



HAL
open science

Effet d'une exposition à long-terme à un milieu bruité sur l'audiogramme et les propriétés fonctionnelles des neurones du cortex auditif primaire

Florian Occelli

► **To cite this version:**

Florian Occelli. Effet d'une exposition à long-terme à un milieu bruité sur l'audiogramme et les propriétés fonctionnelles des neurones du cortex auditif primaire. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Paris Saclay (COMUE), 2015. Français. NNT : 2015SACLS165 . tel-03032645

HAL Id: tel-03032645

<https://theses.hal.science/tel-03032645>

Submitted on 1 Dec 2020

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.

NNT 2015SACLS165

UNIVERSITÉ PARIS-SUD
ÉCOLE DOCTORALE 419 – BIOSIGNE

Thèse de DOCTORAT

Discipline : Neurosciences

Par

Florian Occelli

Institut des Neurosciences Paris-Saclay (NeuroPSI)
UMR CNRS-9197
Bât. 446, Université Paris Sud
91405 Orsay, France

Sujet :

**Effets d'une exposition à long-terme à un milieu bruité sur l'audiogramme
et les propriétés fonctionnelles des neurones du cortex auditif primaire**

Devant la commission d'examen :

Pr. Daniel H.	Président
Pr. Avan P.	Examineur
Dr. Noreña A.	Rapporteur
Pr. Schnupp J.	Rapporteur
Dr Edeline JM.	Co-Directeur de Thèse
Dr Gourévitch B.	Co-Directeur de Thèse

*A ma famille,
A mes amis,
Pour leur patience, leur soutien et leurs encouragements*

« Le succès c'est d'aller d'échec en échec sans perdre son enthousiasme. »

Attribué à Winston Churchill

Remerciements

Je tiens en premier lieu à remercier le Dr **Serge Laroche**, directeur du (regretté) CNPS, et Dr **Philippe Vernier**, directeur de NeuroPSI, pour m'avoir accueillis 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 Pr. **Jan Schnupp** et le Dr **Arnaud Norena**, pour avoir accepté la lourde tâche d'être rapporteurs, le Pr **Paul Avan**, 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.

Je tiens à exprimer ma plus profonde gratitude envers mon (vénéré) Directeur de Thèse, **Jean-Marc Edeline**, qui n'est pas seulement un scientifique de tout premier plan, mais est aussi un être humain d'une remarquable générosité. Tes passions pour la bière, les Lamborghinis, le football, et le Rock'n'Roll ne doivent pas occulter toute la finesse et la subtilité dont tu fais preuve au quotidien et que tu as péniblement essayé de m'enseigner durant ces années. Travailler dans ton équipe fût un plaisir immense, et une source intarissable d'enseignements. Je ne pourrais également jamais assez te remercier pour ta confiance et ton soutien sans faille même dans les moments les plus durs.

J'ai aussi eu la chance d'avoir un co-directeur de Thèse remarquable, dont les qualités scientifiques ne sont plus à démontrer, je tiens à exprimer une profonde et sincère gratitude envers **Boris Gourévitch**. A tes côtés j'ai énormément appris et progressé scientifiquement. J'ai pu apprécier à quel point la recherche est une activité dure et exigeante, qui ne coule pas de source, qui demande des efforts de tous les instants et ainsi qu'une remise en question de soi systématique.

J'adresse des remerciements particuliers à toute l'équipe de l'INM de Montpellier, **Jean-Luc Puel, Jérôme Bourien, Marc Lenoir, Michel Eybalin et Florian Hasselmann**, pour la qualité de leur collaboration et des interactions que nous avons pu avoir dans le cadre de ce projet.

Cette thèse a été financée par une Allocation de Recherche du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche attribuée à l'**ED419 BIOSIGNE**, que je remercie de son soutien.

Je tiens aussi à remercier les autres membres de l'équipe qui ont eu la malchance de partager un bureau ou de travailler avec moi, **Quentin**, qui a été (entre autres) un tuteur

remarquable en chirurgie, **Yonane**, qui m'aura donné un petit coup de main salutaire à un moment crucial, **Victor**, qui aura été un excellent camarade pour (entre autres) les discussions plus ou moins scientifiques durant nos petites pauses café, et enfin **Chloé**, qui fut une colocataire de bureau d'une grande discrétion mais extrêmement agréable.

Cette thèse a été également possible parce que de nombreuses personnes des services administratifs, ainsi que des plateformes animaleries et techniques ont montré leurs compétences et leur bonne volonté : **Annie Le Gal, Véronique Véron, Virginie Teixeira, Pascal Leblanc-Veyrac, Nathalie Samson, Fabien Lhéricel, Céline Dubois, Joël Lefebvre, Aurélie Bonilla, Laurent Surdi et Bruno Bozon.**

Évidemment, une thèse sans une franche dose de camaraderie ne serait pas un moment aussi intense, alors voilà, j'exprime mes plus profonds remerciements à tous ces camarades de galères, d'infortunes, de la petite débrouille du quotidien, et aussi, parfois, de réussites : **Madeleine**, qui sait pourquoi ; **Alex**, qui a compris que mon activité de batteur m'avait rendu un peu dur de la feuille, et qui a eu la gentillesse de parler fort pour que je puisse toujours l'entendre parfaitement (et à laquelle j'adresse aussi mes excuses de ne pas avoir pu assister à sa soutenance, parce que je finissais ce présent document) ; **Rémi**, toujours prompt à m'expliquer la supériorité du Mac sur Windows, mais aussi pour sa générosité remarquable en tout instant, et tout ce qu'il a pu faire pour la communauté ; **Amina**, pour son aide sur le dosage de la corticostérone, et pour ses petits gâteaux au citron ; **Steve**, pour ses conseils avisés sur la reprise du sport qui m'auront permis de comprendre extrêmement rapidement à quel point je n'aime pas ça ; **Nathalie M**, pour sa bonne humeur et son enthousiasme communicatif ; **Yan**, pour nos nombreux repas, nos séances mutuelles d'encouragements fleuris et nos échanges de café ; **Amandine**, pour son enthousiasme sans faille ; **Charlotte et Lucille**, pour leur bonne humeur et leurs photos de voyages me permettant de ne pas avoir à sortir du labo et de perdre mon temps dans d'onéreuses vacances tout en sachant quand même à quoi ressemblent ces lieux merveilleux (Japon, Italie, Espagne Scandinavie, NY, ...); **Mario**, pour nos passionnantes discussions tardives et pour ses encouragements.

Enfin je souhaite remercier l'ensemble du personnel du laboratoire pour la remarquable ambiance, à la fois studieuse et conviviale, que j'ai pu connaître durant mon Master et ma Thèse.

OCCELLI Florian

Né le : 08/07/1986 à Cannes (06)
Nationalité : Française
Adresse : 46 bis rue Léon Croc 91400 Orsay

Téléphone : +33 6 19 67 49 92

Email : florian@occelli.fr

Situation actuelle

Doctorant :

Sujet de thèse : « Effets d'une exposition à long-terme à un milieu bruité sur l'audiogramme et les propriétés fonctionnelles des neurones du cortex auditif primaire »

Ecole Doctorale : BIOSIGNE, Université Paris-Sud

Directeur de thèse : J.M. Edeline

Co-directeur de thèse : B. Gourévitch

Laboratoire : Institut des Neurosciences Paris-Saclay (NeuroPSI, UMR9197, Université Paris-Sud)
Bât 446, Université Paris-Sud, 91405 Orsay Cedex, France.

Médiateur scientifique :

Association Paris-Montagne 2012-2015

Formation et diplômes

2010-2012	Master Biologie et Santé spécialité « Signalisation Cellulaire ; Neurosciences » Université de Paris Sud <i>Mention Très Bien</i>
2007-2010	Licence de Science de la Vie spécialité « Biochimie ; Physiologie ; Neurosciences » Université de Nice Sophia-Antipolis
2006-2007	PCEM1 , Université de Nice Sophia-Antipolis
2006	Baccalauréat scientifique option SVT , présenté par le CNED.

Stages

2012 (5mois)	Stage de Master 2 : «Codage Neuronal des voyelles dans le cortex auditif : Relation entre perception et activité neuronale» <i>Équipe de :</i> J.M. Edeline, <i>Encadrement :</i> B. Gourévitch et J.M. Edeline Laboratoire CNPS, CNRS UMR 8195, Université Paris-Sud, Orsay, France
2011 (2mois)	Stage Libre de Master 1 : «Analyse des réponses neuronales aux vocalisations chez le cobaye âgé» <i>Équipe de :</i> J.M. Edeline, <i>Encadrement :</i> B. Gourévitch Laboratoire CNPS, CNRS UMR 8195, Université Paris-Sud, Orsay, France
2010 (6mois)	Stage Libre durant la 3eme année de Licence : « Analyse biologique et formalisation systémique de systèmes nerveux de complexités croissantes » <i>Encadrement :</i> F. Grammont <i>Equipe :</i> Systèmes Dynamiques, Interactions Physique, Biologie et Chimie <i>Laboratoire :</i> J. A. Dieudonné, Université de Nice Sophia-Antipolis.

Publications

Revues internationales avec comité de lecture

- [1] Occelli F., Suied C., Pressnitzer D., Edeline J.M., Gourévitch B., “A neural substrate for rapid timbre recognition? Neural and behavioral discrimination of very brief acoustic vowels.”, **Cerebral Cortex**, DOI:10.1093/cercor/bhv071.
- [2] Gourévitch B., Occelli F., Gaucher, Q., Aushana, Y., Edeline J.M., “Fast characterization of multiple encoding properties of auditory neurons”, **Brain Topography**, 28(3):379-400, 2015.
- [3] Gourévitch B., Edeline J.M., Occelli F., J.J. Eggermont, “Is the din really harmless? Long-lasting effects of non-traumatic noise exposure on adult auditory cortex”, **Nature Reviews Neuroscience**, 15(7):483-91, 2014.
- [4] Gaucher Q., Huetz, C., Gourévitch B., Laudanski, J., Occelli F., Édeline J.M. “How do auditory cortex neurons represent communication sounds?”, **Hearing Research**, 305:102-12, 2013.

Communications affichées

- [5] Occelli F., Edeline J.M., Gourévitch B., “Is there an effect of long-lasting exposure to industrial noise in the adult auditory system of rats?”, **Society for Neuroscience Annual meeting**, Chicago, USA, October 2015.
- [6] Occelli F., Suied C., Pressnitzer D., Edeline J.M., Gourévitch B., “Neural and behavioral discrimination of very brief acoustic vowels.”, **GDR Multiélectrodes**, Gif-sur-Yvette, France, October 2014.
- [7] Gourévitch B., Occelli F., Gaucher Q., Aushana Y., Edeline J.M., “A new and fast characterization of multiple encoding properties of auditory neurons”, 5th **Auditory Cortex Meeting**, Magdeburg, Germany, September 2014.
- [8] Occelli F., Edeline J.M., Gourévitch B., “Behavioral and electrophysiological assessment of amplitude modulation depth detection in the environmental noise-exposed rat”, 5th **Auditory Cortex Meeting**, Magdeburg, Germany, September 2014; 12e **Colloque de la Société des Neurosciences**, Montpellier, France, May 2015.
- [9] Occelli F., Gnaedinger A., Edeline J.M., Gourévitch B., “Development of a behavioral task of amplitude modulation depth detection.”, **GDR NeuroMem**, Grasse, May 2014.
- [10] Gnaedinger A., Occelli F., Gourévitch B., Martin C., “Smell’s melody: brain processing of odors and sounds interaction”, **Synaesthesia Symposium**, Hamburg, Germany, February 2014.
- [11] Occelli F., Suied C., Pressnitzer D., Edeline J.M., Gourévitch B., “How short can a vowel be and still be recognized? A comparison between cortical neurons and human listeners.”, 4th **Auditory Cortex Meeting**, Lausanne, Switzerland, August 2012; **Society for Neuroscience Annual meeting**, New Orleans, USA, October 2012; **GDR Multiélectrodes**, Marseille, France, November 2012; 11e **Colloque de la Société des Neurosciences**, Lyon, France, May 2013.
- [12] Gourévitch B., Occelli F., Edeline J.M., “Time-frequency resolution at the cortical level: what does remain of Heisenberg’s uncertainty principle?”, 4th **Auditory Cortex Meeting**, Lausanne, Switzerland, August 2012.

Table des matières

Introduction	12
1.1 Contexte général de ces travaux	12
1.2 Le système auditif	13
1.2.1 Le système auditif périphérique	13
1.2.2 Les relais sous-corticaux	16
1.2.3 Le Noyau réticulaire Thalamique	23
1.2.4 Le cortex auditif	24
1.3. Vieillessement « normal » du système auditif	29
1.3.1. Que disent la psychoacoustique et l'épidémiologie ?	29
1.3.2. Etudes chez l'animal	31
1.3.2.1 Impact du vieillissement sur le système auditif périphérique	32
1.3.2.2 Impact du vieillissement sur le tronc cérébral auditif	35
1.3.2.3 Impact du vieillissement sur le Thalamus auditif	38
1.3.2.4 Impact du vieillissement sur le cortex auditif	40
1.4 Influences des environnements acoustiques sur le fonctionnement du système auditif	50
1.4.1 Intensités provoquant une perte permanente (>105dB)	51
1.4.2 Intensités provoquant une perte temporaire (>80 dB)	55
1.4.3 Intensités ne provoquant pas de perte temporaire (<80 dB)	62
Que peut-on conclure de l'ensemble cette littérature ?	81
Matériels et méthodes	83
2.1 Animaux et décours temporel des expositions	83
2.2 Dosage de la corticostérone dans les fèces	85
2.3 Comportement	85
2.4 Détermination des audiogrammes par la technique des ABRs	87
2.5 Chirurgie du cortex auditif	87
2.6 Enregistrements électrophysiologiques corticaux	88
2.7 Présentation des stimuli	88
2.8 Audiogramme cortical	88
2.9 Champs récepteurs classiques	89
2.10 Champs récepteurs obtenus par un stimulus dynamique le Random Double Sweep (RDS)	90
2.11 Détection d'un court intervalle de silence	91
2.12 Vocalisations	92
2.13 Profondeur de modulation	93
2.14 Suivi de la modulation d'amplitude	94
2.15 Shepard tones dans le bruit	95
2.16 Analyses statistiques	96
Résultats	97
Avant-Propos :	97
3.1. Résultats des Tests Comportementaux et Analyses des taux de corticostérone dans les fèces	98
3.1.1 Analyse de la corticostérone	98
3.1.2 Résultats des tests comportementaux	98
3.1.3 Effet du vieillissement sur les performances comportementales	99
3.1.4 Effet de l'exposition sur les performances comportementales	100
3.2 Réponses évoquées du tronc cérébral	102
3.2.1 Pertes auditives inférées depuis les seuils ABR	102

3.2.1.1 Effet du vieillissement.....	102
3.2.1.2 Seuils après exposition sonore et comparaison exposés / non exposés ..	103
3.2.1.3 Effet de l'exposition et de la récupération sur les seuils de l'ABRs.....	104
3.2.2 Amplitude de l'ABR	105
3.2.2.1 Effet du vieillissement.....	105
3.2.2.2. Effet de l'exposition et de la récupération sur les amplitudes des ondes de l'ABR.....	106
3.2.3 Latence de l'ABR.....	107
3.2.3.1 Effet du vieillissement.....	107
3.2.3.2 Latences après exposition sonore et comparaison exposés / non exposés	108
.....	
En résumé des données ABR	108
3.3. Activité du cortex auditif primaire.....	109
3.3.1 Activité spontanée et évoquée.....	109
3.3.2 Seuils Corticaux et pertes auditives	111
3.3.2.1 Effet du vieillissement sur les seuils corticaux	112
3.3.2.2 Effet de l'exposition sur les seuils corticaux.....	114
3.3.2.3. Effets de l'exposition sur la bande passante des champs récepteurs corticaux.....	117
3.3.2.4 Effets de l'exposition sur les paramètres des champs récepteurs à 75dB SPL.....	119
3.3.3. Réponses au RDS et autres mesures	120
3.3.4. Traitement temporel - Détection de brefs silences.....	123
3.4.1 Détection d'un bref silence dans une vocalisation.....	123
3.4.2 Effet du vieillissement.....	124
3.2.4.3 Comparaison exposés / non exposés	125
3.3.5 Traitement temporel - Suivi de la profondeur de modulation.....	126
3.3.5.1 Détection de la profondeur de modulation par les sites corticaux	126
3.3.5.2 Effet du vieillissement.....	127
3.3.5.3 Comparaison exposés / non exposés	128
3.3.6 Traitement temporel – Réponse à la modulation d'amplitude rapide	129
3.3.6.1 Détection de cadences rapides de modulation d'amplitude par les sites corticaux.....	129
3.3.6.2 Effet du vieillissement.....	129
3.3.6.3 Comparaison exposés / non exposés	130
3.3.7 Réponse à des vocalisations naturelles	131
3.3.7.1 Réponses des sites corticaux aux vocalisations	131
3.3.7.2 Effet du vieillissement.....	132
3.3.7.3 Comparaison exposés / non exposés	133
3.3.8 Robustesse au bruit	133
3.3.8.1 Réponses évoquées corticales dans du bruit ?.....	134
3.3.8.2 Effet du vieillissement.....	135
3.3.8.3 Comparaison exposés / non exposés	136
3.4. Analyse synthétique des résultats corticaux	137
Discussion Générale	143
4.1. Synthèse des principaux résultats	143
4.2. Caractéristiques des effets induits par le vieillissement et comparaison avec la littérature.....	144
4.3. Nos expériences ont-elles mis en évidence un effet du milieu bruité : comparaison avec la littérature.	146

4.3.1 Effet sur les audiogrammes quantifiés par les ABRs.....	146
4.3.2 Exposition au milieu bruité en fin de période critique ou au cours de l'adolescence versus exposition chez l'adulte ?.....	148
4.3.3 Paramètres acoustiques du milieu d'exposition	149
4.4. Problèmes méthodologiques.....	151
4.4.1 Enregistrements multi-unitaires	151
4.4.2 Tests comportementaux plus élaborés	152
4.4.3 D'autres stimuli pour l'électrophysiologie corticale.....	153
4.4.4 Décours de l'expérimentation	153
4.4.5 Groupes supplémentaires	153
4.4.6 Souches des rats	154
4.5. Perspectives	154
4.5.1 Quantification des récepteurs aux GABA.....	154
4.5.2 Effets de l'exposition sur la tonotopie corticale.....	155
4.5.3 Physiologie et anatomie de la cochlée et du nerf auditif.....	156
4.5.4 Notre milieu bruité est-il capable d'induire des effets massifs ?	157
4.5.5 La bande passante du milieu bruité est-elle un facteur critique	157
4.5.6 D'autres méthodes amèneraient sans doute des éléments clefs.	158
En conclusion générale	159
Bibliographie	160
Résumé	184
Summary.....	184

Introduction

1.1 Contexte général de ces travaux

Selon certains rapports de l'OCDE, la part de personnes âgées de plus de 65 ans pourrait, en 2030, représenter le tiers de la population active (Jacobzone *et al.*, 2000). Ce phénomène, aussi appelé « Papy boom », amène avec lui des défis majeurs dans de nombreuses disciplines allant de la santé publique aux sciences du vivant. Avec le vieillissement général de la population, il devient urgent de comprendre un certain nombre de pathologies et de symptômes, qui ne touchaient jusqu'alors qu'une partie marginale de la population, mais dont la prévalence dans la population générale va mécaniquement augmenter. A l'instar des habitudes alimentaires, qui sur plusieurs années de mauvaises pratiques peuvent mener au diabète, à l'obésité ou encore à des troubles cardiovasculaires, vieillir, c'est aussi accumuler jour après jour les conséquences de ses habitudes de vie. Or, depuis des décennies, certaines habitudes se sont généralisées dans la population, toutes tranches d'âge confondues. En 2010, selon l'INSEE, un français moyen passe plus de trois heures par jour devant un poste de télévision. A cela vient s'ajouter une journée de travail moyenne de 7 heures environ, laquelle peut être réalisée dans un environnement bruyant (bar, call-center, chantier, usine etc...). En 2014, ce même français passe en moyenne 46 min par jours dans les transports pour aller travailler. Ce temps de transport est lui aussi une source potentielle de bruit, qu'il soit inhérent au mode de locomotion (RER, métro, bus, voiture, trafic routier...), ou bien inhérent à une forme de détente durant ce temps de trajet (radio, balladeurs, audiolivres...). Certes, une réglementation encadre l'ensemble de ces pratiques en imposant des protections auditives à partir de 85 dB SPL pour la plupart des activités professionnelles hors secteur de loisirs, ou en interdisant l'exposition au-delà de 105 dB SPL même dans le cadre de loisirs. Les baladeurs sont bridés à la vente à 100 dB SPL, et des messages d'alerte apparaissent sur certains téléphones récents lorsque le niveau sonore se rapproche de cette limite. De fait, notre français moyen, comme tout habitant de l'OCDE, est de plus en plus exposé à des sources sonores variées, d'intensités non négligeables, et cela pour une durée journalière en constante augmentation, du fait de son mode de vie, de ses habitudes et de ses loisirs.

