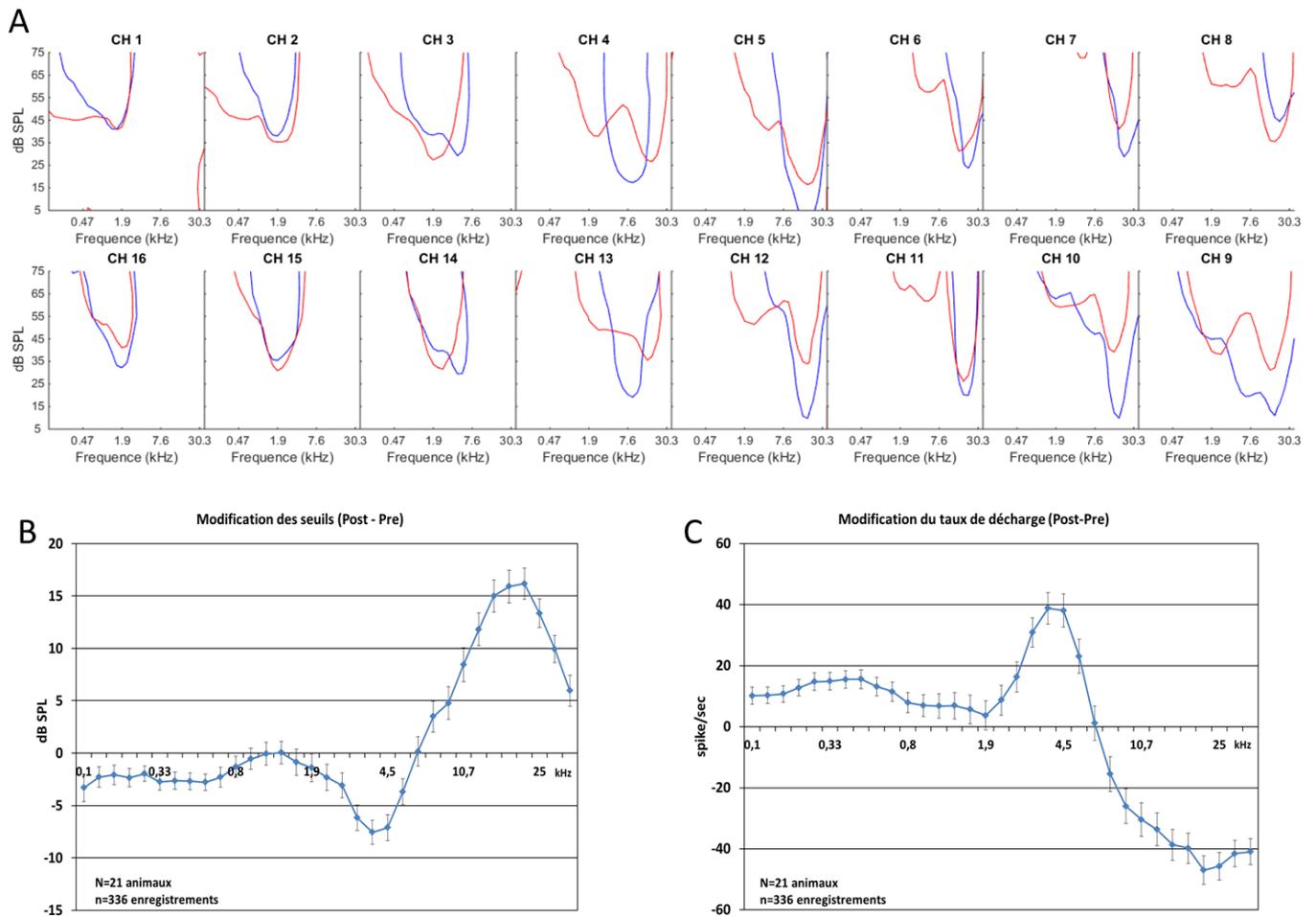


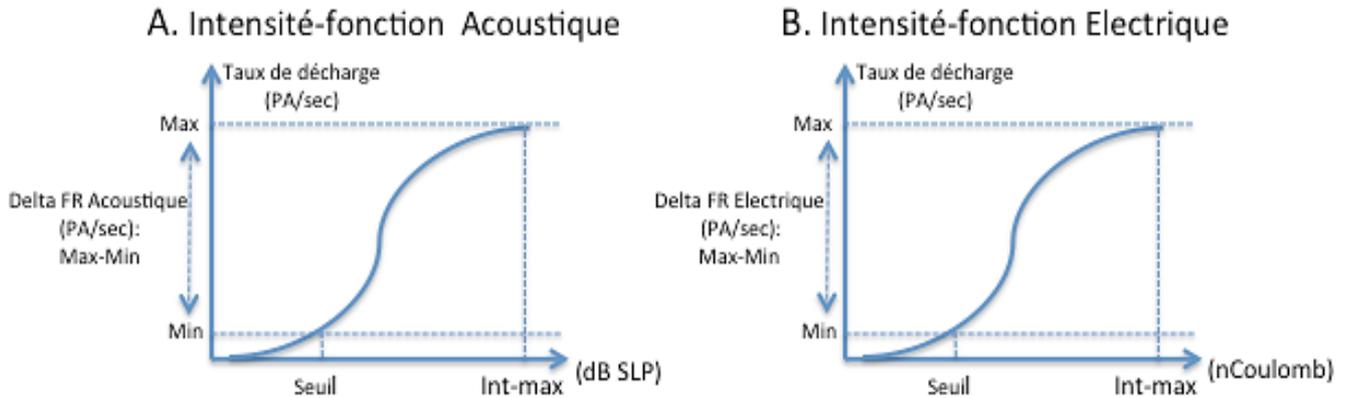
Figure 32 : Influence de l'implantation cochléaire sur les réponses évoquées corticales. A. les seuils auditifs corticaux avant (bleu) et après implantation (rouge) d'un animal sont représentés pour chaque électrode de la matrice d'enregistrement. B. Modification des seuils suite à l'implantation. Les seuils pré-implantation pour chaque fréquence sont soustraits aux seuils post-implantation pour permettre de suivre l'évolution moyenne des seuils. Une augmentation des seuils est visible dans la gamme des hautes fréquences tandis qu'une légère réduction s'observe en bordure, dans les moyennes fréquences C. Les taux de décharge moyens de chaque enregistrement pré-implantations sont soustraits aux taux de décharge moyens post-implantation pour chaque fréquence. L'augmentation des seuils dans les hautes fréquences observée en B est associée à une chute des taux de décharge.

3- Analyse des réponses évoquées par les stimulations électriques

Une fois l'animal implanté, j'ai donc recueilli les réponses évoquées du cortex auditif primaire par une stimulation électrique intra-cochléaire (en règle générale via l'électrode la plus apicale E0). Les analyses de ces réponses seront organisées en 3 parties :

- En premier lieu nous comparerons les taux de décharges évoquées par les stimulations électriques avec ceux obtenus par stimulations acoustiques. Les quatre stratégies utilisées seront ensuite comparées entre elles de la même manière.
- Puis, nous comparerons l'étendue de l'activation spatiale évoquée par les stimulations acoustiques et électriques et nous comparerons aussi deux à deux l'activation spatiale évoquée par les quatre stimulations électriques que nous avons étudiées.
- Enfin, nous étudierons, à charge constante, les réponses évoquées par les variations de certains paramètres de la stimulation en lien avec la forme du pulse électrique. Les deux paramètres étudiés seront le rapport d'asymétrie entre les deux phases d'un pulse et l'angle utilisé dans les pulses dits en rampes. Ce faisant, nous souhaitons mieux comprendre l'influence de la forme du pulse électrique sur les réponses évoquées indépendamment de la variation de la charge injectée.
 - a. Comparaisons des gammes de taux de décharges évoquées par les stimulations acoustiques et électriques.

Afin de comparer l'efficacité des différentes stimulations à déclencher des réponses corticales, nous avons utilisé un indice qui quantifie la gamme de taux de décharge évoquée par chacun des stimuli, acoustique comme électrique. Pour cela, nous avons basé notre analyse sur la quantification des « intensités-fonctions » obtenues par activation des neurones avec les sons purs ou les stimuli électriques. Le schéma ci-dessous illustre notre démarche (Figure 33).



A partir des FRA pré-implantation, nous calculons tout d'abord l'intensité-fonction à la fréquence qui déclenche le plus fort taux de décharge et ce, pour chaque enregistrement présentant un STRF significatif. Notons toutefois que nous ne tenons pas compte du fait que le taux de décharge maximum est obtenu à la CF ou à l'intensité la plus forte. Nous dérivons ensuite de cette intensité-fonction le taux de décharge à l'intensité seuil (significativement au-dessus du taux de décharge spontané de cet enregistrement, noté Min dans le schéma ci-dessus) et le taux de décharge maximal obtenu pour cet enregistrement (noté Max). La différence entre le taux de décharge Max et Min sera appelée Delta FR acoustique (représenté par la partie A de la figure 33). La procédure est la même pour l'analyse des réponses aux stimuli électriques, et le calcul de la différence entre le taux de décharge Max et Min sera appelé Delta FR électrique (représenté par la partie B de la figure 33). Ces deux indices, Delta FR acoustique et Delta FR électrique, sont utilisés pour comparer, enregistrement par enregistrement, la « gamme d'activation » lors de l'utilisation de stimuli acoustiques et électriques. Ces gammes d'activation représente la capacité des stimuli (acoustiques comme électriques) à augmenter le taux de décharge évoqué des neurones enregistrés.

L'étude des gammes d'activation s'est faite sur 26 animaux implantés de manière aiguë. La figure 34 représente l'ensemble des données de groupe pour ces animaux lorsque l'on compare les gammes d'activation acoustiques avec celles obtenues par la stratégie d'amplitude des pulses (PA). Pour chaque enregistrement neuronal, la « gamme d'activation » acoustique (en abscisse) et électrique (en ordonnée) est représenté par un point, dont la couleur est associée à l'animal d'où proviennent les enregistrements. Sont également portés sur la figure la moyenne des gammes d'activations acoustiques/électriques obtenues pour chaque animal (représentés par des points colorés et leurs SEM respectives). D'après la dispersion des points ayant la même couleur, il apparaît tout de suite que pour un même animal, l'activation d'un site cortical par un son pur ou par une stimulation électrique peut

induire une gamme de taux de décharge évoquée très différente. Cela n'a rien d'anormal, le taux de décharge évoqué par des stimuli sonores n'est pas homogène d'un neurone à un autre et d'un enregistrement multi-unitaire à un autre. Afin d'améliorer la lisibilité des figures, nous avons choisi de ne représenter par la suite que les données moyennes par animal. De plus, deux animaux ne présentaient pas de réponse acoustique satisfaisante et ont dû être retiré de notre échantillon. Ce faisant, les analyses ont été faites sur une population de 24 animaux. Enfin, les formes de pulse asymétrique et à rampe n'ont été testées que chez 11 animaux. (Figure 35)

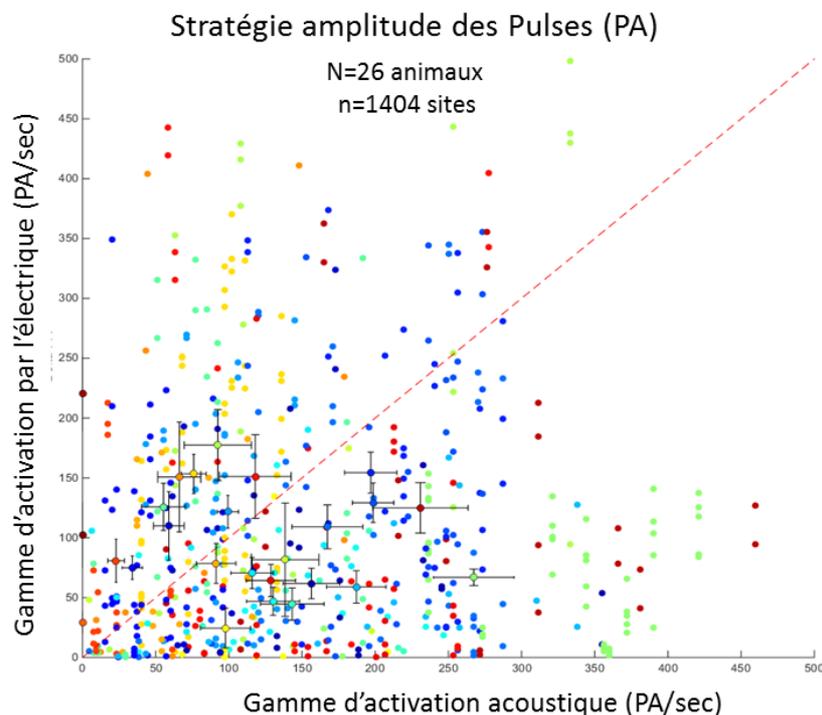


Figure 34 : Comparaisons entre les taux de décharges évoqués par les stimuli acoustiques (en abscisse) et les stimulations électriques (en ordonnée) pour la stratégie PA. A chaque couleur est associé un des 26 animaux étudiés et les moyennes pour chaque animal sont représentées avec leurs SEM respectives.

La comparaison entre la gamme de décharge évoquée par l'acoustique et l'électrique fait clairement apparaitre des cas très différents (figure 35). Pour 15 et 13 animaux, la gamme de taux de décharge évoquée par l'acoustique est toujours supérieure à l'électrique lorsque l'on utilise respectivement la stratégie PA et la stratégie PD (Figure 35-A-B). Lorsque des pulses asymétriques ou des pulses à rampe ont été utilisés, les mêmes résultats ont été obtenus chez ces animaux : la stimulation acoustique évoque une gamme d'activation plus importante que la stimulation électrique (Figure 35-C-D). Inversement, pour 9 animaux, la gamme de taux de décharge évoquée par la stimulation électrique est toujours supérieure à celle évoquée par la stimulation acoustique (Figure 35-A-B). Bien que seuls deux de ces animaux ont été testé

avec des pulses asymétriques et à rampe, les résultats restent similaire (Figure 35-C-D). Il faut également noter que, de façon très surprenante, il n'y a que peu de points proches de la diagonale d'égalité (représentée en pointillés rouges dans la figure 35), ce qui suggère que rares sont les cas où les gammes d'activations générées par la stimulation électrique et par la stimulation acoustique sont similaires.

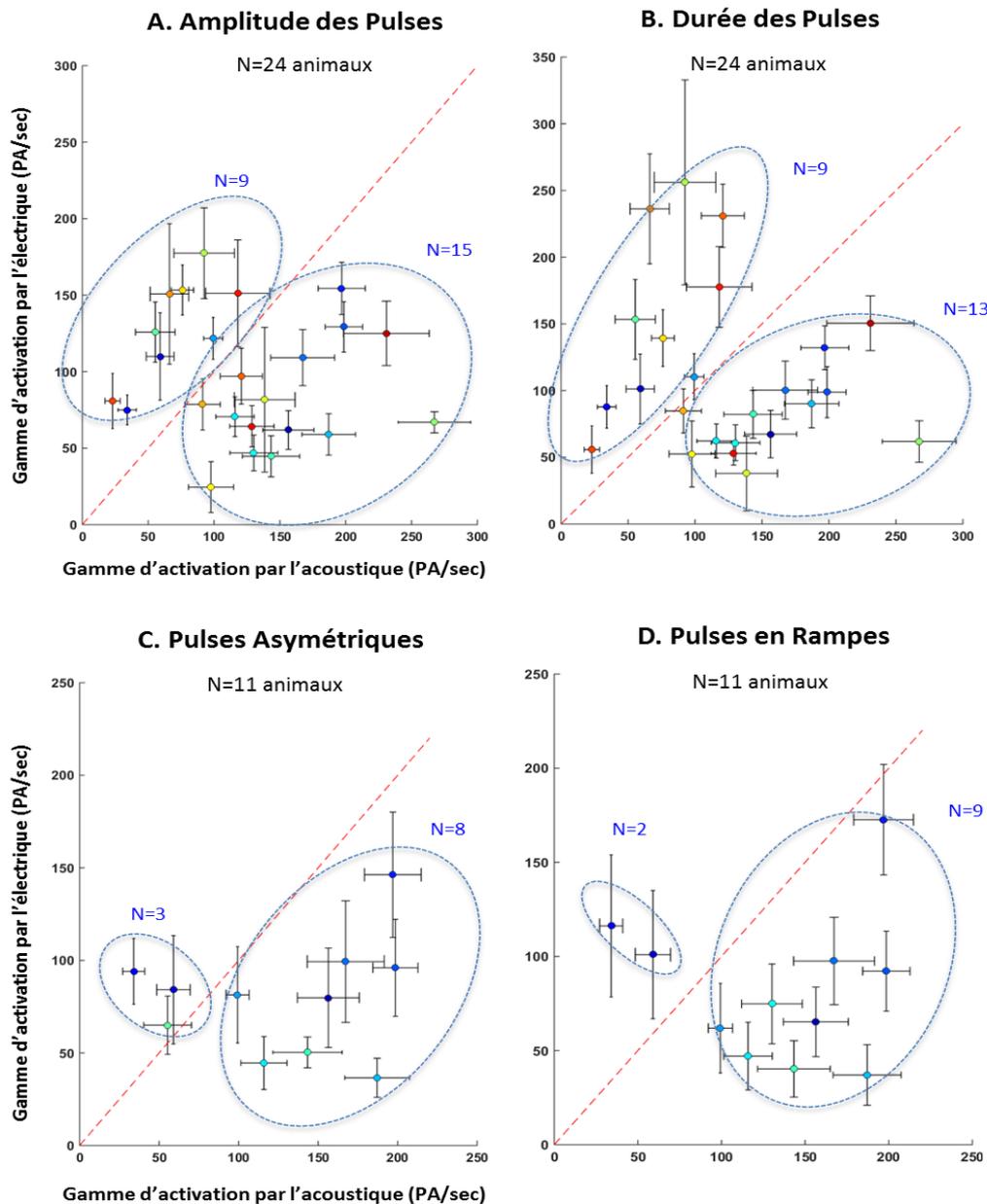


Figure 35: Comparaisons entre les taux de décharges moyens (+SEM) évoqués par les stimuli acoustiques et les stimulations électriques. A-B. Comparaison entre les gammes d'activations par les stimuli acoustiques et la stimulation électrique au moyen des stratégies classiques PA (A) et PD (B). C-D. Comparaison entre les gammes d'activations par les stimuli acoustiques et la stimulation électrique au moyen des nouvelles formes de pulse asymétrique (C) et en rampe (D).

Cette dernière observation contraste fortement avec ce qui s'observe lorsque l'on compare deux à deux les gammes d'activations générées par les quatre stratégies de stimulation électrique testées dans nos expériences (Figure 36). Quelles soit la comparaison qui est faite entre deux stratégies de stimulation électrique, la plupart des points se situent sur, ou à proximité, de la diagonale d'égalité. De ce fait, les gammes de taux de décharge évoquée par les différentes stratégies sont souvent très similaires et il n'y a que de rares cas où, pour un animal donné, une stratégie de stimulation électrique déclenche en moyenne un taux de décharge plus important qu'une autre.

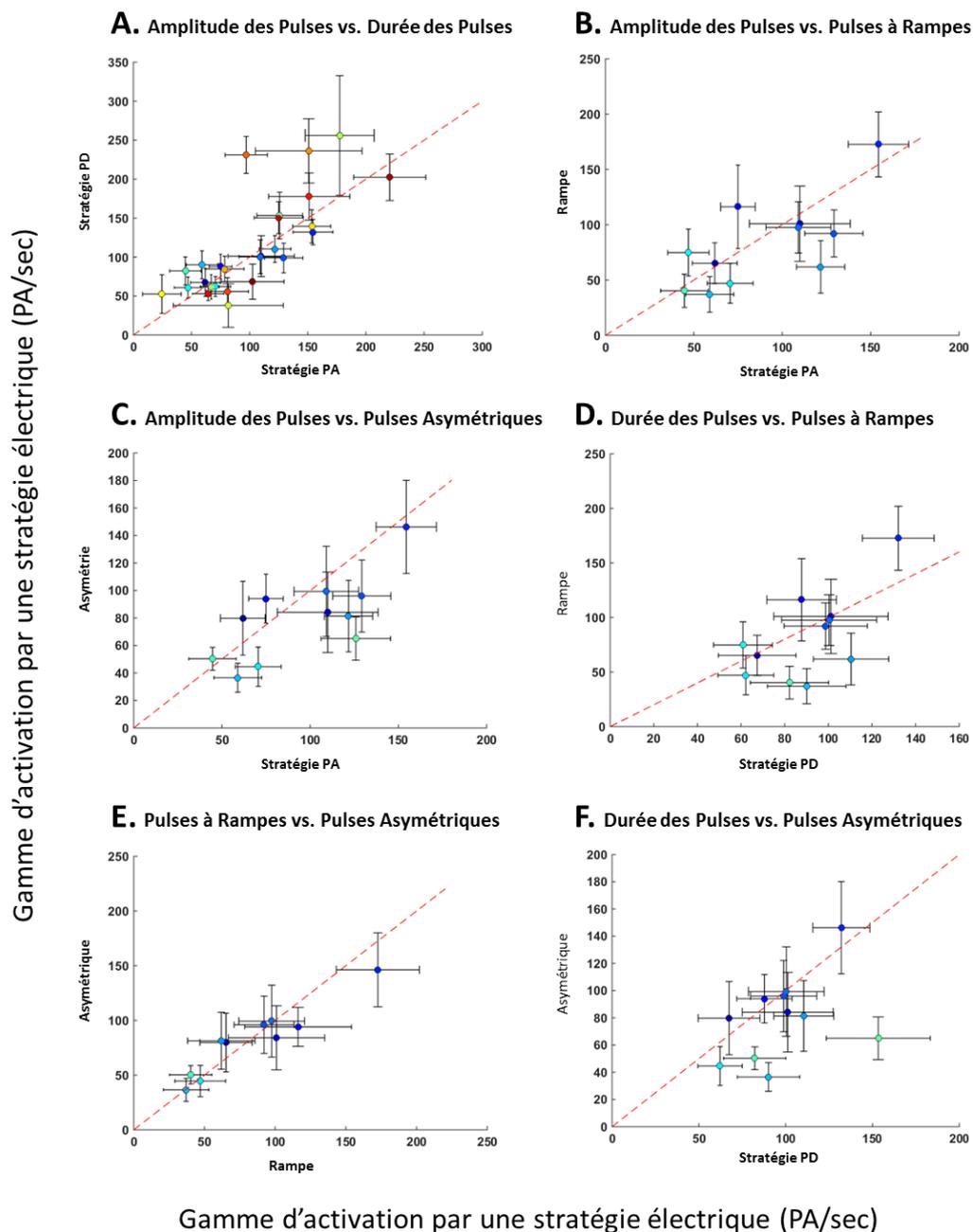


Figure 36: Comparaisons entre les taux de décharges moyens (+SEM) évoqués par les 4 stratégies électriques testées dans nos expériences d'enregistrements corticaux.

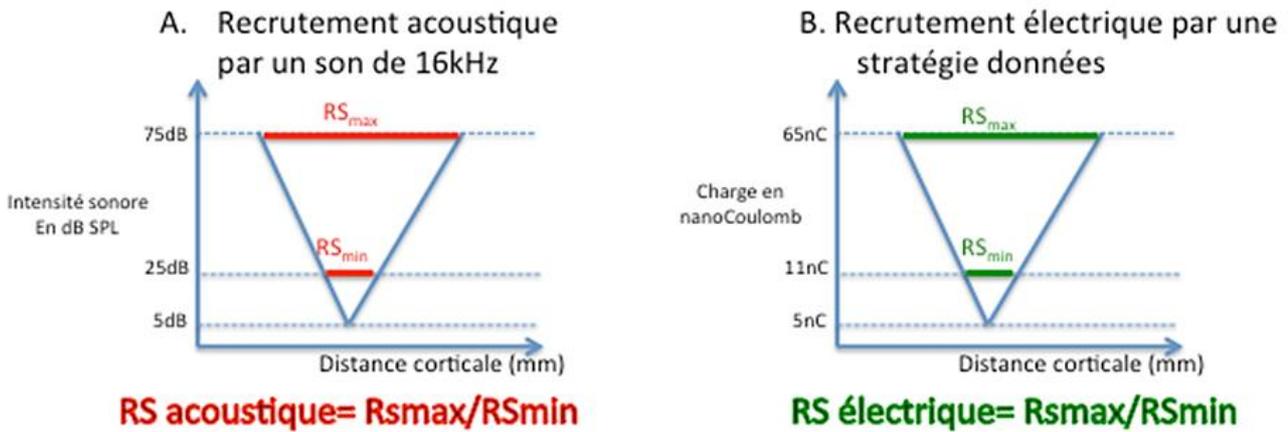
Les valeurs moyennes (et les médianes) du taux de décharge évoqué aux intensités seuils et maximales, ainsi que les valeurs moyennes des deltas FR acoustiques et électriques sont reportées dans la table 1, à la fin de cette section des résultats.

En conclusion, du point de vue des taux de décharges évoquée, les différentes stratégies de stimulation électrique semblent être aussi efficaces l'une que l'autre, à quelques exceptions près. Néanmoins, aucune stratégie de stimulation électrique ne semble être l'équivalent de la stimulation acoustique en termes de gamme d'activation.

b. Analyses du recrutement spatial des différentes stratégies de stimulation.

Afin de comparer dans quelle mesure les différentes stratégies de stimulation recrutent d'une manière similaire (ou au contraire, très différente) la carte tonotopique corticale, nous avons tiré parti du fait que nos enregistrements proviennent d'une matrice de 16 électrodes (organisée en deux rangées de 8 électrodes). Puisque nous insérons la matrice dans l'axe antéro-postérieur du cortex auditif, l'une et/ou l'autre de ces rangées peut nous indiquer quelle est l'activation spatiale de la carte tonotopique corticale. Nous pouvons donc quantifier le nombre de sites corticaux qui répondent aux stimulations acoustiques lorsque l'intensité des sons est augmentée progressivement lors d'un FRA (typiquement de 5 à 75 dB SPL). De la même façon, nous pouvons quantifier le nombre de sites corticaux qui répondent aux stimulations électriques dont la charge est augmentée progressivement au cours de nos protocoles.

L'indice que nous avons utilisé pour quantifier le recrutement spatial acoustique (noté RS_{AC}) est basé sur le rapport entre l'activation spatiale obtenue à 20dB au-dessus du seuil acoustique et l'activation spatiale obtenue à l'intensité maximum. En suivant la même démarche, la quantification du recrutement spatial électrique (noté RS_{EL}) est basée sur le rapport entre l'activation spatiale obtenue à 2 blocs d'intensité électrique au-dessus du seuil et l'activation spatiale obtenue à l'intensité électrique maximum chez un animal. Le schéma ci-dessous montre le parallèle que nous faisons entre le recrutement spatial acoustique (A) et électrique (B).



Dans les résultats qui suivent, nous comparons le recrutement spatial acoustique (RS_{AC}) avec le recrutement spatial électrique (RS_{EL}), puis le recrutement spatial généré par les différentes stratégies de stimulations.