Mon travail de thèse a consisté à explorer les effets à très long terme d'une exposition quotidienne, sur des sujets vieillissants, à « une dose de bruit » représentative de celle que nous subissons potentiellement tous les jours. Dans le cadre d'un projet plus vaste que mes travaux de thèse, nous avons utilisé un protocole inédit pour explorer les effets d'un environnement acoustique mimant les environnements pseudo-naturels, c'est-à-dire, les environnements bruyants subit quotidiennement par une grande partie de la population. La première originalité des travaux consiste dans la durée des expositions des animaux à cet environnement pouvant durer la majorité de leur vie adulte, soit sur une période allant de 3 à 18 mois. La seconde originalité vient du fait que l'estimation des effets se fait à plusieurs étages du système auditif, ainsi qu'au niveau comportemental, pour chaque animal. En effet, mes travaux ont consisté à évaluer des effets potentiels au niveau du tronc cérébral auditif et du cortex auditif, ainsi qu'à évaluer la capacité à discriminer entre différents stimuli au cours d'une tâche comportementale. Dans le cadre d'une collaboration avec le groupe de J-L. Puel de l'INM de Montpellier, les effets périphériques (sur la cochlée et le nerf auditif) ont aussi fait l'objet d'investigations. Les résultats obtenus sur les animaux exposés sont comparés, grâce à notre protocole d'investigation unique, avec ceux obtenus chez des animaux de même âge, élevés dans une animalerie standard de laboratoire, afin d'évaluer les effets du vieillissement sur le système auditif.

Ce projet étant à l'intersection de deux axes forts qui sont, d'une part, le vieillissement, et d'autre part, l'exposition prolongée à un environnement acoustique, un aperçu de la littérature scientifique sur ces deux sujets sera présenté dans cette introduction, à la suite d'une introduction générale sur le système auditif.

1.2 Le système auditif

1.2.1 Le système auditif périphérique

Le système auditif périphérique a pour rôle de capter, d'amplifier et de transduire le signal acoustique en signal physiologique. Au niveau du tympan, le signal acoustique se transforme en signal mécanique porté par les mouvements du marteau, de l'enclume et de l'étrier. Grâce à l'étrier, qui est en contact avec la fenêtre ovale, le signal mécanique va se transformer en impulsions portées par la périlymphe. Ces impulsions vont entraîner des déflexions de la membrane basilaire, de l'ordre de quelques Angströms, et une courbure des cils des cellules ciliées (CC) lorsqu'ils rentrent en contact avec la bande de Hensen de la membrane tectoriale. Sur leurs membranes plasmiques, les cils possèdent des canaux K⁺,

mécanosensibles. Les déflexions des cils, induits par les mouvements de la périlymphe, provoquent une entrée de potassium dans la cellule. Le gradient de potassium étant inversé par rapport à ce qu'il est normalement dans un neurone, cette entrée de potassium dépoliarise la CC. Cette dépoliarisation provoque une libération de glutamate à la synapse avec les fibres du nerf auditif. Le signal est alors devenu un signal physiologique, et il est transmis par les neurones du nerf auditif, dont le corps cellulaire est dans le ganglion spiral.

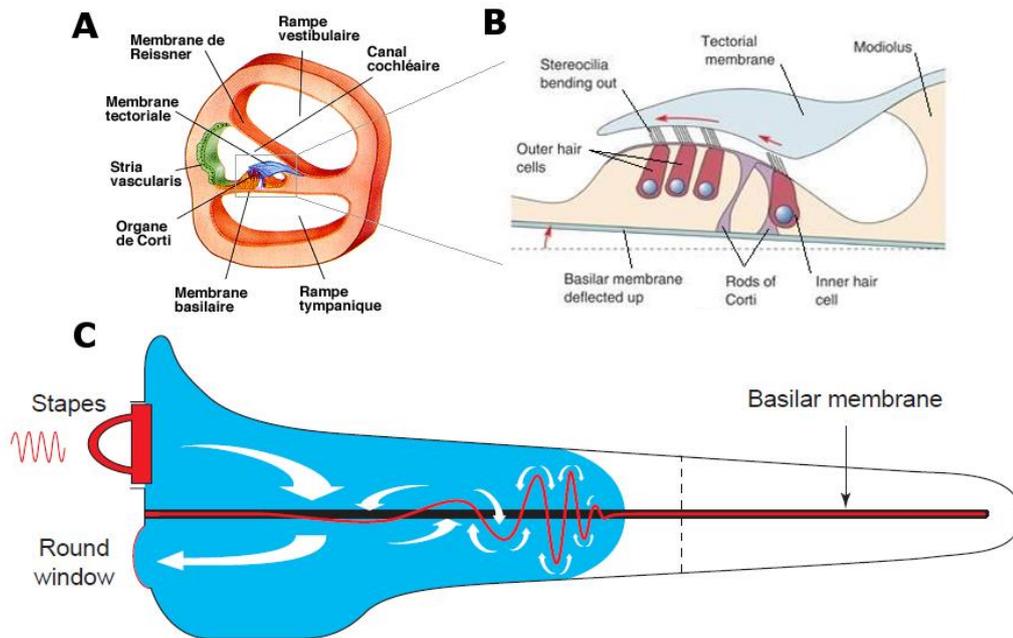


Figure 1.1: Organisation anato-mo-fonctionnelle de la cochlée. (A) Coupe transversale de cochlée. (B) Schéma de l'organe de Corti. La déflexion de la membrane basilaire entraîne une déflexion des cils des cellules ciliées fixés à la membrane tectoriale. (C) Schéma d'une coupe latérale d'une cochlée déroulée. 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)

La déflexion maximale de la membrane basilaire ne se produit pas n'importe où. Elle se produit à un (des) endroit(s) précis de la cochlée, en fonction de la (des) fréquence(s) contenue(s) dans le spectre du stimulus auditif. Cela se fait suivant un gradient, allant des hautes fréquences à la base, aux basses fréquences à l'apex de la cochlée (Bear et al., 1996; Nobili et al., 1998). Cela confère un fonctionnement en bancs de filtres à la cochlée. Cette organisation spatiale des réponses aux fréquences suivant un gradient continu caractérise la

tonotopie. Elle constitue une propriété remarquablement préservée à chaque étage du système auditif, depuis la cochlée jusqu'au cortex auditif.

Il existe deux types de cellules ciliées : les internes (CCI) et les externes (CCE). Chacune apporte une contribution différente dans la transmission du signal. De façon très schématique, il est couramment admis que les CCE contribuent à l'amplification du signal sonore, via l'amplification du mouvement de la membrane basilaire. (Ashmore *et al.*, 2010). De leur côté, les CCI joueraient un rôle dans la transduction du signal. Les déflexions de leurs stéréocils le long de la membrane basilaire conduiraient à la libération de neurotransmetteur, et, *in fine*, contribueraient au départ de potentiels d'actions dans les fibres du nerf auditif (Ashmore *et al.*, 2010).

Les CC sont innervés par des neurones dont les corps cellulaires se trouvent dans le ganglion spiral. Il y a deux grands types de fibres : les afférentes (partant de la cochlée ; environ 30000 fibres chez l'Homme) et les efférentes (arrivant à la cochlée ; entre 500 et 2000 chez l'Homme). Sur la base de la morphologie, on distingue deux types de fibre afférentes : les fibres de type I et les fibres de type II (Spoendlin, 1972). Les fibres de type I voient leurs dendrites connectées à une seule CCI (Kiang *et al.*, 1982). Chaque cellule ciliée interne sera connectée à une vingtaine de fibres de type I. Les fibres de type II, quant à elles, connectent une vingtaine de CCE. Le neurotransmetteur utilisé par les fibres de type I et de type II est le glutamate (Ryan & Schwartz, 1984; Puel, 1995). Les fibres efférentes, pour leurs parts, trouvent leurs origines dans le tronc cérébral auditif (le noyau latéral supérieur du complexe olivaire), et vont moduler l'activité des fibres afférentes de deux façons. D'une part, les fibres latérales (non myélinisées) projettent vers les fibres de type I et les CCI. D'autre part, les fibres médianes projettent vers les fibres de type II et les CCE (voir pour revue (Darrow *et al.*, 2006).

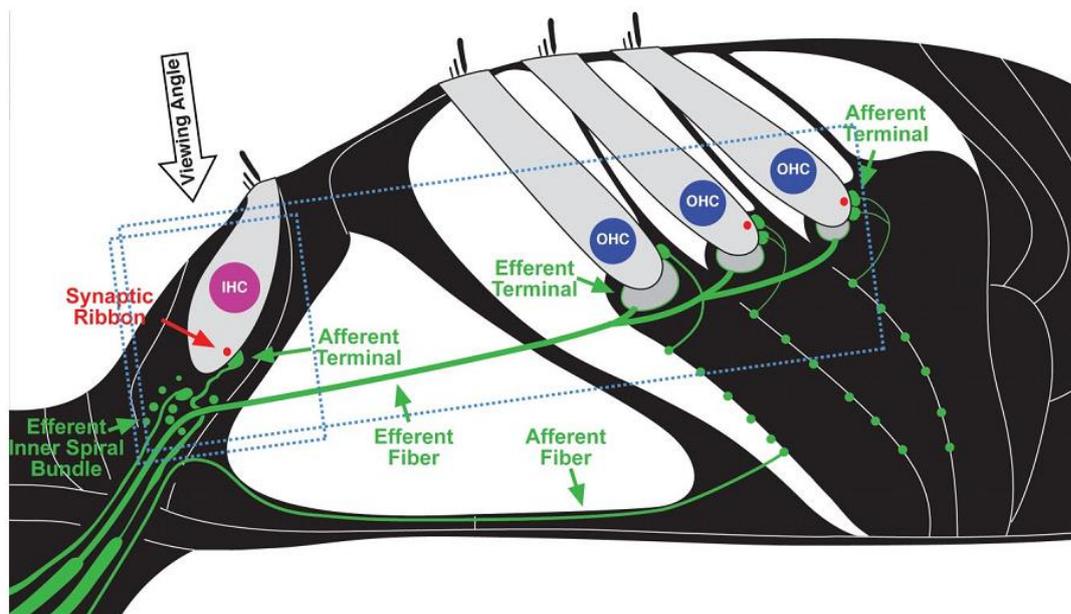


Figure 1.2 : représentation schématique de l'innervation des CCE (OHC) et CCI (IHC) par les fibres afférentes et efférentes (Kujawa & Liberman, 2009).

Sur la base du taux de décharge spontané, il est possible de séparer en trois populations les fibres afférentes du nerf auditif (Liberman, 1978) : les fibres à haut taux de décharge (62% des fibres du nerf auditif), les fibres à taux de décharge modéré (23%), et les fibres à bas taux de décharge (16%). Les fibres à haut taux de décharge présentent les seuils les plus bas (sur l'ensemble des fréquences des spectres), alors que les fibres à faibles taux de décharge spontané présentent les seuils les plus élevés. Comme nous le verrons plus loin, cette distinction est importante car ces types de fibres sont affectés différemment après trauma sonore.

1.2.2 Les relais sous-corticaux

Avant d'atteindre le thalamus, qui est un relais obligatoire dans la plupart des systèmes sensoriels, les informations auditives sont analysées dans plusieurs noyaux localisés dans le tronc cérébral. A chacun des relais centraux, les champs récepteurs des neurones vont comporter des zones excitatrices et des zones inhibitrices. Les zones dites « inhibitrices » sont générées soit par des microcircuits locaux (comme dans le noyau cochléaire), soit par des neurones inhibiteurs de projections. Ces projections inhibitrices d'une structure à une autre existent, par exemple, du Noyau cochléaire au complexe olivaire supérieur (COS), et du COS vers le Lemnisque Latéral (LL). Dans le thalamus, les zones de suppression des réponses sont le résultat de traitements locaux et de projections inhibitrices provenant du noyau réticulaire

thalamique. Au niveau du tronc cérébral, le GABA et la Glycine sont les transmetteurs qui jouent un rôle dans les inhibitions. Au niveau du système thalamo-cortical, le GABA est le seul neurotransmetteur impliqué dans les inhibitions.

Le nerf auditif projette sur le noyau cochléaire ipsilatéral. Cette structure est divisée en 2 noyaux : un dorsal et un ventral, tous deux tonotopiques. Le gradient tonotopique est ici dorso-ventral, avec les hautes fréquences dans les parties ventrales, et les basses fréquences dans les parties dorsales. Les fibres de type I et de type II ne projettent pas sur les mêmes types cellulaires. Les fibres de type I projettent sur des noyaux magnocellulaires (qui sont des agrégats hétérogènes de neurones ; (Ryugo & Parks, 2003; Ryugo *et al.*, 2003). Les fibres de types II projettent sur les « noyaux microneuronaux » (formés de cellules granulaires). Ces centres reçoivent aussi des afférences d'autres structures du tronc cérébral (noyaux trigéminaux, noyaux pontiques ...). Des projections entre les noyaux contralatéraux existent, ainsi, le noyau cochléaire est le premier relais d'intégration central et bilatéral (chat :(Davis, 2005; Doucet *et al.*, 2009).

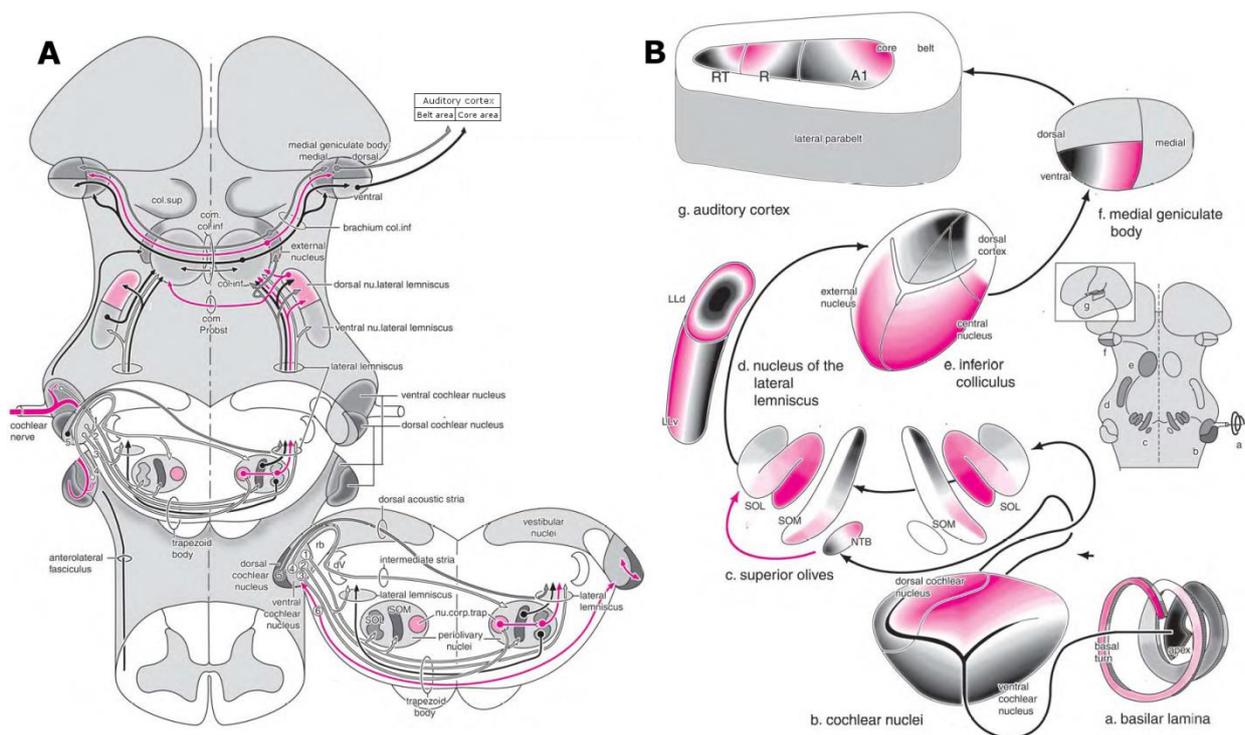


Figure 1.3: Schéma de la voie auditive ascendante principale, de la cochlée au cortex auditif primaire chez l'Homme. (A) Détail des projections des noyaux auditifs du tronc cérébral. (B) Les noyaux tonotopiques de cette voie sont représentés en dégradé de couleur, le noir correspondant aux régions répondant aux basses fréquences, le violet aux hautes fréquences. Flèches noires : projections excitatrices, flèches roses : projections inhibitrices. SOL : Olive Supérieure Latérale. SOM : Olive

supérieure Médiale. NTB : Noyau du corps trapézoïdal. LLd : Lemnisque Latéral dorsal. LLv : Lemnisque Latéral ventral. D'après (Huijzen et al., 2008).

Les projections efférentes du noyau cochléaire se répartissent en trois voies indépendantes aboutissant, *in fine*, dans le Colliculus inférieur (voir figure I.3 ci-dessus). Ces trois voies sont la strie acoustique ventrale, la strie acoustique intermédiaire et la strie acoustique dorsale (Cant & Benson, 2003).

Nous décrivons ici la voie acoustique principale, c'est-à-dire, celle qui présente une organisation tonotopique. L'anatomie de l'ensemble des voies du système auditif est décrite *in extenso* dans le livre de Huijzen et collègues (2008). Dans la voie principale, les neurones du noyau cochléaire dorsal font synapse (glutamatergique) ipsilatéralement avec des neurones du complexe olivaire supérieur (COS). Une partie des projections du noyau cochléaire dorsal projette sur le corps trapézoïde, lequel réémet des projections glycinergiques vers le COS. Le complexe olivaire est subdivisé en 4 noyaux, 3 centraux et un périphérique. Un certain consensus semble émerger sur le rôle du COS comme étant le siège de l'élaboration d'indices binauraux, impliqués dans la localisation de sources sonores (voir pour revue Grothe et al., 2010). Du noyau médian et du noyau latéral de l'olive supérieure partent des projections en direction du Lemnisque Latéral (LL). Ce(s) noyau reçoit aussi des projections du noyau cochléaire controlatéral et des corps trapézoïdes ipsilatéraux. Le LL est séparé en deux noyaux, un dorsal et un ventral, tous deux projetant sur le colliculus inférieur (CI). Le CI reçoit aussi des projections directes du noyau cochléaire. Le CI est subdivisé en 3 noyaux : un noyau central tonotopique, un noyau dorsal (appelé cortex dorsal) et un noyau latéral (appelé cortex latéral). La tonotopie semble bien moins évidente dans le noyau dorsal et le noyau latéral. Le noyau central reçoit les projections émises par les deux noyaux du LL, ainsi que par le COS. Le cortex latéral reçoit des projections du LL dorsal, ainsi que du noyau central du colliculus inférieur. Le cortex dorsal reçoit des projections du LL dorsal.

A tous les étages du tronc cérébral, les neurones présentent des courbes d'accords, qui ne diffèrent pas en terme de sélectivité fréquentielle entre les différents étages dans les zones tonotopiques (figure I.4). Par contre, les capacités de suivi temporel sont de plus en plus éloignées de celles du nerf auditif. Les fibres du nerf auditif et les neurones du noyau cochléaire peuvent suivre des cadences de plusieurs centaines de Hz, alors que les neurones du lemnisque latéral et du colliculus inférieur ne suivent que des cadences de quelques dizaines de Hz. Une conséquence indirecte est que la synchronisation avec l'enveloppe

temporelle des stimuli auditifs est bien meilleure dans le noyau cochléaire, où elle est même meilleure que dans le nerf auditif pour des intensités sonores élevées, que dans le colliculus inférieur (revue dans Joris et al 2004).

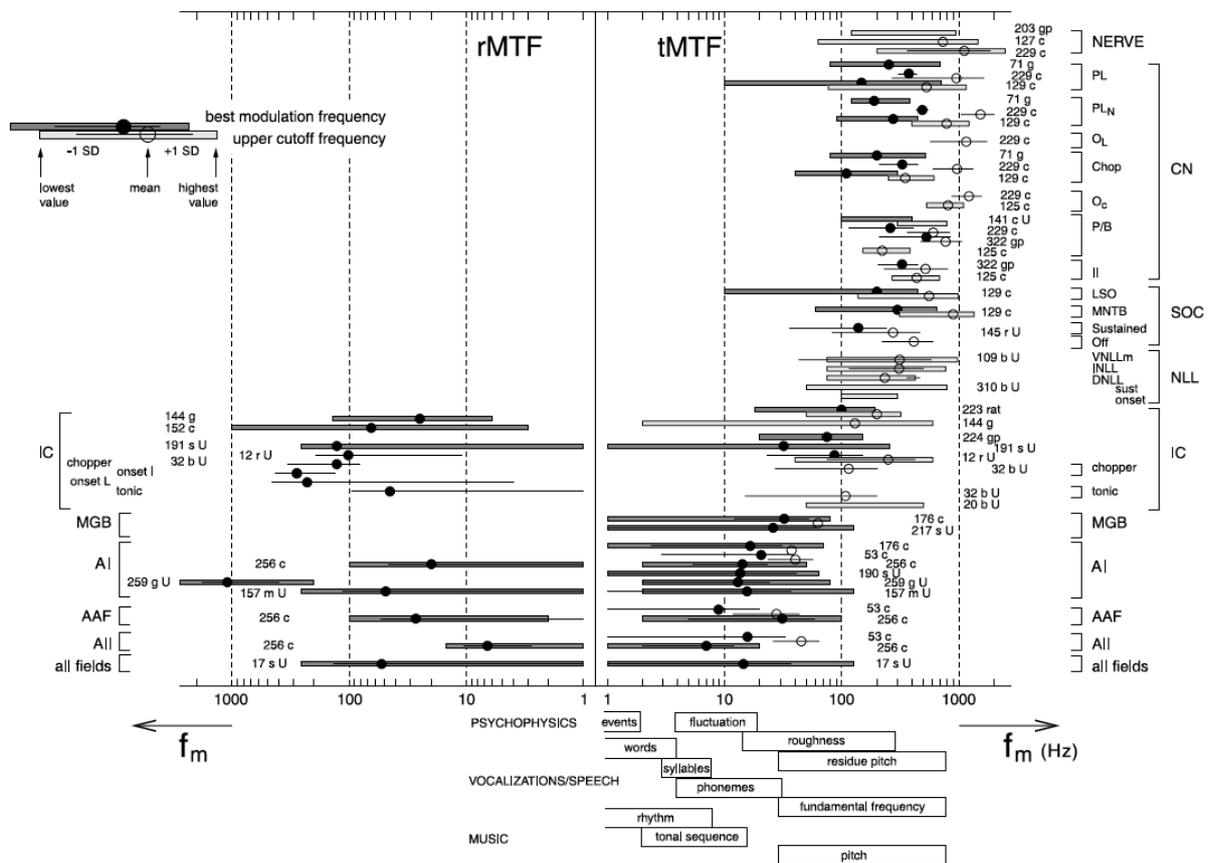


Figure 1.4 : Capacités de suivi d'enveloppes temporelles en fonction de leurs fréquences de modulation aux différents étages du système auditif.

En outre, les neurones des différents étages du tronc cérébral sont extrêmement sensibles aux différents indices permettant la localisation des sources sonores. Les neurones sont à la fois sensibles à des différences d'intensité interaurale, et à des différences de délais interauraux entre les informations venant des deux cochlées (review (Pollak *et al.*, 2002)).

Le dernier relais sous-cortical du système auditif est le thalamus auditif, appelé le corps genouillé médian (MG). Traditionnellement, le MG est divisé en trois grandes régions : la partie dorsale (MGd), la partie ventrale (MGv), et la partie médiane ou magnocellulaire (MGm). Sur la base de critères anatomiques et physiologiques, on considère que le MGv appartient à la voie « lemniscale » (ou « auditive primaire »), et qu'il présente une organisation tonotopique chez toutes les espèces. Au contraire, le MGd et le MGm appartiennent à la voie « non-lemniscale » (ou « auditive diffuse »), et leur organisation

tonotopique est, soit absente, soit difficile à mettre à jour chez les espèces où cela a été testé (voir par exemple (Rouiller *et al.*, 1989) pour le MGm chez le chat)

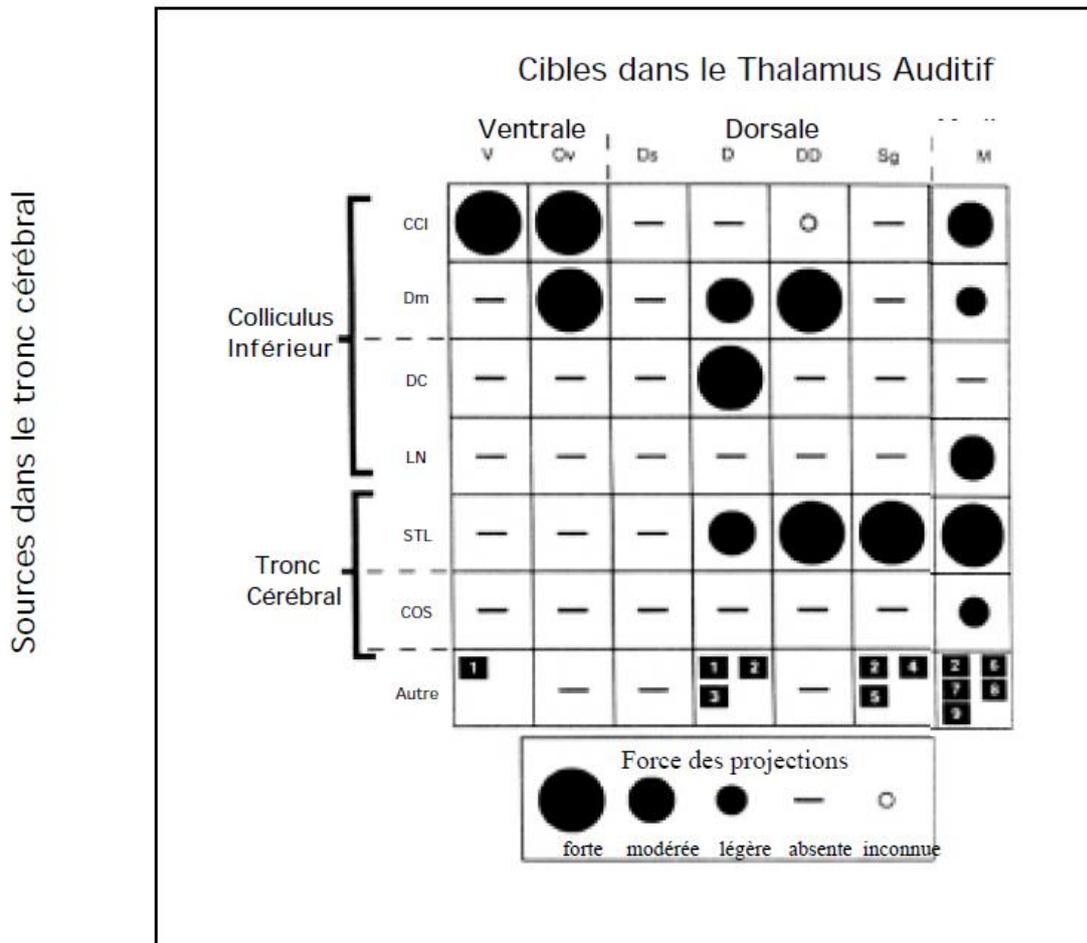


Figure I.5 : Tableau résumant les afférences des différentes divisions du thalamus auditif, le Corps Genouillé Médian (MG). Dans chacune des cases de ce tableau, la taille des points symbolise l'importance relative des afférences issues du tronc cérébral. La partie ventrale du MG, composée du ventral per se (V) et de la partie Ovoïde (Ov), reçoit principalement des afférences du noyau central du colliculus inférieur (CCI). Au contraire, les différentes subdivisions de la partie dorsale ne reçoivent pas d'information venant du CCI, mais des régions du colliculus inférieur entourant le CCI, comme le noyau dorsal médian (Dm), ou le noyau dorso-caudal (DC). La partie dorsale per se du MG (D), le dorsal profond (DD) et le supragenouillé (SG) reçoivent de nombreuses afférences du Système du Tegmentum Latéral (STL). La partie médiane (M) reçoit des afférences variées. Les sources non figurées sur ce schéma (Autres) sont les suivantes :

1. Noyau Réticulaire Thalamique (RNT) 2. Noyau médullaire ventrolatéral 3. Noyau du Sagulum 4-5-9. Colliculus Supérieurs 6. Noyau ventral du Lemnisque latéral 7. Moelle épinière 8. Noyau vestibulaire 9 Colliculus Supérieur (Modifiée d'après Winer 1992.)

Une description détaillée de l'anatomie du thalamus auditif a été réalisée dans deux ouvrages de références publiés en 1991 et 1992 par Winer (Winer, 1991, 1992). Nous n'en présenterons ici qu'un court résumé.

Dans le corps genouillé médian ventral seuls deux types cellulaires sont présents. La grande majorité des neurones sont des « bushy cells » dont le soma fait 15µm à 18µm de diamètre, et dont l'arbre dendritique est touffu. Ces neurones utilisent le Glutamate comme neurotransmetteur, et leurs axones, épais et myélinisés, se projettent au cortex auditif. Le second type cellulaire est constitué de petites cellules étoilées (10µm à 12 µm de diamètre somatique) dont l'arbre dendritique rayonne dans toutes les directions. Ces neurones, qui utilisent le GABA comme neurotransmetteur, ont un axone fin et non-myélinisé qui vient se terminer autour du soma des « bushy cells ». La proportion de ce type cellulaire varie considérablement selon les espèces : alors qu'ils représentent moins de 1% des neurones chez le rat, le cobaye et la chauve-souris, ils constituent plus de 25% des neurones du MGv du chat et du singe. La densité cellulaire est importante dans le MGv. Les neurones sont disposés en lames fibrodendritiques qui s'organisent de façon concentrique dans la partie ovoïde du MGv.

Dans le corps genouillé médian dorsal (MGd), on trouve une diversité cellulaire bien plus importante que dans le MGv. Cependant, il y a une certaine régionalisation en fonction des subdivisions au sein du MGd. Par exemple, on retrouve des « bushy cells », mais leur proportion est bien moindre que dans le MGv, et ces cellules sont plutôt présentes dans la partie superficielle du MGd (le noyau dorsal superficiel), ainsi que dans la partie la plus profonde (le noyau dorsal profond). Plusieurs types de cellules étoilées sont aussi présents. Les unes, plus petites ressemblent aux cellules étoilées du MGv et seraient également GABAergiques. Les autres, plus larges, sont présentes à la fois dans le dorsal *per se* et dans la partie supragenouillé (SG) ; ces cellules projettent vers le cortex et sont, au moins en partie, Glutamaergiques. Des types d'interneurones particuliers ne semblent présents que dans le SG. En général, la densité cellulaire est bien moins importante dans le MGd que dans le MGv, et les neurones ne sont pas organisés en lames fibrodendritiques.

C'est dans la partie médiane, ou magnocellulaire, que s'observe la plus grande diversité des types cellulaires et la plus faible densité cellulaire. Quatre types de grandes cellules y ont été décrits ; l'appellation « magnocellulaire » prenant son origine dans le fait

que le soma de certaines cellules fait plus de 40µm. Plusieurs types de cellules étoilées sont présentes, certaines ont été identifiées comme étant des interneurons GABAergiques.

D'un point de vue fonctionnel, le MGv présente une tonotopie claire. Pour les deux autres noyaux, les choses sont moins tranchées et semblent dépendantes de l'espèce (Clarey *et al.*, 1992). Chez le chat, des reconstructions 3-D ont été effectuées pour comprendre l'organisation spatiale de la tonotopie dans la partie ventrale du thalamus auditif (le MGv, voir (Imig & Morel, 1985) Comme cela est souvent le cas pour la plupart des structures sous-corticales, la tonotopie s'organise de façon complexe et seules de nombreuses pénétrations de microélectrodes permettent de la mettre en évidence (voir pour revue, (Edeline, 2011). D'autres travaux ont mis en évidence une organisation laminaire toute aussi complexe chez le lapin (Cetas *et al.*, 2003; McMullen *et al.*, 2005) et chez le cobaye (Redies *et al.*, 1989)

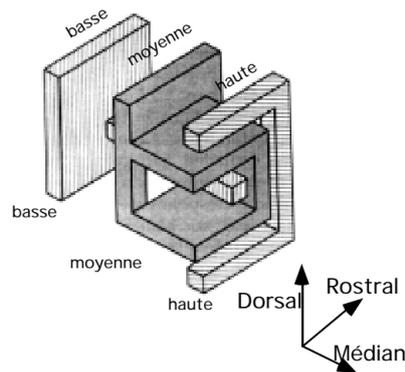


Figure I.6 : Organisation tonotopique au niveau de la partie ventrale du corps genouillé médian (MGv) chez le chat.

Chez toutes les espèces, le MGv envoie des projections sur le cortex auditif primaire (AI), de plus chez certaines espèces le MGv projette aussi sur une aire tonotopique adjacente (l'aire auditive antérieure ou AAF). Ces projections arrivent en couche IV et dans le bas de la couche III (couche IIIb). La plupart des neurones identifiés projetant sur l'aire AI sont des « bushy cells ». Chez toutes les espèces, le MGd envoie des projections sur plusieurs aires corticales à l'exclusion du AI. On trouve ainsi des projections vers les aires auditives secondaires (AII), le cortex insulaire (Ins), le cortex temporal (TE), les aires suprasylviennes, et les aires ectosylvienne (EP chez les carnivores). Ces aires partagent en commun le fait qu'elles manquent d'organisation topographique, et que les neurones y ont des champs récepteurs très larges (donc ont une faible sélectivité fréquentielle). Les projections du MGd arrivent aussi en couche IV et dans la couche IIIb. Des projections issues du MGd vers des

noyaux amygdaliens (l'amygdale latérale) ont été décrites, et sont même les plus importantes de tout le thalamus auditif (Doron & Ledoux, 1999, 2000). Chez toutes les espèces, le MGm envoie des projections sur pratiquement toutes les aires auditives corticales, qu'elles soient tonotopiques ou non. Ces projections arrivent majoritairement (80% des terminaisons) en couche I ; seul un faible contingent de fibres arrive en couche IV-III. Au moins trois types morphologiques de cellules semblent projeter sur le cortex auditif. Notons aussi que des projections existent sur des aires non-auditives, comme certaines aires somesthésiques ou préfrontales. Il est bien établi que certains neurones du MGm ont des projections directes sur des noyaux amygdaliens (l'amygdale latérale notamment).

1.2.3 Le Noyau réticulaire Thalamique

Le Noyau réticulaire Thalamique (NRT) comprend en fait deux parties : (i) une partie rostrale assez large qui n'est dédiée à aucune modalité sensorielle, et (ii) une partie caudale où se trouve les secteurs somesthésiques, visuel et auditif. Comme tous les noyaux du thalamus ventral, le NRT reçoit des informations du cortex mais ne projette pas sur lui ; il ne reçoit pas d'informations sensorielles directes, toutes transitent par le relais thalamique de la modalité sensorielle concernée. Il est donc situé en dérivation par rapport à la boucle thalamo-corticale.

Toutes les cellules du NRT sont GABAergiques, et ont la même forme ovoïde avec un arbre dendritique discoïde. Les cellules du NRT sont fortement interconnectées entre elles. D'une part, par des synapses chimiques qui sont issues soit de collatérales axonales, soit de synapses dendrodendritiques. D'autre part, par des synapses électriques qui existent entre plus de 30% des paires de neurones étudiés, ce qui expliquerait l'importante synchronisation de ces neurones lors de certains rythmes comme les « spindles ». La proportion relative de synapses électriques et de synapses chimiques pourrait dépendre de l'espèce et de l'âge.

Le secteur auditif du NRT, situé dans la partie ventro-caudale, reçoit des afférences excitatrices (Glutamaergiques) des différentes divisions du thalamus auditif, ainsi que des aires auditives primaires et secondaires. Ces deux types de projections sont topographiques, c'est-à-dire que des neurones corticaux codant pour des fréquences différentes projettent sur des parties différentes du NRT auditif, et que les neurones thalamiques et corticaux répondant pour une même fréquence, projettent sur le même endroit du NRT. Récemment, plusieurs travaux ont suggéré que le thalamus et le cortex auraient une action puissante sur l'activité des neurones du NRT. D'une part, les cellules du MG enverraient des terminaisons directement

sur le segment initial des neurones du NRT, ce qui permettrait de contrôler étroitement l'émission des potentiels d'action. D'autre part, les terminaisons corticales seraient très efficaces pour faire décharger les neurones du NRT du fait de la présence, en grande quantité, d'un type particulier de récepteurs Glutamaergique.

Les projections du NRT sur le MG sont organisées topographiquement que ce soit avec le MGv, le MGd ou le MGm. Chez certaines espèces, il a été montré que des régions différentes du NRT projetaient sur le MGv, le MGd ou le MGm. Selon l'espèce, le MG contient beaucoup (>25%, chez le chat) ou peu (<1%, chez le rat) d'interneurones GABAergiques. Les cellules GABAergiques du NRT peuvent donc être, chez certaines espèces, la source principale d'inhibition arrivant sur les neurones du MG. Les neurones du NRT établissent des connexions fortes avec les neurones du MG, leurs terminaisons arrivant soit sur le soma soit sur les dendrites proximales. Ils contrôlent donc puissamment l'activité des neurones relais thalamiques, au point que l'étendue spectrale des champs récepteurs et les seuils acoustiques des neurones du MGB sont contrôlés par les neurones du NRT (Cotillon-Williams *et al.*, 2008).

1.2.4 Le cortex auditif

Chez toutes les espèces, le cortex auditif se compose d'une ou plusieurs aire(s) tonotopique(s) entourée(s) de plusieurs aires non-tonotopiques. De ce fait, il n'est pas possible de parler du « cortex auditif » comme d'un tout, mais plutôt comme d'une collection d'aires anatomiquement connectées entre elles ; certaines étant topographiquement organisées et d'autres non. En règle générale, on appelle « aire auditive primaire » (ou AI) les aires qui reçoivent des projections directes du MGv. Ces aires sont toujours topographiquement organisées avec quelquefois une progression des fréquences caractéristiques (CF) des neurones en miroir dans des aires adjacentes (c'est par exemple le cas chez le chat et le primate pour l'aire AI et l'aire AAF). Le nombre d'aires corticales auditives varie selon les espèces.

Chez le rat, une importante controverse existe sur leur nombre précis puisqu'entre 1988 et 2007 des études sont arrivées à des conclusions différentes. Il y aurait une (Sally & Kelly, 1988), trois (Shi & Cassell, 1997) ou cinq (Polley *et al.*, 2007) aires auditives primaires chez le rat. Les observations que nous avons pu réaliser dans le cadre de cette thèse de doctorat ne concordent pas avec toutes les hypothèses avancées dans la littérature, et de ce fait, je n'en décrirais que certaines. La principale zone tonotopique du cortex auditif, AI est

organisée selon un gradient antéropostérieur allant des basses fréquences en partie postérieure aux hautes fréquences en partie antérieure (Rutkowski *et al.*, 2002; Doron *et al.*, 2002). Antérieurement à AI une zone plus réduite présentant une tonotopie inverse est présente, AAF (Rutkowski *et al.*, 2002). Dorsalement, un certain nombre d'aires non-tonotopiques mais auditives, présentant notamment des latences de réponses plus longues et une moindre sélectivité fréquentielle, sont décrites. D'un point de vue des coordonnées stéréotaxiques, le point central de AI se situe environ 5mm postérieurement au Bregma (voir (Doron *et al.*, 2002)) et 3,5 à 4 mm ventralement, ce qui semble être en accord avec l'atlas stéréotaxique de référence Paxinos et Watson, *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, 6th Edition 2006.

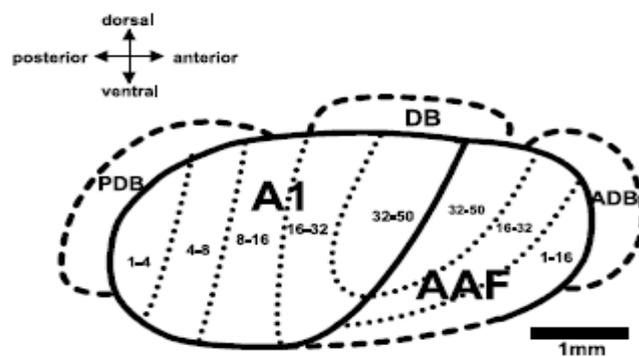


Figure I.7 : Représentation schématique des différentes aires corticales auditives chez le rat ; Les traits pleins indiquent les limites entre structures corticales ; les pointillés entre les différentes bandes de fréquences des CF le long de l'axe tonotopique.

AI Cortex auditif primaire ; AAF Aire auditive antérieure ; DB ceinture dorsale ; ADB ceinture dorsale antérieure ; PDB : ceinture dorsale postérieure. Extrait de Rutkowski *et al.*, 2002.

Comme tout cortex sensoriel, le cortex auditif est organisé en six couches composées de types cellulaires différents, ayant leurs propres afférences et efférences (voir pour revue Winer, 1991, 1992).

Couche I. Cette couche superficielle, qui fait 100-200µm d'épaisseur, est celle qui a la plus faible densité cellulaire. On y note une quasi-absence de neurones pyramidaux et la présence d'un grand nombre (> 80%) de neurones GABAergiques, dont les dendrites sont orientées horizontalement. Elle contient, par contre, un grand nombre de fibres (myélinisées ou non), qui viennent tout autant du MGm que de divers systèmes neuromodulateurs. La plupart des connexions de cette couche se font avec les dendrites apicales des cellules pyramidales dont les somas sont en couche II-V.

Couche II. Cette couche d'environ 200µm recèle à la fois des neurones pyramidaux plus petits que ceux observés en couches III et V, et un grand nombre de neurones non-pyramidaux qui y sont majoritaires. Les dendrites et axones sont orientés verticalement. Les principales connexions de cette couche se font avec les aires corticales environnantes et avec les neurones des couches I et III de la même colonne corticale.