La figure 37 montre la comparaison entre le RS_{AC} observé à 4 fréquences différentes (8, 9, 16 et 24kHz) et le RS_{EL} observé avec la stratégie PA. On peut voir que, quelle que soit la fréquence, un grand nombre de point (chaque point représentant un animal) présentent des valeurs entre 1 et 2, tant en abscisse qu'en ordonnée, et sont proches de la droite d'égalité. Pour 8 et 9 kHz respectivement, le RS_{AC} est plus important que le RS_{EL} avec la stratégie PA chez 8 et 6 animaux (points sous la diagonale). Pour seulement 2 et 3 animaux, le RS_{EL} est très supérieur au RS_{AC} (points au-dessus de la diagonale en A. et B.). Une tendance similaire se dégage pour les comparaisons à 16 et 24 kHz (Figure 37-C-D). En conclusion, il ressort de cette analyse que le recrutement spatial électrique n'est pas forcément plus important avec la stratégie PA que le recrutement spatial acoustique obtenu à diverses fréquences lorsque l'on fait varier l'intensité. Le contraire est même plus souvent rencontré avec un RS_{AC} très important par rapport au RS_{EL} .

Pour l'analyse suivante nous avons comparé le RS_{AC} observé à 16kHz avec le RS_{EL} observé avec les différentes stratégies de stimulations électriques. La figure 38 présente ces comparaisons. On peut voir que pour la majorité des animaux, les points sont situés autour de la diagonale d'égalité comme pour la comparaison précédente, indiquant que le recrutement spatial est souvent similaire entre stimulation acoustique et électrique. Bien entendu, ce n'est pas toujours la règle et pour une minorité d'animaux, soit le recrutement acoustique est plus important que l'électrique (représentés par les points en dessous de la diagonale), soit le recrutement électrique est bien plus important que l'acoustique (représentés par les points au-dessus de la diagonale). Comme pour notre analyse précédente, il s'agit plus souvent d'un

RS_{AC} plus important que le RS_{EL}. Lorsque l'on compare les recrutements spatiaux de chaque stratégie de stimulation électrique entre-elles (voir figure 39), il y a également une majorité de cas où les recrutements s'avèrent assez similaires bien que chez certains animaux, une stratégie semble provoquer un recrutement bien plus large qu'une autre. Notons que dans le cas de la comparaison entre les deux stratégies classiques (PA et PD) 23 animaux sur les 24 étudiés ont un recrutement spatial équivalent tandis que les distributions pour les autres comparaisons sont plus dispersées.

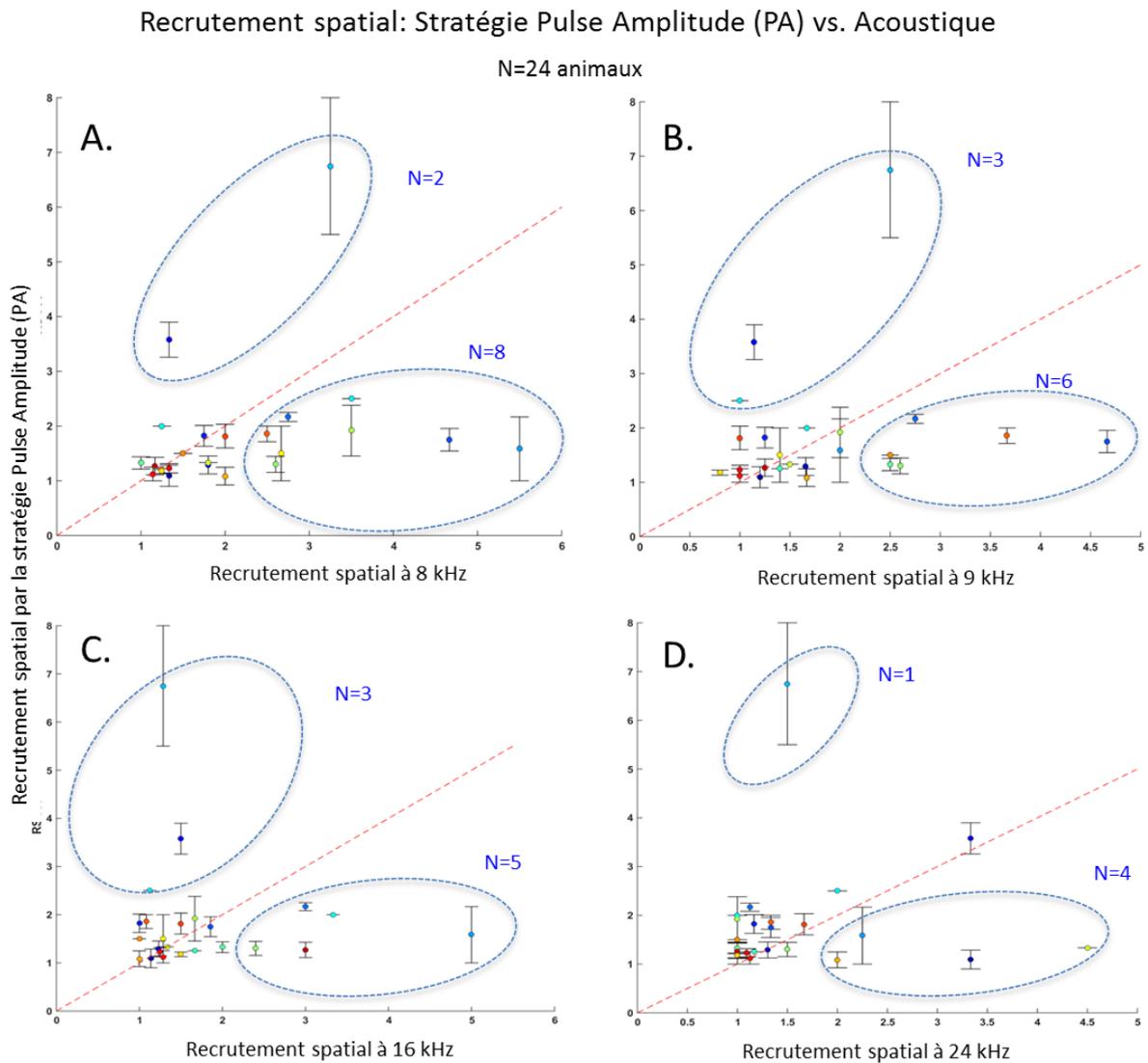


Figure 37 : Comparaison entre le recrutement spatial moyen (+SEM) par des sons purs de différentes fréquences (8, 9, 16 et 24kHz) et le recrutement spatial électrique avec la stratégie PA

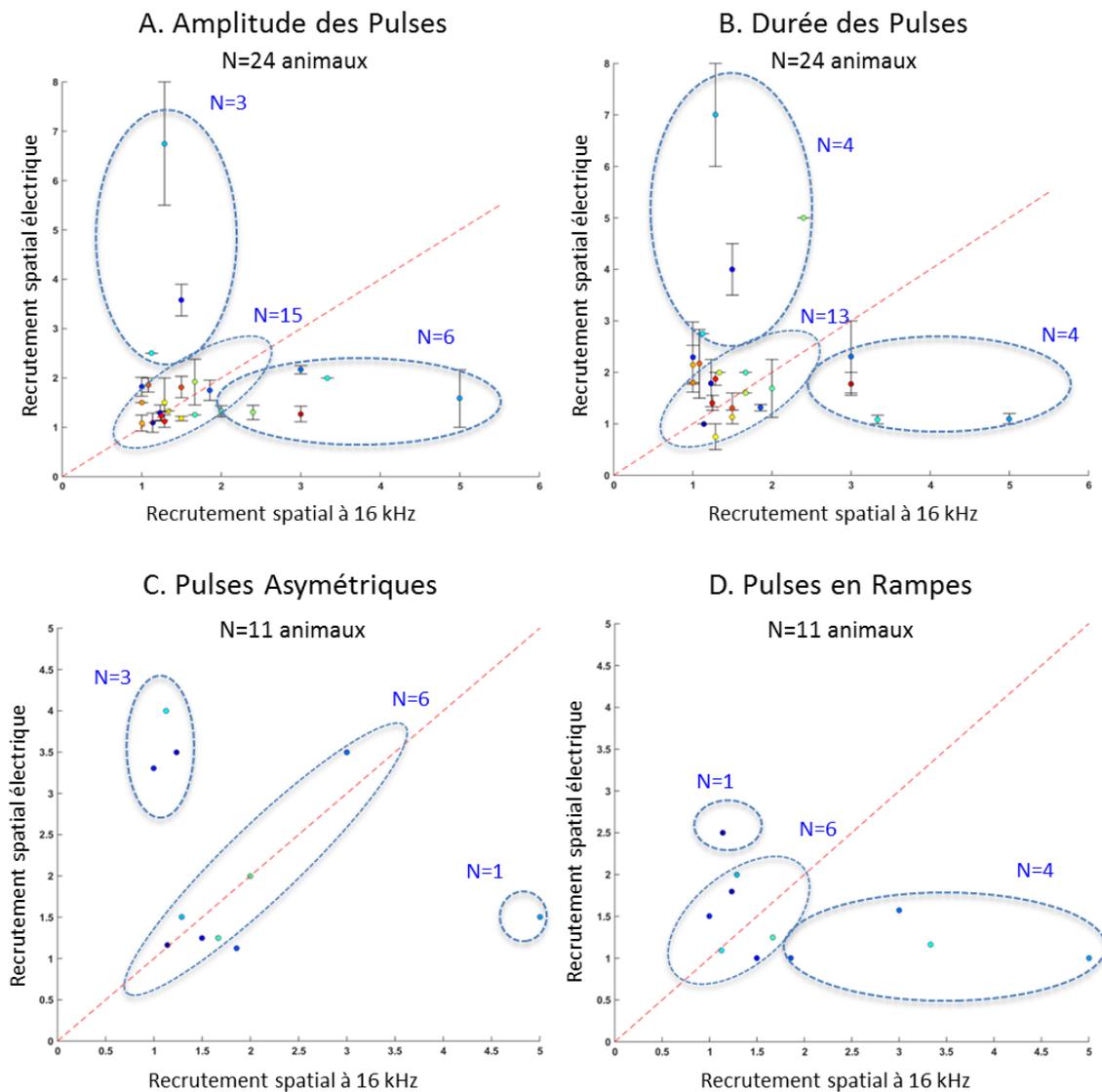


Figure 38 : Comparaisons entre le recrutement spatial observé par la présentation d'un son de 16kHz et le recrutement spatial obtenu avec les différentes stratégies de stimulations électriques. A-B. Comparaison entre les recrutements spatiaux par les stimuli acoustiques et la stimulation électrique au moyen des stratégies classiques PA (A) et PD (B). C-D. Comparaison entre les gammes d'activations par les stimuli acoustiques et la stimulation électrique au moyen des nouvelles formes de pulse asymétrique (C) et en rampe (D).

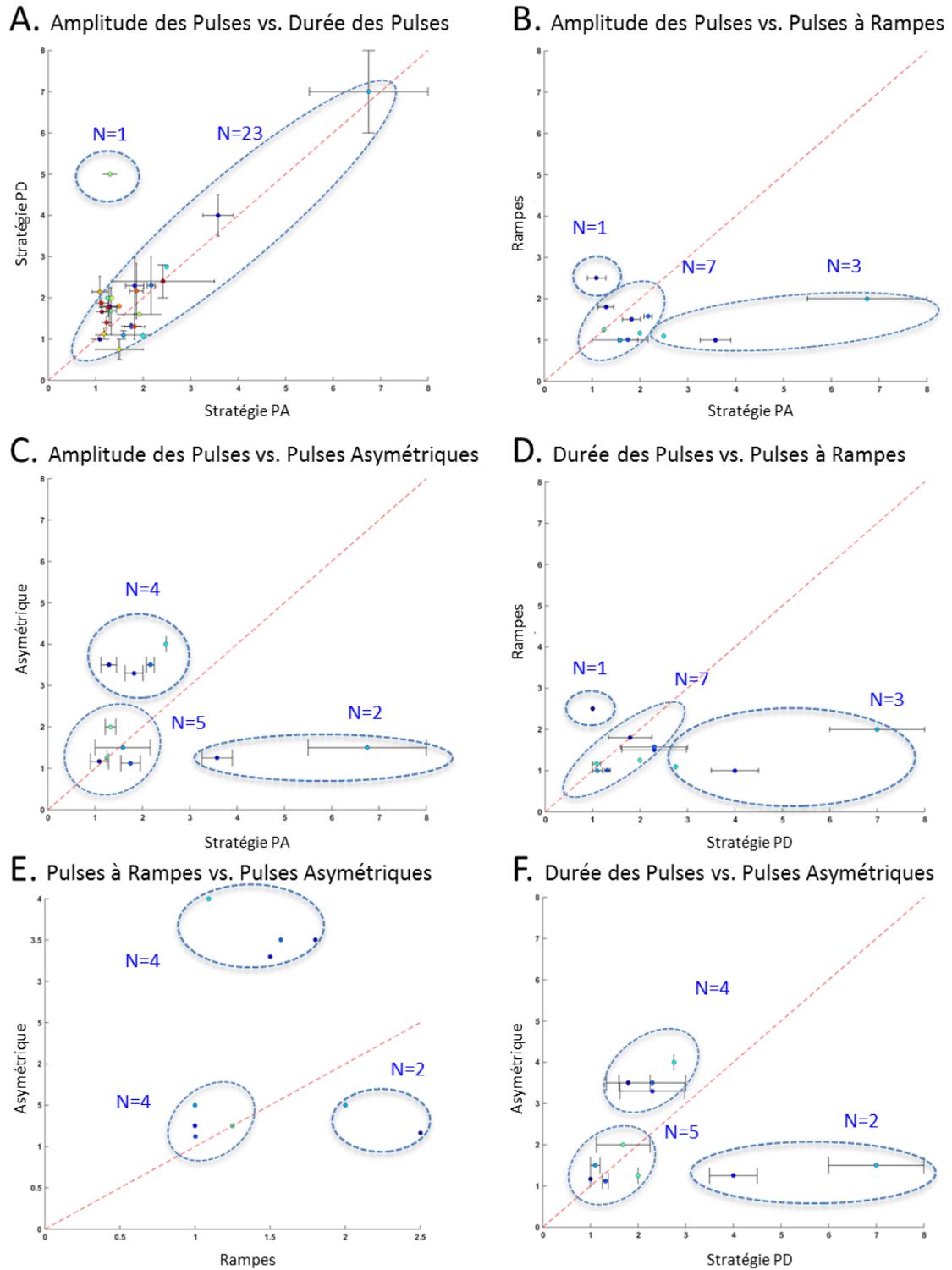


Figure 39: Comparaisons des recrutements spatiaux observés avec les différentes stratégies de stimulations électriques durant nos expériences d'enregistrements corticaux.

Enfin chez les 10 animaux pour lesquels les quatre stratégies de stimulations ont été testées, nous avons reporté les gammes d'activations (acoustique et électriques) en fonction des recrutements spatiaux (acoustique à 16kHz et électriques). (Figure 40). Idéalement, on pourrait attendre deux caractéristiques importantes d'une stratégie « idéale »: qu'elle provoque une gamme d'activation (en terme de taux de décharge) la plus grande possible tout en ayant un recrutement spatial le moins large possible afin de préserver une sélectivité fréquentielle. Néanmoins il s'agit d'un parti pris et il nous semble important d'également faire cette comparaison en incluant l'acoustique. Ainsi pour l'animal A1, selon notre premier critère, les stratégies PA, PD et les pulses asymétriques sont les plus adaptées puisqu'ils provoquent un recrutement spatial plus restreint que les pulses en rampe. Lorsque l'on compare ces points avec le recrutement acoustique à 16kHz sur cet animal, la conclusion reste la même mais on peut voir que la gamme d'activation de ces trois stratégies électriques reste plus petite que celle obtenue en acoustique, les stratégies électriques ne sont donc pas totalement équivalente à l'acoustique. Citons également le cas inverse, avec l'animal A5, pour lequel on aurait tendance à favoriser les pulses en rampe et à éviter la stratégie classique PA afin d'avoir un recrutement spatial restreint. Mais remis en perspective avec l'acoustique, c'est pourtant la stratégie PA qui se rapproche le plus de l'activité observée avec des sons. Au regard des dix comparaisons disponibles, il en ressort trois conclusions :

- 1- Chaque animal est un cas différent, ce qui va dans le sens de notre précédent résultat (cf. Résultats, section 1.).
- 2- Il n'existe pas de stratégie qui produise systématiquement une large gamme d'activation et un recrutement spatial restreint.
- 3- En l'état, aucune de nos stratégies ne semblent être capable d'égaliser les réponses évoquées par des sons purs, tant en termes de taux de décharge qu'en termes de recrutement de la carte corticale.

Les valeurs moyennes (et les médianes) de l'activation spatiale à 20dB au-dessus du seuil ou à 2 blocs au-dessus du seuil, ainsi que les valeurs moyennes du RS_{AC} et RS_{EL} sont reportées dans la table 1 à la fin de cette section des résultats.

En résumé, il semble donc impossible de prédire qu'une stratégie sera la plus avantageuse chez tous les animaux et que dans le cas où une stratégie s'approche des critères recherchés, elle nécessitera d'être adaptée.

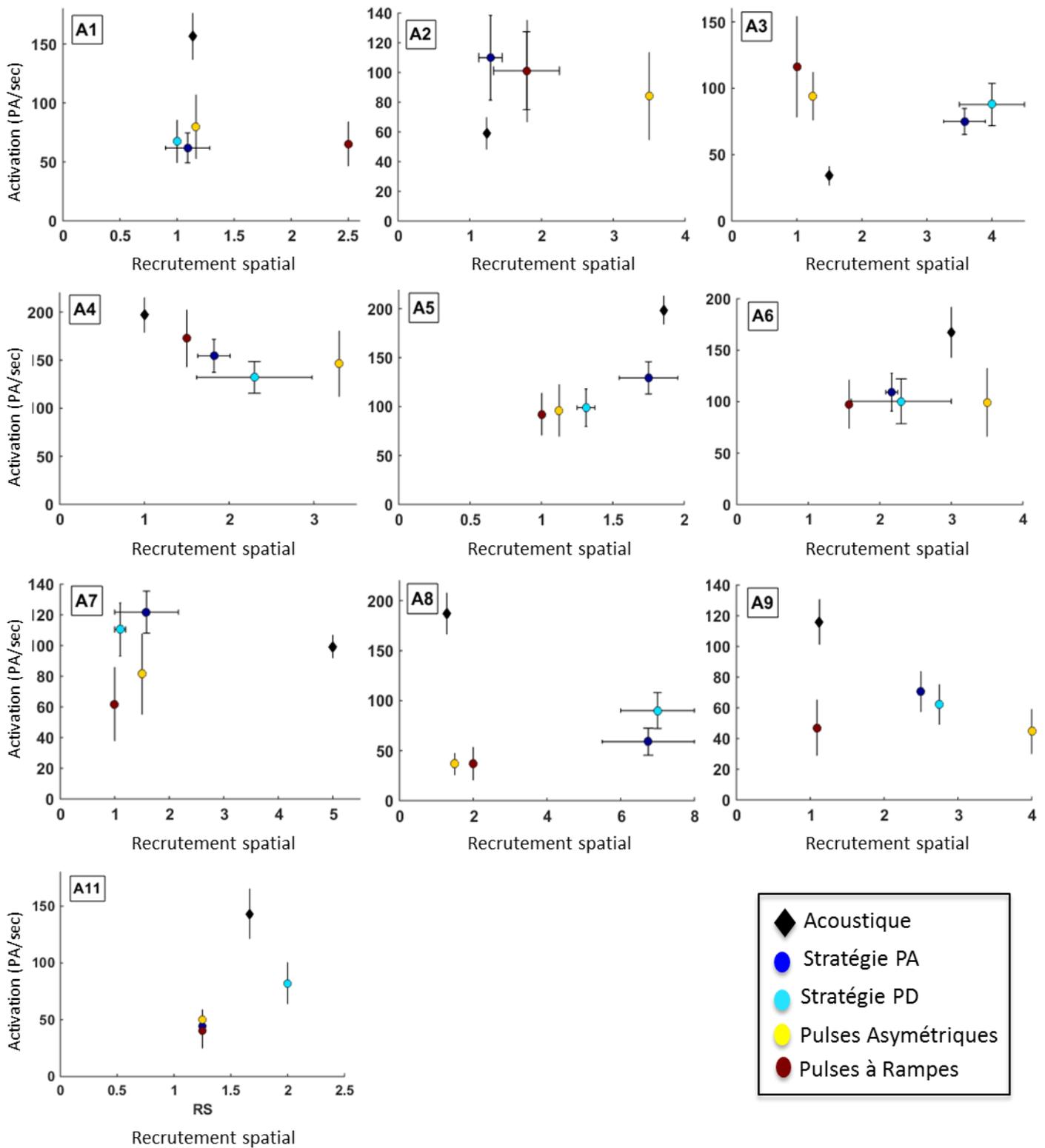


Figure 40 : Gammes d'activation et recrutements spatiaux moyens (+SEM) observés pour les quatre stratégies étudiées chez 10 animaux. La gamme d'activation acoustique à 16kHz, ainsi que le recrutement spatial associé, ont été ajoutés à titre comparatif.

Table 1 : Résumé des paramètres quantifiés à partir des courbes « intensité-fonction » des neurones du cortex auditif, obtenues soit avec les stimulations acoustiques soit avec les stimulations électriques.

	Acoustique	Pulse Amplitude (PA)	Pulse Duration (PD)	Pulses Asymétriques	Pulses à Rampes
FR min (PA/sec) (mean± sem) (mediane)	60.51±4.186 57.539	30.85±2.424 28.24	29.80±2.819 23.58	33.17±4.068 31.98	33.75±4.609 35.87
FR max (PA/sec) (mean± sem) (mediane)	187.53±14.008 198.3	131.29±7.441 121.22	135±9.870 129.18	113.56±10.931 110.11	118.98±13.622 105.86
Delta FR (PA/sec) (mean± sem) (mediane)	124.77±12.53 119.4	103.19±9.098 99.78	113.62±12.243 94.45	79.75±9.284 81.36	82.34±11.987 74.79
Activation spatiale à 20dB /2 blocs au dessus du seuil (mean± sem) (mediane)	1.01±0.097 1.05	0.78±0.041 0.7	0.64±0.049 0.56	0.58±0.067 0.7	0.78±0.074 0.7
Activation spatiale Max (mean± sem) (mediane)	1.51±0.089 1.575	1.24±0.058 1.225	1.09±0.062 1.181	1.13±0.137 1.05	1.05±0.067 1.05
RS (mean± sem) (mediane)	1.76±0.195 1.41	1.83±0.225 1.5	2.12±0.264 1.79	2.19±0.342 1.5	1.44±0.147 1.25

c. Effets de la forme des pulses sur les réponses des neurones du cortex auditif

Dans cette partie des résultats nous avons étudié, à charge constante, les réponses évoquées des neurones corticaux à la présentation de pulses ayant soit une forme asymétrique soit une forme à rampe (voir pour définition le chapitre Matériel et Méthodes, section 2.b.i et 2.c.i). A la fois pour les pulses asymétriques et les pulses à rampes, nous avons évalué les effets de ces formes sur le taux de décharge et sur l'étendue spatiale de l'activation corticale par rapport à ce qui est observé à l'aide de pulses biphasique classiques.

i. Pulses asymétriques

En premier lieu, nous avons comparé les réponses évoquées dans le cortex auditif par des pulses rectangulaires symétriques avec les réponses obtenues avec des pulses asymétriques présentant un rapport d'asymétrie de 1/2 à 1/10 entre la phase anodique et cathodique. Comme décrit précédemment, ces rapports sont également testés avec différents schémas de polarités afin d'étudier l'impact de cette dernière sur les réponses évoquées corticales. Les données ont été collectées sur 16 animaux et proviennent de 820 enregistrements corticaux (tout schémas de polarités confondus). La figure 41 ci-dessous montre que, par rapport à des pulses biphasiques, les pulses asymétriques tendent à diminuer le taux de décharge évoqué dans le cortex. Excepté dans le cas des pulses où la phase anodique de longue durée est la première présentée (ALF, Figure 41-B), la diminution du taux de décharge moyen est significative dès un rapport d'asymétrie de 1/4 (t-test, p-values <0.05). Dans le cas des pulses où la phase anodique de courte durée est présentée la première (ASF, Figure 41-A), il y a une légère tendance à la remontée du taux de décharge évoqué pour les formes les plus asymétriques (du rapport 1/8 au rapport 1/10). Cette tendance se retrouve également pour le cas où la phase cathodique de longue durée est présentée la première, bien qu'elle soit moins prononcée (CLF, du rapport 1/8 au rapport 1/10 également, Figure 41-D). Notons enfin que les effets les plus marqués surviennent avec l'utilisation des pulses où la phase cathodique de courte durée est présentée en première (CSF, Figure 41-C). En effet, c'est avec ce schéma que la décroissance du taux de décharge est la plus importante et elle s'étale sur la totalité des rapports d'asymétrie testés.

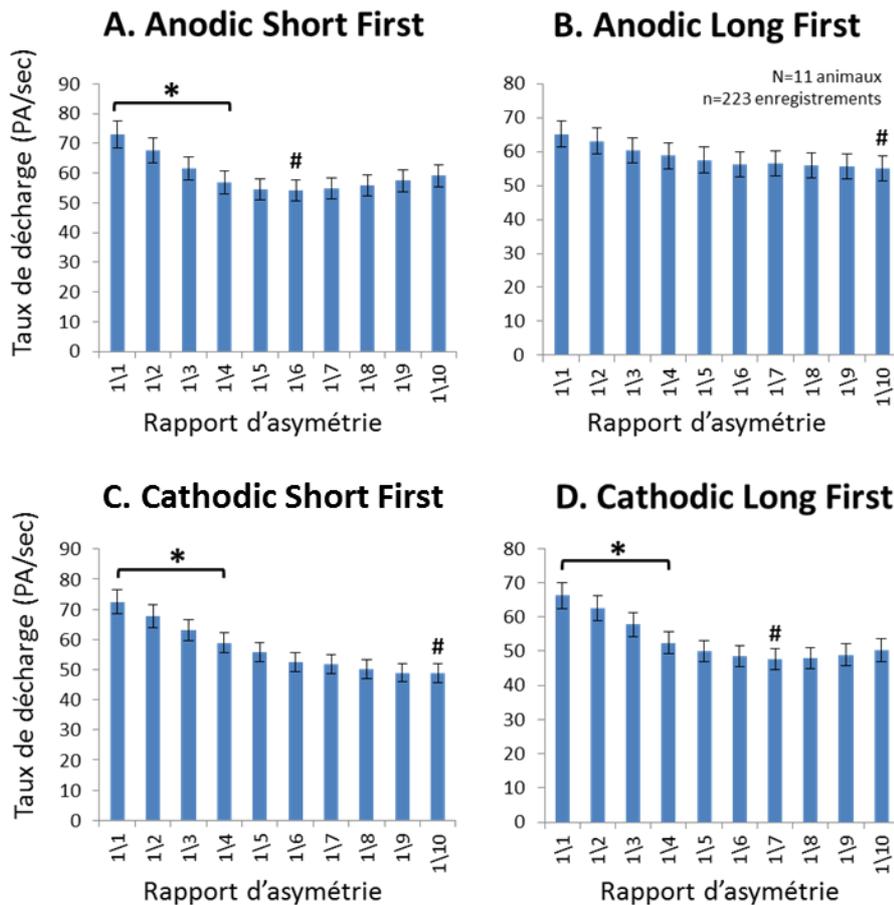


Figure 41: Comparaison entre le taux de décharge évoqué par les pulses ayant différent rapport d'asymétrie depuis des pulses biphasiques symétriques (rapport 1/1) jusque des pulses les plus asymétrique (rapport 1/10) et ce, pour chaque schéma de polarité possible. Que la première phase du pulse soit anodique ou soit cathodique, qu'elle soit courte ou longue, les pulses asymétriques tendent toujours à faire diminuer le taux de décharge évoqué des neurones du cortex auditif. L'étoile (*) indique le premier rapport d'asymétrie qui est significatif par rapport au pulse carré (rapport 1/1) mais les suivants le sont aussi. Le symbole # indique le rapport qui présente les réponses évoquées les plus diminuées en comparaison avec le rapport 1/1.

La figure 42 compare ensuite les gammes d'activation moyenne obtenues chez chaque animal avec les différentes configurations asymétriques. Les gammes sont calculées entre le rapport 1/1 (pulse symétrique) et le rapport d'asymétrie qui provoque la plus grande diminution du taux de décharge (par exemple pour ASF, le rapport 1/6). On peut constater qu'à la fois pour les comparaisons « Short First vs. Long First » et les comparaisons « Anodic First vs. Cathodic First », le taux de décharge évoqué est très souvent similaire, proche de la diagonale d'égalité, pour la plupart des animaux. Il existe bien sûr des animaux pour lesquels il semble exister une « préférence » pour une polarité ou pour une durée de la première phase présentée mais ces cas sont minoritaires et sont compensées par l'existence de cas opposés. Notons tout de même que cette disparité semble être la plus importante lors de la présentation de la phase de longue durée en première en polarité cathodique (Figure 42-D).

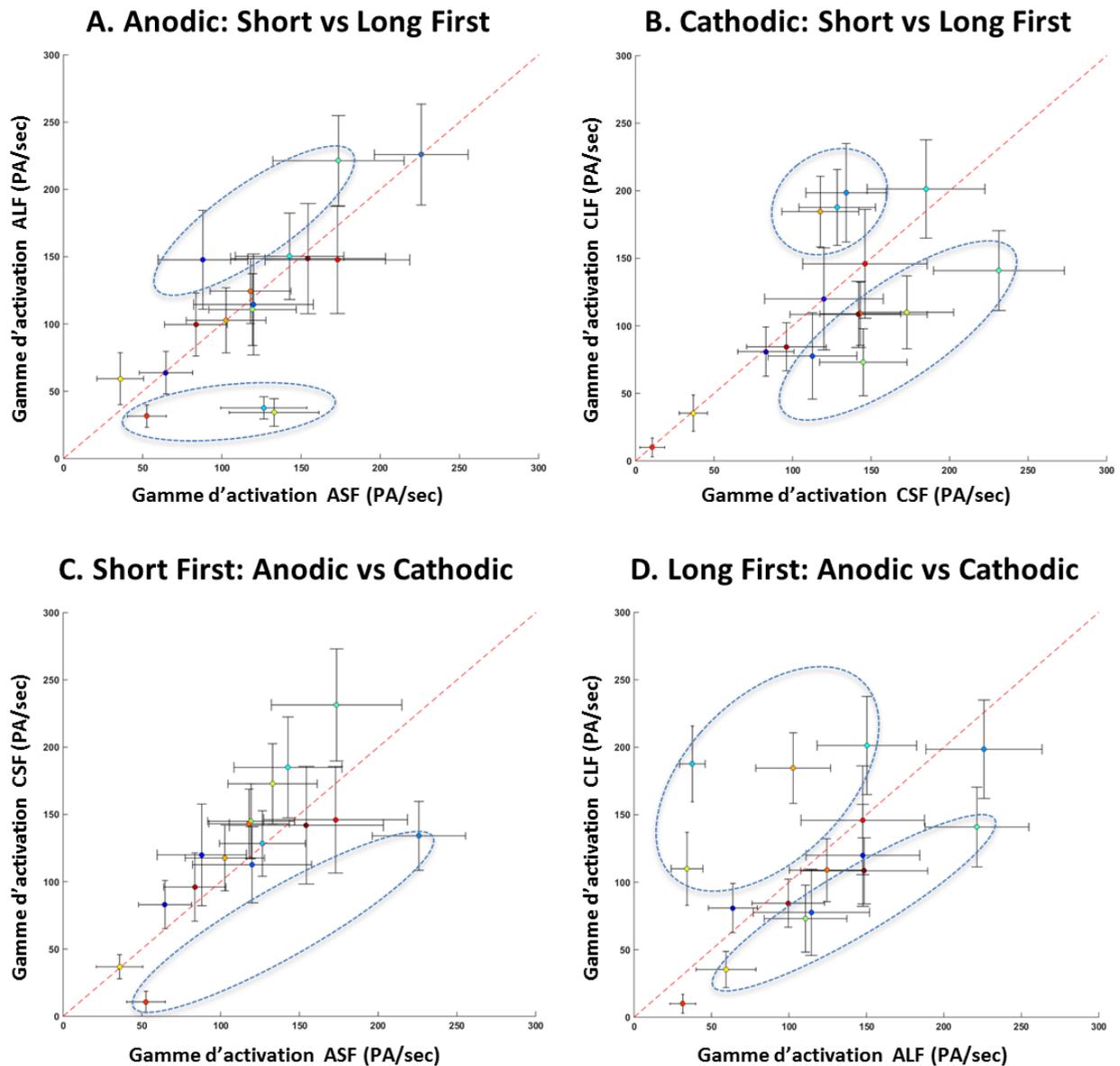


Figure 42: Comparaison des gammes d'activations obtenue à l'aide des pulses asymétriques. A-B. Comparaison de l'impact de la durée de la première phase présentée. C-D. Comparaison de l'impact de la polarité de la première phase présentée. Chaque gamme est obtenue par la soustraction du taux de décharge le plus faible au taux de décharge mesuré avec un pulse symétrique.

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'activation spatiale observée avec les pulses asymétriques. Contrairement aux résultats précédents, nous n'avons pas quantifié le recrutement spatial (car nous avons travaillé à charge constante et non sur des courbes de croissance) mais simplement mesuré l'étendue spatiale en millimètre selon le pulse utilisé. La figure 43 présente, pour chaque schéma de polarité, l'activation spatiale obtenue avec les pulses symétriques (en bleu), les pulses asymétriques (en rouge), et l'activation spatiale mesurée lors de la présentation de sons de 16 kHz d'une intensité de 70 dB ou 20 dB au-dessus du seuil des neurones enregistrés (respectivement en violet et en vert). Premièrement,

les activations spatiales provoquées par les pulses électriques sont globalement similaires à celles observées à 20 dB au-dessus du seuil des neurones et sont presque deux fois plus faibles que celles observées pour un son de 16 kHz présenté à 75 dB. Deuxièmement, il en ressort que l'étendue spatiale activée est systématiquement plus petite avec les pulses asymétriques (par rapport aux pulses symétriques), même si cela n'est significatif que dans le cas des pulses « Cathodic Short First » (t-test, p-value < 0.05).

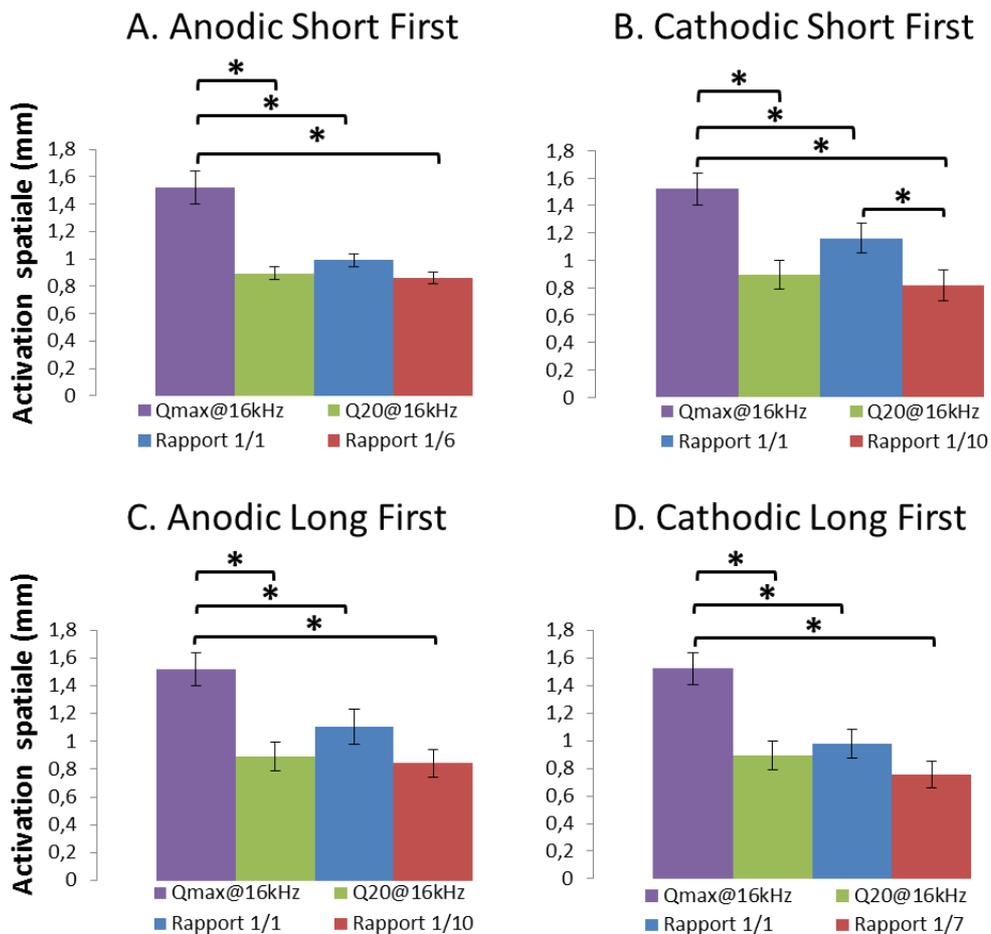


Figure 43: Comparaisons entre l'activation spatiale observée avec les différentes stratégies de stimulations électriques. Les activations sont mesurées à l'aide du rapport provoquant le plus faible taux de décharge.

En résumé, à charge constante, l'augmentation du rapport d'asymétrie (et l'usage des pulses asymétriques en général par rapport aux pulses symétriques) tend à réduire le taux de décharge cortical et provoquer une activation spatiale plus faible. De même, l'amplitude de ces effets est en lien avec le schéma de polarité utilisé. Dans le cadre de nos expériences chez le cochon d'Inde, le schéma donnant les effets les plus forts est le « Cathodic Short First ».

ii. Pulse en rampe.

Comme pour les pulses asymétriques, nous avons étudié les réponses corticales obtenues par l'utilisation de pulses biphasiques en rampes à charge constante avec celles obtenues avec les pulses biphasiques carrés. Les rampes testées avaient un angle allant de 88° à 57° , ce qui sous-entend que pour garder une charge constante, il était également nécessaire de modifier l'amplitude et la durée du pulse. Par soucis de clarté, chaque pulse sera présenté par son angle et l'amplitude au pic de la rampe (par exemple un pulse carré de $800 \mu\text{A}$ sera présenté comme 90° (800)). Nous avons choisi de comparer les pulses en rampe avec trois pulses carrés ayant des amplitudes différentes mais des charges équivalentes (respectivement 800, 500 et $300 \mu\text{A}$). Enfin, les données ont été collectées sur 11 animaux et proviennent de 416 enregistrements corticaux.

Les résultats tant en termes de taux de décharge évoqué qu'en termes d'activation spatiale sont résumés par la figure 44 ci-dessous. En figure 44-A sont regroupés les comparaisons en termes de taux de décharge évoqués. Notons tout d'abord que pour les trois pulses carrés, les taux de décharges mesurés sont logiquement similaires étant donné que nous sommes à charge constante. En revanche, il apparaît clairement que les activités évoquées sont plus importantes dès lors que l'on introduit un rampe et, de manière très surprenante, le taux de décharge évoqué diminue à mesure que nous diminuons l'angle de la rampe et ce, de manière indépendante de l'amplitude du pulse au pic de la rampe. La différence entre pulse carré et pulse en rampe est significative pour les angles de 88° (1200), 85° (800) et 73° (400) tandis que les angles DR 87° (800), 86° (1500), 80° (500) et $57,5^\circ$ (250) ne semblent pas induire de taux de décharge plus important que les pulses carrés. De ce fait, l'angle ne semble pas non plus être le seul facteur important puisque l'augmentation du taux de décharge n'est pas linéaire.

Sont ensuite regroupés en figure 44-B les comparaisons au niveau de l'activation spatiale. Étonnamment, les pulses carrés n'engendrent pas la même activation spatiale bien qu'étant équivalents en terme de charge, mais c'est l'amplitude la plus forte qui provoque l'activation spatiale la plus large. Dans l'ensemble, le fait de réduire l'angle de la rampe semble avoir comme effet une diminution de l'activation spatiale, mais cette diminution n'est également pas linéaire, et les fluctuations de l'activation spatiale semblent suivre celles observées au niveau du taux de décharge. Néanmoins, la différence d'activation spatiale par la modification de l'angle de la rampe, par rapport au pulse carré classique, n'est significative (t-test, p-value < 0.05) que pour les pulses carrés 90° (500) et 90° (300) où les pulses en rampe entraînent des activations plus larges. Autrement dit, même un pulse ayant un angle faible et

une amplitude faible (comme par exemple $57,5^\circ$ (250)), on provoque une activation spatiale équivalente à celle obtenue avec un pulse biphasique carré de $800 \mu\text{A}$.

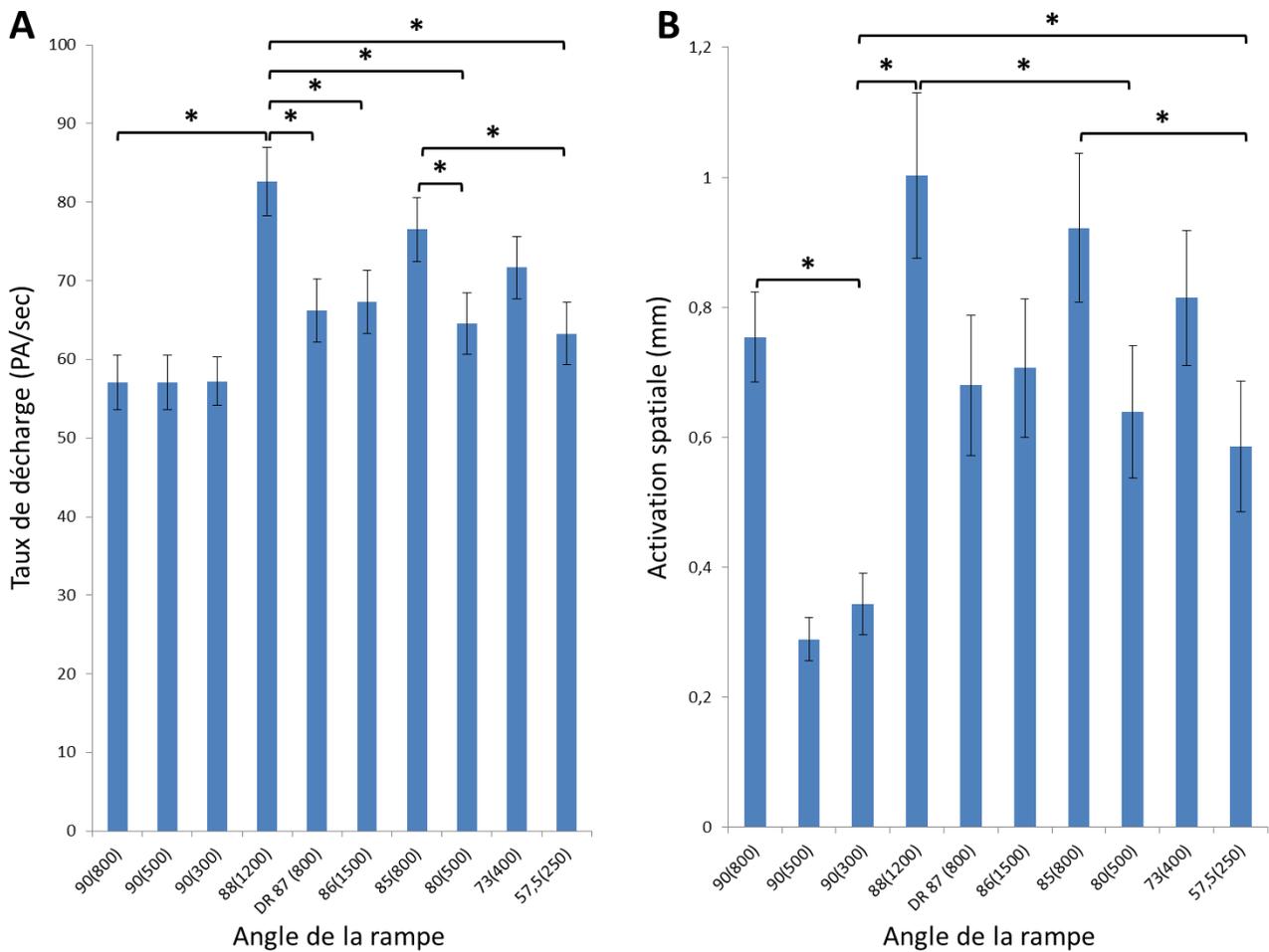


Figure 44 : Comparaisons des réponses évoquées à charge fixe par les différents pulses en rampes. **A-** Comparaison des taux de décharge moyens (+SEM) obtenus avec trois pulses carrés classique et sept rampes différentes. **B-** Comparaison des activations spatiales moyennes (+SEM) obtenus avec trois pulses carrés classique et sept rampes différentes. L'abréviation DR signifie que le pulse $87^\circ(800)$ est un pulse en rampe double (cf. Matériel et Méthodes, section 2.c.i). (* T-test, p-value < 0.05)

En résumé, il semble possible de moduler les réponses évoquées du cortex auditif à l'aide des pulses en rampe, tant en terme de taux de décharge qu'en termes d'activation spatiale. Il ne semble néanmoins pas possible avec nos expériences de proposer une conclusion plus poussée quant à l'impact de la rampe sur les réponses corticales.

Il est difficile de savoir si des conclusions fortes peuvent être basées sur ces résultats un peu surprenants. Il faudrait peut-être avoir une plus grande base de données afin d'être certain que nous n'avons pas une variabilité trop importante dans les données (voir les écarts types de la figure 44-B) qui empêcherait de détecter des effets plus fins.

Discussion des principaux résultats

1. Synthèse des résultats

Avant de discuter les résultats de cette thèse, je vais brièvement en faire la synthèse. L'étude des eCAP (Adenis et al PLoS One 2018) a mis en avant l'existence d'une variabilité inter-sujet importante (chez les animaux chroniques comme aigus) qui, a priori, exclut toute conclusion quant à la sélection d'une seule stratégie comme étant la « meilleure » pour coder les variations d'intensité sonore. Cette variabilité plaide en revanche pour une sélection au cas-par-cas entre les deux stratégies testées, sur la base des caractéristiques des courbes de croissance de l'eCAP. De plus, il y a une corrélation entre l'amplitude de la réponse du nerf (l'eCAP) et la force des réponses évoquées au niveau du cortex auditif, ce qui signifie que l'efficacité d'une stratégie à évoquer des eCAP se retrouve jusqu'au niveau du cortex auditif.

Ensuite, contrairement à ce qui a pu être avancé dans la littérature (Sato et al 2016), l'insertion de l'implant cochléaire semble avoir des répercussions jusqu'au niveau central puisque nous avons observé une augmentation des seuils ainsi qu'une baisse des réponses évoquées des neurones corticaux dans les fréquences correspondant à la zone d'insertion de l'implant.

Nous nous sommes ensuite intéressés aux caractéristiques des réponses corticales évoquées par la stimulation électrique. Les réponses corticales ont été étudiées au niveau du taux de décharge évoquée (et plus précisément de la gamme d'activation mesurée) ainsi qu'au niveau de l'étendue spatiale de la carte tonotopique activée par la stimulation électrique. Du point de vue du taux de décharge et de la gamme d'activation, les réponses évoquées par la stimulation électrique ne sont jamais équivalentes à celles évoquées par une stimulation acoustique. Par contre, les quatre stratégies de stimulations étudiées semblent globalement être équivalentes entre elles, sauf à quelques rares exceptions près. Du point de vue du recrutement spatial (RS), dans le cadre de la comparaison entre la stratégie classique PA et l'acoustique, il ressort que le RS_{AC} aux fréquences 8, 9, 16 et 24 kHz est majoritairement supérieur ou égal au RS_{EL} . En revanche, le RS_{EL} de chaque stratégie est souvent très proche du RS_{AC} à 16 kHz pour une majorité des animaux. Lorsque l'on compare le RS_{EL} pour chaque stratégie, elles semblent équivalentes en termes d'étendue spatiale activée, encore une fois à quelques exceptions près. L'étude de ces deux caractéristiques pour chaque animal met en lumière une diversité de profil soit une variabilité inter-sujet importante, ce qui fait écho à nos travaux publiés (Adenis

et al 2018). Nous avons également montré que plutôt que de baser la sélection d'une stratégie sur des critères généraux et fixes (comme par exemple, favoriser la stratégie évoquant la gamme d'activation la plus importante et le recrutement spatial le plus restreint), il est peut-être plus important de sélectionner la stratégie se rapprochant le plus de la gamme d'activation et du recrutement spatial obtenu avec l'acoustique.

Enfin nous nous sommes intéressés à l'impact de nouvelles formes de pulses sur les caractéristiques des réponses évoquées corticales. A charge constante, augmenter le degré d'asymétrie du pulse réduit la force de la réponse évoquée ainsi que l'étendue corticale recrutée. De plus, l'amplitude de ces réductions est fonction du schéma de polarité utilisé pour délivrer le pulse. Les résultats concernant l'utilisation des pulses en rampe restent quant à eux plus difficiles à analyser pour plusieurs raisons dont nous discuterons ci-après. Néanmoins, il est possible d'affirmer que comme pour l'utilisation des pulses asymétriques, les variations de l'angle de la rampe conduisent à une modulation des activités corticales. En premier lieu, l'introduction d'une rampe entraîne, à charge égale, des réponses corticales plus importantes que celles obtenues avec un pulse carré classique. Une réduction de l'angle entraîne une réduction de l'activité et de l'étendue spatiale recrutée et ce d'une manière non-linéaire, jusqu'à rejoindre les niveaux observés à l'aide d'un pulse carré.

2. PA vs PD que peut-on conclure au niveau cortical ?

Chez le sujet humain, lorsqu'on étudie les stratégies de stimulation codant les fluctuations de l'intensité sonore par des protocoles de psychoacoustique, la question qui se pose est: l'intensité ressentie est-elle la même à partir du moment où la charge injectée est la même ? Cette notion que « equal charge, equal loudness » a été proposée par Clarke (Clark, 1987), puis mise en doute par Pfingst et collègues (Pfingst et al. 1995) et par Zeng et collègues (Zeng et al. 1998). Plusieurs études comparatives (telles que Smith & Finley 1997 ou McKay & McDermott 1999) ont été faites chez l'humain et l'animal mais reposaient en grande partie sur des quantifications psychoacoustiques pour répondre à des questions bien précises. Très peu a, au final, été entrepris pour quantifier des indices électrophysiologiques afin de comparer les stratégies PA et PD et nos résultats apportent de nouveaux éléments concernant l'hypothèse « equal charge, equal loudness ».

En premier lieu, une comparaison directe des courbes de croissance moyennes de l'eCAP en fonction du paramètre utilisé laissait penser qu'il y avait peu ou pas de différence dans les

réponses évoquées par l'une ou l'autre des stratégies. Mais l'existence de différents « profils » d'un animal à l'autre démontre bien qu'à charge équivalente, les réponses électrophysiologiques périphériques ne sont pas identiques. De plus, ces différences sont présentes dès l'implantation (cf. animaux aigus dans l'article Adenis et al 2018) ce qui suggère qu'elles ne sont pas simplement dues à des effets à long-terme de l'implantation cochléaire. Cela signifie que dès le nerf auditif, l'utilisation de la stratégie PA ou PD n'est pas anodine et pourrait conditionner le reste des traitements opérés par le système auditif. L'assomption faite par Clarke est avant tout purement physique et conceptuelle. Sa remise en question par Zeng et collègues repose sur des résultats perceptifs donc représentant la « sortie » des processus neuronaux ayant pris place dans le système auditif (et tout le système nerveux central) et ne peuvent donc pas écarter définitivement l'hypothèse de Clarke. De même, nos résultats eCAPs ne permettent pas, à eux seuls, d'infirmer l'hypothèse puisqu'il a déjà été démontré que des observations périphériques (comme l'eCAP) ne pouvaient pas totalement prédire les résultats perceptifs chez l'homme (McKay et al. 2013). Néanmoins, établir le lien entre indices périphériques et indices centraux comme nous l'avons fait suggère que les différences observées en périphérie sont conservées jusqu'au dernier relais du système auditif et devraient vraisemblablement influencer sur la sortie comportementale et perceptive. Observons tout de même que d'après nos résultats, et avec les quantifications que nous avons effectuées, les stratégies PA et PD semblent provoquer des réponses corticales similaires tant en termes de gamme d'activation (soit les taux de décharges observés) qu'en termes de recrutement spatial (soit l'étendue de la carte corticale recrutée par la stimulation électrique). Une fois les quantifications remises en perspective avec les réponses aux sons purs, les cas où l'on peut réellement privilégier une des deux stratégies classique sont rares. Nous rejoignons donc McKay et al. 2013 puisque nos résultats corticaux ne reflètent pas totalement les observations faites au niveau de l'eCAP (même si elles semblent corrélées). Nous ne pouvons donc, en l'état, pas affirmer ou infirmer l'hypothèse « equal charge, equal loudness » mais nos résultats soulèvent plusieurs questions concernant les indices que nous avons sélectionnés et qui seront discutés plus tard.

3. Pulses rectangulaires biphasiques vs nouvelles formes de pulses: que conclure ?

a. Pulse asymétrique

Les pulses asymétriques ont été proposés pour la première fois par van Wieringen et collègues (2005) qui ont démontré qu'ils permettaient un abaissement significatif des seuils perceptifs et des niveaux de saturations chez l'homme. L'avantage de cette forme de pulse résidait donc dans la possibilité de réduire la charge injectée et par extension de limiter l'étalement de courant pouvant nuire à la sélectivité. Ces résultats ont été repris et confirmés à plusieurs degrés, toujours en psychoacoustique par les équipes d'Olivier Macherey et Robert Carlyon (voir Macherey et al. 2006 et Carlyon et al. 2017). Enfin le bénéfice obtenu quant à la réduction de l'étalement de courant a été clairement démontré au niveau de la réponse eCAP par Undurraga et collègues (2012).