Couche III. Cette couche d'environ 400-500 µm contient une grande diversité de types cellulaires. Les cellules pyramidales y sont présentes en grand nombre et ont des tailles très diverses. L'arbre dendritique des plus petites cellules pyramidales reste entièrement dans la couche III ; les dendrites apicales des plus larges cellules pyramidales arrivent dans la couche I, tandis que leurs dendrites basales s'enfoncent dans la couche IV. Les axones des cellules pyramidales s'enfoncent dans la matière blanche sous-jacente, suggérant des connexions corticofuges et commissurales. Cependant, l'axone de certaines cellules se ramifie en branches secondaires ou tertiaires qui reviennent soit en couche IV soit en couche III. De ce fait, ces cellules peuvent à la fois être considérées comme des cellules de projection et comme des interneurons. Au moins 6 types de neurones non-pyramidaux ont été décrits dans cette couche (cellules allongées, étoilées, bipolaires, multipolaires etc). Bien que plus nombreux dans le haut de la couche III (couche IIIa), ils s'observent à toutes les profondeurs. En règle générale, leurs axones comportent beaucoup plus de collatérales que ceux des neurones pyramidaux, et ont pour cibles les dendrites apicales des cellules pyramidales de large et de moyenne taille.

Couche IV. Cette couche d'environ 200-250 µm d'épaisseur ne contient pratiquement que des neurones non-pyramidaux, ce qui la distingue nettement des couches III et V. On y distingue au moins six types cellulaires différents dont l'axone possède plusieurs collatérales, et dont l'arbre dendritique s'élève de façon cylindrique sur une courte distance. Les axones de quatre de ces types cellulaires se dirigent vers les couches supragranulaires (couche I, II, III), l'axone des deux autres types part vers les couches infragranulaires (couches V et VI). Si la proportion de cellules GABAergiques n'est pas beaucoup plus élevée que dans les autres couches, par contre on y trouve un nombre de terminaisons GABAergiques bien plus élevé que dans toutes les autres couches corticales. Cela suggère que les neurones GABAergiques des couches infra et supragranulaires ont pour cible les neurones de la couche IV.

Couche V. Cette couche de 400-500 µm d'épaisseur comporte une grande diversité de types cellulaires pyramidaux et non-pyramidaux. On y a décrit au moins sept types neuronaux, dont trois sont des neurones pyramidaux de taille particulièrement grande et dont un arbre dendritique complexe peut s'étendre jusque dans la couche I. Ils peuvent alors se

terminer par une touffe de dendrites courbées qui court parallèlement à la surface corticale. Leurs axones ont beaucoup moins de collatérales que les neurones des couches II et III. Parmi les cellules nonpyramidales, on trouve de larges cellules multipolaires dont la taille excède celle de la plupart des interneurons corticaux. Leurs axones, larges et non-myélinisés, possèdent de nombreuses collatérales, qui se terminent souvent sur les dendrites des cellules pyramidales.

Couche VI. Cette couche d'environ 400µm d'épaisseur présente sans doute la plus grande diversité en types cellulaires. On y trouve un grand nombre de neurones pyramidaux, en particulier dans la zone superficielle (couche VIa), alors que la partie la plus profonde contient un plus grand nombre de neurones non-pyramidaux. Les dendrites des neurones pyramidaux s'orientent verticalement mais leurs extrémités apicales ne dépassent en général pas la couche IV. Les neurones pyramidaux de cette couche ont souvent des arbres dendritiques plus simples que ceux des couches II, III et V. Certaines cellules pyramidales inversées sont des neurones GABAergiques. Les cellules non-pyramidales ont des formes très variées. On y trouve des cellules multipolaires de moyenne et petite taille ainsi que des cellules bipolaires. Deux types cellulaires ne sont présents que dans la couche VI. D'une part, des cellules multipolaires géantes dont le soma (plus de 50µm) est plus large que celui des cellules pyramidales de la couche V. D'autre part, des cellules horizontales dont les dendrites s'étendent latéralement sur près de 700µm et peuvent donc intégrer des informations sur plusieurs colonnes corticales.

Comme à tous les étages du système auditif, la sélectivité aux fréquences est la propriété fonctionnelle la plus évidente, et des études ont décrits les zones excitatrices et inhibitrices des champs récepteurs corticaux (Brosch & Schreiner, 1997; Sutter *et al.*, 1999).

Les lésions ou les inactivations corticales produisant des déficits de localisation spatiale (Smith *et al.*, 2004; Bajo *et al.*, 2010), de nombreuses études ont recherché des corrélats de la localisation spatiale dans les réponses des neurones corticaux. Comme à tous les étages précédents, les neurones corticaux vont être sensibles aux indices à la base de la localisation des sons ; mais de nouvelles propriétés vont émerger. En effet, au niveau des étages auditifs sous-corticaux, la sélectivité aux différences d'intensités interneurales (DII) repose sur une différence relative entre les intensités des sons atteignant les cochlées gauche et droite. Elle n'est donc pas dépendante de l'intensité moyenne des sons atteignant les deux cochlées. Or, certaines cellules corticales sont sensibles à la fois à une valeur de DII et à une valeur particulière de l'intensité moyenne atteignant les 2 cochlées, ce qui potentiellement permet à ces cellules d'être sensibles à la fois à une direction donnée de l'espace mais aussi à

une distance donnée dans cette direction (Semple & Kitzes, 1993). Cette propriété, présente pour 36-62% des cellules corticales, n'existerait que chez 10% des neurones du CI, et ne serait pas présente au niveau du COS.

La sensibilité à la cadence de présentation des stimuli a également été bien étudiée. La comparaison entre les réponses obtenues au niveau du MG et du cortex à la présentation de sons modulés en amplitude (AM), indique clairement que la résolution temporelle que peuvent coder les neurones corticaux est très atténuée par rapport aux neurones thalamiques dont ils reçoivent des informations. La « fonction de transfert de modulation » qui caractérise les neurones corticaux chute systématiquement au-dessus de 20Hz, et, en moyenne, on obtient une modulation de fréquence préférée de 10Hz (contre 30Hz au niveau du MG, voir pour revue (Joris *et al.*, 2004). En fait, les différentes aires corticales se distinguent les unes des autres de ce point de vue. Dans l'aire AAF, des neurones semblent capables de répondre à des modulations d'amplitude de l'ordre de 30Hz, alors que dans l'aire AI les neurones ne répondent que jusqu'à 15Hz et que dans l'ensemble des aires secondaires les neurones répondent pour des modulations < 5Hz.

Comparativement au grand nombre d'études décrivant la sélectivité à la cadence des neurones corticaux, il y a eu moins d'études décrivant les réponses des neurones corticaux à des sons modulés en fréquences (FM). La majorité des neurones corticaux montrent une sélectivité pour la direction et/ou la vitesse de la modulation de fréquence d'un stimulus (Mendelson & Cynader, 1985; Mendelson & Grasse, 1992; Mendelson *et al.*, 1993; Nelken & Versnel, 2000; Orduña *et al.*, 2001), indépendamment de la profondeur corticale (Mendelson & Cynader, 1985; Mendelson & Grasse, 1992; Shamma *et al.*, 1993). Certaines études ont mentionné que la préférence la plus courante était pour les modulations de fréquences descendantes (Orduña *et al.*, 2001), alors que d'autres études ont mis l'accent sur le fait qu'il n'y avait que peu de cellules sélectives pour les modulations lentes (Heil *et al.*, 1992; Mendelson & Grasse, 1992; Gourévitch *et al.*, 2015). Il est possible que des différences entre espèces expliquent ces résultats. Par exemple, une sélectivité pour des modulations de fréquences ascendantes de 30 octave/sec a été trouvée chez le rat (Gaese & Ostwald, 1995) mais moins fréquemment chez le chat et le furet (Heil *et al.* 1992, Nelken and Versnel 2000). Une possibilité non explorée serait que la préférence pour les modulations ascendantes ou descendantes, lentes ou rapides, seraient fonction des stimuli environnementaux entendus par les différentes espèces, notamment, les vocalisations. L'observation que des espèces proches (rat et cobaye) montrent des relations différentes entre sélectivité à la direction et leur fréquence préférée plaide en faveur de cette hypothèse. L'existence de régionalisations au sein

d'une aire corticale comme l'aire AI a été rapportée : les neurones préférant les modulations ascendantes sont plutôt localisés dans les parties dorsales et ventrales de l'aire AI, alors que ceux préférant les modulations descendantes sont dans la région centrale de AI.

Les réponses à des vocalisations propres à l'espèce ont également été testées, et, tout comme les neurones thalamiques, les neurones corticaux ne semblent pas se comporter comme des détecteurs de vocalisations : seuls 5-10% des neurones semblent spécialisés pour une ou deux vocalisations (Gourévitch & Eggermont, 2007; Huetz *et al.*, 2009). En fait, la plupart des études récentes montrent que les vocalisations seraient codées par l'organisation temporelle des décharges neuronales (voir pour revue (Huetz *et al.*, 2011; Gaucher *et al.*, 2013b). Plus précisément, que ce soit pour le codage de vocalisations hétérospécifiques (Schnupp *et al.*, 2006), ou de vocalisations conspécifiques (Huetz *et al.*, 2006, 2009) les motifs de décharge des neurones du cortex auditif semblent un bien meilleur moyen de discriminer entre les réponses neuronales correspondant à différents stimuli. Cette capacité de discrimination entre des stimuli naturels, dont les caractéristiques acoustiques se ressemblent, est souvent quantifiée par l'information mutuelle (MI). Le calcul de la MI peut s'effectuer sur la base du taux de décharge moyen ou des motifs temporels de décharge. Notre équipe, ainsi que de nombreuses autres, a montré que la MI, calculée à partir des motifs temporels de décharge, était systématiquement plus élevée que celle calculée avec le taux de décharge moyen. Cela suggère qu'un code neuronal basé sur les motifs temporels de décharge pourrait sous-tendre nos capacités perceptives de discrimination entre stimuli naturels

1.3. Vieillessement « normal » du système auditif

1.3.1. Que disent la psychoacoustique et l'épidémiologie ?

Avec le vieillissement général de la population occidentale, la prévalence des troubles de l'audition liés à l'âge est devenue un problème majeur en santé publique et en médecine gériatrique. Ainsi, le "National Institute of Deafness and Other Communication Disorders" (NIDCD) estime que 25% des américains âgés de 65-74 ans sont atteints de troubles de l'audition (Bainbridge & Wallhagen, 2014). Ce chiffre double même pour les 75 ans et plus, exposant la nature particulièrement délétère du vieillissement sur l'audition, ainsi que l'accélération des dégradations au cours du vieillissement.

Chez l'Homme, les troubles de l'audition liés à l'âge, ou presbycusie (Schuknecht, 1955; Gates & Mills, 2005), sont très étudiés, notamment en psychoacoustique. Les patients souffrants de presbycusie se plaignent non pas de ne pas pouvoir entendre, mais

principalement de ne pas pouvoir *comprendre* leurs interlocuteurs, particulièrement en présence de bruit de fond (Bergman *et al.*, 1976; Getzmann *et al.*, 2015). Les principaux effets que nous allons décrire ici seront liés à la compréhension du langage parlé, en ce sens qu'ils constituent des changements fonctionnels touchant à des paramètres clés dans la compréhension de la parole. Il est à noter que la presbyacousie aura un effet d'autant plus néfaste sur la qualité de vie du patient, que la parole et sa compréhension ont un rôle structurel majeur dans la vie sociale et le bien être des individus. Ces effets délétères peuvent aller jusqu'à l'isolement social et la dépression (Ciorba *et al.*, 2012)

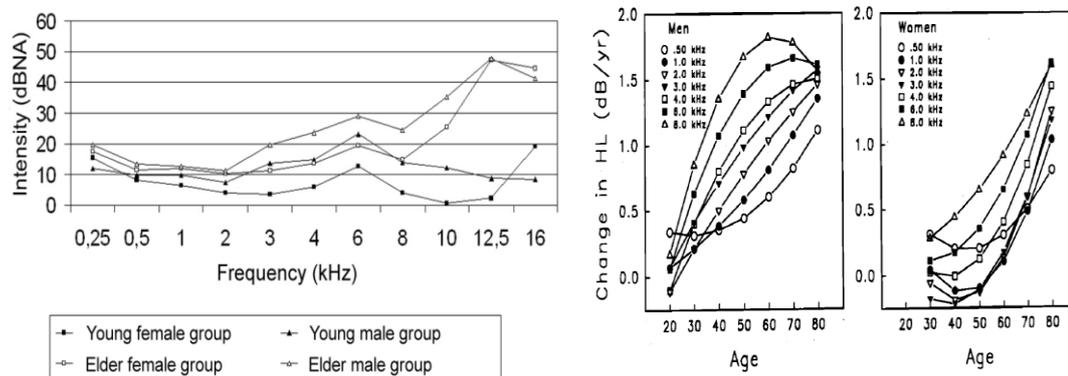


Figure 1.8 : **A gauche** : Audiogrammes moyens réalisés avec des sons purs pour de jeunes femmes (29,1 ans en moyenne), de jeunes hommes (29,8 ans en moyenne), des femmes plus âgées (50,5 ans en moyenne) et des hommes plus âgés (50,2 ans en moyenne). (Monteiro de Castro Silva & Feitosa, 2006) **Au centre et à droite** : la perte moyenne en décibel par an entre 20 ans et 80 pour un homme (centre,) et pour une femme (droite). Extrait de Pearson *et al* 1995.

La presbyacousie se caractérise par une dégradation des seuils auditifs (figure 1.8), particulièrement dans les hautes fréquences, surtout chez les hommes, et particulièrement après 50 ans (Pearson *et al.*, 1995; Wiley *et al.*, 1998; Cruickshanks *et al.*, 1998). Cette remontée des seuils influence, entre autres, la capacité de discrimination fine de changements fréquentiels, et la détection de modulations de l'intensité, qui est importante dans l'intelligibilité (Nelson *et al.*, 1983; Freyman & Nelson, 1991; Florentine *et al.*, 1993). Indépendamment de la remontée des seuils, l'âge est un facteur jouant sur la capacité de discrimination fréquentielle et de discrimination d'intensité (He *et al.*, 1998). Au sein d'un signal large bande, les variations fines de l'intensité sonore dans une bande de fréquence restreinte sont souvent décrites comme composant la structure fine du signal. Il a été montré que la structure fine est un élément capital de compréhension de la parole, et que toute altération de la perception de cette structure fine, due par exemple à des troubles de l'audition,

liés à l'âge, en compromet la compréhension (Sheft *et al.*, 2008; Moore, 2008; Gilbert & Lorenzi, 2010; Moon & Hong, 2014).

La presbycousie influe aussi sur la perception de l'enveloppe temporelle globale du signal de parole. Cela est le cas, par exemple, pour la détection d'un bref silence (« gap detection »). Le vieillissement tend à faire augmenter la taille du plus petit silence détectable dans une enveloppe temporelle, en présence, ou en absence de bruit de fond (Snell, 1997) suggérant une moindre capacité de suivi temporel des stimuli auditifs. Il est intéressant de noter que si certains sujets âgés présentent une capacité particulièrement dégradée, d'autres affichent néanmoins des performances similaires à celles des sujets plus jeunes. Ainsi l'écart autour de la moyenne est plus grand chez les sujets âgés que chez les plus jeunes. En d'autres termes, l'impact du vieillissement n'est pas le même pour tous les individus.

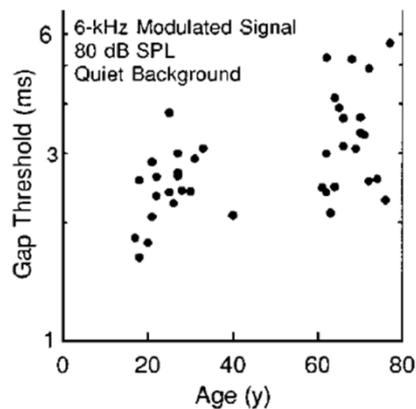


Figure 1.9 : Plus petit intervalle de silence détecté avec succès dans un son pur de 6kHz à 80dB SPL en l'absence de bruit. Extrait de Snell 1997.

L'âge altère également la sensibilité à la durée. Fitzgibbons et collègues (2007) ont montré, que la capacité à estimer la durée d'un silence entre deux brefs sons purs d'une durée fixe, était moins bonne pour des sujets âgés sans perte auditive que pour des sujets jeunes. Toutes ces études suggèrent que l'augmentation des seuils n'est pas le seul facteur expliquant les difficultés de compréhension de la parole des sujets âgés.

1.3.2. Etudes chez l'animal

Afin d'appréhender les effets fonctionnels de la presbycousie différents modèles animaux ont été utilisés du primate (macaque rhésus : (Gray *et al.*, 2014a) microcèbe : (Schopf *et al.*, 2014)) au rongeur (gerbille : (Mills *et al.*, 1990); souris : (Kujawa & Liberman, 2006); rat :(Suta *et al.*, 2011); cobaye : (Gourévitch & Edeline, 2011)) en passant

par le chat (Eggermont, 1993). Cette liste n'est évidemment pas exhaustive, mais les espèces inventoriées précédemment sont parmi les plus utilisées, et seront celles utilisées par la grande majorité des travaux qui seront cités dans ce chapitre. Chaque modèle possède ses avantages, soit en termes de proximité avec l'Homme soit en termes de complexité des outils moléculaires dont les équipes ont pu disposer pour travailler. Nous ne présenterons ici que des résultats en lien direct avec la physiologie fonctionnelle et obtenus chez le mammifère dans le cadre de la compréhension de la presbyacousie.

1.3.2.1 Impact du vieillissement sur le système auditif périphérique

Les altérations morphologiques liées à l'âge de la cochlée sont nombreuses et la localisation des atteintes les plus importantes permettent une classification en 4 types : presbyacousie sensorielle, neurale, métabolique (dite aussi striale), et de conduction cochléaire ou mécanique (Schuknecht, 1969; Schuknecht & Gacek, 1993).

- Dans la presbyacousie sensorielle, les cellules ciliées externes (CCE) sont touchées en premier (Coleman, 1976; Bhattacharyya & Dayal, 1989). Chez l'animal cette destruction des CCE se fait principalement depuis l'apex vers la base (rat : (Keithley & Feldman, 1982); gerbille : (Tarnowski *et al.*, 1991)), ce qui est l'opposé de chez l'Homme (Johnsson & Hawkins, 1972). Il est surprenant de noter que les dommages des CCE peuvent survenir sans hausse apparente des seuils auditifs comportementaux (Ehret, 1979). Il faut tout de même noter que si les CCE peuvent être massivement touchées lors de la presbyacousie sensorielle (plus de 80% de destructions dans les cas les plus graves), une atteinte majeure des seuils auditifs est associée avec un pourcentage bien plus faible de destruction (environ 15%) de cellules ciliées internes (CCI) (Sergeyenko *et al.*, 2013).

- Dans la presbyacousie neurale, définie par Schuknecht et collègues en 1993, c'est la destruction des fibres du ganglion spiral qui est en jeu, sans nécessairement perte de cellules ciliées (White *et al.*, 2000; Linthicum & Fayad, 2009; Park *et al.*, 2010; Kidd Iii & Bao, 2012). A l'instar des cellules ciliées, les fibres apicales semblent touchées en premier et en plus grandes proportions que les basales (Ohlemiller & Gagnon, 2004), particulièrement pour celles ayant un faible taux de décharge (Schmiedt *et al.*, 1996). Parallèlement à ces études, les propriétés fonctionnelles du nerf VIII ont fait l'objet d'investigations. Ainsi, lors d'enregistrements unitaires de fibres du nerf auditif de gerbille âgée, il a été montré qu'en moyenne, la courbe d'accord autour de la fréquence préférée est comparable à celle obtenue chez la gerbille jeune (Hellstrom & Schmiedt, 1996), bien que la sélectivité en fréquence de

ces mêmes fibres semble moins grande au-delà de 4 kHz. A cette moindre sélectivité liée à l'âge s'ajoute une remonté des seuils par rapport à des fibres jeunes (Hellstrom & Schmiedt, 1996). A cela vient s'ajouter d'autres phénomènes pouvant endommager les fibres du nerf auditif tels que l'excitotoxicité du glutamate par exemple (Pujol *et al.*, 1990). Il a été montré que des injections d'acide Kaïnique dégrade sélectivement les fibres du nerf auditif faisant synapse avec les cellules ciliées internes au niveau des synapses en ruban (Lieberman, 1980; Pujol *et al.*, 1985). L'excitotoxicité du glutamate semble être une des raisons possibles de destruction des synapses en rubans avec l'âge (Sergeyenko *et al.*, 2013), et donc, un mécanisme clé dans le vieillissement des fibres du nerf auditif.

- Dans la presbyacousie métabolique (dite aussi striale), c'est l'évolution du potentiel endocochléaire (PE) qui est en jeu. Avec l'âge, l'expression des Na-K-ATPases par les fibrocytes de type II de la stria vascularis est diminuée (Schulte & Schmiedt, 1992; Gratton *et al.*, 1995, 1996, 1997). Ces ATPases sont cruciales dans la génération et le maintien du PE (Hibino *et al.*, 2010; Adachi *et al.*, 2013). Or, comme nous l'avons vu à la section 1.2.1, le potassium est capital pour le fonctionnement des cellules ciliées internes et externes. De fait la réduction du PE par la diminution de la concentration en potassium dans le milieu équivaut à une dépolarisation des cellules ciliées. C'est ce qu'ont montré Schmidt et collègues (Schmiedt *et al.*, 2002) dans le cadre d'une étude utilisant la furosémide (un inhibiteur réversible des transporteur NKCC (co-transporteurs Na-K-Cl localisés dans la stria vascularis (Crouch *et al.*, 1997)) : ils ont observé une hausse massive des seuils auditifs en CAP chez de jeunes gerbilles, sans atteinte des cellules ciliées. De plus, il est très intéressant de noter que dans cette étude, où la furosémide était injectée via la fenêtre ronde, donc près de la base, la perte en hautes fréquences était de l'ordre de 60dB, alors qu'à la base elle n'était que de 15dB (figure I.10). Cela souligne l'importance possible de ce mécanisme dans le vieillissement ; importance soulignée aussi par Gates et collègues en (Gates *et al.*, 2002) qui ont montré chez la gerbille que la perte liée à l'âge est plus fortement corrélée avec l'évolution du PE qu'avec la perte de cellules cillées.