L'utilisation des pulses asymétriques permet également de se rapprocher des pulses monophasiques et donc d'étudier sans danger l'impact de la polarité sur les réponses électrophysiologiques. Les trois équipes citées précédemment s'accordent à dire que les sujets humains sont plus sensibles aux courants anodiques, donc qu'ils bénéficient de seuils plus bas (Macherey et al. 2008 ; Carlyon et al. 2013) et de réponses eCAP plus intenses pour cette polarité lorsqu'elle est utilisée dans la première phase de la stimulation (Undurraga et al. 2010) chez les sujets implantés. Notons également que Carlyon et al. (2015) parviennent à la même conclusion chez des patients implantés avec un implant du tronc cérébral. La sensibilité au courant anodique semble, pour l'instant, être une particularité du sujet humain, puisqu'il a été démontré par le passé que l'on observait chez l'animal une sensibilité à la polarité cathodique (cf Introduction, section 4.c)

Les résultats de notre étude à charge égale semblent confirmer un potentiel effet de focalisation du courant puisque l'on observe des baisses de l'activation spatiale conjuguées à des réductions du taux de décharge au sein du cortex. De plus, nous confirmons également une sensibilité à la polarité cathodique chez le cochon d'inde puisque les effets les plus significatifs ont été obtenus à l'aide des pulses asymétriques où la phase cathodique était présentée en premier. Il est également intéressant de voir que les effets sont les plus importants lorsque la première phase est cathodique et courte, car cela rejoint une conclusion de l'étude menée par Macherey et collègues (2006), à savoir que la phase courte à haute amplitude contribuait à la majorité de l'intensité sonore perçue par le sujet humain. Pourtant nos résultats quant à l'utilisation d'une forme de pulse asymétrique dans une stratégie de

stimulation sont mitigés. En effet, les gammes d'activations ainsi que le recrutement spatial évoqué sont en général équivalents à ceux obtenus avec une forme carrée symétrique classique alors que l'on aurait pu s'attendre à une baisse des deux indices quantifiés au vue des résultats psychoacoustiques de la littérature.

b. Pulse en rampe

A notre connaissance, il n'existe qu'une seule étude sur les pulses en rampe, celle de Ballestero et collègues (2015). Bien que la forme des pulse en rampe utilisée diffère de la nôtre sur plusieurs points (notamment sur le « point de départ » de la rampe à un certain pourcentage de l'amplitude finale du pulse), leur conclusion est similaire à la nôtre. En effet, Ballestero et al. (2015) montrent qu'*in vitro*, l'efficacité d'un pulse en rampe à évoquer des potentiels d'action diminue avec la pente de la rampe. Dans nos résultats, la diminution de la pente (ou de l'angle) de la rampe à charge constante engendre une diminution du taux de décharge évoquée au niveau du cortex auditif. Cependant, nous contredisons la conclusion finale de cette étude car si la diminution de la rampe réduit la probabilité d'émettre un potentiel d'action, comment expliquer que pour des valeurs d'angles et d'amplitudes faibles par rapport à une forme carrée (comme par exemple le pulse $57.5^\circ(250)$), nous mesurons des taux de décharges équivalents ? Le taux de décharge moyen mesuré pour le pulse $88^\circ(1200)$ aurait dû être proche de celui mesuré pour le pulse $90^\circ(800)$, puis à mesure que l'angle est diminué, le taux décharge aurait également chuté. Au contraire, selon nos données, l'introduction d'une pente, même faible, semble suffire pour augmenter l'efficacité de la stimulation électrique, ce qui est à notre connaissance totalement inédit. Mais la pente n'a pas été le seule paramètre modifié au cours de nos expériences et l'aspect non linéaire des diminutions de taux de décharges ainsi que de l'activation spatiale pourrait provenir d'autres modifications concomitantes de la forme du pulse et notamment son amplitude et/ou sa durée.

4. Le choix des paramètres.

Aux vues de nos résultats et de la littérature existante, il nous semble important de discuter du choix des paramètres sélectionnés dans nos études. Deux d'entre eux ont sûrement beaucoup contribué aux résultats que nous avons présentés précédemment : l'utilisation d'un mode de stimulation monopolaire et d'un schéma de polarité « Anodic First ».

Le mode de stimulation monopolaire est souvent critiqué pour son imprécision car l'étalement des courants provoque une réduction du nombre d'électrodes de stimulation indépendantes (Friesen et al. 2001, 2005). Les autres modes de stimulation dit «multipolaires» sont censés être plus focalisés et augmenter le nombre d'électrodes indépendantes mais comme nous l'avons expliqué dans l'introduction de cette thèse (section 4.b), ils requièrent des charges plus importantes pour obtenir une réponse équivalente. Autrement dit les seuils perceptifs et eCAP présentent des seuils plus bas avec un mode monopolaire, et les résultats psychoacoustiques sont souvent meilleurs chez le sujet humain par rapport au bipolaire ou au tripolaire (Berenstein et al. 2010 ; Pflingst & Xu 2004). L'intérêt de l'utilisation du monopolaire dans nos expériences semblait donc clair, puisque cela devait permettre d'obtenir des réponses électrophysiologiques importantes à des niveaux de stimulation bas et ce malgré un étalement du courant potentiellement plus étendu.

La question de la focalisation de la stimulation est un point important qui doit être discuté. En effet, en recherchant une sélectivité fréquentielle importante au niveau de la cochlée, beaucoup d'études cherchent à mettre en place une stimulation de plus en plus précise avec l'espoir de se rapprocher des 24 bandes critiques proposées par Zwicker et collègues (Zwicker and Terhardt, 1980). Cet effort se traduit par la proposition de nouveaux modes (bi-, tripolaire) et de nouvelles formes de pulses (asymétrique et en rampe) qui ont pour objectif de réduire la taille de la zone stimulée. Mais cet axe de recherche pourrait bien découler d'une confusion à propos de la façon dont l'intensité sonore est représentée dans le système auditif. Chaque relais du système est tonotopique et cette organisation peut s'observer à des intensités sonores faibles proches du seuil de décharge des neurones (20-30dB). A ces intensités, un territoire restreint est activé par une fréquence ou une bande de fréquences. Mais à des niveaux sonores plus importants (75dB par exemple), de très larges territoires corticaux (et sous-corticaux) sont activés et les territoires activés ne sont pas nécessairement en rapport avec la tonotopie. Rappelons ainsi l'étude de Phillips et collègues (1994, discutée en Introduction section 5.b.ii.) qui montrent à 80dB des activations importantes du cortex auditif primaire sans rapport avec la carte tonotopique déterminée au seuil. De même, Kaur et

collègues (2004) ont observé à l'aide d'enregistrements intracellulaires qu'à partir de 50db au-dessus du seuil, les neurones du cortex auditif pouvaient être activés par des sons purs distants de 5 octaves de leur fréquence caractéristique (CF, Figure 3 de Kaur et al. 2004). Ainsi, à des intensités proches de celles auxquelles nous sommes exposés en permanence, l'idée d'une activation « localement précise » du cortex par un son pur semble peu probable. Dans la majorité des cas que nous avons étudiés au niveau cortical (cf. figure 40), la stimulation électrique (toutes stratégies confondues) entraîne des activations moins intenses et souvent moins étendues qu'un stimulus acoustique de 16 kHz à 75 dB alors même que nous utilisons le mode monopolaire. On peut alors se demander si l'utilisation du mode bipolaire n'aurait pas amenée une baisse des réponses évoquées, nous éloignant encore des réponses évoquées obtenues avec des sons purs. Cette hypothèse serait d'ailleurs en accord avec les résultats obtenus en psychoacoustique chez l'homme lorsque l'on compare les différents modes de stimulations et que nous avons précédemment cités.

En résumé, la focalisation spatiale recherchée par les différents modes et stratégies de stimulation apparaît alors comme paradoxale. En fait, le regroupement des méthodes de focalisation de la stimulation électrique en une seule et même stratégie, ou le développement de méthodes encore plus focalisées comme l'optogénétique (revue dans Jeschke et Moser 2015), pourrait au final s'avérer néfaste tant cela s'écarte des observations électrophysiologiques obtenues en acoustique.

En revanche, nous avons peut-être fait une erreur dans nos expériences en utilisant le schéma de polarité « Anodic Short First »(ASF) Au début du projet, nous voulions pouvoir transposer rapidement certains protocoles de mesure d'eCAP en condition clinique et l'anodique semblait le schéma de polarité le plus logique étant donné la littérature à ce sujet (Macherey et al. 2008 ; Undurraga et al. 2010). Au regard des résultats que j'ai obtenus à charge constante, il apparaît que les effets sont les plus faibles avec les schémas où la phase anodique est présentée la première et ils sont les plus importants avec les schémas cathodiques. De plus, pour le schéma « ASF », l'effet de l'asymétrie est maximal au rapport 1/6 puis tend à diminuer jusqu'au rapport 1/10, sûrement du fait de la présence de la phase cathodique, à laquelle le nerf auditif est plus sensible. Ce résultat nous était inconnu au moment de commencer les tests à l'aide de la stratégie utilisant des pulses asymétriques puisque réalisés en parallèle et le rapport choisi était de 1/10, soit le moins efficace dans ce schéma de polarité. Le fait que la stratégie asymétrique soit équivalente aux stratégies classiques PA et PD provient peut-être de ce choix, peu judicieux à posteriori. De manière plus générale, l'apparente équivalence des différentes stratégies de stimulation est peut-être due à

l'utilisation du schéma de polarité où la phase anodique est la première présentée. Il semble alors nécessaire de refaire nos comparaisons avec un schéma de polarité cathodique et suivre l'évolution des gammes d'activations et du recrutement spatial. Si notre hypothèse est juste, alors les différences entre chaque stratégie devraient être plus apparentes et nos conclusions évidentes. Ce problème a également dû jouer sur nos analyses concernant les pulses en rampe, d'autant plus qu'à l'exception du pulse DR 87°(800), les autres pulses n'étaient en rampe que sur leur première phase anodique, laissant donc la partie cathodique, donc la plus efficace, carrée (plutôt qu'ayant une rampe). Ajoutons également concernant les pulses en rampe que l'utilisation de double rampe semble plus judicieux pour mieux cerner l'effet de la rampe.

De manière plus générale concernant la sensibilité à la polarité, l'origine de la différence entre les modèles animal et humain (soit respectivement une préférence pour les courants cathodiques et une préférence pour les courants anodiques) reste inconnue. L'hypothèse actuelle est que la sensibilité à la polarité découlerait de la myélinisation des différents compartiments du SGN. Plus précisément, comme nous pouvons l'observer ci-dessous (figure 45), la question se pose de savoir si le processus périphérique du neurone (donc de la synapse avec la cellule ciliée jusqu'au soma, libellé 2 et 2' dans la figure 45) est myélinisé et si oui, dans quelle proportion ? Les études anatomiques ont démontré par histologie la myélinisation des fibres chez l'humain (Kimura et al. 1979 ; Spoendlin & Schrott 1989) tandis que d'autres études (par exemple Hall & Massengill, 1997) ont décrit la présence de fibres myélinisées chez le rat. Javel & Shepherd (2000) ont proposé que les processus périphériques chez le chat ne soient pas myélinisés sur leur portion intra-scalaire basé sur des observations de l'équipe de Liberman (Liberman 1980 ; Liberman & Oliver 1984) ce qui expliquerait la sensibilité au courant cathodique observée (Hartmann et al. 1984 ; Miller et al. 1998). Plusieurs études proposent également que la sensibilité soit également due au placement des électrodes de stimulation par rapport aux fibres (McIntyre and Grill 1999; Rubinstein 1993; Rattay 1999; Rattay et al. 2001a) mais sont en grande majorité basées sur des modèles plus que sur des observations anatomiques. Sans histologie de la cochlée chez le cochon d'inde, nous ne pouvons pas lier la sensibilité aux courants cathodique à l'absence/présence de myéline ou une potentielle orientation des électrodes au sein de la cochlée.

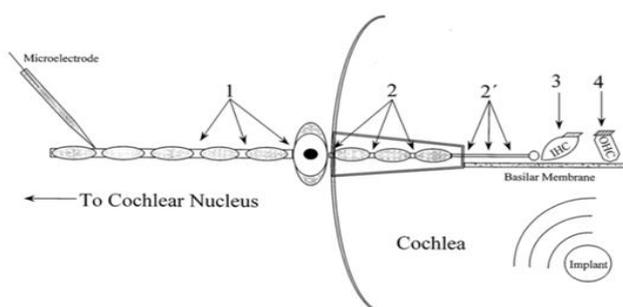


Figure 45 : Présentation des différents sites d'initiation des potentiels d'action au sein du neurone du ganglion spiral et leur position par rapport à l'implant cochléaire. 1- Axone. 2 et 2' Portion myélinisée et non-myélinisée de la dendrite. 3- Cellule ciliées interne. 4-Cellule ciliée externe Extrait de Javel & Shepherd 2000.

5. Qu'aurions pu quantifier de plus ou différemment ?

En premier lieu, la quantification des eCAP par la technique du « Forward Masking » ne nous a pas permis de quantifier correctement les eCAP obtenus avec les stratégies utilisant des pulses asymétriques et des pulses en rampe. La soustraction proposée par le « Forward Masking » ne semble pas suffisamment efficace/performante pour totalement s'affranchir de l'artéfact de stimulation et fausse donc les quantifications. De plus, le protocole en Forward Masking n'est pas exempt de défauts et peut introduire certains biais comme par exemple une réduction de l'amplitude réelle de l'eCAP suite à un Masker trop faible et ne mettant pas la totalité des fibres du nerf en période réfractaire (voir Matériels et Méthodes, section 3.a.) Une autre technique utilisable est celle de la polarité alternée (ou « AltPol »). AltPol consiste brièvement en un protocole de stimulation où la polarité des pulses est inversée à chaque présentation. Les enregistrements sont ensuite additionnés deux à deux, ce qui a pour effet d'annuler l'artéfact tout en conservant l'eCAP, il ne reste alors qu'à diviser l'eCAP par deux pour tenir compte de l'addition (Miller et al. 1998). Malheureusement, cette technique repose sur l'hypothèse que la polarité n'influence pas les réponses eCAPs, or nos résultats, ainsi que les différentes études présentées précédemment (Macherey et al. 2008 ; Carlyon et al. 2013 ; Undurraga et al. 2010) montrent bien que les réponses eCAP, et même les réponses évoquées corticales sont influencées par la polarité présente lors de la première phase de la stimulation. Notons d'ailleurs les études récentes de Hughes et al. 2017 et Baudhuin et al. 2016 qui font la comparaison entre la technique AltPol et la technique du Forward Masking et proposent des conclusions similaires à celles de Macherey, Carlyon et Undurraga, et ajoutent que la collecte d'eCAP via la technique AltPol n'est peut-être pas souhaitable. Une autre technique a été proposé par Akhoun et collègues (Akhoun et al. 2013, 2015) dans une double étude et repose sur une analyse en composante principale. Cette méthode est complexe à mettre en place et le bénéfice potentiel de cette méthode au regard de sa complexité ne nous apparaissait pas comme suffisant pour justifier sa mise en place dans nos expériences. Néanmoins, cette technique reste potentiellement intéressante, et d'autres recherches continuent de proposer de nouvelles variantes du protocole en Forward Masking (voir pour revue He et al. 2017).

Deuxièmement, nous ne nous sommes pas intéressés à l'aspect temporel des réponses corticales évoquées. La quantification de la latence et de la durée des réponses évoquées au niveau du cortex par la stimulation électrique aurait amené un point de comparaison supplémentaire entre la stimulation acoustique et la stimulation électrique ainsi qu'entre les différentes stratégies de stimulation. Néanmoins nous avons noté que la stimulation électrique

entraînait une réduction de la durée des réponses évoquées par rapport aux stimulations acoustiques tandis que les latences des réponses restent équivalentes à celles obtenus à l'aide de sons purs (présentation à l'ARO, Adenis et al 2017). Faute de temps, nous n'avons malheureusement pas cherché à confirmer ce résultat à ce jour. Il reste que ces aspects des réponses nous semblent intéressants à discuter. En règle générale, il y a une grande variabilité des latences d'un enregistrement à l'autre et cette variabilité décroît à mesure que l'intensité sonore augmente (Rose et al 1963 ; Hind et al 1963 ; Kaur et al 2004). Ajoutons que dans les résultats présentés par Kaur et collègues (2004), la variabilité des latences augmente à mesure que la fréquence présentée s'éloigne de la CF du neurone enregistré. Si l'on rapporte cela à nos expériences, cela signifie que lorsque l'on stimule à une fréquence donnée à haute intensité (par exemple 16kHz à 75dB), la variabilité des latences devrait aller en augmentant à mesure que la CF des neurones enregistrés s'éloigne de la fréquence présentée. Dans nos résultats, les réponses évoquées par la stimulation électrique présentent des latences dont la variabilité reste faible de manière uniforme dans l'axe tonotopique (observation personnelles qui ne sont pas présentées ici). Notre hypothèse est que la stimulation électrique active une portion non négligeable des fibres nerveuses (que l'on notera d) et ce de manière rapide et uniforme, indépendante des vibrations de la membrane basilaire. Cette uniformité pourrait se traduire au niveau cortical par la variabilité très faible que nous observons sur une zone plus ou moins étendue (que l'on notera d_{cortex}). De ce fait, la quantification systématique de la latence des réponses évoquées corticale par stimulation électrique, et plus précisément l'étude de la variabilité de la latence enregistrée sous chaque électrode, nous aurait fourni un outil supplémentaire dans nos comparaisons acoustique vs électrique. Concernant la durée des réponses évoquées corticales, c'est à notre connaissance la première fois que cet effet est rapporté. Ajoutons également que cette diminution de la durée des réponses est suivie d'une disparition de l'activité spontanée (Figure 46) qui est le signe d'un recrutement d'inhibition. Il reste néanmoins impossible de déterminer l'origine de ce recrutement au sein du système auditif. Une hypothèse probable serait l'utilisation de pulse biphasique carré : la présentation rapide d'une phase dont la polarité est inversée entraîne peut-être des hyperpolarisations des fibres du nerf dans ses parties dendritiques (2 ou 2' dans la figure 45) limitant l'émission de potentiels d'actions. Une autre hypothèse serait par exemple que la dépolarisation importante et synchronisée des fibres du nerf auditif entraîne un recrutement plus important d'inhibitions dès le noyau cochléaire. Reste que l'aspect temporel des réponses corticales est certainement un sujet d'étude à prendre en compte pour comprendre l'impact de la stimulation électrique sur les réponses.

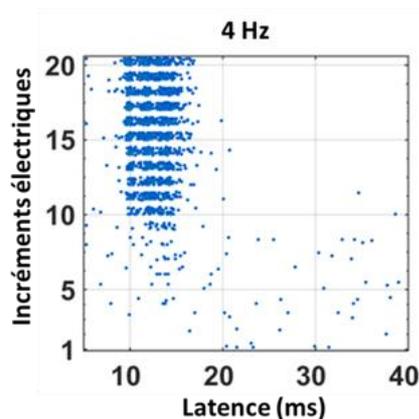


Figure 46 : Graphique de type « raster » montrant l'évolution des réponses corticales évoquées à mesure que l'intensité de stimulation est augmentée. A une fréquence de stimulation de 4Hz, on observe une diminution puis une disparition (autour de 20ms à partir du 10ième niveau de charge injectée) de l'activité spontanée à mesure que la stimulation électrique s'intensifie.

Il est également nécessaire de discuter des indices que nous avons utilisés : le Delta FR et le Recrutement Spatial. Lorsque nous avons décidé de quantifier nos résultats, il nous semblait important de s'affranchir de la nature de la stimulation (acoustique/électrique) et proposer une comparaison ne reposant que sur les réponses évoquées. Par exemple, dans le cadre du calcul du Delta FR, nous avons choisi de ne pas tenir compte de facteurs comme la valeur en kHz de la BF et la CF qui peuvent induire des biais importants puisqu'on sait depuis longtemps que la CF et la BF sont susceptibles de ne pas être identiques à haute intensité (Hind et al. 1963 ; Rose et al, 1963). A l'inverse, pour le RS, nous avons cherché à transposer le Q20dB (Ehret et Schreiner ,2005) aux stimulations électriques. Notre choix de « Q2blocs » bien qu'arbitraire nous semblait un bon point de départ dans le sens où cela suivait la même logique, à savoir quantifier l'étendue corticale activée à basse intensité (mais au-dessus du seuil) puis la comparer à l'étendue corticale activée à haute intensité. Bien entendu, nous ne pouvons pas prétendre que le « Q2blocs » est équivalent au Q20dB sans plus de tests mais cela nous donne une quantification relativement satisfaisante pour une première approche. Ces deux indices pourraient permettre par exemple une meilleure compréhension de l'évolution de l'étendue des réponses évoquées par un incrément de charge injectée par rapport à une augmentation de l'intensité sonore.

Enfin il semble intéressant de discuter trois points mineurs dans nos quantifications. En premier lieu nous avons choisi de comparer les réponses évoquées par la stimulation électrique à celles évoquées par l'acoustique avant l'implantation. Aux vues de nos résultats sur les conséquences de l'implantation sur les seuils et les réponses évoquées, pourquoi ne pas plutôt faire nos comparaisons avec l'acoustique post-implantation ? La question est légitime et nous avons considéré qu'étant donné que nos quantifications prennent place très peu de temps après l'implantation, il n'y a pas encore de processus de dégénérescence des fibres

nerveuses. L'implantation n'entraîne à priori que des dommages en périphérie et les réponses évoquées enregistrées avant l'implantation sont issues d'un réseau qui n'a pas changé. Ainsi nous considérons que les réponses évoquées en pré-implantation sont de meilleurs contrôles pour comparer avec les réponses évoquées par la stimulation électrique. Deuxièmement, beaucoup d'études détruisent les cellules ciliées des animaux utilisés par l'infusion d'antibiotiques comme la néomycine ou la kanamycine. Ce point est déjà abordé dans la discussion de notre article (Adenis et al. 2018) et nous allons en résumer ici les principaux arguments. L'injection d'antibiotiques qui détruisent les cellules ciliées permet d'éviter les réponses électrophoniques provenant de la stimulation des cellules ciliées résiduelles. En temps normal, cela peut parasiter les réponses évoquées que l'on souhaite observer (voir par exemple Sato et al. 2016) et cette réponse s'observe en général à la fréquence de stimulation (une stimulation électrique à la cadence de 16kHz peut entraîner une réponse électrophonique par les cellules ciliées restantes dans la zone correspondante). Dans nos expériences, la fréquence de stimulation ne dépasse pas les 4Hz, ce qui signifie que si réponse électrophonique il y a, elle prend place dans une zone de la cochlée trop éloignée pour être enregistrée via la réponse eCAP et pour être visible sur nos enregistrements corticaux puisque nous trouvons rarement des sites corticaux actifs en-deça de 500Hz. Ainsi, il ne nous semble pas nécessaire d'ajouter à nos protocoles une étape supplémentaire visant à éviter cette réponse.

Dernier point mineur, étant donné que nous ne pouvons affirmer avec certitude que la stratégie PA est équivalente à la stratégie PD, cette dernière aurait dû être également comparée aux stratégies asymétriques. Plus précisément, à charge constante les différents rapports d'asymétrie sont comparés au rapport 1/1 soit le pulse biphasique symétrique à 24nC pour la stratégie PA. Par soucis de comparaison et d'exactitude, il aurait également fallu faire la comparaison 1/1 à 24 nC pour la stratégie PD.

En résumé, nous avons essayé tout au long de nos expériences de nous rapprocher des outils utilisés habituellement lors des travaux d'électrophysiologie dans le système auditif pour faire des comparaisons solides entre les réponses évoquées par les stimuli acoustiques et électriques. Au vu de la grande diversité de paramètres modifiables via notre plateforme de stimulation, beaucoup de comparaisons sont faisables, ce qui nécessite des indices et des mesures fiables, robustes et adaptables. Nous estimons que le delta FR et le recrutement spatial, bien que nouveaux, sont déjà des outils de mesures efficaces qui doivent être affinés dans le futur.

6. Quid du sujet chronique et de la réponse comportementale?

Etant donné que l'on connaît l'existence de plusieurs processus physiologiques prenant place pendant les semaines suivant l'implantation, les séances de « fitting » sont en général réalisées chez le patient implanté plusieurs mois après l'opération. A l'inverse, la majorité des résultats que nous avons présentés ont été obtenus chez des animaux aigus, dont l'implantation ne datait que de quelques heures et donc exempts de ces processus. Nous sommes alors en droit de nous poser la question de savoir si nous pourrions confirmer nos résultats chez un animal chronique. Un animal peut être considéré comme « chronique » sur deux aspects : L'implant cochléaire et la matrice insérée au niveau du cortex.

Concernant l'implant cochléaire, nos résultats eCAP (Adenis et al. 2018) sont encourageants. Nous sommes capables de suivre et quantifier des eCAPs sur de longues périodes chez le cochon d'inde et cela ouvre plusieurs perspectives sur les projets pouvant être entrepris. Entreprendre une série d'expérience sur l'étalement de courant et son évolution en fonction du temps ou de nouveaux paramètres de stimulations est un exemple de protocole pouvant tirer parti du modèle chronique de manière efficace. Mais c'est avant tout le modèle animal chronique ayant une matrice insérée à demeure au niveau du cortex qui présente de vrais avantages. En effet, cela nous affranchit pour commencer des biais dûs au fait de retirer la matrice du cortex avant l'implantation et de potentiellement la replacer à une position légèrement différente. De plus, cela réduit également les risques de dommages mécaniques infligés au cortex par la succession d'insertion de la matrice. Nous pourrions alors avoir un véritable suivi dans le temps des réponses évoquées par nos différentes stratégies et peut-être pourrions nous étudier l'impact de l'implantation et des changements biologiques prenant place au sein de la cochlée (par exemple la fibrose) sur les réponses évoquées à la périphérie (eCAP) et au niveau du système auditif central. Tout au moins, cela permettrait de confirmer ou infirmer les résultats présentés ici ainsi que de décrire leur robustesse au cours du temps.

Enfin, il reste la question de la réponse comportementale. Il apparaît de plus en plus clair qu'elle est nécessaire à la validation de toute étude voulant apporter des améliorations à l'implant cochléaire. Néanmoins, elle est difficile à obtenir chez l'animal et plus particulièrement chez le cochon d'inde qui n'a pas un répertoire comportemental très étendu. En ce qui concerne cette espèce, il n'y a actuellement que l'équipe de Bryan Pflugst (Kang et al. 2010 ; Pflugst et al. 2017) qui semble capable de mesurer une réponse comportementale en lien avec la stimulation électrique délivrée par un implant. De notre point de vue, il s'agit de protocoles longs, difficiles à mettre en place pour un résultat comportemental faible (par

exemple, Kang et al. 2010 ne s'attachent qu'à quantifier le seuil perceptif), même associé à des mesures électrophysiologiques. Ainsi, bien que la réponse comportementale puisse être d'un grand intérêt chez d'autres espèces, le cochon d'inde n'est peut-être pas le modèle le plus adapté pour la quantifier efficacement. Nous préférons avancer que le cochon d'inde est un bon modèle pour l'électrophysiologie du fait des similitudes importantes avec l'homme au niveau du système auditif et de l'accès facile à de nombreux indices. Ainsi plus généralement, il faut voir le modèle animal et les mesures électrophysiologiques comme un premier « tri » dans le large éventail de paramètres disponibles ou comme une étape de validation solide dans la compréhension de la stimulation électrique avant toute transposition chez l'homme où seules les réponses les plus périphériques sont disponibles.