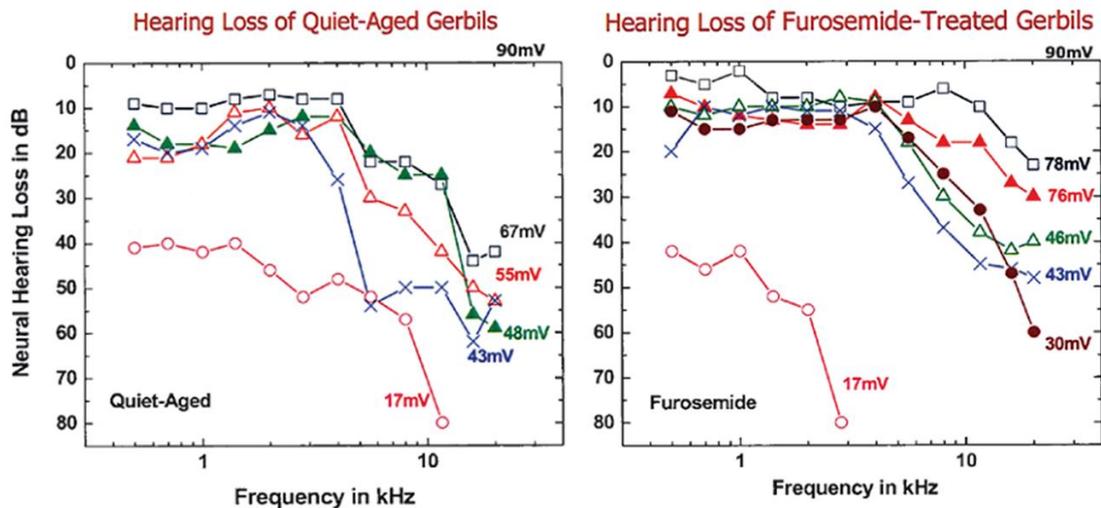


Figure 1.10: Perte auditive chez des gerbilles âgées (gauche) ou jeunes et traitées à la furosémide (droite), adaptation du Schmiedt et al 2002 dans « The aging auditory system » chapitre 2 : « The physiology of cochlear presbycusis ».

- La presbyacousie de conduction cochléaire, aussi appelée mécanique, est très mal connue, et reste en fait plus théorique qu'autre chose. Schuknecht l'a définie comme une perte homogène de 30 à 40 dB sur l'ensemble des fréquences due à une rigidification de la membrane basilaire et l'organe de Corti, et couplée à une dégénération du ligament spiral. N'ayant jamais été observée à proprement parler (Ramadan & Schuknecht, 1989), certains spécialistes comme Gates et Mills doute de son existence (Gates & Mills, 2005). De par le rôle dans le transport ionique du ligament spiral, et notamment dans le transport de l'ion potassium, Schmiedt avance pour sa part en 2010, dans l'ouvrage « Aging auditory system », que l'observation de Schuknecht pourrait en fait correspondre à une forme sévère de presbyacousie métabolique.

Le vieillissement fonctionnel des tissus du système auditif périphérique et leurs particularités ne doivent pas nous faire oublier qu'ils sont soumis à des mécanismes de vieillissement communs aux autres tissus. Parmi ces grands mécanismes, décrits de manières quasi ubiquitaires dans la littérature du vieillissement, on peut retrouver, entre autres, le stress oxydatif ainsi que les dysfonctionnements mitochondriaux qui lui sont ou non liés, l'inflammation, le stress autophagique, les méthylations et acétylations des histones, l'accumulation de dommages sur l'ADN etc... (Staecker *et al.*, 2001; Riva *et al.*, 2007; Menardo *et al.*, 2012; Watanabe & Bloch, 2013; Chen & Tang, 2014; Laos *et al.*, 2014). Ces facteurs ubiquitaires contribuent donc au vieillissement des différents types cellulaires de la

cochlée et des neurones du ganglion spiral. Le vieillissement fonctionnel de la cochlée sera donc la résultante de l'ensemble des dérèglements occasionnés par ces mécanismes.

1.3.2.2 Impact du vieillissement sur le tronc cérébral auditif

Au-delà du nerf auditif, les études réalisées pour comprendre l'impact du vieillissement sur le système auditif central peuvent être classées en trois principales catégories. Une première catégorie, composée d'expérimentations *in vivo*, étudie des changements de propriétés fonctionnelles de neurones (ou groupes de neurones) via des techniques électrophysiologiques à la capacité de résolution plus ou moins fine, allant de l'enregistrement unitaire au potentiel de champs local (en allant du patch clamp *in vivo* à l'ABR). Cette catégorie permet d'utiliser des stimuli acoustiques pour obtenir une réponse neuronale chez des animaux éveillés ou anesthésiés. Une seconde catégorie est composée de techniques *ex-vivo* de marquages cellulaires ou tissulaires, d'histologie, et d'immunohistologie. Dans cette catégorie, les tissus sont prélevés et on cherche pour une structure donnée la présence, ou l'absence, d'une protéine, d'une enzyme, d'un récepteur, ou d'un ARNm via un marquage plus ou moins spécifique. Enfin dans la troisième catégorie on va s'intéresser aux propriétés fonctionnelles fines des neurones, ou d'un réseau de neurones *ex vivo*, grâce, le plus souvent, à la technique de patch clamp sur tranche. Dans cette catégorie sera décrit principalement des changements fins d'excitabilité, de transmission synaptique, de réponse à des pulses de courant, d'homéostasie ionique, ou des propriétés de certains récepteurs présents à la surface de cellules nerveuse ou gliales.

L'outil le plus répandu pour étudier le fonctionnement du tronc cérébral auditif (TCA) est l'ABR. Bien qu'il ne permette pas d'analyser finement l'activité évoquée de chaque noyau du tronc cérébral, puisqu'il est un reflet global de l'activité de plusieurs structures, il constitue un outil efficace pour évaluer de manière rapide, et non invasive, les dommages importants que pourraient avoir subi tout, ou partie, du tronc cérébral auditif. Il a donc été utilisé dans des études sur le vieillissement affichant, sur presque tous les modèles, des résultats allant toujours dans le même sens. Ces résultats sont: une hausse des seuils évoqués, une augmentation de la latence pour chaque onde, et une diminution de l'amplitude de chaque onde dans les cas les plus avancés (macaque: (Torre & Fowler, 2000; Engle *et al.*, 2013; Gray *et al.*, 2014b); microcèbe: (Schopf *et al.*, 2014); rat: (Borg, 1982a; Simpson *et al.*, 1985; Alvarado *et al.*, 2014; Parthasarathy *et al.*, 2014); souris: (Henry & Haythorn, 1978; Hunter &

Willott, 1987); cobaye: Dum *et al.*, 1980a, 1980b; Dum, 1983; gerbille(Mills *et al.*, 1990; Boettcher *et al.*, 1993a, 1993b, 1995); chat: (Harrison & Buchwald, 1982)). Ces résultats sont cohérents avec les enregistrements en potentiel évoqué réalisés dans le colliculus inférieur par Norbert Dum (Dum, 1983) chez le cochon d'inde.

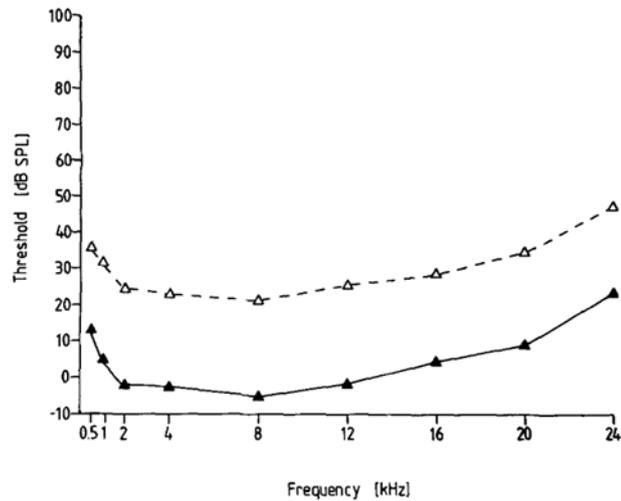


Figure 1.11 : Seuils auditifs dans le Colliculus inférieur pour des cobayes âgés de 3 mois (triangles noirs) et des cobayes âgés de trois ans et demi, (triangles blancs). La perte moyenne est de 25dB pour l'ensemble des fréquences. (Dum 1983)

Caspary et collègues ont eu une contribution majeure à la compréhension du vieillissement en étudiant les systèmes de neurotransmission inhibiteurs dans le TCA. Dans les noyaux cochléaires leurs travaux suggèrent une diminution avec l'âge des concentrations de glycine (Banay-Schwartz *et al.*, 1989a, 1989b; Willott *et al.*, 1997). Par ailleurs, d'autres travaux ont montré une diminution de l'expression des récepteur glycinergiques dans la partie dorsale et ventrale (Milbrandt & Caspary, 1995; Willott *et al.*, 1997; Krenning *et al.*, 1998; Shaddock Palombi *et al.*, 2001). Ces changements dans le noyau cochléaire coïncident avec une remonté des seuils, une hausse du taux de décharge de l'activité évoquée à la fréquence caractéristique (CF), ainsi qu'une hausse de l'activité spontanée des cellules fusiformes (Caspary *et al.*, 2005, 2006).

Caspary et collègues se sont aussi intéressés au vieillissement dans le colliculus inférieur, le relai final du tronc cérébral, sur lequel le noyau cochléaire projette directement ou via plusieurs relais (Schofield & Cant, 1996; Cant & Benson, 2003; Zhou & Shore, 2006). Ils ont ainsi pu montrer qu'avec l'âge, la GAD (enzyme de synthèse du GABA) est moins exprimée dans le bouton présynaptique, provoquant ainsi une moindre libération de GABA à

la synapse (Casparly *et al.*, 1990; Raza *et al.*, 1994; Gutiérrez *et al.*, 1994; Milbrandt *et al.*, 1994; Ouda & Syka, 2012). Mais il a aussi été montré qu'au niveau post synaptique le récepteur au GABA_A était moins abondant avec l'âge (Gutiérrez *et al.*, 1994) et que son affinité pour le GABA semblait moins grande (Milbrandt *et al.*, 1996). Il a été aussi mis en évidence que les neurones exprimant la calbidine et la calrétinine, impliquées dans la régulation de la concentration calcique intracellulaire, synthétisent moins ces protéines avec l'âge. Corroborant une diminution de l'efficacité du système GABAergique, des travaux électrophysiologiques ont montré qu'il y a moins d'inhibition dans la réponse évoquée à la CF des neurones du colliculus inférieur, et une altération des réponses à des modulations d'amplitudes sinusoïdales. De nombreux travaux ont aussi rapporté une augmentation de l'activité spontanée (Willott *et al.*, 1988; Palombi & Caspary, 1996*b*, 1996*c*, 1996*a*; Walton *et al.*, 1997, 1998; Shaddock Palombi *et al.*, 2001; Khouri *et al.*, 2011).

Très peu d'études sur le vieillissement ont été menées sur le complexe olivaire (CO). L'une d'elle conclut à une moindre activité calcique-dépendante dans le CO (Gröschel *et al.*, 2014). Une autre étude (Zettel *et al.*, 2007) a montré une baisse de l'expression d'un canal potassium (Kv3.1b), impliqué dans les phénomènes de repolarisation des neurones, notamment dans les régions tonotopiques du TCA (Brew & Forsythe, 1995, 2005; Wang *et al.*, 1998). Cette baisse est observée dans les fibres du CO supérieur projetant sur la cochlée (plus précisément dans les neuropiles). Une étude récente (Shim *et al.*, 2012) semble indiquer que pour la transmission excitatrice, les effets ne semblent pas aussi tranchés que pour la transmission inhibitrice. Ces trois études appuient le fait qu'en dehors des systèmes inhibiteurs, très peu d'études ont été conduites sur la neurotransmission, la neuromodulation, ou même sur les propriétés électrophysiologiques intrinsèques des neurones et que l'évolution de ces phénomènes durant le vieillissement du TCA est assez mal connu.

Néanmoins certaines grandes tendances semblent se dégager de ces résultats et il est possible de faire des parallèles entre la littérature du vieillissement du TCA et la littérature disponible en psychoacoustique chez l'Homme. Dans les deux cas on observe avec l'âge une remonté des seuils, et une moindre capacité de suivi d'enveloppe temporelle (Khouri *et al.*, 2011). Il y a peu d'informations précises sur l'impact du vieillissement sur la sélectivité fréquentielle dans le TCA (en mars 2015 une seule étude sur le colliculus inférieur (chez la souris par (Leong *et al.*, 2011)). Malgré l'usage très répandu de l'ABR, le vieillissement dans le tronc cérébral auditif reste donc un domaine assez mal connu, et semble même être le parent pauvre de la recherche sur le vieillissement dans le système auditif.

1.3.2.3 Impact du vieillissement sur le Thalamus auditif

Pour évaluer des effets du vieillissement sur les réponses des neurones du thalamus auditif, (Mendelson & Lui, 2004) ont réalisé des enregistrements unitaires à la présentation de sons contenant une modulation de fréquence ascendante ou descendante chez de jeunes rats Long Evans (3-4mois), qu'ils ont comparés à des enregistrements chez des rats âgés (23-30mois). De façon très surprenante, ils n'ont trouvé aucune différence entre les réponses des neurones enregistrés chez des rats jeunes et âgés dans les capacités de suivis de vitesses de l'enveloppe temporelle rapide (0.8kHz/ms), ou plus lente (0.3kHz/ms et 0.05kHz/ms). Au cours de cette étude, les auteurs ont présenté des modulations de fréquence ascendantes ou descendantes. Certains neurones enregistrés ont eu une préférence, soit pour la modulation ascendante, soit la modulation descendante, soit aucune des deux, mais les auteurs n'ont pas trouvé un effet de l'âge sur les répartitions de cette préférence. Néanmoins, les auteurs ne précisent pas quels sont les taux de décharges moyens spontanés, ou évoqués, enregistrés dans aucune des deux conditions. Ils ne mentionnent pas non plus la perte auditive que ces animaux auraient pu subir au cours du vieillissement, se contentant de dire que les seuils acoustiques des neurones ne sont pas différents de ceux obtenus par (Bordi & LeDoux, 1994) pour de jeunes rats. Cette étude suggère donc qu'il n'y aurait pas d'effet du vieillissement sur les seuils acoustiques au niveau thalamique.

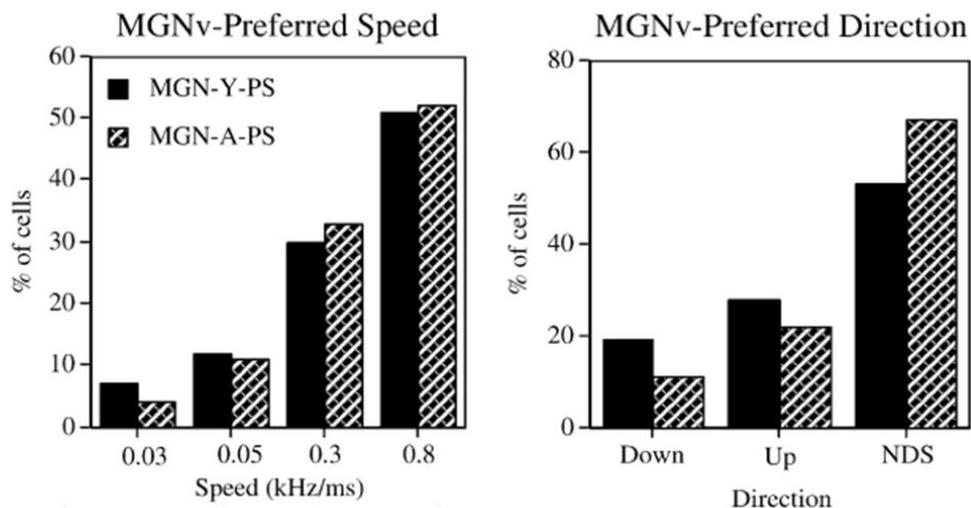


Figure I.12 : Comparaison des capacités de suivi de vitesses de modulation différentes (à gauche) ou pour des orientations de modulation différentes (à droite) entre les réponses obtenues chez des rats âgés (hachuré) et de jeunes rats (noir). Aucune différence statistiquement significative n'est mesurée pour la vitesse ou l'orientation. Adapté de Mendelson et Lui 2004.

De leur côté, des travaux d'immunohistochimie ont montré que, chez le rat âgé de souche Fischer 344, il y avait une moindre proportion de neurones exprimant une protéine de liaison du calcium, la calbindine, dans les noyaux ventraux et dorsaux du thalamus auditif. De façon surprenante, chez des rats de souche Long Evans, cet effet s'observe uniquement dans le noyau ventral (Ouda *et al.*, 2012). Il est connu que la souche Fischer 344 montre des signes de détériorations accélérées du système auditif avec l'âge en comparaison de la souche Long Evans. Par exemple, une hausse des seuils acoustiques, et une baisse de l'amplitude des ondes en ABRs (Popelar *et al.*, 2006). Néanmoins, l'expression dans le thalamus d'une autre grande protéine de liaison du calcium (la Parvalbumine) ne semble pas affectée par le vieillissement (Ouda *et al.*, 2008). De façon étonnante, Ouda et collègue trouvent, chez le jeune rat, une concentration en calbindine équivalente dans la partie ventrale et dorsale du thalamus auditif, ce qui est en contradiction avec la littérature chez le Macaque (Molinari *et al.*, 1995) et la souris (Cruikshank *et al.*, 2001). Toutefois, au-delà de cette controverse, on peut légitimement estimer que les modulations, même fines, de l'homéostasie calcique ont des répercussions allant de la perturbation de la plasticité synaptique à la remise en cause de la survie cellulaire (Foster, 2007).

A l'instar de ce qu'il se produit dans le tronc cérébral, le système GABAergique semble présenter des évolutions majeures au cours du vieillissement du système thalamo-cortical. Ainsi, un travail en immunohistochimie a montré chez le rat, une moins grande densité de neurones exprimant la GAD67 (Richardson *et al.*, 2013). Ce résultat a été confirmé par une analyse de la GAD67 en Western Blot qui ciblait le compartiment pré-synaptique du MGB. Ces deux résultats suggèrent une synthèse réduite de GABA avec l'âge. De plus, chez les rats âgés, les auteurs ont décrit une baisse d'environ 45% de la présence du récepteur GABA_A (mesures obtenues par des ligands radioactifs spécifiques des sous-unités $\alpha 4$ et δ du récepteur) dans des coupes de thalamus auditif dorsal et ventral. Chez le rat âgé, une des conséquences directe de cette observation, est une chute de 50% de l'amplitude des courants chlores due aux récepteurs GABA_A lors d'inhibitions toniques. Les auteurs ont aussi mesuré le potentiel de membrane au repos des neurones, et il est en moyenne plus élevé de 6.3mV pour les rats âgés, impliquant donc une plus grande excitabilité, et un taux de décharge plus important lors de la réponse à une injection de courant intracellulaire de 50pA.

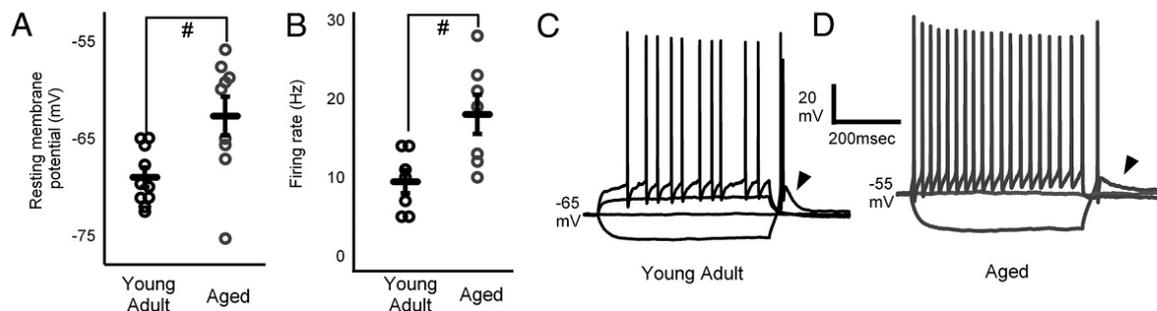


Figure 13 : Augmentation de l'excitabilité des neurones du thalamus auditif. **A** Le potentiel de repos moyen des membranes est plus élevé avec l'âge. **B** Le taux de décharge moyen en réponse à une stimulation de 50pA est plus élevé chez les animaux âgés. **C, D** Exemples individuels d'enregistrement de réponses à une stimulation de 50pA chez le jeune et l'âgé. Extrait de Richardson et al 2013.

Globalement, il faut remarquer que les différentes subdivisions du thalamus auditif ne sont pas faciles à étudier *in vivo* en électrophysiologie, malgré des coordonnées stéréotaxiques connues. Comparé au cortex auditif et au colliculus inférieur, beaucoup moins de données fonctionnelles existent sur cette structure, y compris hors du vieillissement. Nous avons vu, au chapitre 1.2.2, quelques grands principes de fonctionnement du système thalamo-cortical et pointé le fait que le noyau réticulaire fournit une grosse partie des entrées inhibitrices du thalamus auditif. Nous venons de voir, au cours de ce chapitre, l'importance des changements touchant le système GABAergique thalamique lors du vieillissement. Remarquons que la partie auditive du noyau réticulaire n'a pas été l'objet d'étude au cours du vieillissement ce qui serait pourtant utile.

1.3.2.4 Impact du vieillissement sur le cortex auditif

Comme nous avons pu le voir dans les différentes structures en aval, au cours du vieillissement les seuils auditifs sont dégradés dans le cortex auditif primaire (Dum, 1983; Gourévitch & Edeline, 2011). Au niveau cortical, on note aussi un effet sur les latences au seuil, qui augmentent avec l'âge (Dum, 1983).

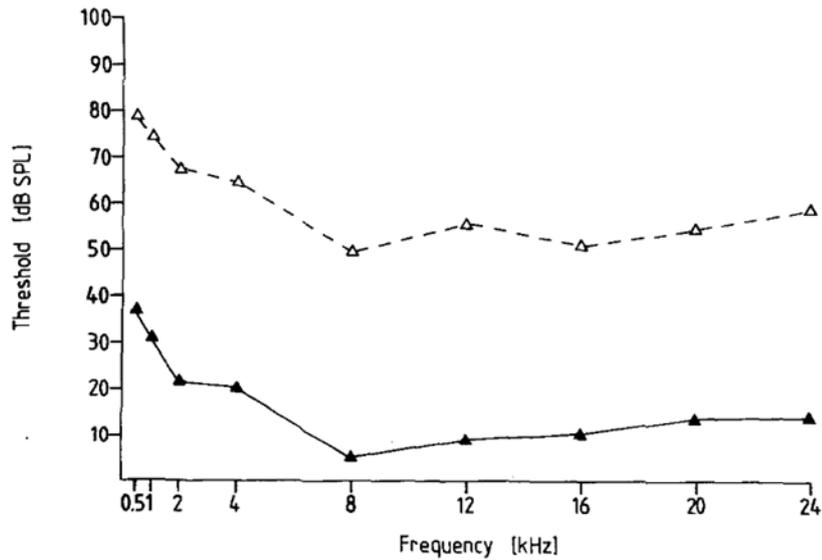


Figure I.14 : Seuils auditifs dans le cortex auditif pour des cobayes âgés de 3 mois (triangles noirs) et des cobayes âgés de trois ans et demi, (triangles blancs). La perte moyenne est de 44dB pour l'ensemble des fréquences. (Dum 1983)

De façon surprenante, l'audiogramme comportemental obtenu chez le macaque jeune (entre 5 et 11ans) et vieux (25 ans et plus) n'a pas permis de mettre en évidence une hausse des seuils avec l'âge alors que les seuils corticaux étaient plus élevés dans le cortex auditif primaire (A1) et secondaire (CL) de primates éveillés (Juarez-Salinas *et al.*, 2010).

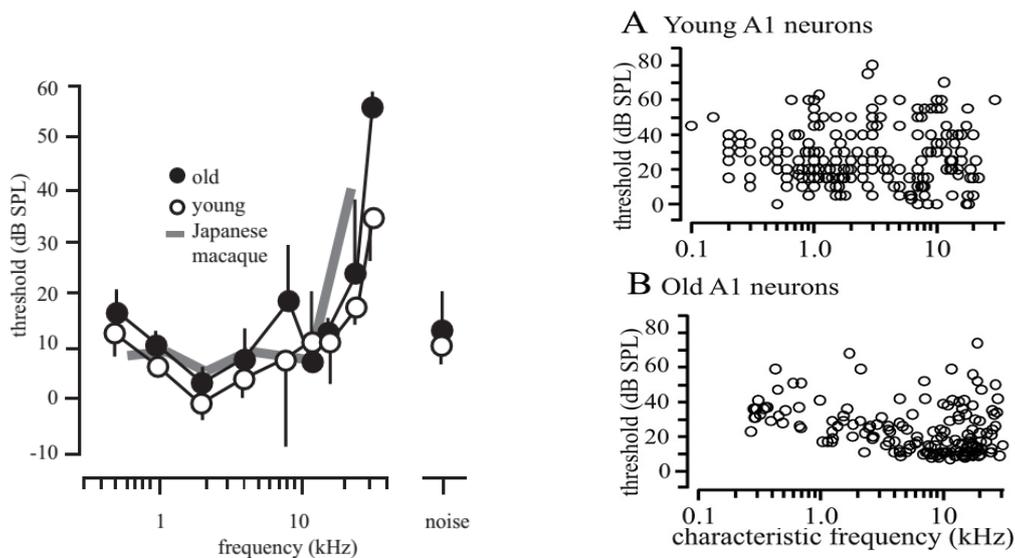


Figure I.15 : **Gauche** : Audiogramme comportemental des animaux jeunes et âgés. Il n'y a de différence entre les deux audiogrammes. **Droite**. Distributions des seuils et des CF des animaux jeunes (en haut) et âgés (en bas), qui d'après les auteurs montrent une légère augmentation de seuil chez les animaux âgés. Adapté de Juarez-Salinas *et al.*, 2010

Dans cet article, Juarez-Salinas et collègues ont testé la préférence à l'orientation spatiale (le sens du mouvement) des neurones du cortex auditif primaire (A1) et secondaire (CL) chez les singes jeunes et âgés. Ils n'ont trouvé aucune différence avec l'âge dans la distribution des directions préférées par les neurones. Par contre, ils ont noté une différence dans la sélectivité à l'orientation spatiale, les neurones âgés étant un peu moins sélectifs, principalement dans l'aire CL. La sélectivité des neurones de A1 est moins bonne que celle des neurones de CL chez les jeunes singes. Avec l'âge, cette différence tend à diminuer, et chez les sujets âgés, il n'y a plus de différence entre la sélectivité des neurones de A1 et celle de CL. Bien que très intéressante, cette observation doit être pondérée par le fait qu'elle n'est faite que sur 2 singes âgés, et 4 jeunes. Des analyses complémentaires indiquent que la sélectivité à l'orientation baisse drastiquement pour les neurones des aires primaires et secondaires si on regarde des directions non-préférées des neurones (Engle & Recanzone, 2013). Ce résultat suggère qu'une évolution de la balance inhibition/excitation a lieu avec le vieillissement. De plus, contrairement au consensus de la littérature, affirmant que les latences des réponses augmente avec l'âge, ils observent des latences plus courtes dans les cortex âgés (-3ms pour A1 et -6ms pour CL).

Juarez-Salinas et collègues ont aussi regardé le taux de décharge de l'activité spontanée et évoquée des neurones, et ont trouvé qu'ils augmentent significativement avec l'âge pour les aires secondaire (CL) et primaires (A1). L'activité spontanée des neurones du cortex auditif augmente aussi avec l'âge chez le rat de plus de 30 mois par rapport à de jeunes rats (4-6 mois)(Hughes *et al.*, 2010). Chez ces mêmes rats, on note aussi des changements dans le phénotype de la réponse évoquée lors de réponses à un bruit large bande de 500ms. Le taux de décharge est augmenté à la fois pendant les 50 premières ms, pendant la phase de suppression post-excitation (50ms et 250ms après le début du son) et pendant l'activité tonique (250-450ms après le début du son). Ces effets ne sont valables que dans les couches corticales superficielles (couche 1-3). Dans les couches profondes (couche 3-6) on ne note pas d'augmentation du taux de décharge avec l'âge durant la période correspondant aux 50 premières ms de la réponse. Cette évolution du taux de décharge, lors du déroulement de la réponse est cohérente avec les enregistrements de Juarez-Salinas et collègue en 2010, et les analyses complémentaires de Engle et Recanzone en 2013, qui suggéraient une augmentation du taux de décharge durant la phase dite « d'onset » et de « suppression » de la réponse évoquée chez les rats âgés dans A1, et durant la phase « d'onset » pour CL.

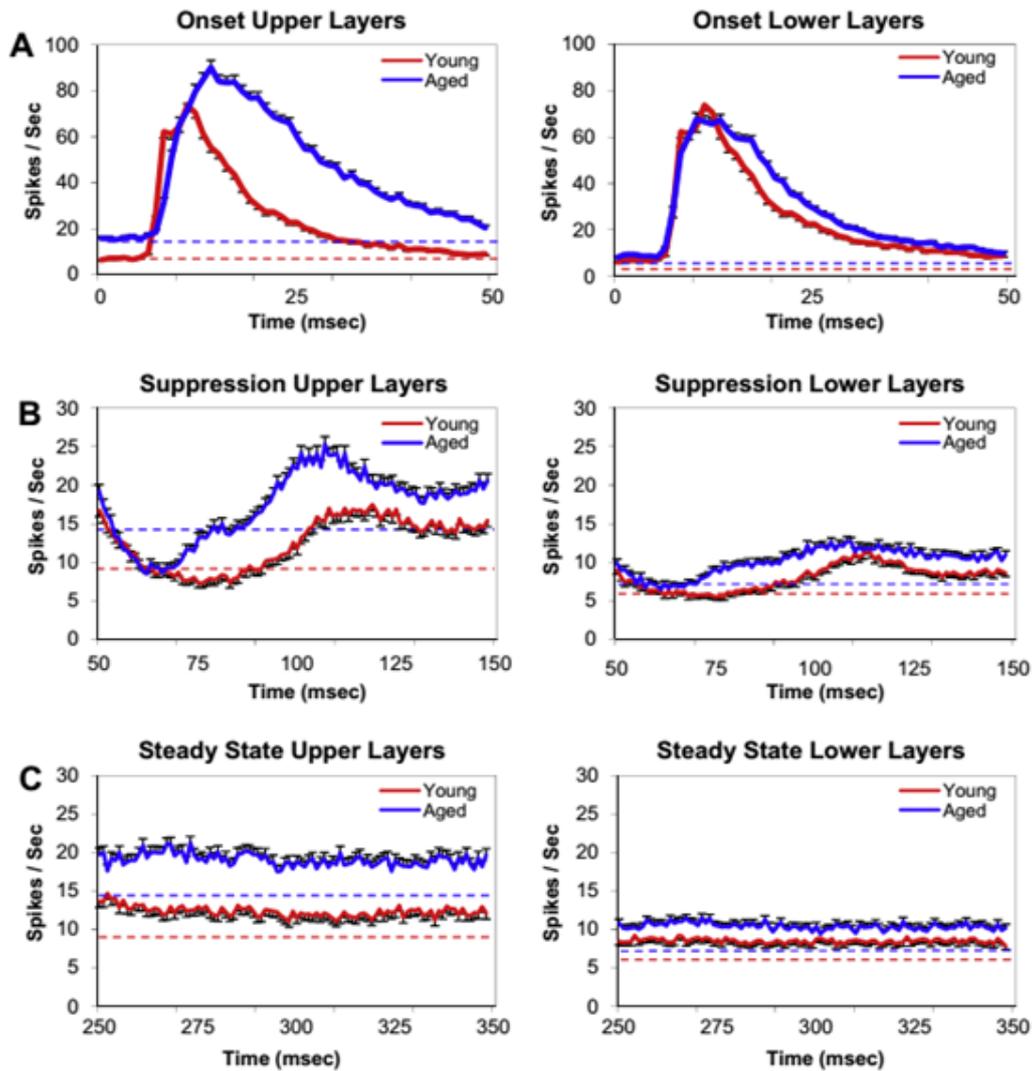


Figure 1.16: Décours temporels moyens de la réponse évoquée à un bruit large bande de 500ms pour les couches superficielles du cortex (1-3) à gauche ou pour les couches profondes (4-6) à droite. En A les 50 premières ms du décours de la réponse, en B les 200 ms suivantes (de 51ms à 250ms après le début du bruit), en C le décours temporel entre 251 et 450ms. D'après Hugues et al. 2010.

En 2005 Donald Caspary et collègues ont étudié les profils de décharge des neurones de la couche V du cortex auditif de rat adulte (entre 4 et 6 mois) via des enregistrements unitaires au moyen d'électrodes de verre à haute impédance (10-20 MOhm). Ils en dégagent 5 grands profils de décharge : classique (32%), à haut seuil (5%), non-monotonique (5%), intermédiaire (11%) et complexe (47%). Des exemples sont présentés sur la figure suivante.

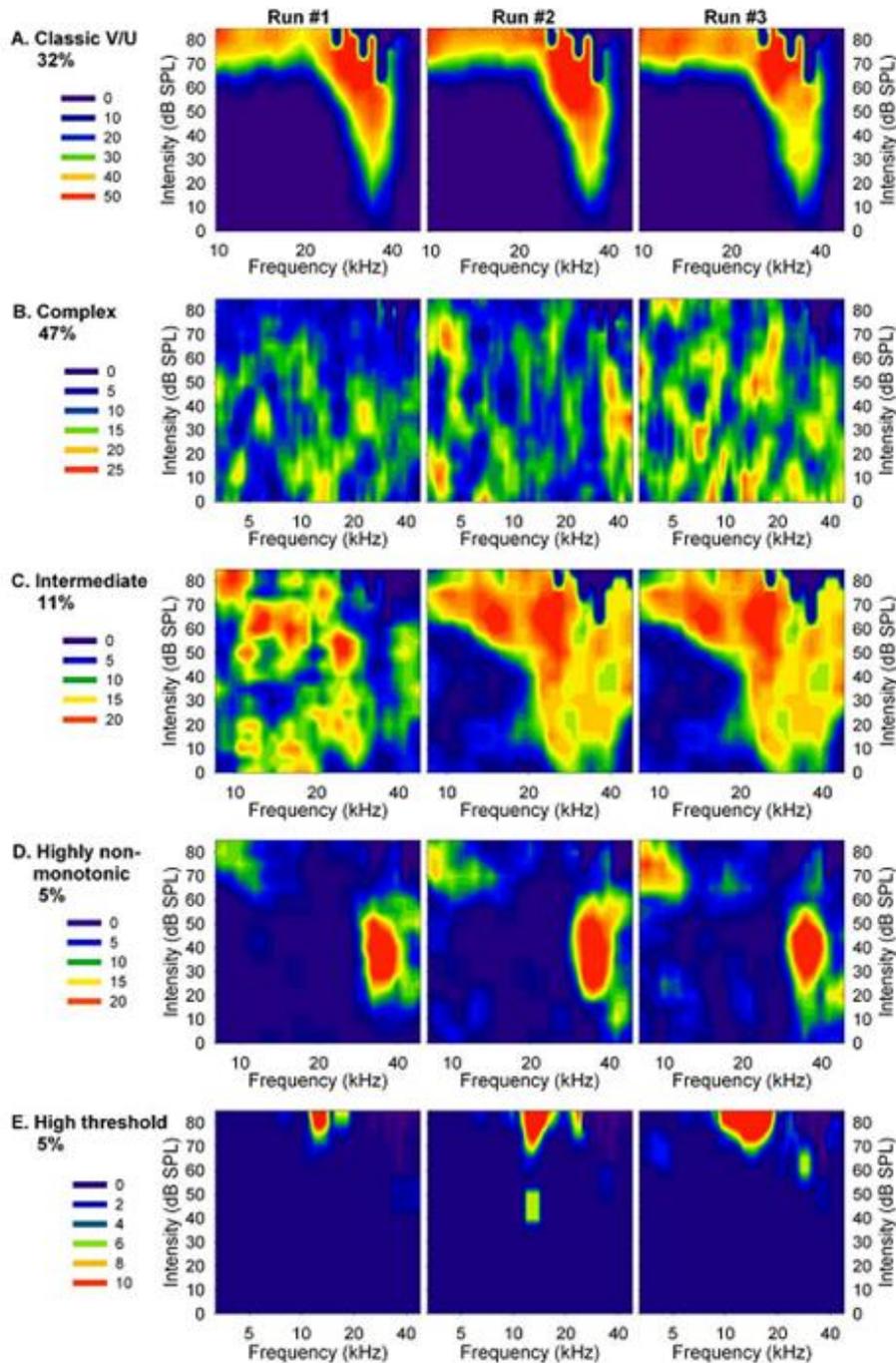


Figure I.17 : Exemples individuels des trois enregistrement de réponses évoquées (en intensité de couleurs) pour un neurone représentatif de chaque catégorie de profil de décharge (**A** classique, **B** Complexe, **C** intermédiaire, **D** non-monotonique, **E** à Haut seuil).

En soit, cette classification pose un certain nombre de problèmes.

D'une part, il n'est pas garanti que les auteurs aient systématiquement enregistré dans le cortex auditif primaire : il n'y a pas de coordonnées précises des sites d'enregistrements selon l'axe antéro-postérieur ou dorso-ventral, et pas de données histologiques présentées. Les

champs récepteurs classiques pourraient être dans le cortex primaire, et les complexes dans des cortex non-primaires. Cependant, notons qu'avec des électrodes de verre à hautes impédance, une étude a montré qu'au moins 25% des neurones de AI ne répondaient pas à des sons purs (Manunta & Edeline, 1997). D'autre part, l'audiogramme des animaux n'ayant pas été vérifié, il est possible que certains neurones aient été enregistrés sur des animaux ayant une surdité partielle.

Quel que soient les problèmes de cette étude, lorsque cette même équipe a réalisé une étude comparable chez le rat âgé (29-33mois ; (Turner *et al.*, 2005b), ils ont observé moins de champs récepteurs classiques et plus de champs récepteurs complexes (figure I.18). Ici encore l'absence d'ABR pour quantifier la perte des animaux âgés est un problème pour situer l'importance de ces résultats

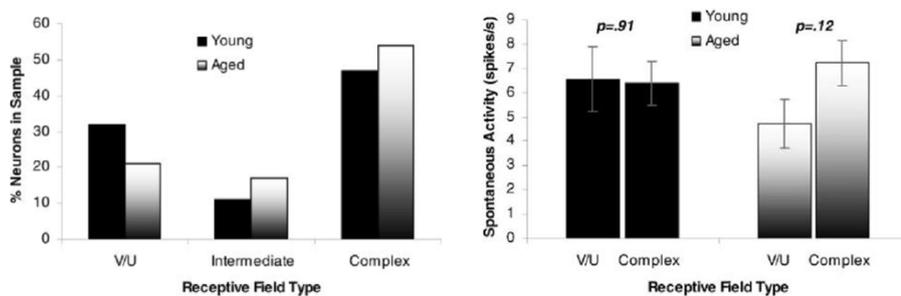


Figure I.18 : Droite : Distribution des profils de réponses des champs récepteurs corticaux chez de jeunes rats (noir) et chez des rats âgés (gris). Avec l'âge il y a moins de champs récepteurs classiques et plus de champs récepteurs complexes (χ^2 , $P < 0.05$) **Gauche :** Activité spontanée des champs récepteur classiques (U/V) et complexes chez de jeunes rats (noir) et chez des rats âgés (gris). Aucun effet de l'âge n'est noté, et malgré une tendance à la réduction de l'activité spontanée pour les sites U/V des rats âgés, il n'y a aucune différence significative entre les deux types de champs récepteurs chez le jeune ou l'âgé. Adapté de Turner *et al* 2005b.

En 2001 Mendelson et Ricketts se sont intéressés à la sélectivité à la vitesse de modulation de fréquence dans le cortex auditif de rats âgés (23-30 mois). Les neurones enregistrés chez les sujets âgés suivent préférentiellement des vitesses lentes de modulation (0.03 et 0.05 kHz/ms) alors que les sujets jeunes (3-4mois) suivent préférentiellement des vitesses plus élevées (0.3 et 0.8 kHz/ms). La préférence pour la direction (ascendante ou descendante) ne semble pas affectée par le vieillissement. Une majorité des neurones n'en présentent pas, mais pour les 2 groupes d'âge, ceux qui en présentent une ont plus souvent une préférence pour la rampe ascendante plutôt que descendante. Apparemment, ces rats âgés

ne présentaient pas de pertes auditives puisque les ABRs des deux groupes sont équivalentes à au moins 10dB près, ce qui est surprenant pour des animaux de 22 mois.