Discussion générale

1. Réponses corticales évoquées par la stimulation électrique : une nouveauté ?

Comme nous l'avons décrit dans l'introduction (section 3.c.iii.), ce sont naturellement les analyses périphériques ainsi que les mesures non invasives qui ont été privilégiées dans l'étude de l'implant cochléaire et ce, afin de pouvoir les transposer simplement chez l'homme. Néanmoins, la physiologie du cortex auditif primaire a été étudiée auparavant dans le cadre de l'implant par plusieurs laboratoires. Citons par exemple les travaux princeps de Klinke et Kral qui dès 1999, ont démontré que chez de jeunes chats ayant une surdité congénitale, les structures auditif du cortex pouvaient être recrutées par les stimulations électriques (Klinke et al. 1999). Les animaux étaient implantés et stimulés chroniquement avec une mono-électrode de stimulation dans la cochlée et des potentiels évoqués (PE) ont été recueillis dans le cortex auditif primaire. Les auteurs notaient que les PE corticaux étaient bien plus amples chez les animaux stimulés chroniquement que chez des animaux non stimulés, les PE déclenchés par les stimuli électriques ressemblant selon eux aux PE auditifs obtenus chez des chatons normo-entendants. Certains chatons entraînés dans une tâche comportementale où les animaux devaient détecter la présence d'un son dans l'environnement, ont présentés des performances assez similaires à celles réalisées par des chatons normo-entendants avec des sons purs. Les deux indices physiologiques étudiés étaient les potentiels évoqués (PE) et les réponses multi-unitaires, mais la plupart des conclusions sont basées sur des PE et sur une analyse en « Current Source Density » (CSD) qui permet de déterminer les entrées de courant dans le cortex en fonction des couches. Les amplitudes des PE sont reportées sur une carte corticale afin de comparer les étendues spatiales activées entre les animaux normo-entendants, les animaux sourds et les animaux implantés chroniquement. De façon surprenante, les activations corticales déclenchées par les stimulations électriques chez les animaux non-stimulés chroniquement sont assez comparables aux activations acoustiques des animaux normo-entendants alors qu'après 5,5 mois de stimulation électriques, on constate une activation corticale qui n'est jamais atteinte en situation de stimulation acoustique chez des sujets normo-entendants (voir figure 47 ci-dessous)

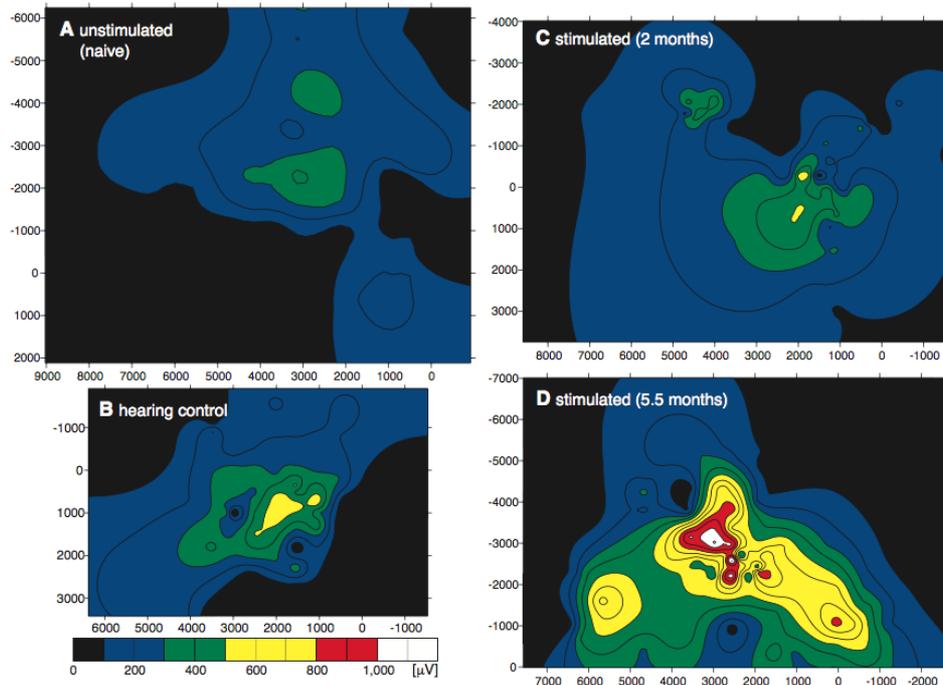


Figure 47 : Carte de la réponse LFP évoquée au niveau cortical par la stimulation intra-cochléaire. A- Chat congénitalement sourd et stimulé uniquement lors de l'acquisition des données. B- Chat normo-entendant. C- Chat congénitalement sourd et stimulé électriquement depuis 2 mois. D- Chat congénitalement sourd et stimulé électriquement depuis 5 mois. On peut voir que si A, B et C semblent relativement identiques, D présente des réponses LFP bien plus intenses que chez l'animal contrôle B. Extrait de Klinke et al. 1999.

Plusieurs articles ont suivi cette étude princeps pour décrire, par la technique de la CSD, l'activation des différentes couches corticales chez le chaton implanté chroniquement. D'une part, cette équipe a montré le déficit en entrées synaptiques qui s'observe chez le chaton congénitalement sourd non-implanté (Kral et al. 2000). Chez des chatons implantés entre 2 et 6,5 mois post-natal et pendant des périodes de 2 à 5 mois, l'étendue de l'aire corticale activée par les stimuli électriques est de 2 à 8 fois plus importante que chez des chats non stimulés chroniquement (Kral et al. 2002). Les auteurs observent aussi des latences significativement plus courtes après 5 mois de stimulation par rapport à des animaux non-implantés. Notons, que cette équipe a toujours travaillé sur le chat congénitalement sourd, ce qui correspond à un type de surdité particulière, mais ne constitue pas la majorité des sujets implantés chez l'homme. Dans des revues des questions (Kral et al. 2001), les auteurs discutent des aspects développementaux des réorganisations corticales observées sur ce modèle de surdité, sans vraiment faire de conclusions majeures concernant les comparaisons entre stimulation acoustique et électrique. Ces dernières années, Andrej Kral et son équipe ont continué d'étudier ce sujet, notamment à propos des réorganisations des différents cortex sensoriels (Kral et al. 2017) après de longues périodes de surdités ainsi que leur degré de remobilisation par la stimulation électrique. En résumé, dans les travaux de Klinke et Kral, les réponses

évoquées corticales servent d'indices physiologiques que la stimulation des fibres nerveuses active jusqu'au dernier relais du système auditif. De ce fait, les caractéristiques même de ces réponses évoquées ne sont que peu étudiées car elles ne sont pas le sujet principal de l'étude.

Les travaux de John Middlebrooks sur les réponses évoquées corticales sont plus approfondis et se rapprochent des nôtres. Dans une double étude publiée en 2002, il s'est intéressé à l'étalement de courant en fonction du mode de stimulation utilisé (monopolaire, bipolaire et tripolaire) et les répercussions de la focalisation du courant sur les réponses évoquées au sein du cortex auditif (Bierer & Middlebrooks 2002 ; Middlebrooks & Bierer 2002). Ces études ont été effectuées avec un protocole similaire (chez le cochon d'inde, avec des pulses uniques et des enregistrements corticaux le long de l'axe tonotopique). La représentation spatiale des réponses évoquées corticales a été appelée « Cortical Image » et repose sur le même principe que la représentation présentée dans la figure 6 de Adenis et al. 2018. De même, les quantifications de ces études sont basées sur le taux de décharge évoqué et sur l'étendue spatiale activée (Notons que Arenberg et al 2000 avaient précédemment publié des « image » corticales » avec des sons purs). De ce fait, il semble intéressant de comparer nos résultats et les leurs ainsi que nos indices aux leurs afin de juger de leur validité.

Au sein d'une « image corticale » Middlebrooks décrit l'existence d'un point focal (ou « centroid ») présentant le seuil le plus bas et la latence la plus courte. Le taux de décharge diminue et la latence des réponses évoquées augmente si l'on s'éloigne de ce point focal. On s'approche ici d'une notion équivalente à la CF mais dans le cadre d'une stimulation électrique. Il ajoute également que l'étendue spatiale de l'image corticale est la plus petite et la plus large respectivement avec l'utilisation du mode tripolaire et du mode monopolaire. Ensuite est introduit la notion de gamme dynamique corticale qui suit le même principe que la gamme dynamique observée au niveau de l'eCAP, c'est-à-dire qu'il s'agit d'une quantification de la gamme de charge entre le seuil et la décharge maximale. Bien que la gamme dynamique corticale soit équivalente entre les trois modes de stimulations testés, il est noté que la gamme dynamique semble augmenter à mesure que l'on s'éloigne du point provoquant les décharges les plus fortes.

La conclusion générale des travaux de Bierer et Middlebrooks est un peu paradoxale puisque le tripolaire semble être le mode de stimulation le plus sélectif d'un point de vue spatial et génère des images corticales restreintes avec peu de chevauchement alors que c'est le bipolaire (et parfois même le monopolaire) qui génère les gammes dynamiques les plus importantes et présente donc un avantage en terme de codage de l'intensité. En fait, les résultats du recrutement en termes de taux de décharge semblent contredire ceux du

recrutement en termes spatial quant à la sélection du « meilleur » mode de stimulation, bien qu'ils soient parfaitement cohérents d'un point de vue physiologique.

Ces données corticales ont été complétées par deux études effectuées au niveau du colliculus inférieur (CI) dans lesquelles les auteurs ont là aussi quantifié l'étendue spatiale activée par les électrodes en différentes configurations. Ils confirment que le mode monopolaire, bien que générant les seuils les plus bas montre une faible sélectivité spatiale par rapport au mode bipolaire et au mode tripolaire (Snyder et al. 2008). Alors que les auteurs ont déterminé des champs récepteurs (sous forme de FRA équivalent à nos données) avant l'implantation de l'implant cochléaire, ils ne font pas de comparaisons dans cette étude entre les activations spatiales déclenchées par les stimuli acoustiques et électriques (Snyder et al. 2008). Dans une seconde étude (Bierer et al. 2010), les auteurs quantifient en plus les différences avec le tripolaire partiel (ou seul une partie du courant est renvoyé par les électrodes adjacentes à celle qui envoie le pulse, le reste étant dans une masse commune) et les effets de masqueurs plus ou moins importants (200ms de stimulation à 1017Hz). Augmenter la composante tripolaire augmente les seuils et diminue l'activation spatiale dans le IC, et quand le forward masking protocole a été utilisé, l'activation spatiale a aussi été réduite (Bierer et al. 2010).

Au-delà des conclusions de Middlebrooks, les indices utilisés diffèrent des nôtres en deux points : le recrutement en termes de taux de décharge n'est pas étudié à partir des valeurs de taux de décharge mais sur la base des valeurs de gamme dynamique électrique tandis que le recrutement spatial est quantifié sous la forme du courbe de croissance en fonction des courants électriques. Ainsi, ils ne sont utilisables qu'au sein de comparaisons entre stratégies, et ne tiennent pas compte de la force de la réponse évoquée en elle-même. En essayant de détacher nos mesures des valeurs des charges électriques et en ne les basant que sur des paramètres physiologiques de la réponse (le taux de décharge, l'étendue en millimètre), la nature du stimulus n'importe plus. De fait, il me semble que c'est là la valeur ajoutée de nos expériences : la possibilité de faire une comparaison directe entre stimulation acoustique et stimulation électrique où chaque animal peut alors être son propre contrôle. Ce faisant, nous pouvons alors étudier chaque animal indépendamment plutôt que de faire des données de groupe qui vont potentiellement cacher une multitude de profils. Cet avantage est clairement visible dans nos résultats puisque la comparaison des stratégies électriques entre-elles nous apprend qu'en règle générale, autant en termes de taux de décharge qu'en termes d'étendue spatiale, les 4 stratégies semblent équivalentes. Néanmoins, si nous comparons avec les réponses évoquées par l'acoustique, il pourrait être possible de choisir ou d'écarter certaines

stratégies. Ainsi, il ne s'agit plus de choisir la stratégie la plus efficace sur la base de critères que l'on estime nécessaires (stimulation plus restreinte, gamme dynamique plus grande, seuil plus bas, etc...) mais bien celle qui s'approche le plus des quantifications faites à l'aide de l'acoustique.

2. Peut-on définir une stratégie optimale/efficace universelle? Est-ce souhaitable ?

Nous avons défini une stratégie de stimulation comme l'ensemble des paramètres électriques nécessaires à la dépolarisation des fibres du nerf auditif via une stimulation intra-cochléaire. Le but final de ces recherches serait donc un ensemble de paramètres utilisables en toutes circonstances, chez tous les sujets et qui permettrait une restitution parfaite de l'environnement sonore. Pour permettre l'évaluation d'une stratégie, il a fallu définir des paramètres ou des indices physiologiques. Ce sont ces indices qu'il semble aujourd'hui nécessaire de revoir tant ils influencent la notion de stratégie de stimulation. Pour commencer, ils sont dépendants de la réponse physiologique étudiée et peuvent parfois mener à des conclusions différentes selon l'étage du système auditif qui est interrogé. Par exemple, nous avons quantifié nos eCAP avec 3 paramètres : la charge seuil, la charge à saturation et la gamme dynamique (soit la différence de charge utilisables entre le seuil et la saturation de la réponse eCAP). La littérature suggère de désigner comme « meilleure stratégie » celle qui promeut la plus grande gamme dynamique c'est-à-dire celle qui permet le seuil le plus bas, la saturation la plus haute et (en psychoacoustique) le maximum de « pas » entre seuil et saturation (Pfungst et al. 1983 ; Nelson et al. 1996 ; Kreft et al. 2004). Notons que cette notion du nombre « de pas » entre seuil et saturation n'a aucun sens pour les expériences de physiologie. Ensuite, nous avons quantifié pour les réponses évoquées corticales la gamme d'activation et le recrutement spatial avec comme objectif de sélectionner la stratégie ayant la plus grande gamme d'activation et le plus petit recrutement spatial. Du point de vue de l'eCAP, il est possible pour chaque animal de déterminer une stratégie comme étant « la meilleure » en suivant les indices décrits plus haut, mais lorsque l'on compare les stratégies PA et PD au niveau cortical, elles semblent équivalentes selon les indices décrits pour le cortex. Ainsi, quel indice privilégier ? Doit-on plutôt privilégier les mesures eCAP puisqu'elles sont reproductibles chez l'homme ? Ou, au contraire, se fier aux données corticales qui, bien qu'invasives et donc restreintes aux modèles animaux, représentent le dernier étage du système auditif ? Pour l'eCAP, si l'étude au cas par cas permet de sélectionner la stratégie la plus « efficace », il est toujours nécessaire de l'adapter au patient

(notamment concernant les seuils perceptifs et les MAL, voir pour revue McKay et al. 2005, Shannon 1985) si bien que ces potentiels avantages ne sont peut-être plus présents une fois le fitting (c'est-à-dire les séances de paramétrage) réalisé. Ainsi, se concentrer sur un seul indice physiologique semble réducteur et il sera toujours nécessaire de le comparer à minima avec la psychoacoustique chez l'homme. Il semble néanmoins clair que prendre une stratégie préétablie par un constructeur et l'adapter au patient n'est pas forcément le plus « optimal ». Avoir en revanche un éventail de stratégies intégrables facilement en fonction des performances du patient augmenterait certainement le pourcentage de patients pour lesquels l'implant de bonnes performances de reconnaissance de la parole. Pour le cortex, ce n'est que lorsque l'on remet nos résultats en perspectives avec les réponses acoustiques qu'il est alors possible d'avancer une stratégie comme la plus « efficace ». Cependant, les conditions dans lesquelles nous avons fait ces comparaisons peuvent être considérées comme extrêmement favorables puisque nos animaux ne présentaient pas de pertes auditives et donc n'avaient potentiellement aucune dégénérescence des fibres du nerf auditif. De ce fait, le modèle animal et les mesures corticales que nous présentons ici apparaissent comme très informatifs pour la recherche fondamentale, lorsque l'on cherche à mimer les processus prenant place dans le système auditif mais ne s'appliquent peut-être au sujet humain implanté, qui lui, présente toujours des pertes auditives.

J'aimerais proposer dans cette thèse qu'une nouvelle façon d'approcher le « fitting » serait alors de caractériser les effets de chaque paramètre de la stimulation chez l'animal et d'évaluer dans quelle mesure ils peuvent être modulés pour s'approcher des réponses évoquées par des stimulations acoustiques. Puis, il faudrait créer des « stratégies de fitting » où l'on pourrait tester rapidement et de manière exhaustive la réponse du sujet pour trouver le jeu de paramètres les plus adaptés et qui seront ensuite rassemblés pour former une stratégie de stimulation « efficace » mais surtout « personnalisée ». En termes concrets et à titre d'exemple, nous savons que l'amplitude du pulse, ainsi que sa durée, peuvent être utilisées pour coder les variations d'intensité sonore. Nous savons également que l'utilisation de pulses asymétriques peut réduire les réponses évoquées tant en termes de taux de décharge qu'en termes d'activation spatiale. Un premier test psychoacoustique chez le patient implanté serait de présenter des stimuli dont on augmenterait la charge injectée soit par la PA soit par la PD. Le sujet serait alors invité à signaler verbalement le seuil perceptif ainsi que le MAL puis l'on conserverait le paramètre proposant une gamme dynamique perceptive la plus large. Le rapport d'asymétrie serait testé selon une méthode similaire à l'aide d'incrément de PD afin de voir s'il est possible d'augmenter la taille de la gamme dynamique. Bien entendu, il

resterait d'autres paramètres à étudier comme l'indépendance des électrodes et le mode de stimulation, le nombre de « pas » d'intensité perçus, ainsi que développer des protocoles afin de rendre ces séances de « fitting » aussi rapides et simples que possible. Néanmoins le gain pour le patient serait d'avoir une stratégie adaptée à ses besoins plutôt qu'une stratégie universelle risquant de brider ses performances n'est sûrement pas négligeable.

3. Quelles sont les développements futurs ?

Il est évident que nous n'avons pas entièrement répondu à la problématique du codage de l'intensité sonore par l'implant. En revanche, nous avons proposé une nouvelle approche de la comparaison entre l'acoustique et la stimulation électrique par l'implant cochléaire. Beaucoup reste encore à faire, notamment en ce qui concerne les nouvelles formes de pulses et leur intégration dans les stratégies de stimulation. De fait, nous souhaitons à présent proposer plusieurs perspectives qu'il sera intéressant de suivre pour continuer à étudier ces sujets.

3.1 A court-terme

En premier lieu, il convient d'appliquer quelques changements aux expériences actuelles afin de confirmer ou infirmer nos résultats. Ces deux propositions sont dans la droite ligne de notre discussion précédente et sont rapides à mettre en place dans nos protocoles de stimulations. Tout d'abord, aux vues des travaux d'Olivier Macherey et de Jaime Undurraga, il est nécessaire de changer nos schémas de polarité pour utiliser des pulses où la phase cathodique est présentée en première. Nous faisons l'hypothèse, d'après nos résultats, que ce passage de « anodic first » à « cathodic first » devrait accentuer les effets observés. A l'inverse, concernant les pulses en rampe, nous proposons de passer d'une demie-rampe à une double-rampe pour réduire l'impact de la seconde phase du pulse qui est actuellement carrée et possède souvent une amplitude plus importante. Ainsi nous suivrons réellement l'impact de la rampe sur les réponses évoquées sans biais induis par une différence de forme de phase au sein d'un seul pulse. D'une manière générale, si d'autres forme de pulses venaient à apparaître, elles seront testées en suivant les points précédents c'est-à-dire qu'il faut, à minima, faire en sorte que la forme étudiée soit appliquée sur la polarité à laquelle le sujet est sensible (ici la phase cathodique) et si possible de l'appliquer à la totalité du pulse (qu'il soit biphasique, triphasique, etc...).

3.2 A moyen-terme

Dans un second temps, nous avons dans l'idée de tester une forme de pulse combinant asymétrie et rampe, une fois les effets de cette forme mieux compris. Rappelons que l'objectif premier de l'asymétrie en tant que forme de pulse est de se rapprocher d'un pulse monophasique sans créer de dommages aux tissus sur le long terme à cause des charges non équilibrées. Ce faisant, les seuils d'activations devraient s'abaisser, entraînant un potentiel agrandissement de la gamme dynamique. De même, l'introduction d'une rampe semble pouvoir provoquer une augmentation significative des réponses évoquées corticales tant au niveau de l'intensité de la réponse qu'au niveau de son étendue. En associant ces deux formes nous espérons avoir un pulse dont la première phase cathodique et courte, va être très excitatrice du fait de la présence d'une rampe et dont l'action ne sera pas court-circuitée par une seconde phase identique.

Toujours dans cette optique de réduire l'impact de la seconde phase du pulse, il faudra également s'intéresser à un paramètre du pulse que nous n'avons pas abordé dans nos expériences : l'Inter-Phase Gap (IPG) ou intervalle inter-phase. Nous l'avons défini dans l'introduction comme la durée séparant les deux phases du pulse et précisé que son augmentation permettait souvent d'abaisser les seuils électrophysiologiques chez l'animal. Ce paramètre pourrait être testé dans nos deux protocoles (courbe de croissance, à charge constante) afin de caractériser son impact sur les réponses évoquées au niveau cortical.

3.3 A long-terme

Les propositions à long terme demandent la mise en place de nouveaux protocoles expérimentaux mais ils représentent également les pistes qui nous semblent les plus prometteuses pour continuer nos études chez l'animal.

3.3.A. Les études chez l'animal chronique semblent être une suite logique à nos études mais elles présentent plusieurs difficultés. Tout d'abord, la mise en place chroniquement d'un implant cochléaire n'a été faite que sur un nombre limité d'animaux (avec l'aide de Yann Nguyen et Elisabeth Mammelle) et les données eCAP issues de ces animaux sont présentés dans Adenis et al. (2018). Les conditions nécessaires à l'implantation chronique de l'implant sont assez lourdes (stérilisation du matériel, chirurgie, suivi dans le temps). Le gain d'avoir un animal avec un implant cochléaire à demeure est limité s'il s'agit seulement de collecter des données eCAP ou eABR. En revanche ce gain serait considérable

s'il était possible de réaliser une implantation corticale chronique. Cela semble envisageable dans le futur mais cela représente également un défi pour plusieurs raisons. D'un part, il serait idéal d'avoir des enregistrements sur plusieurs semaines post-implantation afin de suivre les effets des différentes formes de pulses durant plusieurs semaines post-chirurgie afin de savoir si la fibrose réactionnelle qui doit s'installer dans les semaines qui suivent la pose de l'implant a un impact sur l'efficacité des différentes stratégies. Bien entendu la situation idéale serait aussi d'avoir des enregistrements venant des mêmes sites corticaux avant la pose de l'implant, ce qui permettrait de savoir à la fois (i) les propriétés acoustiques des neurones avant implantation (ii) les effets de la pose de l'implant sur les propriétés de ces neurones puis (iii) l'évolution des réponses aux pulses électriques. Ce type d'expérience représente un protocole long et il est difficile de garantir que des enregistrements corticaux soit stables sur une aussi longue période.

3.3.B. Une expérience encore plus ambitieuse serait d'avoir des animaux ayant des implants cochléaires insérés chroniquement mais aussi porteurs d'un microphone, d'un processeur audio et d'un stimulateur connecté à l'implant afin de stimuler en permanence l'animal avec les stimuli de l'environnement. Cela serait réellement un modèle animal très proche de la situation des sujets humains implantés. L'ambition ne serait plus alors de recueillir des indices physiologiques (eCAP ou réponses corticales) mais de déterminer les capacités de détection, puis de discrimination, des sons de l'environnement lorsqu'ils sont traités par le processeur audio et le stimulateur et qu'ils activent les électrodes de l'implant. Il serait très important de pouvoir faire ces expériences avec un stimulateur « ouvert » c'est à dire où il nous serait possible de modifier la forme des pulses, leur degré d'asymétrie etc... Il serait aussi important de réaliser ces expériences de détection et discrimination en présence de bruits masquant comme par exemple avec des vocalisations issues de notre colonie de cobayes. Pour ces expériences comportementales, il est certain que le cobaye n'est pas le meilleur modèle animal puisque son répertoire comportemental n'est apparemment pas aussi étendu que celui du rat ou de la souris (probablement du fait du caractère craintif du cobaye), mais les travaux de Deborah Colessa au laboratoire de B. Pflugst suggèrent clairement (sur la base d'une tâche de conditionnement appétitive) que le cobaye peut discriminer des stimuli électriques délivrés par un implant cochléaire.

Notons que lors de mon stage de M2, un animal avait été équipé chroniquement d'un stimulateur (BTE) et l'animal avait survécu plusieurs mois dans ces conditions (à l'époque des problèmes de compatibilité avec la plateforme de stimulation nous avait empêchés

d'enregistrer les eCAP de cet animal). Cela suggère que ce type d'expérience est envisageable même si de nombreuses mises au point restent bien entendu à réaliser.

Enfin, il semble également crucial d'inclure une analyse histologique dans nos recherches. Nous avons pour idée de développer un modèle de dégénérescence du ganglion spiral chez le cochon d'inde par l'injection d'un agent chimique. Un candidat intéressant est l'Oxaloplatine, un agent utilisé durant les chimiothérapies qui provoque à haute dose une apoptose des neurones et entraîne des neuropathies sensorielles à long terme (Cavaletti et al. 2001 ; Scuteri et al. 2009). En s'attaquant directement aux neurones du ganglion spiral, sans passer par une destruction des cellules ciliées, nous espérons obtenir un modèle de dégénérescence accélérée plus rapide à mettre en place que les modèles basés sur l'infusion d'antibiotiques. Pouvoir corréler les réponses évoquées par la stimulation électrique à l'histologie du nerf auditif va nous permettre de tester la robustesse des stratégies de stimulation ou des formes de pulse ou de tout autre paramètre à la dégénérescence du nerf auditif à la manière des travaux de Ramekers et al. (2014) ou de Prado-Guitierrez et al. (2006). De ce fait, nous pourrions quantifier objectivement l'état du nerf auditif (par la quantification du nombre de cellules ganglionnaires dans le ganglion spiral) et le relier aux réponses évoquées eCAP et corticales obtenues avec la stimulation de l'implant.

L'ensemble de ces perspectives et développement devrait permettre de poursuivre nos investigations de la manière la plus exhaustive qui soit tout en se basant sur les outils et les résultats que nous avons présentés dans cette thèse.

Conclusion générale

En conclusion, nos travaux ont permis de mieux comprendre la relation entre l'implant cochléaire et le système auditif. En premier lieu, nous avons démontré l'existence d'une variabilité inter-sujets très forte quant à la stratégie de stimulation la plus « efficace » pour évoquer des eCAPs de large amplitude (avec un seuil bas) dans le cadre du codage de l'intensité sonore. Ainsi, si l'on peut penser que les deux stratégies classiques sont équivalentes, il est clair qu'au cas-par-cas, l'une sera à privilégier. Nous avons également montré que les observations faites au niveau du nerf auditif se retrouvaient également au niveau du cortex auditif. La stratégie provoquant les eCAP les plus importants sera également celle évoquant les réponses corticales les plus intenses.

Grâce à notre modèle combinant implant cochléaire et enregistrements corticaux, nous avons pu, pour la première fois, comparer la stimulation acoustique et la stimulation électrique à l'aide de nouveaux indices quantifiant l'intensité et l'étendue des réponses évoquées corticales. De ce fait, nous avons mis en évidence que contrairement à ce qui est souvent supposé, les réponses évoquées par la stimulation électrique sont souvent de plus faible intensité et moins étendue que les réponses évoquées par l'acoustique, tout au moins à 75dB SPL. Néanmoins la comparaison des différentes stratégies électriques avec les réponses évoquées par l'acoustique permet également de sélectionner la, ou les, stratégies de stimulation s'approchant le plus de l'acoustique. Enfin, nous sommes également capables d'étudier les effets de différents aspects de la stimulation électrique en elle-même. Ainsi, changer la forme de pulses permet de moduler à charge constante les réponses évoquées corticales ce qui ouvre de nouvelles perspectives concernant leur ajout dans les stratégies de stimulations.

Aux vues de nos résultats, il apparaît clair que l'électrophysiologie centrale chez l'animal, ainsi que l'histologie, doivent avoir une place primordiale dans l'étude de l'implant cochléaire. Il s'agit en fait de la première étape pour une meilleure compréhension de la relation entre le système auditif et l'implant, mais c'est également l'étape la plus exhaustive. Le modèle animal permet d'avoir accès à toutes les structures du système auditif, et notamment les structures sous-corticales qui sont difficilement accessibles chez l'homme. Devant l'étendue des paramètres disponibles et des nouvelles techniques qui se développent rapidement, avoir la possibilité d'étudier la réponse de chaque étage du système auditif en

fonction des différentes stratégies de stimulation et ce, de manière rapide et complète, fait de l'électrophysiologie centrale chez l'animal un outil de sélection potentiellement puissant et avantageux en comparaison des études chez l'homme. Cela nécessite également la mise au point et la caractérisation d'indices et de mesures faisant le pont entre stimulation acoustique et stimulation électrique qui vont permettre l'élaboration d'une multitude de stratégies de stimulation et permettre de « calibrer » les effets des stimulations électriques par rapport aux stimulations acoustiques.

Et c'est peut-être bien cette idée de « diversité des paramètres » qu'il faut retenir de nos travaux. Si l'on compare l'implant cochléaire à l'implant rétinien, il est important de souligner que l'implant cochléaire ne stimule qu'un nerf et pas un réseau complexe comme la rétine qui peut être vue comme une partie du système nerveux central projetée à la périphérie. Cela signifie que dans le cadre de l'implant cochléaire c'est le système nerveux central auditif (SNCA) tout entier qui va s'adapter aux pulses électriques, et surtout aux stratégies de stimulation de l'implant, grâce à sa plasticité. La plasticité cérébrale peut être vue comme la capacité du système nerveux à créer ou réorganiser les réseaux de neurones pour s'adapter aux changements de l'environnement. Mais on peut émettre l'hypothèse que cette adaptation est propre à chaque SNCA, peut-être qu'il ne s'adaptera qu'à une et une seule stratégie et pas à d'autres. En d'autres termes, selon le sujet, la plasticité du SNCA va être plus importante ou plus mobilisable, ou être plus appropriée, pour s'adapter à une stratégie de stimulation plutôt qu'à une autre.

A travers ces considérations quelques peu anthropomorphiques (dont j'espère le lecteur voudra bien m'excuser), je voudrais en fait affirmer la nécessité d'avoir accès à tout moment, et pour tout patient, à toutes les stratégies possibles pour que tout patient puisse réellement être un patient « vedette », qui arrive à percevoir l'environnement sonore presque comme un sujet sain non-implanté. Il nous semble alors plus naturel de mettre en place la stratégie qui lui sera la plus adaptée plutôt que d'adapter le patient à une stratégie. C'est, de fait, le but « premier » de l'implant cochléaire depuis sa création : permettre à des sujets sourds d'entendre normalement en toutes circonstances.

Bibliographie

Abbas PJ., Brown CJ., Shallop JK., Firszt JB., Hughes ML., Hong SH., Staller SJ. (1999) Summary of results using the nucleus CI24M implant to record the electrically evoked compound action potential. *Ear Hear.* 20(1):45-59.

Adenis V., Gourévitch B., Mamelie E., Recugnat M., Stahl P., Gnansia D., Nguyen Y., Edeline JM. (2018) ECAP growth function to increasing pulse amplitude or pulse duration demonstrates large inter-animal variability that is reflected in auditory cortex of the guinea pig. *PLoS One* 13(8):e0201771.

Adenis V., Edeline JM., Gnansia D., Mamelie E., Nguyen Y., Stahl P. (2017) Loudness Coding and Pulse Shapes in Cochlear Implant: Does It Matter for Cortical Neurons? 40th Midwinter Meeting of the Association for Research in Otolaryngology, Baltimore, USA.

Akhoun I., McKay CM., El-Dereby W. (2013) Electrically evoked compound action potential artifact rejection by independent component analysis: technique validation. *Hear Res.* 302:60-73.

Akhoun I., McKay CM., El-Dereby W. (2015) Electrically evoked compound action potentials artefact rejection by independent component analysis: procedure automation. *J Neurosci Methods.* 239:85-93.

Anderson LA., Linden JF., (2011) Physiological differences between histologically defined subdivisions in the mouse auditory thalamus. *Hear Res.* 274(1-2):48-60.

Apoux F., Youngdahl CL., Yoho SE., Healy EW. (2015) Dual-carrier processing to convey temporal fine structure cues: Implications for cochlear implants. *J Acoust Soc Am.* 138(3): 1469–1480.

Apoux F., Healy EW. (2011) Relative contribution of target and masker temporal fine structure to the unmasking of consonants in noise. *J Acoust Soc Am.* 130(6):4044-52.

Apoux F., Healy EW. (2013) A glimpsing account of the role of temporal fine structure information in speech recognition. *Adv Exp Med Biol.* 787:119-26.

Aran JM., Wu ZY., Charlet de Sauvage R., Cazals Y., Portmann M. (1983) Electrical stimulation of the ear: experimental studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 92(6 Pt 1):614-20.

Arenberg JG., Furukawa S., Middlebrooks JC. (2000) Auditory cortical images of tones and noise bands. *J Assoc Res Otolaryngol.* 1(2):183-94.

Arnolder C., Riss D., Brunner M., Durisin M., Baumgartner WD., Hamzavi JS. (2007) Speech and music perception with the new fine structure speech coding strategy: preliminary results. *Acta Otolaryngol.* 127(12):1298-303.

Aronoff JM., Yoon YS., Freed DJ., Vermiglio AJ., Pal I., Soli SD. (2010) The use of interaural time and level difference cues by bilateral cochlear implant users. *J Acoust Soc Am.* 127(3):EL87-92.

Ashmore J. (2008) Cochlear outer hair cell motility. *Physiol Rev.* 88(1):173-210.

Ashmore J., Avan P., Brownell WE., Dallos P., Dierkes K., Fettiplace R., Grosh K., Hackney CM., Hudspeth AJ., Jülicher F., Lindner B., Martin P., Meaud J., Petit C., Santos-Sacchi J., Canlon B. (2010) The remarkable cochlear amplifier. *Hear Res.* 266(1-2):1-17.

- Ashmore J., Kolston PJ. (1994) Hair cell based amplification in the cochlea. *Curr Opin Neurobiol.* 4(4):503-8
- Aubert LR., Clarke GP. (1994) Reliability and predictive value of the electrically evoked auditory brainstem response. *Br J Audiol.* 28(3):121-4.
- Aushana Y., Souffi S., Edeline JM., Lorenzi C., Huetz C. (2018) Robust Neuronal Discrimination in Primary Auditory Cortex Despite Degradations of Spectro-temporal Acoustic Details: Comparison Between Guinea Pigs with Normal Hearing and Mild Age-Related Hearing Loss. *J Assoc Res Otolaryngol.* 19(2):163-180.
- Azadpour M., McKay CM., Svirsky MA. (2018) Effect of Pulse Rate on Loudness Discrimination in Cochlear Implant Users. *J Assoc Res Otolaryngol.* 19(3):287-299.
- Bahmer A., Baumann U. (2013) Effects of electrical pulse polarity shape on intra cochlear neural responses in humans: triphasic pulses with cathodic second phase. *Hear Res.* 306:123-30.
- Bajo VM., Merchan MA., Malmierca MS., Nodal FR., Bjaalie JG. (1999) Topographic organization of the dorsal nucleus of the lateral lemniscus in the cat. *J Comp Neurol.* 10;407(3):349-66.
- Ballestero J., Recugnat M., Laudanski J., Smith KE., Jagger DH., Gnansia D., McAlpine D. (2015) Reducing Current Spread by Use of a Novel Pulse Shape for Electrical Stimulation of the Auditory Nerve. *Trends Hear.* 30;19.
- Baudhuin JL., Hughes ML., Goehring JL. (2016) A Comparison of Alternating Polarity and Forward Masking Artifact-Reduction Methods to Resolve the Electrically Evoked Compound Action Potential. *Ear Hear.* 37(4):e247-55.
- Bear MF., Connors BW., Paradiso MA. (1996) *Neuroscience : Exploring the brain.* Editions Pradel.
- Berenstein CK., Mens LH., Mulder JJ., Vanpoucke FJ. (2008) Current steering and current focusing in cochlear implants: comparison of monopolar, tripolar, and virtual channel electrode configurations. *Ear Hear.* 29(2):250-60.
- Berenstein CK., Vanpoucke FJ., Mulder JJ., Mens LH. (2010) Electrical field imaging as a means to predict the loudness of monopolar and tripolar stimuli in cochlear implant patients. *Hear Res.* 270(1-2):28-38.
- Bierer JA., Middlebrooks JC. (2002) Auditory cortical images of cochlear-implant stimuli: dependence on electrode configuration. *J Neurophysiol.* 87(1):478-92.
- Bierer JA. (2010) Probing the electrode-neuron interface with focused cochlear implant stimulation. *Trends Amplif.* 14(2):84-95.
- Bierer JA., Bierer SM., Middlebrooks JC. (2010) Partial tripolar cochlear implant stimulation: Spread of excitation and forward masking in the inferior colliculus. *Hear Res.* 1;270(1-2):134-42.
- Bierer JA., Faulkner KF. (2010) Identifying cochlear implant channels with poor electrode-neuron interface: partial tripolar, single-channel thresholds and psychophysical tuning curves. *Ear Hear* 31(2):247-58.

- Bierer JA., Faulkner KF., Tremblay KL. (2011) Identifying cochlear implant channels with poor electrode-neuron interfaces: electrically evoked auditory brain stem responses measured with the partial tripolar configuration. *Ear Hear* 32(4):436-44.
- Bierer JA., Nye AD. (2014) Comparisons between detection threshold and loudness perception for individual cochlear implant channels. *Ear Hear*. 35(6):641-51.
- Bingabr MG., Espinoza-Varas B., Sigdel S. (2014) Measurements of monopolar and bipolar current spreads using forward-masking with a fixed probe. *Cochlear Implants Int.* 15(3):166-72.
- Birman CS., Elliott EJ., Gibson WP. (2012) Pediatric cochlear implants: additional disabilities prevalence, risk factors, and effect on language outcomes. *Otol Neurotol*. 33(8):1347-52.
- Bledsoe SC Jr., Nagase S., Miller JM., Altschuler RA. (1995) Deafness-induced plasticity in the mature central auditory system. *Neuroreport*. 7(1):225-9.
- Bonham BH., Litvak LM. (2008) Current focusing and steering: modeling, physiology, and psychophysics. *Hear Res*. 242(1-2):141-53.
- Bonne NX., Douchement D., Hosana G., Desruelles J., Fayoux P., Ruzza I., Vincent C. (2015) Impact of modulating phase duration on electrically evoked auditory brainstem responses obtained during cochlear implantation. *Cochlear Implants Int*. 16(3):168-74.
- Bonnet RM., Boermans PP., Avenarius OF., Briaire JJ., Frijns JH. (2012) Effects of pulse width, pulse rate and paired electrode stimulation on psychophysical measures of dynamic range and speech recognition in cochlear implants. *Ear Hear*. 33(4):489-96.
- Bordure P., O'Donoghue GM., Mason S. (1996) Electrophysiologic and other objective tests in pediatric cochlear implantation. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 113(3):147-54.
- Bordi F., LeDoux JE. (1994) Response properties of single units in areas of rat auditory thalamus that project to the amygdala. I. Acoustic discharge patterns and frequency receptive fields. *Exp Brain Res*. 98(2):261-74.
- Boudreau JC., Tsuchitani C. (1968) Binaural interaction in the cat superior olive S segment. *J Neurophysiol*. 31(3):442-54.
- Brand A., Behrend O., Marquardt T., McAlpine D., Grothe B. (2002) Precise inhibition is essential for microsecond interaural time difference coding. *Nature*. 417(6888):543-7.
- Brant JA., Ruckenstein MJ. (2016) Electrode selection for hearing preservation in cochlear implantation: A review of the evidence. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 24;2(3):157-160.
- Briaire JJ., Frijns JH. (2005) Unraveling the electrically evoked compound action potential. *Hear Res*. 205(1-2):143-56.
- Brown CJ., Abbas PJ., Gantz B. (1990) Electrically evoked whole-nerve action potentials: data from human cochlear implant users. *J Acoust Soc Am*. 88(3):1385-91.
- Brown CJ., Abbas PJ., Fryauf-Bertschy H., Kelsay D., Gantz BJ. (1994) Intraoperative and postoperative electrically evoked auditory brain stem responses in nucleus cochlear implant users: implications for the fitting process. *Ear Hear*. 15(2):168-76.

- Brugge JF., Reale RA., Hind JE. (1998) Spatial receptive fields of primary auditory cortical neurons in quiet and in the presence of continuous background noise. *J Neurophysiol.* 80(5):2417-32.
- Brughera A., Dunai L., Hartmann WM. (2013) Human interaural time difference thresholds for sine tones: the high-frequency limit. *J Acoust Soc Am.* 133(5):2839-55.
- Bruijnzeel H., Ziylan F., Stegeman I., Topsakal V., Grolman W. (2016) A Systematic Review to Define the Speech and Language Benefit of Early (<12 Months) Pediatric Cochlear Implantation. *Audiol Neurootol.* 21(2):113-26.
- Brummer SB., McHardy J., Turner MJ. (1977) Electrical stimulation with Pt electrodes: Trace analysis for dissolved platinum and other dissolved electrochemical products. *Brain Behav Evol.* 14(1-2):10-22.
- Burghard A., Lenarz T., Kral A., Paasche G. (2014) Insertion site and sealing technique affect residual hearing and tissue formation after cochlear implantation. *Hear Res.* 312:21-7.
- Busby PA., Plant KL., Whitford LA. (2002) Electrode impedance in adults and children using the Nucleus 24 cochlear implant system. *Cochlear Implants Int.* 3(2):87-103.
- Calford MB. (1983) The parcellation of the medial geniculate body of the cat defined by the auditory response properties of single units. *J Neurosci.* 3(11):2350-64.
- Calford MB., Tweedale R.(1988) Immediate and chronic changes in responses of somatosensory cortex in adult flying-fox after digit amputation. *Nature.* 31:332(6163):446-8.
- Calford MB., Tweedale R.(1991) Acute changes in cutaneous receptive fields in primary somatosensory cortex after digit denervation in adult flying fox. *J Neurophysiol.* 65(2):178-87.
- Carlyon RP., van Wieringen A., Deeks JM., Long CJ., Lyzenga J., Wouters J. (2005) Effect of inter-phase gap on the sensitivity of cochlear implant users to electrical stimulation. *Hear Res.* 205(1-2):210-24.
- Carlyon RP., Deeks JM., Macherey O. (2013) Polarity effects on place pitch and loudness for three cochlear-implant designs and at different cochlear sites. *J Acoust Soc Am.* 134(1):503-9
- Carlyon RP., Deeks JM., McKay CM. (2015) Effect of Pulse Rate and Polarity on the Sensitivity of Auditory Brainstem and Cochlear Implant Users to Electrical Stimulation. *J Assoc Res Otolaryngol.* 16(5):653-68.
- Carlyon RP., Deeks JM., Undurraga J., Macherey O., van Wieringen A. (2017) Spatial Selectivity in Cochlear Implants: Effects of Asymmetric Waveforms and Development of a Single-Point Measure. *J Assoc Res Otolaryngol.* 18(5):711-727
- Cavaletti G., Tredici G., Petruccioli MG., Dondè E., Tredici P., Marmiroli P., Minoia C., Ronchi A., Bayssas M., Etienne GG. (2001) Effects of different schedules of oxaliplatin treatment on the peripheral nervous system of the rat. *Eur J Cancer.* 37(18):2457-63.
- Cazals Y., Aran JM., Charlet de Sauvage R. (1983) Artificial activation and degeneration of the cochlear nerve in guinea pigs. *Arch Otorhinolaryngol.* 238(1):1-8.

- Chader GJ., Weiland J., Humayun MS. (2009) Artificial vision: needs, functioning, and testing of a retinal electronic prosthesis. *Prog Brain Res.* 175:317-32
- Charlet de Sauvage R., Aran JM., Erre JP. (1987) Mathematical analysis of VIIIth nerve cap with a linearly-fitted experimental unit response. *Hear Res.* 29(2-3):105-15.
- Charlet de Sauvage R. (1985) Origins of eighth nerve unit response pattern in round window cap recordings. *Hear Res.* 18(2):121-5.
- Chouard CH., Fugain C., Meyer B., Lacombe H. (1983) Treatment of total deafness. Indications for and results of the multi-electrode cochlear implant. *Presse Med.* 17;12(32):1977-80.
- Chouard CH. (2010) Histoire de l'implant cochléaire. *Annales française d'oto-rhino laryngologie et de pathologie cervico-faciale* 127 :288-296.
- Chouard CH. (2015) The early days of the multi-channel cochlear implant: efforts and achievement in France. *Hear Res.* 322:47-51.
- Chua TE., Bachman M., Zeng FG. (2011) Intensity coding in electric hearing: effects of electrode configurations and stimulation waveforms. *Ear Hear.* 32(6):679-89.
- Clark GM., Blamey PJ., Brown AM., Gusby PA., Dowell RC., Franz BK., Pyman BC., Shepherd RK., Tong YC., Webb RL. (1987) The University of Melbourne--nucleus multi-electrode cochlear implant. *Adv Otorhinolaryngol.* 38:V-IX, 1-181.
- Clark GM., Shute SA., Shepherd RK., Carter TD. (1995) Cochlear implantation: osteoneogenesis, electrode-tissue impedance, and residual hearing. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 166:40-2.
- Coco A., Epp SB., Fallon JB., Xu J., Millard RE., Shepherd RK. (2007) Does cochlear implantation and electrical stimulation affect residual hair cells and spiral ganglion neurons? *Hear Res.* 225(1-2):60-70.
- Cody AR., Robertson D. (1983) Variability of noise-induced damage in the guinea pig cochlea: electrophysiological and morphological correlates after strictly controlled exposures. *Hear Res.* 9(1):55-70.
- Colletti V., Carner M., Miorelli V., Guida M., Colletti L., Fiorino F. (2005) Auditory brainstem implant (ABI): new frontiers in adults and children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 133(1):126-38.
- Dagnelie G., Keane P., Narla V., Yang L., Weiland J., Humayun M. (2011) Real and virtual mobility performance in simulated prosthetic vision. *J Neural Eng.* 4(1):S92-101.
- Davis KA. (2005) Contralateral effects and binaural interactions in dorsal cochlear nucleus. *J Assoc Res Otolaryngol.* 6(3):280-96.
- Dettman SJ., Pinder D., Briggs RJ., Dowell RC., Leigh JR. (2007) Communication development in children who receive the cochlear implant younger than 12 months: risks versus benefits. *Ear Hear.* 28(2 Suppl):11S-18S.
- Dillier N., Lai WK., Almqvist B., Frohne C., Müller-Deile J., Stecker M., von Wallenberg E. (2002) Measurement of the electrically evoked compound action potential via a neural response telemetry system. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 111(5 Pt 1):407-14.

- Dincer D'Alessandro H., Ballantyne D., Boyle PJ., De Seta E., DeVincentiis M., Mancini P. (2018) Temporal Fine Structure Processing, Pitch, and Speech Perception in Adult Cochlear Implant Recipients. *Ear Hear.* 39(4):679-686.
- Donaldson GS., Dawson PK., Borden LZ. (2011) Within-subjects comparison of the HiRes and Fidelity120 speech processing strategies: speech perception and its relation to place-pitch sensitivity. *Ear Hear.* 32(2):238-50.
- Dorman MF., Loizou PC., Rainey D. (1997) Speech intelligibility as a function of the number of channels of stimulation for signal processors using sine-wave and noise-band outputs. *J Acoust Soc Am.* 102(4):2403-11.
- Doron NN., Ledoux JE., Semple MN. (2002) Redefining the tonotopic core of rat auditory cortex: physiological evidence for a posterior field. *J Comp Neurol.* 25;453(4):345-60.
- Doucet JR., Lenihan NM., May BJ. (2009) Commissural neurons in the rat ventral cochlear nucleus. *J Assoc Res Otolaryngol.* 10(2):269-80.
- Dreyer A., Delgutte B. (2006) Phase locking of auditory-nerve fibers to the envelopes of high-frequency sounds: implications for sound localization. *J Neurophysiol.* 96(5):2327-41.
- Drouillard M., Torres R., Mamelle E., De Seta D., Sterkers O., Ferrary E., Nguyen Y. (2017) Influence of electrode array stiffness and diameter on hearing in cochlear implanted guinea pig. *PLoS One.* 24;12(8):e0183674.
- Eddington DK., Dobelle WH., Brackmann DE., Mladejovsky MG., Parkin JL. (1978) Auditory prostheses research with multiple channel intracochlear stimulation in man. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 87(6 Pt 2):1-39.
- Eddington DK., Tierney J., Noel V., Hermann B., Whearty M., Finley CC. (2004) Speech Processors for Auditory Prostheses. In: Ninth Quarterly Progress Report.
- Edeline JM., Manunta Y., Nodal FR., Bajo VM. (1999) Do auditory responses recorded from awake animals reflect the anatomical parcellation of the auditory thalamus? *Hear Res.* 131(1-2):135-52.
- Edeline JM., Manunta Y., Hennevin E. (2000) Auditory thalamus neurons during sleep: changes in frequency selectivity, threshold, and receptive field size. *J Neurophysiol.* 84(2):934-52.
- Edeline JM., Dutriex G., Manunta Y., Hennevin E. (2001) Diversity of receptive field changes in auditory cortex during natural sleep. *Eur J Neurosci.* 14(11):1865-80.
- Edgerton BJ., House WF., Hitselberger W. (1982) Hearing by cochlear nucleus stimulation in humans. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 91(2 Pt 3):117-24.
- Ehret G., Merzenich MM. (1988) Neuronal discharge rate is unsuitable for encoding sound intensity at the inferior-colliculus level. *Hear Res.* 35(1):1-7.
- Ehret G., Schreiner CE. (2005) Spectral and Intensity Coding in the Auditory Midbrain. The Inferior Colliculus Chapter 11: Spectral and intensity coding in the auditory midbrain Publication: Springer Editeurs: JA. Winer, CE. Schreiner pp 312-345.

- Evans EF., Whitfield IC. (1964) Classification of unit responses in the auditory cortex of the unanaesthetized and unrestrained cat. *Physiol.* 171:476-93.
- Feldtkeller, R., Zwicker, E. (1956). *Das Ohr als Nachrichtenempfänger*. Stuttgart: Hirzel, 1956.
- Fishman KE., Shannon RV., Slattery WH. (1997) Speech recognition as a function of the number of electrodes used in the SPEAK cochlear implant speech processor. *J Speech Lang Hear Res.* 40(5):1201-15.
- Fletcher H. (1940) Auditory Patterns. Review of modern physics. 12:47-65.
- Fornos AP., Sommerhalder J., Pelizzone M. (2011) Reading with a simulated 60-channel implant. *Front Neurosci.* 2;5:57.
- Friesen LM., Shannon RV., Baskent D., 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(2):1150-63.
- Friesen LM., Shannon RV., Cruz RJ. (2005) Effects of stimulation rate on speech recognition with cochlear implants. *Audiol Neurootol.* 10(3):169-84.
- Frost DO. (1982) Anomalous visual connections to somatosensory and auditory systems following brain lesions in early life. *Brain Res.* 255(4):627-35.
- Furukawa S., Middlebrooks JC. (2002) Cortical representation of auditory space: information-bearing features of spike patterns. *J Neurophysiol.* 87(4):1749-62.
- Gaese BH., Johnen A. (2000) Coding for auditory space in the superior colliculus of the rat. *Eur J Neurosci.* 12(5):1739-52.
- Gallégo S., Frachet B., Micheyl C., Truy E., Collet L. (1998) Cochlear implant performance and electrically-evoked auditory brain-stem response characteristics. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 108(6):521-5.
- Galvin JJ. 3rd., Fu QJ. (2009) Influence of stimulation rate and loudness growth on modulation detection and intensity discrimination in cochlear implant users. *Hear Res.* 250(1-2):46-54.
- Gantz BJ., Turner CW. (2003) Combining acoustic and electrical hearing. *Laryngoscope.* 113(10):1726-30.
- Gantz BJ., Dunn C., Walker E., Van Voorst T., Gogel S., Hansen M. (2016) Outcomes of Adolescents With a Short Electrode Cochlear Implant With Preserved Residual Hearing. *Otol Neurotol.* 37(2):e118-25.
- Gaucher Q., Huetz C., Gourévitch B., Laudanski J., Occelli F., Edeline JM. (2013) How do auditory cortex neurons represent communication sounds? *Hear Res.* 305:102-12.
- Gaucher Q., Huetz C., Gourévitch B., Edeline JM. (2013) Cortical inhibition reduces information redundancy at presentation of communication sounds in the primary auditory cortex. *J Neurosci.* 33(26):10713-28.
- Gaucher Q., Edeline JM. (2015) Stimulus-specific effects of noradrenaline in auditory cortex: implications for the discrimination of communication sounds. *J Physiol.* 593(4):1003-20.