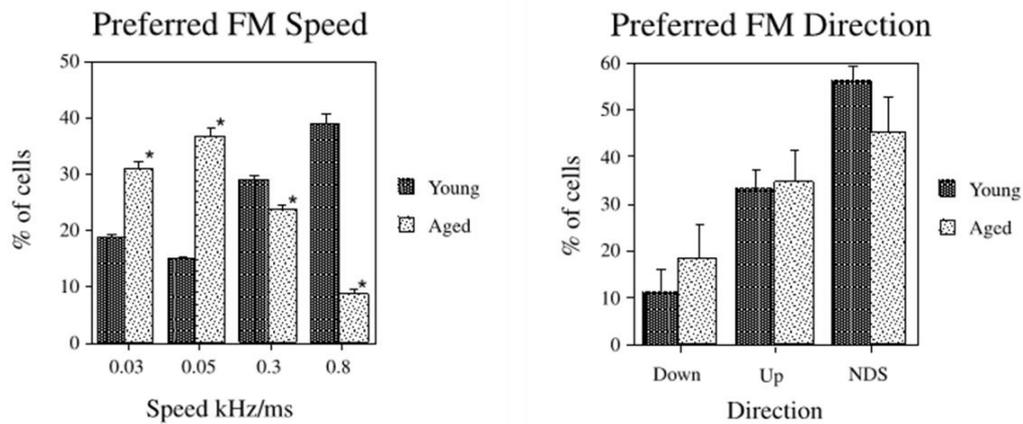


Figure 1.19 : **Gauche** : Distribution des cellules en fonction de leurs vitesses de modulation préférées pour des rats jeunes (noirs) ou âgés (gris). **Droite** : Distribution des cellules en fonction de leurs directions de modulation préférées pour des rats jeunes (noirs) ou âgés (gris). (Mendelson & Ricketts, 2001)

En conclusion, les augmentations de taux de décharge durant les réponses évoquées, l'augmentation du nombre de sites corticaux présentant des réponses non-monotoniques, ou dépourvus de BF et CF, ainsi que la baisse de capacité à suivre des modulations rapides de fréquences dans l'enveloppe temporelle, semblent pointer des altérations du système GABAergique dans le cortex auditif avec l'âge.

Au niveau présynaptique, on trouve chez les animaux âgés des expressions moindres d'ARNm de la GAD65, et de la GAD67, qui sont exprimés dans toutes les couches corticales (Ling *et al.*, 2005). Logiquement, la protéine GAD67 est donc moins exprimée avec l'âge dans toutes les couches corticales (Ling *et al.*, 2005).

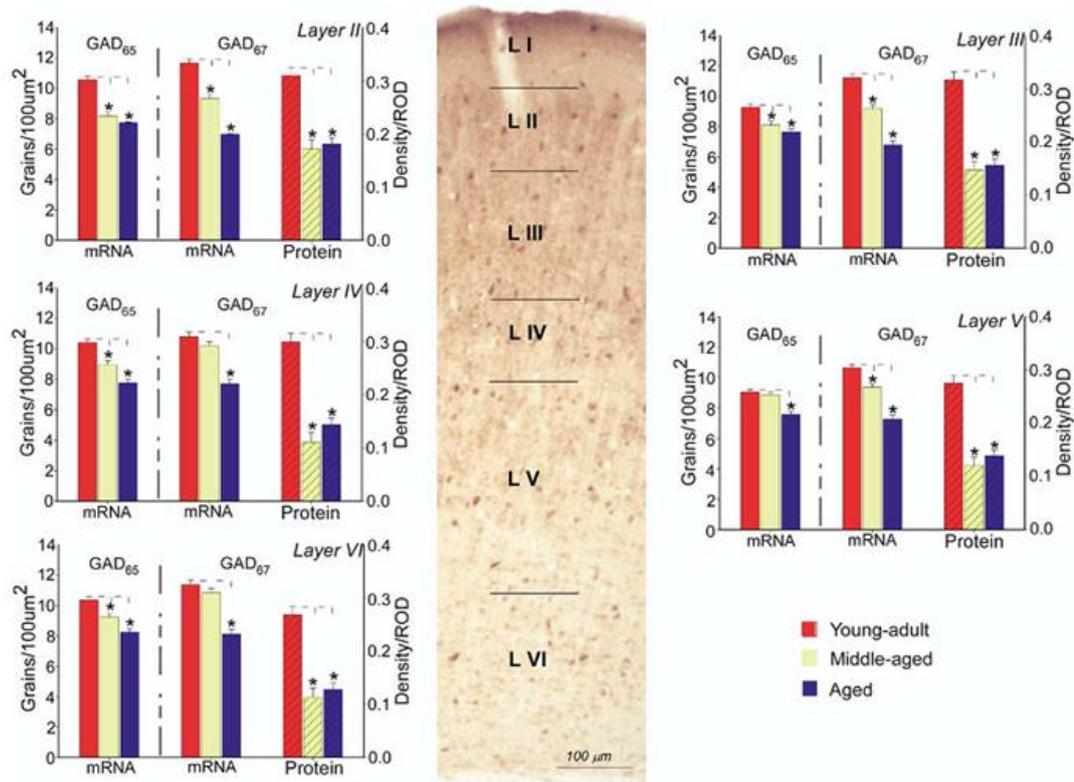


Figure 1.20 : Expression des ANRm de la GAD65 et de la GAD67, ainsi que de la protéine GAD67, en fonction des couches corticales du cortex auditif primaire (histogrammes). Au centre un marquage immunologique de la protéine GAD67 dans les six couches corticales (Ling et al, 2005).

Au niveau post-synaptique de nombreux changements dans les niveaux d'expression des différentes sous-unités du récepteur GABA_A sont décrits dans le cortex auditif. Les sous unités $\alpha 1$, $\beta 1$, $\beta 2$, $\gamma 1$, $\gamma 2s$, and $\gamma 2L$ sont moins exprimées avec l'âge (tant l'expression de l'ARNm que pour la synthèse de la protéine, et ce, dans toutes les couches corticales ;(Caspary *et al.*, 2013). En revanche, la sous unité $\alpha 3$ est, quant à elle, plus exprimée avec l'âge dans les couches 2, 3 et 5 uniquement, et moins exprimée dans la couche 6 (ARNm et protéine). Ces résultats complémentaires aux évènements pré-synaptiques indiquent un bouleversement dans le fonctionnement du système GABAergique avec l'âge. En outre, des changements ont été notés dans l'expression de la parvalbumine avec l'âge. En effet lorsque que l'on réalise un marquage par un anticorps anti-parvalbumine au cours du vieillissement dans le cortex auditif primaire, de moins en moins de neurones sont marqués (Ouda *et al.*, 2008; Ouellet & de Villers-Sidani, 2014). De même, la calbidine semble être moins exprimée dans le cortex auditif du rat âgé (Ouda *et al.*, 2012). Cela indique que l'homéostasie calcique est modifiée au cours du vieillissement dans le cortex auditif. Enfin, les cellules positivement marquée par la somatostatine, qui serait d'après certaines études un

marqueur d'une sous population d'interneurones GABAergique, appelés cellules de Martinotti seraient, elles aussi, moins présentes avec l'âge (Ascoli *et al.*, 2008; Ouellet & de Villers-Sidani, 2014).

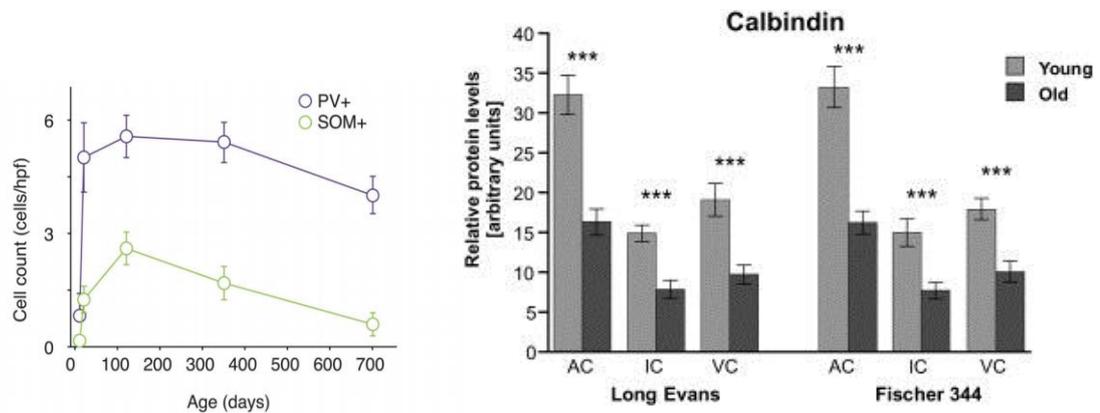


Figure I.21: **Gauche** : Evolution du nombre de cellules marquées pour la somatostatine et à la parvalbumine dans le cortex auditif primaire avec l'âge. (Ascoli *et al.*, 2008; Ouellet & de Villers-Sidani, 2014) **Droite** : Quantification par Western blots du taux de Calbindin chez des rats Long Evans et Fisher jeunes et âgés. Extrait de Ouda *et al* 2012.

Dans le système auditif, comme dans les autres tissus de l'organisme, les cellules sont soumises à des mécanismes de vieillissement ubiquitaires. Un des mécanismes qui focalise l'attention est le stress oxydatif. La mitochondrie est l'organite à l'origine des espèces réactives de l'oxygène (ROS), ces ROS produiront une série de dommages sur l'ADN mitochondrial et un certain nombre de protéines (**voir** revue Murphy, 2009). Les dommages aboutiront dans certains cas à l'implication des voies apoptotiques de la cellule par la mitochondrie via la caspase 9, et la voie intrinsèque de l'apoptose (Figure I.22 voire revue Circu & Aw, 2010). Une des enzymes clé intervenant lors du stress oxydatif est la NADPH (Bedard & Krause, 2007; Choi *et al.*, 2014), et avec l'âge de plus en plus de neurones positifs à la NADPH sont observés dans des coupes du colliculus inférieur, du cortex auditif et même du cortex visuel (Huh *et al.*, 2008). Autre acteur fondamental du stress oxydatif, l'oxyde nitrique, est plus présent dans le cortex auditif chez le rat âgé (24 mois), et ce, aussi bien pour les neurones que pour les cellules gliales (Lee *et al.*, 2008). L'ensemble de ces éléments laisse donc penser que le vieillissement fonctionnel du système auditif est sous-tendu par des mécanismes moléculaires qui ne lui sont pas spécifiques, touchant toutes les cellules de l'organisme et affectant tous les tissus. Ainsi la glie, dont nous n'avons pas fait mention jusqu'à présent, est potentiellement elle aussi fortement impliquée dans l'évolution avec l'âge

des propriétés fonctionnelle du système auditif, du fait de son propre vieillissement, et de l'altération de ses fonctions avec l'âge.

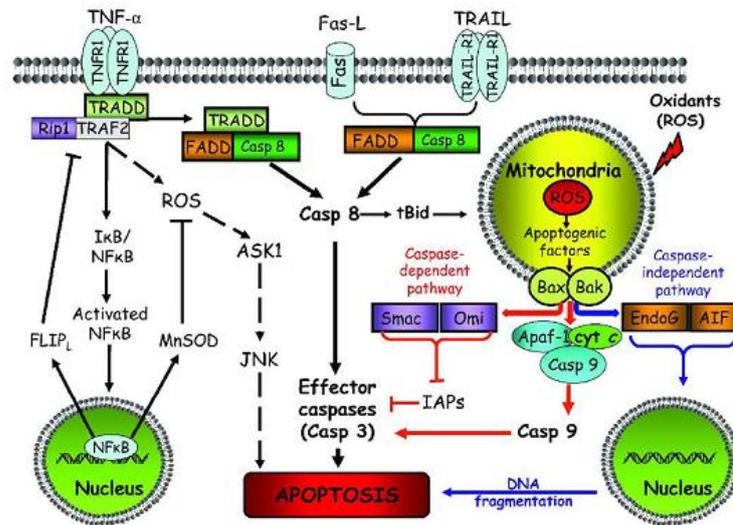


Figure I.22 : Schématisation des principales voies de signalisation de l'apoptose cellulaire, incluant la voie intrinsèque empruntée par le stress oxydatif via la mitochondrie. (Circu & Aw, 2010)

Au-delà de tous les mécanismes et phénomènes dont nous venons de parler nous ne devons pas perdre de vue que le vieillissement s'accompagne d'évènements ponctuels à l'incidence négative sur le système nerveux central. Ces évènements ne sont pas nécessairement liés au vieillissement à proprement parler, mais leurs probabilités d'occurrence augmentent avec le temps. C'est, par exemple, le cas des accidents vasculaires cérébraux, et des évènements ischémiques en résultant, dont la localisation et l'ampleur dépendent de l'importance des vaisseaux touchés (dans certains cas les vaisseaux touchés sont trop petits pour entrainer des symptômes suffisants pour aboutir à un diagnostic et une prise en charge clinique). Ne faisant, certes pas, parti du vieillissement *stricto sensu*, ces évènements ponctuels, plus ou moins répétés, participent pourtant aux perturbations accumulées par le système auditif au cours du temps. Ainsi, il est très difficile de discriminer la part de ces évènements, relevant le plus souvent du pathologique, dans le vieillissement normal du système auditif. Il en va de même pour l'environnement des individus qui peut être sources de dommages plus ou moins grands, d'origines acoustiques, tout au long de la vie de l'individu. Ces dommages sont, chez l'Homme, le plus souvent dus à des expositions à des intensités sonores trop élevées (concerts, boîtes de nuits, outils bruyants, armes à feu, attentats etc...).

1.4 Influences des environnements acoustiques sur le fonctionnement du système auditif

En 1990, le *National Institute of Health* (NIH) - organisme américain chargé d'établir des préconisations dans tous les domaines de la santé publique - a affirmé qu'une exposition à un son de 75dB(A) ne saurait être la cause de pertes auditives permanentes (Anon, 1990). Dans le même temps, cet organisme avance une seconde proposition toute aussi forte qui trouvera un écho dans la législation du travail de beaucoup de pays membres de l'OCDE : « une exposition à un son de 85dB(A) 8h par jour produira une perte auditive permanente après plusieurs années ». En fait, cette recommandation s'appuie sur le principe d'égalité de l'énergie (Eldred *et al.*, 1957), qui énonce que la dangerosité d'une exposition sonore dépend à la fois de l'intensité et de la durée d'exposition¹. Pour 8 heures d'exposition quotidienne (soit une durée proche de la durée moyenne d'une journée de travail dans les pays de l'OCDE) seulement 10 décibels séparent donc *légalement* une exposition sans danger d'une exposition à risque. Pourtant, comme nous allons le voir au cours de ce chapitre les choses sont plus ambiguës que cela. La législation ne tient pas compte de plusieurs facteurs cruciaux que sont, par exemple, les paramètres acoustiques des environnements (gamme de fréquences, dynamique de l'enveloppe temporelle), de l'âge du sujet exposé, de son degré de perte auditive avant l'exposition, et du caractère anxiogène de l'environnement. En fait, la législation considère qu'il est équivalent d'être exposé à 80dB de musique classique à 20 ans ou à 80dB de bruits industriels provenant d'un chantier ou d'une usine à 50 ans. Pourtant des paramètres acoustiques au contexte émotionnel des expositions, il y a une diversité considérable d'environnements acoustiques (figure I.23). Nous touchons alors au deuxième nœud du problème, nous ne sommes pas exposés à des bruits uniquement dans le cadre professionnel. La démocratisation des baladeurs musicaux, et des téléphones portables, conjointement à la fréquentation des transports publics, des salles de concert ou de discothèques a considérablement accru les sources et la quantité de bruits auxquels nous sommes soumis. Néanmoins, devant le degré de complexité inhérent à la compréhension de la charge cognitive provoquée par les environnements bruyants, nous ne pourrons pas faire

¹ Il faut noter cependant qu'une importante littérature suggère que ce principe ne s'applique pas en toute circonstance, voir pour discussion l'article de Gourévitch et al 2009.

l'économie d'une forme de réductionnisme. Ainsi, nous ne considérerons dans ce chapitre que les conséquences physiologiques étudiés via les systèmes auditifs animaux.

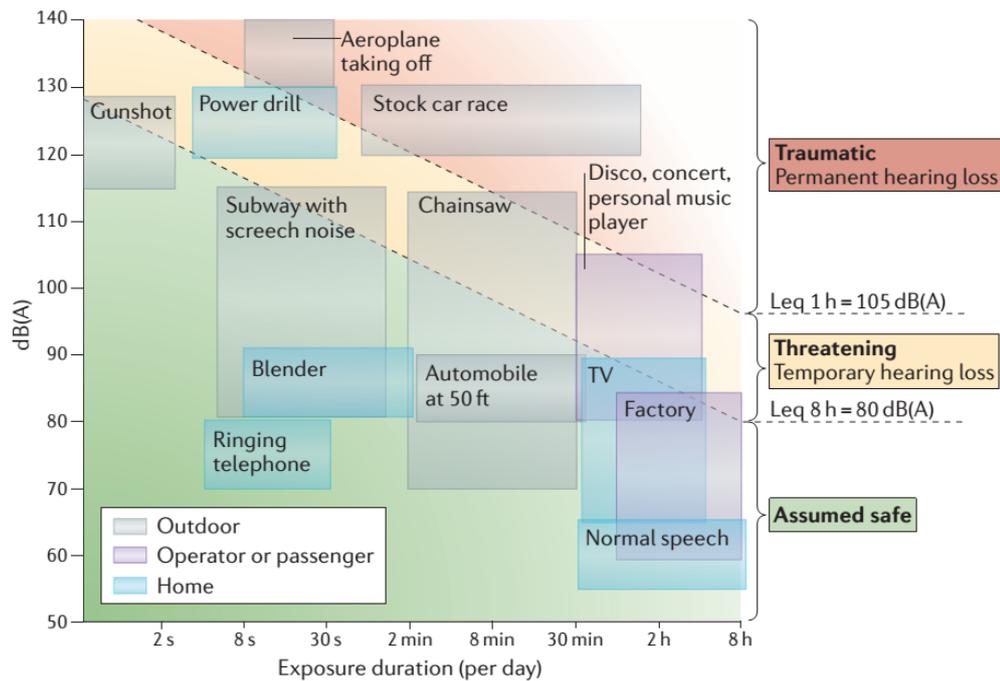


Figure 1.23: Représentation schématique des conditions conduisant à des pertes permanentes (« traumatic ») temporaires (« Threatening »), ou à aucune perte (« safe »), en fonction de la durée (abscisse), et de l'intensité sonore (ordonnée). Figure extraite de la revue de question de Gourévitch et al Nature Review Neuroscience 2014.

1.4.1 Intensités provoquant une perte permanente (>105dB)

Comme nous avons pu le voir au cours du chapitre sur le vieillissement, une accumulation de détériorations, de dégâts, et de processus oxydatifs, affecte le fonctionnement du système auditif (comme de tous systèmes sensoriels). Ces dégâts, lorsqu'ils sont le fruit de nuisances sonores, sont séparables en deux catégories (i) les pertes permanentes et (ii) les pertes temporaires.

Depuis des décennies, les dégâts permanents du système auditif sont étudiés autant que les conditions particulières qui génèrent ces dégâts. Ainsi on considère classiquement que des pertes permanentes apparaissent dès une heure d'exposition à 105dB (A), ou dès quelques secondes d'exposition à 130dB (A) (voir pour revue Gourévitch *et al.*, 2014). Le projet de thèse que nous décrivons ultérieurement n'implique pas de telles expositions, les effets des dégâts permanents occasionnés par ces intensités sonores dites « traumatisantes » ne seront donc que résumés succinctement ci-dessous.

Qu'elle que soit l'espèce utilisée, un des effets les plus décrits dans la littérature concerne les dégâts occasionnés sur les cellules ciliées, et plus précisément sur leurs stéréocils (Cody & Robertson, 1983; Liberman & Dodds, 1984a). Ces dégâts empêchent les stéréocils de jouer leur rôle dans l'opération de transduction, et de permettre l'ouverture de canaux potassique qui dépolarisent la cellule ciliée. De ce fait, ces dégâts ont une répercussion directe sur les seuils des fibres du nerf auditif (Liberman & Kiang, 1978; Liberman & Dodds, 1984a, 1984b; Wang *et al.*, 2002). Les CCE et les CCI peuvent être massivement atteintes après une exposition sonore à des stimuli >105dB (Figure 1.24 du Robertson, 1983) et, à elle seule, la contribution des CCE à la perte auditive peut être de l'ordre de 20 à 50dB SPL.

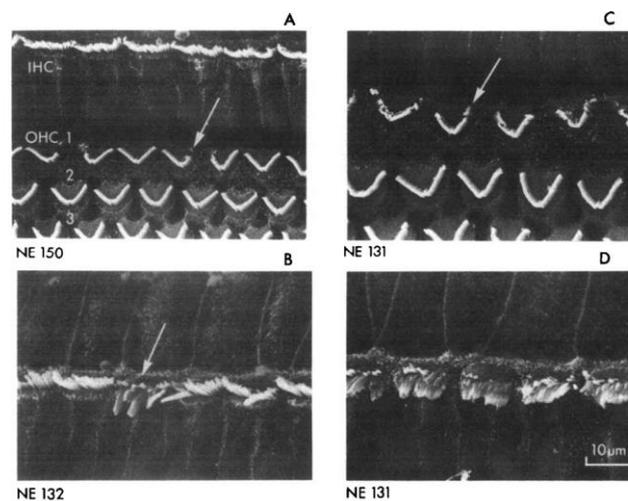


Figure 1.24 : Exemples représentatifs d'atteintes des touffes ciliaires de cellules ciliées internes (IHC, en A B et D) et externes (OHC, en A et C) 21 jours après une exposition traumatisante à un son pur de 10kHz à 118 dB SPL durant une heure. Extrait de Cody & Robertson, 1983.