- George SS., Wise AK., Shivdasani MN., Shepherd RK., Fallon JB. (2014) Evaluation of focused multipolar stimulation for cochlear implants in acutely deafened cats. *J Neural Eng.* 11(6):065003.
- George SS., Wise AK., Fallon JB., Shepherd RK. (2015) Evaluation of focused multipolar stimulation for cochlear implants in long-term deafened cats. *J Neural Eng.* 12(3):036003.
- Gill P., Zhang J., Woolley SM., Fremouw T., Theunissen FE. (2006) Sound representation methods for spectro-temporal receptive field estimation. *J Comput Neurosci.* 21(1):5-20.
- Goldwyn JH., Bierer SM., Bierer JA. (2010) Modeling the electrode-neuron interface of cochlear implants: effects of neural survival, electrode placement, and the partial tripolar configuration. *Hear Res.* 268(1-2):93-104.
- Goupell MJ., Stoelb C., Kan A., Litovsky RY. (2013) Effect of mismatched place-of-stimulation on the salience of binaural cues in conditions that simulate bilateral cochlear-implant listening. *J Acoust Soc Am.* 133(4):2272-87.
- Gourévitch B., Doisy T., Avillac M., Edeline JM. (2009) Follow-up of latency and threshold shifts of auditory brainstem responses after single and interrupted acoustic trauma in guinea pig. *Brain Res.* 1304:66-79.
- Groenen PA., Makhdoum M., van den Brink JL., Stollman MH., Snik AF., van den Broek P. (1996) The relation between electric auditory brain stem and cognitive responses and speech perception in cochlear implant users. *Acta Otolaryngol.* 116(6):785-90.
- Grothe . Pecka M., McAlpine D. (2010) Mechanisms of sound localization in mammals. *Physiol Rev.* 90(3):983-1012.
- Guevara N., Hoen M., Truy E., Gallego S. (2016) A Cochlear Implant Performance Prognostic Test Based on Electrical Field Interactions Evaluated by eABR (Electrical Auditory Brainstem Responses). *PLoS One.* 11(5):e0155008.
- Guigou C., Leterme G., Pasquis B., Martin L., Tourrel G., Bretillon L., Bozorg Grayeli A. (2016) Implantation of the Auditory Nerve via the Middle Ear Cavity in Rats with Partial Hearing Preservation. *Audiol Neurootol.* 21(2):98-104.
- Hackett TA., Barkat TR., O'Brien BM., Hensch TK., Polley DB. (2011) Linking topography to tonotopy in the mouse auditory thalamocortical circuit. *J Neurosci.* 31(8):2983-95.
- Hall RD., Massengill JL. (1997) The number of primary auditory afferents in the rat. *Hear Res.* 103(1-2):75-84.
- Harrington IA., Stecker GC., Macpherson EA., Middlebrooks JC. (2008) Spatial sensitivity of neurons in the anterior, posterior, and primary fields of cat auditory cortex. *Hear Res.* 240(1-2):22-41.
- Hartmann R., Topp., Klinke R. (1982) Comparison of auditory single fiber responses during acoustic and electric stimulation of the intact cat cochlea. *Arch Otorhinolaryngol.* 234:187-188.
- Hartmann R., Topp G., Klinke R. (1984) Discharge patterns of cat primary auditory fibers with electrical stimulation of the cochlea. *Hear Res.* 13(1):47-62.

- He., Teagle HFB., Buchman CA. (2017) The Electrically Evoked Compound Action Potential: From Laboratory to Clinic. *Front Neurosci.* 23;11:339.
- Heil P., Neubauer H., Irvine DR. (2011) An improved model for the rate-level functions of auditory-nerve fibers. *J Neurosci.* 26;31(43):15424-37.
- Heil P., Peterson AJ. (2015) Basic response properties of auditory nerve fibers: a review. *Cell Tissue Res.* 361(1):129-58.
- Hellweg FC., Koch R., Vollrath M. (1977) Representation of the cochlea in the neocortex of guinea pigs. *Exp Brain Res.* 29(3-4):467-74.
- Hernandez VH., Gehrt A., Reuter K., Jing Z., Jeschke M., Mendoza Schulz A., Hoch G., Bartels M., Vogt G., Garnham CW., Yawo H., Fukazawa Y., Augustine GJ., Bamberg E., Kügler S., Salditt T., de Hoz L., Strenzke N., Moser T. (2015) Optogenetic stimulation of the auditory pathway. *J Clin Invest.* 124(3):1114-29.
- Hind JE., Goldberg JM., Greenwood DD., Rose JE. (1963b) Some discharge characteristics of single neurons in the inferior colliculus of the cat. II. Timing of the discharges and observations on binaural stimulation. *J Neurophysiol.* 26:321-41.
- Hitselberger WE., House WF., Edgerton BJ., Whitaker S. (1983) Cochlear nucleus implants. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 92(1):52-4.
- Hopkins K., Moore BC. (2010) The importance of temporal fine structure information in speech at different spectral regions for normal-hearing and hearing-impaired subjects. *J Acoust Soc Am.* 127(3):1595-608.
- Horikawa J., Hess A., Nasu M., Hosokawa Y., Scheich H., Taniguchi I. (2001) Optical imaging of neural activity in multiple auditory cortical fields of guinea pigs. *Neuroreport.* 12(15):3335-9.
- Huet A., Batrel C., Tang Y., Desmadryl G., Wang J., Puel JL., Bourien J. (2016) *Hear Res.* 338:32-9.
- Hughes ML., Brown CJ., Abbas PJ., Wolaver AA., Gervais JP. (2000) Comparison of EAP thresholds with MAP levels in the nucleus 24 cochlear implant: data from children. *Ear Hear.* 21(2):164-74.
- Hughes ML., Goehring JL., Baudhuin JL. (2017) Effects of Stimulus Polarity and Artifact Reduction Method on the Electrically Evoked Compound Action Potential. *Ear Hear.* 38(3):332-343.
- Huijzen CV., Voogd J., Nieuwenhuys R. (2008) *The Human Central Nervous System.* Springer
- Imig TJ., Morel A. (1985) Tonotopic organization in ventral nucleus of medial geniculate body in the cat. *J Neurophysiol.* 53(3):836-51.
- Irvine (1992) *Physiology of the auditory brainstem.* Dans : *The mammalian auditory pathway: Neurophysiology,* Springer
- Javel E., Tong BE., Shepherd RK., Clark GM. (1987) Response of cat auditory nerve fibers to biphasic electrical current pulses. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 96 (Suppl. 128), 26-30.
- Javel E., Shepherd RK. (2000) Electrical stimulation of the auditory nerve. III. Response initiation sites and temporal fine structure. *Hear Res.* 140(1-2):45-76.

- Jeffress LA. (1948) A place theory of sound localization. *J Comp Physiol Psychol.* 41(1):35-9.
- Jeschke M., Moser T. (2015) Considering optogenetic stimulation for cochlear implants. *Hear Res.* 322:224-34.
- Johnson DH. (1980) The relationship between spike rate and synchrony in responses of auditory-nerve fibers to single tones. *J Acoust Soc Am.* 68(4):1115-22.
- Jolly CN., Spelman FA., Clopton BM. (1996) Quadrupolar stimulation for Cochlear prostheses: modeling and experimental data. *IEEE Trans Biomed Eng.* 43(8):857-65.
- Joris PX., Smith PH., Yin TC. (1998) Coincidence detection in the auditory system: 50 years after Jeffress. *Neuron.* 21(6):1235-8.
- Joris P., Yin TC. (2007) A matter of time: internal delays in binaural processing. *Trends Neurosci.* 30(2):70-8.
- Jung NY., Kim M., Chang WS., Jung HH., Choi JY., Chang JW. (2017) Favorable Long-Term Functional Outcomes and Safety of Auditory Brainstem Implants in Nontumor Patients. *Oper Neurosurg (Hagerstown).* 13(6):653-660.
- Kaas JH., Hackett TA. (1998) Subdivisions of auditory cortex and levels of processing in primates. *Audiol Neurootol.* 3(2-3):73-85.
- Kaas JH., Hackett TA. (2000) Subdivisions of auditory cortex and processing streams in primates. *Proc Natl Acad Sci USA.* 97(22):11793-9.
- Kalkman RK., Briaire JJ., Frijns JH. (2015) Current focussing in cochlear implants: an analysis of neural recruitment in a computational model. *Hear Res.* 322:89-98.
- Kan A., Litovsky RY. (2015) Binaural hearing with electrical stimulation. *Hear Res.* 322:127-37.
- Kang SY., Colesa DJ., Swiderski DL., Su GL., Raphael Y., Pfingst BE. (2010) Effects of hearing preservation on psychophysical responses to cochlear implant stimulation. *J Assoc Res Otolaryngol.* 11(2):245-65.
- Kasper A., Pelizzone M., Montandon P. (1992) Electrically evoked auditory brainstem responses in cochlear implant patients. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 54(6):285-94.
- Kayser D., Legoux JP. (1963) Tonotopic projections on the guinea pig auditory cortex. *C R Seances Soc Biol Fil.* 157:2161-4.
- Kaur S., Lazar R., Metherate R. (2004) Intracortical pathways determine breadth of subthreshold frequency receptive fields in primary auditory cortex. *J Neurophysiol.* 91(6):2551-67.
- Kerr A., Schuknecht HF. (1968) The spiral ganglion in profound deafness. *Acta Otolaryngol.* 65(6):586-98.
- Kiang NY., Rho JM., Northrop CC., Liberman MC., Ryugo DK. (1982) Hair-cell innervation by spiral ganglion cells in adult cats. *Science.* 217(4555):175-7.
- Kiang NY., Moxon EC. (1972) Physiological considerations in artificial stimulation of the inner ear. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 81(5):714-30.

- Kileny PR. (1991) Use of electrophysiologic measures in the management of children with cochlear implants: brainstem, middle latency, and cognitive (P300) responses. *Am J Otol.* 12 Suppl:37-42; discussion 43-7.
- Kileny PR., Zwolan TA., Zimmerman-Phillips S., Telian SA. (1994) Electrically evoked auditory brain-stem response in pediatric patients with cochlear implants. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 120(10):1083-90.
- Kileny PR., Zwolan TA., Boerst A., Telian SA. (1997) Electrically evoked auditory potentials: current clinical applications in children with cochlear implants. *Am J Otol.* 18(6 Suppl):S90-2.
- Kilgard MP., Merzenich MM. (1999) Distributed representation of spectral and temporal information in rat primary auditory cortex. *Hear Res.* 134(1-2):16-28.
- Kimura RS., Ota CY ., Takahashi T. (1979) Nerve fiber synapses on spiral ganglion cells in the human cochlea. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 88(6 Pt 3 Suppl 62):1-17.
- Kirby B., Brown C., Abbas P., Etlar C., O'Brien S. (2012) Relationships between electrically evoked potentials and loudness growth in bilateral cochlear implant users. *Ear Hear.* 33(3):389-98.
- Klauke S., Goertz M., Rein S., Hoehl D., Thomas U., Eckhorn R., Bremmer F., Wachtler T. (2011) Stimulation with a wireless intraocular epiretinal implant elicits visual percepts in blind humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 52(1):449-55.
- Klinke R., Kral A., Heid S., Tillein J., Hartmann R. (1999) Recruitment of the auditory cortex in congenitally deaf cats by long-term cochlear electrostimulation. *Science.* 285(5434):1729-33.
- Kopelovich JC., Cagaanan AP., Miller CA., Abbas PJ., Green SH. (2013) Intracochlear electrical stimulation suppresses apoptotic signaling in rat spiral ganglion neurons after deafening in vivo. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 149(5):745-52.
- Kral A., Hartmann R., Mortazavi D., Klinke R. (1998) Spatial resolution of cochlear implants: the electrical field and excitation of auditory afferents. *Hear Res.* 121(1-2):11-28.
- Kral A., Hartmann R., Tillein J., Heid S., Klinke R. (2000) Congenital auditory deprivation reduces synaptic activity within the auditory cortex in a layer-specific manner. *Cereb Cortex.* 10(7):714-26.
- Kral A., Hartmann R., Tillein J., Heid S., Klinke R. (2001) Delayed maturation and sensitive periods in the auditory cortex. *Audiol Neurootol.* 6(6):346-62.
- Kral A., Hartmann R., Tillein J., Heid S., Klinke R. (2002) Hearing after congenital deafness: central auditory plasticity and sensory deprivation. *Cereb Cortex.* 12(8):797-807.
- Kral A., Yusuf PA., Land R. (2017) Higher-order auditory areas in congenital deafness: Top-down interactions and corticocortical decoupling. *Hear Res* 343:50-63.
- Kreft HA., Donaldson GS., Nelson DA. (2004a) Effects of pulse rate on threshold and dynamic range in Clarion cochlear-implant users. *J Acoust Soc Am.* 115(5 Pt 1):1885-8.

- Kreft HA., Donaldson GS., Nelson DA. (2004b) Effects of pulse rate and electrode array design on intensity discrimination in cochlear implant users. *J Acoust Soc Am.* 116(4 Pt 1):2258-68.
- Kwon BJ., van den Honert C. (2006) Effect of electrode configuration on psychophysical forward masking in cochlear implant listeners. *J Acoust Soc Am.* 119(5 Pt 1):2994-3002.
- Lammers MJ., van Eijl RH., van Zanten GA., Versnel H., Grolman W. (2015) Delayed Auditory Brainstem Responses in Prelingually Deaf and Late-Implanted Cochlear Implant Users. *J Assoc Res Otolaryngol.* 16(5):669-78.
- Laudanski J., Edeline JM., Huetz C. (2012) Differences between spectro-temporal receptive fields derived from artificial and natural stimuli in the auditory cortex. *PLoS One.* 7(11):e50539.
- Leake-Jones PA., Walsh SM., Merzenich MM. (1981) Cochlear pathology following chronic intracochlear electrical stimulation. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 90(2 Pt 3):6-8.
- Lee CC., Sherman SM. (2008) Synaptic properties of thalamic and intracortical inputs to layer 4 of the first- and higher-order cortical areas in the auditory and somatosensory systems. *J Neurophysiol.* 100(1):317-26.
- Lee CC., Sherman SM. (2011) On the classification of pathways in the auditory midbrain, thalamus, and cortex. *Hear Res.* 276(1-2):79-87.
- Lee CC., Middlebrooks JC. (2013) Specialization for sound localization in fields A1, DZ, and PAF of cat auditory cortex. *J Assoc Res Otolaryngol.* 14(1):61-82.
- Lee CC., Winer JA. (2005) Principles governing auditory cortex connections. *Cereb Cortex.* 15(11):1804-14.
- Lehnhardt E., Gnadeberg D., Battmer RD., von Wallenberg E. (1992) Experience with the cochlear miniature speech processor in adults and children together with a comparison of unipolar and bipolar modes. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 54(6):308-13.
- Li PM., Somdas MA., Eddington DK., Nadol JB Jr. (2007) Analysis of intracochlear new bone and fibrous tissue formation in human subjects with cochlear implants. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 116(10):731-8.
- Lieberman MC. (1978) Auditory-nerve response from cats raised in a low-noise chamber. *J Acoust Soc Am.* 63(2):442-55.
- Lieberman MC. (1980) Morphological differences among radial afferent fibers in the cat cochlea: an electron-microscopic study of serial sections. *Hear Res.* 3(1):45-63.
- Lieberman MC. (1982) Single-neuron labeling in the cat auditory nerve. *Science.* 216(4551):1239-41.
- Lieberman MC., Kiang NY. (1978) Acoustic trauma in cats. Cochlear pathology and auditory-nerve activity. *Acta Otolaryngol Suppl.* 358:1-63.
- Lieberman MC., Oliver ME. (1984) Morphometry of intracellularly labeled neurons of the auditory nerve: correlations with functional properties. *J Comp Neurol.* 223(2):163-76.
- Loeb GE., White MW., Jenkins WM. (1983) Biophysical considerations in electrical stimulation of the auditory nervous system. *Ann N Y Acad Sci.* 405:123-36.

- Loizou PC., Dorman M., Tu Z. (1999) On the number of channels needed to understand speech. *J Acoust Soc Am.* 106(4 Pt 1):2097-103.
- Long CJ., Eddington DK., Colburn HS., Rabinowitz WM. (2000) Binaural sensitivity as a function of interaural electrode position with a bilateral cochlear implant user. *J Acoust Soc Am.* 114(3):1565-74.
- Lorenzi C., Gilbert G., Carn H., Garnier S., Moore BC. (2006) Speech perception problems of the hearing impaired reflect inability to use temporal fine structure. *Proc Natl Acad Sci USA.* 103(49):18866-9.
- Lundin K., Stillesjö F., Rask-Andersen H. (2015) Prognostic value of electrically evoked auditory brainstem responses in cochlear implantation. *Cochlear Implants Int.* 16(5):254-61.
- Machens CK., Wehr MS., Zador AM. (2004) Linearity of cortical receptive fields measured with natural sounds. *J Neurosci.* 24(5):1089-100.
- Macherey O., Carlyon RP. (2014) Cochlear implants. *Curr Biol.* 24(18):R878-R884.
- Macherey O., van Wieringen A., Carlyon RP., Deeks JM., Wouters J. (2006) Asymmetric pulses in cochlear implants: effects of pulse shape, polarity, and rate. *J Assoc Res Otolaryngol.* 7(3):253-66.
- Macherey O., Carlyon RP., van Wieringen A., Deeks JM., Wouters J. (2008) Higher sensitivity of human auditory nerve fibers to positive electrical currents. *J Assoc Res Otolaryngol.* 9(2):241-51.
- Macherey O., Carlyon RP., Chatron J., Roman S. (2017) Effect of Pulse Polarity on Thresholds and on Non-monotonic Loudness Growth in Cochlear Implant Users. *J Assoc Res Otolaryngol.* 18(3):513-527.
- Mackay DM. (1963). Psychophysics of perceived intensity: A theoretical basis for Fechner's and Stevens' laws. *Science.* 139 : 1213-1216.
- Magnusson L. (2011) Comparison of the fine structure processing (FSP) strategy and the CIS strategy used in the MED-EL cochlear implant system: speech intelligibility and music sound quality. *Int J Audiol.* 50(4):279-87.
- Makhdoum MJ., Snik AF., van den Broek P. (1997) Cochlear implantation: a review of the literature and the Nijmegen results. *J Laryngol Otol.* 111(11):1008-17.
- Malmierca MS., Leergaard TB., Bajo VM., Bjaalie JG., Merchán MA.(1998) Anatomic evidence of a three-dimensional mosaic pattern of tonotopic organization in the ventral complex of the lateral lemniscus in cat. *J Neurosci.* 18(24):10603-18.
- Mamelle E., Kechai NE., Granger B., Sterkers O., Bochot A., Agnely F., Ferrary E., Nguyen Y. (2017) Effect of a liposomal hyaluronic acid gel loaded with dexamethasone in a guinea pig model after manual or motorized cochlear implantation. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 274(2):729-736.
- Marozeau J., McDermott HJ., Swanson BA., McKay CM. (2015) Perceptual interactions between electrodes using focused and monopolar cochlear stimulation. *J Assoc Res Otolaryngol.* 16(3):401-12.
- Marozeau J., McKay CM. (2016) Perceptual Spaces Induced by Cochlear Implant All-Polar Stimulation Mode. *Trends Hear.* 7;20.

- Maslan MJ., Miller JM. (1987) Electrical stimulation of the guinea pig cochlea. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 96(4):349-61.
- Mason SM., O'Donoghue GM., Gibbin KP., Garnham CW., Jowett CA. (1997) Perioperative electrical auditory brain stem response in candidates for pediatric cochlear implantation. *Am J Otol.* 18(4):466-71.
- McAlpine D., Jiang D., Palmer AR. (2001) A neural code for low-frequency sound localization in mammals. *Nat Neurosci.* 4(4):396-401.
- McHardy J., Robblee LS., Marston JM., Brummer SB. (1980) Electrical stimulation with Pt electrodes. IV. Factors influencing Pt dissolution in inorganic saline. *Biomaterials.* 1(3):129-34.
- McIntyre CC., Grill WM. (1999) Excitation of central nervous system neurons by nonuniform electric fields. *Biophys J.* 76(2):878-88.
- McKay CM., McDermott HJ. (1999) The perceptual effects of current pulse duration in electrical stimulation of the auditory nerve. *J Acoust Soc Am.* 106(2):998-1009.
- McKay CM., Remine MD., McDermott HJ. (2001) Loudness summation for pulsatile electrical stimulation of the cochlea: effects of rate, electrode separation, level, and mode of stimulation. *J Acoust Soc Am.* 110(3 Pt 1):1514-24.
- McKay CM., Henshall KR., Farrell RJ., McDermott HJ. (2003) A practical method of predicting the loudness of complex electrical stimuli. *J Acoust Soc Am.* 113(4 Pt 1):2054-63.
- McKay CM., Fewster L., Dawson P. (2005) A different approach to using neural response telemetry for automated cochlear implant processor programming. *Ear Hear.* 26(4 Suppl):38S-44S.
- McKay CM., Chandan K., Akhoun I., Siciliano C., Kluk K. (2013) Can ECAP measures be used for totally objective programming of cochlear implants? *J Assoc Res Otolaryngol.* 14(6):879-90.
- McKay CM., Henshall KR. (2003) The perceptual effects of interphase gap duration in cochlear implant stimulation. *Hear Res.* 181(1-2):94-9.
- McKay CM., Henshall KR. (2010) Amplitude modulation and loudness in cochlear implantees. *J Assoc Res Otolaryngol.* 11(1):101-11.
- Merchan-Perez A., Liberman MC. (1996) Ultrastructural differences among afferent synapses on cochlear hair cells: correlations with spontaneous discharge rate. *J Comp Neurol.* 371(2):208-21.
- Merzenich MM., Michelson RP., Pettit CR., Schindler RA., Reid M. (1973) Neural encoding of sound sensation evoked by electrical stimulation of the acoustic nerve. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 82(4):486-503.
- Merzenich MM., Knight PL., Roth GL. (1975) Representation of cochlea within primary auditory cortex in the cat. *J Neurophysiol.* 38(2):231-49.
- Micco AG., Richter CP. (2006) Tissue resistivities determine the current flow in the cochlea. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 14(5):352-5.
- Michel F. (2016) Progressively Recovering Auditory Brainstem Response in a Cochlear-implanted Child After Meningitis: A Case Report. *Otol Neurotol.* 37(1):16-8.

- Michelson RP., Merzenich MM., Pettit CR., Schindler RA. (1973) A cochlear prosthesis: further clinical observations; preliminary results of physiological studies. *Laryngoscope*. 83(7):1116-22.
- Middlebrooks JC., Knudsen EI.(1984) A neural code for auditory space in the cat's superior colliculus. *J Neurosci*. 4(10):2621-34.
- Middlebrooks JC., Bierer JA. (2002) Auditory cortical images of cochlear-implant stimuli: coding of stimulus channel and current level. *J Neurophysiol*. 2002 Jan;87(1):493-507.
- Middlebrooks JC. (2008) Cochlear-implant high pulse rate and narrow electrode configuration impair transmission of temporal information to the auditory cortex. *J Neurophysiol*. 100(1):92-107.
- Middlebrooks JC. (2015) Sound localization. *Handb Clin Neurol*. 129:99-116.
- Middlebrooks JC., Snyder RL. (2007) Auditory prosthesis with a penetrating nerve array. *J Assoc Res Otolaryngol*. 8(2):258-79.
- Middlebrooks JC., Snyder RL. (2008) Intraneural stimulation for auditory prosthesis: modiolar trunk and intracranial stimulation sites. *Hear Res*. 242(1-2):52-63.
- Miller AL. (2000) Effects of chronic stimulation on auditory nerve survival in ototoxically deafened animals. *Hear Res*. 151(1-2):1-14.
- Miller JM., Duckert LG., Malone MA., Pfungst BE. (1983) Cochlear prostheses: stimulation-induced damage. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 92(6 Pt 1):599-609.
- Miller CA., Woodruff KE., Pfungst BE. (1995a) Functional responses from guinea pigs with cochlear implants. I. Electrophysiological and psychophysical measures. *Hear Res*. 92(1-2):85-99.
- Miller CA., Faulkner MJ., Pfungst BE. (1995b) Functional responses from guinea pigs with cochlear implants. II. Changes in electrophysiological and psychophysical measures over time. *Hear Res*. 92(1-2):100-11.
- Miller CA., Abbas PJ., Rubinstein JT., Robinson BK., Matsuoka AJ., Woodworth G. (1998) Electrically evoked compound action potentials of guinea pig and cat: responses to monopolar, monophasic stimulation. *Hear Res*. 119(1-2):142-54.
- Miller CA., Abbas PJ., Robinson BK., Rubinstein JT., Matsuoka AJ. (1999) Electrically evoked single-fiber action potentials from cat: responses to monopolar, monophasic stimulation. *Hear Res*. 130(1-2):197-218.
- Miller CA., Robinson BK., Rubinstein JT., Abbas PJ., Runge-Samuelson CL. (2001) Auditory nerve responses to monophasic and biphasic electric stimuli. *Hear Res*. 151(1-2):79-94.
- Miller CA., Abbas PJ., Nourski KV., Hu N., Robinson BK. (2003) Electrode configuration influences action potential initiation site and ensemble stochastic response properties. *Hear Res*. 175(1-2):200-14.
- Miller CA., Abbas PJ., Hay-McCutcheon MJ., Robinson BK., Nourski KV., Jeng FC. (2004) Intracochlear and extracochlear ECAPs suggest antidromic action potentials. *Hear Res*. 198(1-2):75-86.

- Mitchell A., Miller JM., Finger PA., Heller JW., Raphael Y., Altschuler RA. (1997) Effects of chronic high-rate electrical stimulation on the cochlea and eighth nerve in the deafened guinea pig. *Hear Res.* 105(1-2):30-43.
- Mudry A., Mills M. (2013) The early history of the cochlear implant: a retrospective. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 139(5):446-53.
- Müller J., Brill S., Hagen R., Moeltner A., Brockmeier SJ., Stark T., Helbig S., Maurer J., Zahnert T., Zierhofer C., Nopp P., Anderson I. (2012) Clinical trial results with the MED-EL fine structure processing coding strategy in experienced cochlear implant users. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 74(4):185-98.
- Nadol JB. Jr. (1997) Patterns of neural degeneration in the human cochlea and auditory nerve: implications for cochlear implantation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 117(3 Pt 1):220-8.
- Nadol JB. Jr., Young YS., Glynn RJ. (1989) Survival of spiral ganglion cells in profound sensorineural hearing loss: implications for cochlear implantation. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 98(6):411-6.
- Nelken I., Bizley JK., Nodal FR., Ahmed B., Schnupp JW., King AJ. (2004) Large-scale organization of ferret auditory cortex revealed using continuous acquisition of intrinsic optical signals. *J Neurophysiol.* 92(4):2574-88.
- Nelken I., Bizley JK., Nodal FR., Ahmed B., King AJ., Schnupp JW. (2008) Responses of auditory cortex to complex stimuli: functional organization revealed using intrinsic optical signals. *J Neurophysiol.* 99(4):1928-41.
- Nguyen Y., Miroir M., Vellin JF., Mazalaigue S., Bensimon JL., Bernardeschi D., Ferrary E., Sterkers O., Grayeli AB. (2011) Minimally invasive computer-assisted approach for cochlear implantation: a human temporal bone study. *Surg Innov.* 18(3):259-67.
- Nguyen Y., Mosnier I., Borel S., Ambert-Dahan E., Bouccara D., Bozorg-Grayeli A., Ferrary E., Sterkers O. (2013) Evolution of electrode array diameter for hearing preservation in cochlear implantation. *Acta Otolaryngol.* 133(2):116-22.
- Nishimura M., Shirasawa H., Kaizo H., Song WJ. (2007) New field with tonotopic organization in guinea pig auditory cortex. *J Neurophysiol.* 97(1):927-32.
- Nobili R., Mammano F., Ashmore J. (1998). How well do we understand the cochlea? *Trends Neurosci.* 21, 159–167
- Nogueira W., Litvak LM., Saoji AA., Büchner A. (2015) Design and evaluation of a cochlear implant strategy based on a "Phantom" channel. *PLoS One.* 10(3):e0120148.
- Noij KS., Kozin ED., Sethi R., Shah PV., Kaplan AB., Herrmann B., Remenschneider A., Lee DJ. (2015) Systematic Review of Nontumor Pediatric Auditory Brainstem Implant Outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 153(5):739-50.
- Otte J., Schunknecht HF., Kerr AG. (1978) Ganglion cell populations in normal and pathological human cochleae. Implications for cochlear implantation. *Laryngoscope.* 88(8 Pt 1):1231-46.

- Palmer AR., King AJ. (1982) The representation of auditory space in the mammalian superior colliculus. *Nature*. 299(5880):248-9.
- Patrick JF., Clark GM. (1991) The Nucleus 22-channel cochlear implant system. *Ear Hear*. 12(4 Suppl):3S-9S.
- Parkins CW., Colombo J. (1987) Auditory-nerve single-neuron thresholds to electrical stimulation from scala tympani electrodes. *Hear Res*. 31(3):267-85.
- Pfingst BE., Glass I., Spelman FA., Sutton D. (1985) Psychophysical studies of cochlear implants in monkeys: Clinical implications. Dans: *Cochlear Implants*. Raven Press
- Pfingst BE. (1990) Changes over time in thresholds for electrical stimulation of the cochlea. *Hear Res*. 50(1-2):225-36.
- Pfingst BE., DeHaan DR., Holloway LA. (1991) Stimulus features affecting psychophysical detection thresholds for electrical stimulation of the cochlea. I: Phase duration and stimulus duration. *J Acoust Soc Am*. 90(4 Pt 1):1857-66.
- Pfingst BE., Miller AL., Morris DJ., Zwolan TA., Spelman FA., Clopton BM. (1995) Effects of electrical current configuration on stimulus detection. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 166:127-31.
- Pfingst BE., Zwolan TA., Holloway LA. (1997) Effects of stimulus configuration on psychophysical operating levels and on speech recognition with cochlear implants. *Hear Res*. 112(1-2):247-60.
- Pfingst BE., Franck KH., Xu L., Bauer EM., Zwolan TA. (2001) Effects of electrode configuration and place of stimulation on speech perception with cochlear prostheses. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2(2):87-103.
- Pfingst BE., Colesa DJ., Swiderski DL., Hughes AP., Strahl SB., Sinan M., Raphael Y. (2017) Neurotrophin Gene Therapy in Deafened Ears with Cochlear Implants: Long-term Effects on Nerve Survival and Functional Measures. *J Assoc Res Otolaryngol*. 18(6):731-750.
- Pfingst BE., Xu L. (2005) Psychophysical metrics and speech recognition in cochlear implant users. *Audiol Neurootol*. 10(6):331-41.
- Phillips DP., Semple MN., Calford MB., Kitzes LM. (1994) Level-dependent representation of stimulus frequency in cat primary auditory cortex. *Exp Brain Res*. 102(2):210-26.
- Polley DB., Read HL., Storace DA., Merzenich MM. (2007) Multiparametric auditory receptive field organization across five cortical fields in the albino rat. *J Neurophysiol*. 97(5):3621-38.
- Prado-Guitierrez P., Fewster LM., Heasman JM., McKay CM., Shepherd RK. (2006) Effect of interphase gap and pulse duration on electrically evoked potentials is correlated with auditory nerve survival. *Hear Res*. 215(1-2):47-55.
- Prentiss SM., Friedland DR., Fullmer T., Crane A., Stoddard T., Runge CL. (2016) Temporal and spectral contributions to musical instrument identification and discrimination among cochlear implant users. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2(3):148-156.
- Pudenz RH., Agnew WF., Yuen TG., Bullara LA., Jacques S., Sheldon CH. (1977) Adverse effects of electrical energy applied to the nervous system. *Appl Neurophysiol*. 40(2-4):72-87.

- Qin MK., Oxenham AJ. (2003) Effects of simulated cochlear-implant processing on speech reception in fluctuating maskers. *J Acoust Soc Am.* 114(1):446-54.
- Rajan R., Irvine DR. (1998) Neuronal responses across cortical field A1 in plasticity induced by peripheral auditory organ damage. *Audiol Neurootol.* 3(2-3):123-44.
- Ramekers D., Versnel H., Strahl SB., Smeets EM., Klis SF., Grolman W. (2014) Auditory-nerve responses to varied inter-phase gap and phase duration of the electric pulse stimulus as predictors for neuronal degeneration. *J Assoc Res Otolaryngol.* 15(2):187-202.
- Ranck JB. Jr. (1975) Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Res.* 98(3):417-40.
- Rattay F. (1999) The basic mechanism for the electrical stimulation of the nervous system. *Neuroscience.* 89(2):335-46.
- Rattay F., Lutter P., Felix H. (2001a) A model of the electrically excited human cochlear neuron. I. Contribution of neural substructures to the generation and propagation of spikes. *Hear Res.* 153(1-2):43-63.
- Rebscher SJ., Hetherington A., Bonham B., Wardrop P., Whinney D., Leake PA. (2008) Considerations for design of future cochlear implant electrode arrays: electrode array stiffness, size, and depth of insertion. *J Rehabil Res Dev.* 45(5):731-47.
- Redies H., Sieben U., Creutzfeldt OD. (1989a) Functional subdivisions in the auditory cortex of the guinea pig. *J Comp Neurol.* 282(4):473-88.
- Redies H., Brandner S., Creutzfeldt OD. (1989b) Anatomy of the auditory thalamocortical system of the guinea pig. *J Comp Neurol.* 282(4):489-511.
- Reiss LA., Turner CW., Karsten SA., Gantz BJ. (2014) Plasticity in human pitch perception induced by tonotopically mismatched electro-acoustic stimulation. *Neuroscience.* 256:43-52.
- Riss D., Hamzavi JS., Selberherr A., Kaider A., Blineder M., Starlinger V., Gstöttner W., Arnoldner C. (2011) Envelope versus fine structure speech coding strategy: a crossover study. *Otol Neurotol.* 32(7):1094-101.
- Rizer FM., Burkey JM. (1999) Cochlear implantation in the very young child. *Otolaryngol Clin North Am.* 32(6):1117-25.
- Robertson D., Irvine DR. (1989) Plasticity of frequency organization in auditory cortex of guinea pigs with partial unilateral deafness. *J Comp Neurol.* 282(3):456-71.
- Rose JE., Woolsey CN. (1949) The relations of thalamic connections, cellular structure and evocable electrical activity in the auditory region of the cat. *J Comp Neurol.* 91(3):441-66.
- Rose JE, Goldberg JM, Greenwood DD, Hind JE. (1963a) Some discharge characteristics of single neurons in the inferior colliculus of the cat. I. Tonotopic organization, relation of spike-counts to tone intensity and firing patterns of single elements. *J Neurophysiol.* 26:294-320.
- Rouiller EM., Rodrigues-Dagaëff C., Simm G., De Ribaupierre Y., Villa A., De Ribaupierre F. (1989) Functional organization of the medial division of the medial geniculate body of the cat: tonotopic

organization, spatial distribution of response properties and cortical connections. *Hear Res.* 39(1-2):127-42.

Rubinstein JT. (1993) Axon termination conditions for electrical stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng.* 40(7):654-63.

Rubinstein JT., Miller CA., Mino H., Abbas PJ. (2001) Analysis of monophasic and biphasic electrical stimulation of nerve. *IEEE Trans Biomed Eng.* 48(10):1065-70.

Rutkowski RG., Miasnikov AA., Weinberger NM. (2003) Characterisation of multiple physiological fields within the anatomical core of rat auditory cortex. *Hear Res.* 181(1-2):116-30.

Saba R., Elliott SJ., Wang S. (2014) Modelling the effects of cochlear implant current focusing. *Cochlear Implants Int.* 15(6):318-26.

Saenz M., Langers DR. (2014) Tonotopic mapping of human auditory cortex. *Hear Res.* 307:42-52.

Saoji AA., Litvak LM. (2010) Use of "phantom electrode" technique to extend the range of pitches available through a cochlear implant. *Ear Hear.* 31(5):693-701.

Sato M., Baumhoff P., Kral A. (2016) Cochlear Implant Stimulation of a Hearing Ear Generates Separate Electrophonic and Electroneural Responses. *J Neurosci.* 36(1):54-64.

Scheper V., Hessler R., Hütten M., Wilk M., Jolly C., Lenarz T., Paasche G. (2017) Local inner ear application of dexamethasone in cochlear implant models is safe for auditory neurons and increases the neuroprotective effect of chronic electrical stimulation. *PLoS One.* 12(8):e0183820.

Schindler RA., Merzenich MM., White MW., Bjorkroth B. (1977) Multielectrode intracochlear implants. Nerve survival and stimulation patterns. *Arch Otolaryngol.* 103(12):691-9.

Schindler RA., Kessler DK., Rebscher SJ., Yanda JL., Jackler RK. (1986) The UCSF/Storz multichannel cochlear implant: patient results. *Laryngoscope.* 96(6):597-603.

Schindler RA., Kessler DK., Rebscher SJ., Jackler RK., Merzenich MM. (1987) Surgical considerations and hearing results with the UCSF/Storz cochlear implant. *Laryngoscope.* 97(1):50-6.

Scuteri A., Galimberti A., Maggioni D., Ravasi M., Pasini S., Nicolini G., Bossi M., Miloso M., Cavaletti G., Tredici G. (2009) Role of MAPKs in platinum-induced neuronal apoptosis. *Neurotoxicology.* 30(2):312-9.

Semple MN., Kitzes LM. (1993a) Binaural processing of sound pressure level in cat primary auditory cortex: evidence for a representation based on absolute levels rather than interaural level differences. *J Neurophysiol.* 69(2):449-61.

Semple MN., Kitzes LM. (1993b) Focal selectivity for binaural sound pressure level in cat primary auditory cortex: two-way intensity network tuning. *J Neurophysiol.* 69(2):462-73.

Semple MN., Kitzes LM. (1987) Binaural processing of sound pressure level in the inferior colliculus. *J Neurophysiol.* 57(4):1130-47.

Shallop JK., Beiter AL., Goin DW., Mischke RE. (1990) Electrically evoked auditory brain stem responses (EABR) and middle latency responses (EMLR) obtained from patients with the nucleus multichannel cochlear implant. *Ear Hear.* 11(1):5-15.

- Shallop JK., VanDyke L., Goin DW., Mischke RE. (1991) Prediction of behavioral threshold and comfort values for Nucleus 22-channel implant patients from electrical auditory brain stem response test results. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 100(11):896-8.
- Shannon RV. (1983) Multichannel electrical stimulation of the auditory nerve in man. II. Channel interaction. *Hear Res.* 12(1):1-16.
- Shannon RV. (1985) Threshold and loudness functions for pulsatile stimulation of cochlear implants. *Hear Res.* 18(2):135-43.
- Shannon RV. (1989) Detection of gaps in sinusoids and pulse trains by patients with cochlear implants. *J Acoust Soc Am.* 85(6):2587-92.
- Shannon RV., Fu QJ., Galvin J. 3rd. (2004) The number of spectral channels required for speech recognition depends on the difficulty of the listening situation. *Acta Otolaryngol Suppl.* (552):50-4.
- Shepherd RK., Javel E. (1999) Electrical stimulation of the auditory nerve: II. Effect of stimulus waveshape on single fibre response properties. *Hear Res.* 130(1-2):171-88.
- Shepherd RK., Coco A., Epp SB., Crook JM. (2005) Chronic depolarization enhances the trophic effects of brain-derived neurotrophic factor in rescuing auditory neurons following a sensorineural hearing loss. *J Comp Neurol.* 486(2):145-58.
- Sherman SM., Guillery RW. (1996) Functional organization of thalamocortical relays. *J Neurophysiol.* 76(3):1367-95.
- Sherman SM., Guillery RW. (2002) The role of the thalamus in the flow of information to the cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 357(1428):1695-708.
- Shi CJ., Cassell MD. (1997) Cortical, thalamic, and amygdaloid projections of rat temporal cortex. *J Comp Neurol.* 382(2):153-75.
- Simmons FB., Mongeon CJ., Lewis WR., Huntington DA. (1964) Electrical stimulation of acoustical nerve and inferior colliculus. *Arch Otolaryngol.* 79:559-68.
- Skinner MW., Holden LK., Holden TA., Demorest ME. (2000) Effect of stimulation rate on cochlear implant recipients' thresholds and maximum acceptable loudness levels. *J Am Acad Audiol.* 11(4):203-13.
- Skinner MW., Holden LK., Whitford LA., Plant KL., Psarros C., Holden TA. (2002) Speech recognition with the nucleus 24 SPEAK, ACE, and CIS speech coding strategies in newly implanted adults. *Ear Hear.* 23(3):207-23.
- Smith DW., Finley CC. (1997) Effects of electrode configuration on psychophysical strength-duration functions for single biphasic electrical stimuli in cats. *J Acoust Soc Am.* 102(4):2228-37.
- Smith ZM., Delgutte B., Oxenham AJ. (2002) Chimaeric sounds reveal dichotomies in auditory perception. *Nature.* 416(6876):87-90.
- Snyder RL., Middlebrooks JC., Bonham BH. (2008) Cochlear implant electrode configuration effects on activation threshold and tonotopic selectivity. *Hear Res.* 235(1-2):23-38.

- Sobhy Afifi WF., Guigou C., Mazalaigue S., Camuset JP., Ricolfi F., Bozorg Grayeli A. (2015) Navigation-guided transmodiolar approach for auditory nerve implantation via the middle ear in humans. *Audiol Neurootol.* 20(2):128-35.
- Spoendlin H. (1972) Inversion densities of the cochlea. (1972) *Acta Otolaryngol.* 73(2):235-48.
- Spoendlin H. (1984) Factors inducing retrograde degeneration of the cochlear nerve. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 112:76-82.
- Spoendlin H., Schrott A. (1989) Analysis of the human auditory nerve. *Hear Res.* 43:25-38.
- Spitzer MW., Semple MN. (1991) Interaural phase coding in auditory midbrain: influence of dynamic stimulus features. *Science.* 254(5032):721-4.
- Spitzer MW., Semple MN. (1998) Transformation of binaural response properties in the ascending auditory pathway: influence of time-varying interaural phase disparity. *J Neurophysiol.* 80(6):3062-76.
- Stevens SS. (1956) The direct estimation of sensory magnitudes-loudness. *Am J Psychol.* 69(1):1-25.
- Stypulkowski PH., van den Honert C. (1984) Physiological properties of the electrically stimulated auditory nerve. I. Compound action potential recordings. *Hear Res.* 14(3):205-23.
- Sur M., Garraghty PE., Roe AW. (1988) Experimentally induced visual projections into auditory thalamus and cortex. *Science.* 242(4884):1437-41.
- Sur M., Pallas SL., Roe AW. (1990) Cross-modal plasticity in cortical development: differentiation and specification of sensory neocortex. *Trends Neurosci.* 13(6):227-33.
- Sutton D. (1984) Cochlear pathology. Hazards of long-term implants. *Arch Otolaryngol.* 110(3):164-6.
- Tang J., Suga N. (2008) Modulation of auditory processing by cortico-cortical feed-forward and feedback projections. *Proc Natl Acad Sci USA.* 105(21):7600-5.
- Torres R., Kazmitcheff G., De Seta D., Ferrary E., Sterkers O., Nguyen Y. (2017) Improvement of the insertion axis for cochlear implantation with a robot-based system. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 274(2):715-721.
- Townshend B., White RL. (1987) Reduction of electrical interaction in auditory prostheses. *IEEE Trans Biomed Eng.* 34(11):891-7.
- Undurraga JA., van Wieringen A., Carlyon RP., Macherey O., Wouters J. (2010) Polarity effects on neural responses of the electrically stimulated auditory nerve at different cochlear sites. *Hear Res.* 269(1-2):146-61.
- Undurraga JA., Carlyon RP., Macherey O., Wouters J., van Wieringen A. (2012) Spread of excitation varies for different electrical pulse shapes and stimulation modes in cochlear implants. *Hear Res.* 290(1-2):21-36.
- Undurraga JA., Carlyon RP., Wouters J., van Wieringen A. (2013) The polarity sensitivity of the electrically stimulated human auditory nerve measured at the level of the brainstem. *J Assoc Res Otolaryngol.* 14(3):359-77.

- Vandali AE., Whitford LA., Plant KL., Clark GM. (2000) Speech perception as a function of electrical stimulation rate: using the Nucleus 24 cochlear implant system. *Ear Hear.* 21(6):608-24.
- van den Honert C., Mortimer JT. (1979) The response of the myelinated nerve fiber to short duration biphasic stimulating currents. *Ann Biomed Eng.* 7(2):117-25.
- van den Honert C., Stypulkowski PH. (1984) Physiological properties of the electrically stimulated auditory nerve. II. Single fiber recordings. *Hear Res.* 14(3):225-43.
- van den Honert C., Stypulkowski PH. (1986) Characterization of the electrically evoked auditory brainstem response (ABR) in cats and humans. *Hear Res.* 21(2):109-26.
- van den Honert C., Stypulkowski PH. (1987a) Single fiber mapping of spatial excitation patterns in the electrically stimulated auditory nerve. *Hear Res.* 29(2-3):195-206.
- van den Honert C., Stypulkowski PH. (1987b) Temporal response patterns of single auditory nerve fibers elicited by periodic electrical stimuli. *Hear Res.* 29(2-3):207-22.
- van Wieringen A., Carlyon RP., Laneau J., Wouters J. (2005) Effects of waveform shape on human sensitivity to electrical stimulation of the inner ear. *Hear Res.* 200(1-2):73-86.
- Vesseur A., Free R., Snels C., Dekker F., Mylanus E., Verbist B., Frijns J. (2018) Hearing Restoration in Cochlear Nerve Deficiency: the Choice Between Cochlear Implant or Auditory Brainstem Implant, a Meta-analysis. *Otol Neurotol.* 39(4):428-437.
- Wallace MN., Rutkowski RG., Palmer AR. (2000) Identification and localisation of auditory areas in guinea pig cortex. *Exp Brain Res.* 132(4):445-56.
- Wallace MN., Johnston PW., Palmer AR. (2002) Histochemical identification of cortical areas in the auditory region of the human brain. *Exp Brain Res.* 143(4):499-508.
- Wallace MN., He J. (2011) Intrinsic connections of the Auditory Cortex. Dans: *The Auditory Cortex*, chapter 6. Springer
- Wallace MN., Palmer AR. (2008) Laminar differences in the response properties of cells in the primary auditory cortex. *Exp Brain Res.* 184(2):179-91.
- Walsh SM., Leake-Jones PA., Vurek LS., Merzenich MM. (1981) Chronic electrical stimulation with intracochlear electrodes: electrophysiological results. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 190(2 Pt 3):27-9.
- Wang Y., Hirose K., Liberman MC. (2002) Dynamics of noise-induced cellular injury and repair in the mouse cochlea. *J Assoc Res Otolaryngol.* 3(3):248-68.
- Wanna GB., O'Connell BP., Francis DO., Gifford RH., Hunter JB., Holder JT., Bennett ML., Rivas A., Labadie RF., Haynes DS. (2018) Predictive factors for short- and long-term hearing preservation in cochlear implantation with conventional-length electrodes. *Laryngoscope.* 128(2):482-489.
- Weiss RS., Voss A., Hemmert W. (2016) Optogenetic stimulation of the cochlea-A review of mechanisms, measurements, and first models. *Network.* 27(2-3):212-236.

- Wilk M., Hessler R., Mugridge K., Jolly C., Fehr M., Lenarz T., Scheper V. (2016) Impedance Changes and Fibrous Tissue Growth after Cochlear Implantation Are Correlated and Can Be Reduced Using a Dexamethasone Eluting Electrode. *PLoS One*. 11(2):e0147552.
- Wilson BS., Finley CC., Farmer JC. Jr., Lawson DT., Weber BA., Wolford RD., Kenan PD., White MW., Merzenich MM., Schindler RA. (1988) Comparative studies of speech processing strategies for cochlear implants. *Laryngoscope*. 98(10):1069-77.
- Wilson BS., Finley CC., Lawson DT., Wolford RD., Eddington DK., Rabinowitz WM. (1991) Better speech recognition with cochlear implants. *Nature*. 352(6332):236-8.
- Wilson BS., Dorman MF. (2008) Cochlear implants: current designs and future possibilities. *J Rehabil Res Dev*. 45(5):695-730.
- Winer JA. (1991) Anatomy of the medial geniculate body. Dans: *Neurobiology of hearing vol II: The central auditory research*. Raven Press.
- Winer JA. (1992) The functional architecture of the medial geniculate body and the primary auditory cortex. Dans: *Springer handbook of auditory research vol I: The mammalian auditory pathway: Neuroanatomy*. Springer.
- Winter IM., Palmer AR. (1991) Intensity coding in low-frequency auditory-nerve fibers of the guinea pig. *J Acoust Soc Am*. 90(4 Pt 1):1958-67.
- Woolsey CN., Walzl EM. (1942) Topical projection of nerve fibers from local regions of the cochlea to the cerebral cortex of the cat. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 71:315-44.
- Woolley SM., Gill PR., Theunissen FE. (2006) Stimulus-dependent auditory tuning results in synchronous population coding of vocalizations in the songbird midbrain. *J Neurosci*. 26(9):2499-512.
- Wouters J., McDermott HJ., Francart T. (2015) Sound Coding in Cochlear Implants: From electric pulses to hearing. *IEEE Sign. Proc*. 32(2): 67-80.
- Wu CC., Luo X. (2013) Current steering with partial tripolar stimulation mode in cochlear implants. *J Assoc Res Otolaryngol*. 14(2):213-31.
- Zappia JJ., Hetke JF., Altschuler RA., Niparko JK. (1990) Evaluation of a silicon-substrate modiolar eighth nerve implant in a guinea pig. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 103(4):575-82.
- Zeng FG., Galvin JJ. 3rd, Zhang C. (1998) Encoding loudness by electric stimulation of the auditory nerve. *Neuroreport*. 9(8):1845-8.
- Zeng FG., Shannon RV. (1994) Loudness-coding mechanisms inferred from electric stimulation of the human auditory system. *Science*. 264(5158):564-6.
- Zeng FG., Shannon RV. (1995) Loudness of simple and complex stimuli in electric hearing. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 166:235-8.
- Zhang C., Zeng FG. (1997) Loudness of dynamic stimuli in acoustic and electric hearing. *J Acoust Soc Am*. 102(5 Pt 1):2925-34.
- Zhou N., Pfingst BE. (2014) Effects of site-specific level adjustments on speech recognition with cochlear implants. *Ear Hear*. 35(1):30-40.

Zhou Y., Wang X. (2012) Level dependence of spatial processing in the primate auditory cortex. *J Neurophysiol.* 108(3):810-26.

Zhu Z., Tang Q., Zeng FG., Guan T., Ye D. (2012) Cochlear-implant spatial selectivity with monopolar, bipolar and tripolar stimulation. *Hear Res.* 283(1-2):45-58.

Zimmermann CE., Burgess BJ., Nadol JB. Jr. (1995) Patterns of degeneration in the human cochlear nerve. *Hear Res.* 90(1-2):192-201.

Zwicker E., Flottorp G., Stevens SS. (1957) Critical Band Width in Loudness Summation. *J Acoust Soc Am.* 29, 548

Zwicker E. (1961) Subdivision of the Audible Frequency Range into Critical Bands (Frequenzgruppen). *J Acoust Soc Am.* 33, 248.

Zwicker E., Terhardt E. (1980) Analytical expressions for critical-band rate and critical bandwidth as a function of frequency. *J Acoust Soc Am.* 68, 1523.

Zwolan TA., Kileny PR., Ashbaugh C., Telian SA. (1996) Patient performance with the Cochlear Corporation "20 + 2" implant: bipolar versus monopolar activation. *Am J Otol.* 17(5):717-23.

Titre : Influence des stratégies de stimulation électrique des implants cochléaires sur les réponses neuronales du cortex auditif du cobaye.

Mots clés : Implant cochléaire ; Cortex auditif ; Intensité sonore ; Cobaye

Résumé : L'implant cochléaire, la neuroprothèse la plus répandue et la plus réussie de nos jours, permet à des sujets sourds profonds de récupérer une perception auditive permettant une compréhension du langage. Bien que les technologies et les processeurs actuels aient grandement évolués depuis ces vingt dernières années, la stratégie optimale pour coder l'intensité sonore dans l'implant n'a pas encore été trouvée. L'accès à des indices physiologiques est difficile chez le patient humain alors qu'il est relativement simple chez l'animal. Le but de cette thèse était de développer un modèle animal (cobaye) d'implantation cochléaire et d'étudier la réponse du système auditif à différentes stratégies de stimulation. Les réponses du nerf auditif et des neurones du cortex auditif primaire ont été obtenues lors de stimulations via un implant cochléaire simplifié.

Nous avons observé que l'importante variabilité inter-individuelle dans l'efficacité de 2 stratégies (augmentation d'amplitude vs. de durée des pulses électriques) à augmenter les réponses du nerf auditif se répercute au niveau du cortex auditif. Les tests de nouvelles formes de pulses (pulses asymétriques ou en rampes) sur les réponses des neurones corticaux suggèrent que ce type de pulses permettrait de réduire l'étendue corticale activée par la stimulation électrique même aux charges les plus élevées. Là aussi, une importante variabilité inter-individuelle a été observée. Cela a conduit à ce que les activations corticales les plus proches de l'activation normalement observée par des sons purs, soient obtenues soit avec une forme de pulses soit une autre. Cette thèse prône donc qu'il est indispensable d'avoir accès à de nombreuses stratégies de stimulation sur chaque sujet afin de choisir celle la plus adaptée pour un patient donné.

Title: Influence of electrical stimulation strategies in cochlear implants on evoked responses recorded in the guinea pig auditory cortex.

Keywords : Cochlear implant ; Auditory cortex ; Loudness ; Guinea pig

Abstract: Cochlear implant, the most successful neuroprosthesis allows deaf subjects to recover auditory perception and speech intelligibility. Over the last decades, the technology and the coding strategies in cochlear implants have been largely improved but the optimal strategy for coding loudness is still problematic. Human studies face a lot of restrictions especially regarding the collection of electrophysiological events. The primary goal of this thesis is to develop an animal model (guinea pig) of implantation and to study the auditory system's responses for different strategies for coding sound loudness (increase in amplitude vs. duration of electrical pulses). We studied the responses of the auditory nerve and primary auditory cortex obtained with electrical stimulation delivered through a simplified cochlear implant.

We observed that the large inter-individual variability in the efficacy of these two classical strategies for increasing auditory nerve responses is reflected in the auditory cortex. Testing new forms of pulses (asymmetric pulses or ramped pulses) suggests that this type of pulses would reduce the evoked responses of cortical neurons even at the highest injected charges. Again, a large inter-individual variability was observed. As a consequence, for each animal, the cortical response the closest from the activation normally observed with pure tones, is obtained either with one form of pulses or another. This thesis advocates that it is essential to have access to several stimulation strategies on each subject in order to choose the most appropriate for a given patient.