La remontée des seuils auditifs est souvent étudiée via des techniques d'enregistrement du CAP, des DPOAE, ou des ABR, et ce, d'autant plus qu'une forte corrélation semble exister entre les dommages des cellules ciliées décrites en microscopie et les résultats obtenue par ces techniques (Canlon *et al.*, 1987; Harding *et al.*, 2002; Chen *et al.*, 2003). Notons que les CCE semblent dans l'ensemble plus touchées que les CCI par les traumatismes sonores. A l'interface entre la cellule ciliée et la fibre du nerf auditif se trouve la synapse en ruban (voir chapitre 1.3.2.1 et pour revue Matthews & Fuchs, 2010). C'est au niveau de cette synapse qu'ont été décrits des phénomènes d'excitotoxicité du glutamate. Ce phénomène entraîne des concentrations excessives de calcium dans l'élément post synaptique et contribue à la déafférentation des cellules ciliées via la dégradation des fibres du nerf auditif (Spendlin, 1971; Robertson, 1983; Pujol & Puel, 1999). Au niveau thalamocortical,

des études électrophysiologiques ont montré que les traumatismes auditifs provoquaient des altérations des champs récepteurs, des glissements des CF vers les basses fréquences, des augmentations de seuils corticaux (Rajan & Irvine, 1998; Kimura & Eggermont, 1999; Rajan, 2001; Noreña & Eggermont, 2003; Scholl & Wehr, 2008; Gourévitch & Edeline, 2011), des réorganisations de cartes tonotopiques (Noreña & Eggermont, 2005).

En 2009, Gourévitch et collègues ont publié une étude assez représentative de la littérature traitant des traumatismes acoustiques (Gourévitch *et al.*, 2009a). Ils ont exposé des cochons d'inde durant 1, 2, ou 4h à un son pur de 5kHz à 120dB SPL et ont quantifié différents paramètres à partir des ABRs obtenus les jours suivants. Ils ont ainsi pu mettre en évidence une remontée des seuils sur l'ensemble du spectre (mais qui culmine à 1 octave au-dessus de la fréquence d'exposition). Cette remontée est fonction de la durée, c'est-à-dire que plus l'animal est exposé longtemps plus elle sera forte. Ainsi les animaux exposés 4h à 120dB SPL ont perdu 80dB à 16kHz le lendemain de l'exposition (figure 1.25 gauche bas) alors qu'ils n'ont perdu que 65 dB après une exposition de 2h et que 50 dB après une exposition d'une heure. Notons qu'une récupération partielle de 20dB SPL est observée au cours des 16 jours post-exposition, ce qui conduit à une perte permanente à 60 dB SPL environ après 4h d'exposition. Les auteurs observent aussi deux phénomènes importants et permanents (i) une baisse massive de l'amplitude de chaque onde et (ii) une augmentation des latences respectives de celles-ci. Il est intéressant de remarquer que l'augmentation en latence de N3 est équivalente à celle de la première déflexion (N1), suggérant ainsi que pour les bas étages du système auditif (c.à-d. en aval du colliculus inférieur) l'impact d'un trauma sur la latence des réponses pourrait être essentiellement lié à des effets périphériques.

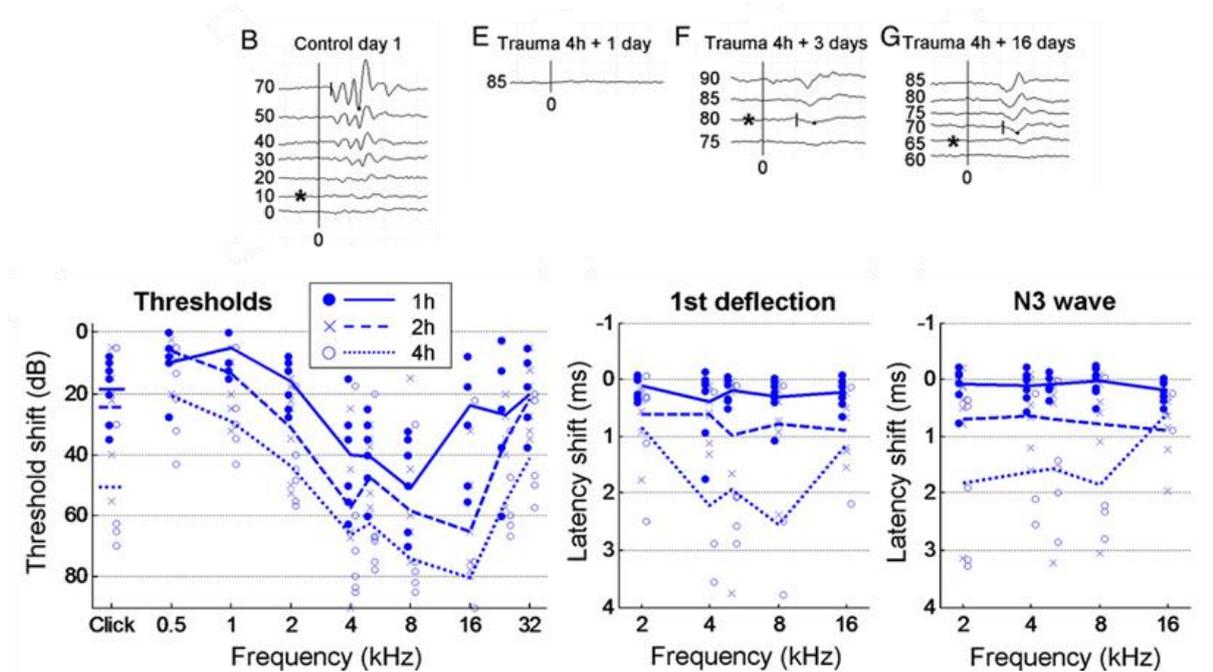


Figure I.25 : Exemple individuel d'ondes ABR recueillies en réponse à un son pur de 16kHz avant, un jour après, 3 jours après, et 16 jours après 4 heures d'exposition à un son pure de 5kHz à 120dB SLP (en haut et respectivement de gauche à droite). Perte moyenne pour des groupes d'animaux exposés 1h, 2h ou 4h à un son pur de 5kHz à 120dB SLP (à gauche). Changement de latence moyen en fonction de fréquence après l'exposition pour la première onde de l'ABR (au centre) et l'onde N3 (à droite). D'après Gourévitch et al 2009.

Confortant l'idée que les effets observés lors de traumatismes auditifs résultent majoritairement de dégradations périphériques, ces mêmes auteurs ont eu l'idée de comparer la hausse des seuils dans le tronc cérébral et dans le cortex auditif, après vieillissement, ou après trauma sonore (Figure I.26 , Gourévitch & Edeline, 2011). Ainsi, ils ont pu mettre en évidence, qu'après un trauma sonore, la perte auditive observée sur des ABR et sur des enregistrements corticaux est assez similaire (à 10dB près), alors que lors du vieillissement la perte auditive est de 30dB plus importante dans le cortex que celle détectée dans le tronc cérébral par l'ABR. Cela suggère clairement que les effets observés au niveau cortical sur les seuils après un trauma ont majoritairement une origine périphérique, alors que les effets observés au niveau cortical lors du vieillissement ont également une composante centrale. Curieusement, dans cette étude la largeur des champs récepteurs corticaux obtenue chez les animaux âgés est diminuée (par rapport aux animaux jeunes et traumatisés) à forte intensité (75-95dB), et est inchangée à 10-20dB au-dessus du seuil. Ce résultat est paradoxal puisque comme nous l'avons vu, au cours du vieillissement le système GABAergique est altéré, ce qui a souvent conduit des auteurs à suspecter que les champs récepteurs des animaux âgés étaient

nécessairement plus larges ou plus « complexes » que ceux des animaux jeunes (voir Turner et Caspary 2005)

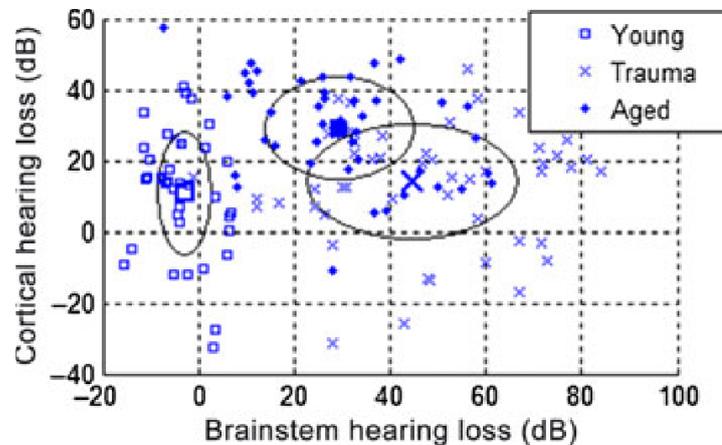


Figure I.26 : Perte corticale en fonction de la perte du tronc cérébral auditif pour des cochons d'Inde jeunes, exposés 4h à un son pur de 5kHz à 120dB SLP ou âgés. D'après Gourévitch et al 2009.

1.4.2 Intensités provoquant une perte temporaire (>80 dB)

Les pertes temporaires (TTS) sont étudiées depuis plus de 35 ans chez l'animal principalement sur des rongeurs (rats (Lenoir *et al.*, 1979; Borg, 1982*b*, 1987); souris : Yanz & Abbas, 1982; Henry, 1983; chinchilla : Carder & Miller, 1972; (Ward *et al.*, 1981; Salvi *et al.*, 1983; Clark *et al.*, 1987); cobayes : (Petersen *et al.*, 1977; Cody & Johnstone, 1981, 1982; Buck, 1982; Cody & Robertson, 1983). Cette littérature s'appuie beaucoup sur des méthodes d'investigation précédemment citées : histologie/morphologie de la cochlée et/ou du nerf auditif, DPOAE, CAP, ABR, et même des tâches comportementales².

Dans la compréhension de la cinétique de l'avènement du TTS deux études princeps sont originaires du laboratoire de J.D. Miller (Miller *et al.*, 1971; Carder & Miller, 1972). En exposant deux chinchillas à une bande de bruit entre 300Hz et 600Hz à 100dB SPL (Miller *et al.*, 1971), ils ont montré que 4 min après le début de l'exposition le TTS commence à croître, et atteint son maximum dans les 24 à 48 heures suivant l'exposition à environ 60dB de perte.

² Les principales tâches utilisées sont des tâches de « double-grilled avoidance procedure » (« shuttle box » ou boîte à navette) et « positive reinforcement paradigm » (conditionnement opérant appétitif) voir pour revue Clark, 1991.

En 1972, Carder et Miller confirment ces résultats en exposant des chinchillas à différentes intensités, entre 75 dB SPL et 105 dB SPL (Figure I.27). Ainsi, outre la cinétique de mise en place du TTS, ils mettent en évidence que la perte temporaire est fonction de l'intensité du stimulus sonore.

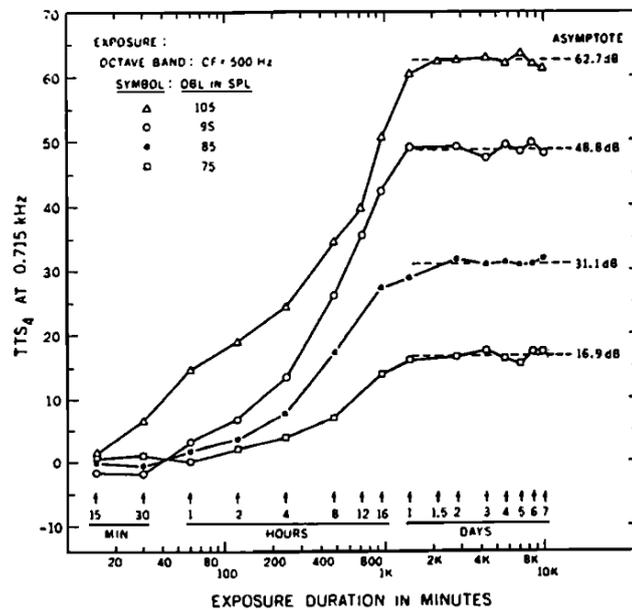


Figure I.27 : Décours temporel de la mise en place de la perte temporaire en fonction de l'intensité d'une exposition à une bande d'octave centrée autour de 500Hz ininterrompue. Carder & Miller, 1972

De plus, des observations effectuées chez plusieurs espèces animales ainsi que chez l'Homme, ont permis d'établir des courbes prévisionnelles de disparition du TTS (figure I.28, voir pour revue Miller, 1974). Après l'arrêt de l'exposition il a été ainsi observé une stabilité du TTS sur une dizaine d'heures, puis une récupération progressive s'étalant sur une quinzaine de jours. Cette récupération n'est pas nécessairement totale (en fonction de l'intensité et de la durée de l'exposition) et laissera au bout de 3 semaines apparaitre la perte permanente.

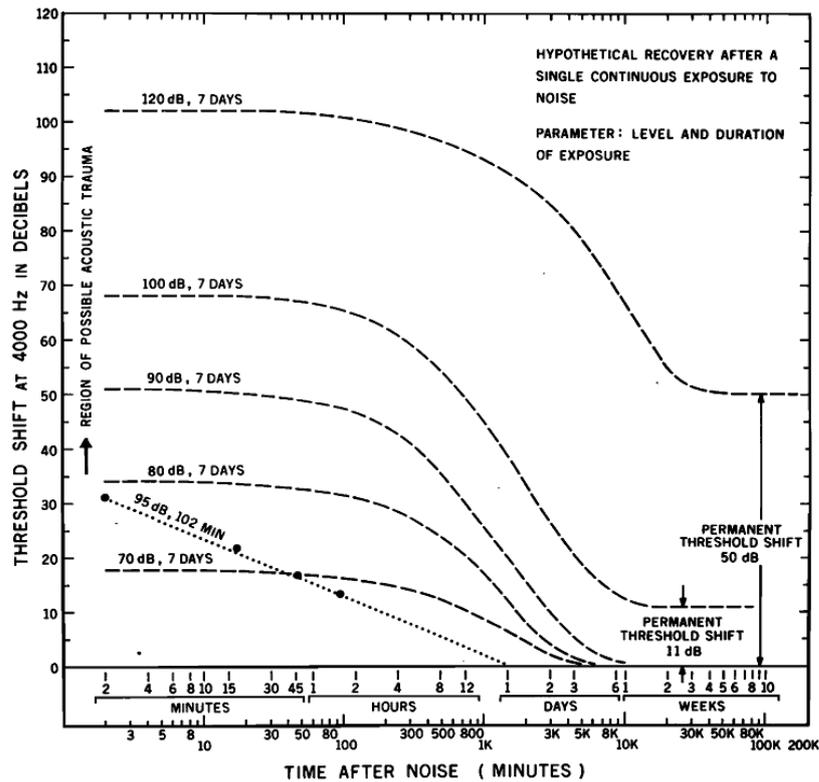


Figure 1.28 : Décours temporel de la disparition d'une perte temporelle consécutive à une exposition continue à un son pur et continue sur 7 jour de 4kHz et d'intensité variable. Miller, 1974.

Majoritairement, ces études sur le TTS sont très phénoménologiques. Jusque dans les années 2000, très peu d'hypothèses concrètes ont été évaluées concernant les mécanismes biologiques impliqués dans la perte temporaires et la récupération des seuils. Au cours de ces vingt dernières années, c'est le laboratoire de Charles Liberman qui a été l'acteur majeur dans la proposition de bases biologiques possibles au TTS.

Un des premiers paramètres explorés est celui de l'âge lors de l'exposition (Kujawa & Liberman, 2006). Pour ce faire, les auteurs ont exposés des souris CBA/CaJ, de différents âges entre 4 et 124 semaines à un bruit d'une octave (8-16kHz) à 100 dB SPL durant 2h. Le premier résultat remarquable est la susceptibilité variable au cours de l'âge aux effets de l'exposition³. L'exposition des animaux âgés n'engendre pas de perte mesurable, et cela alors que leurs seuils mesurés sur les audiogrammes sont encore relativement bas avant l'exposition

³ Notons cependant qu'ils ne sont pas les premiers à avoir observé cela puisque Henry en 1980 puis Li et collègue en 1993 et Ohlemiller et collègues en 2000 ont fait des observations comparables (Henry, 1982, 1983; Li *et al.*, 1993; Ohlemiller *et al.*, 2000).

(perte due au vieillissement de 15dB entre la 4^e semaine et la 96^e semaine). Les jeunes, eux, ont perdu entre 40 et 50 dB SPL deux semaines après l'exposition (figure I.29 droite).

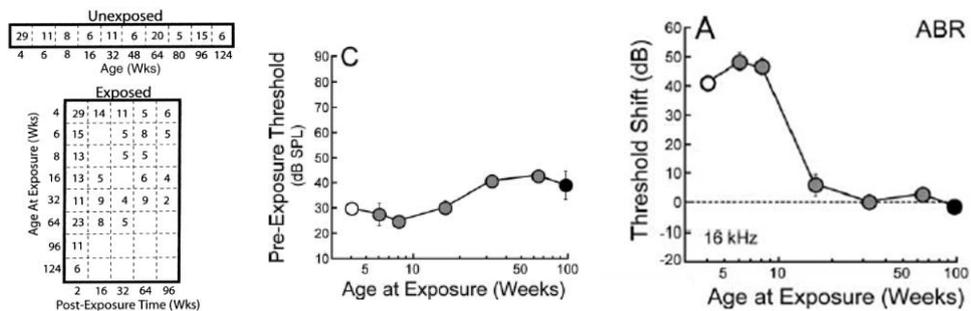


Figure I.29 : A gauche : Effectifs des animaux pour chaque groupe d'âge et chaque condition lors de l'étude Kujawa et Liberman. Au centre : Seuils pré exposition à 16kHz en ABR pour tous les groupes d'âges . A droite : Perte enregistrée en ABR à 16kHz 2 semaines après expositions réalisées à différents âges.

Sur des coupes histologiques, les CCE et CCI, l'organe de Corti, la strie vasculaire, la membrane tectoriale, et le limbe spiral ne sont pas apparus plus lésés chez les animaux exposés que chez les non exposés de même âge. En revanche, les fibrocytes de type IV et les cellules du ganglion spiral sont plus touchées chez les animaux âgés exposés que chez les âgés non exposés. Et, ce qui est sans doute le résultat le plus intéressant, ces neurones sont d'autant plus touchées que l'exposition a eu lieu jeune, et que la période de vieillissement post exposition a duré plus longtemps (Figure I.30).

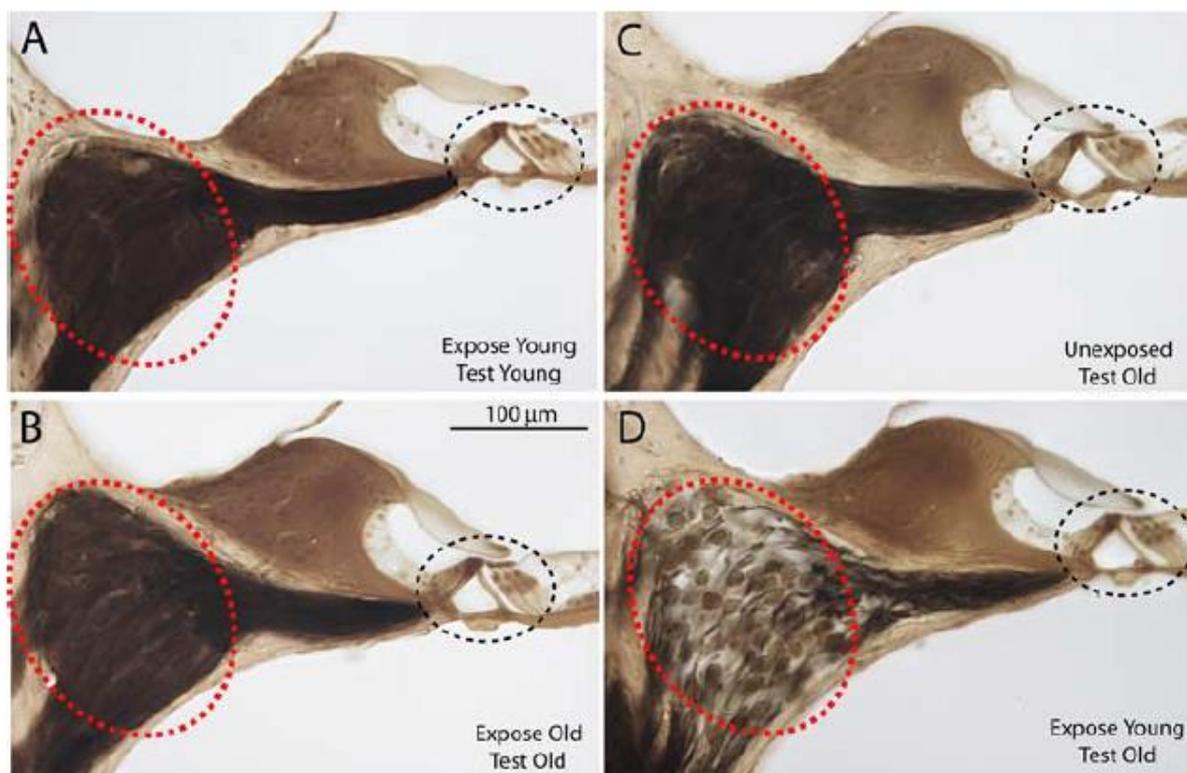


Figure I.30 : « Dégénérescence neuronale primaire » observée chez des souris exposées et vieillissantes quelques mois. Dans les cercles rouges : chute de la densité des cellules du ganglion spiral. Dans les cercles noirs : épithélium sensoriel. A : Exposition à la 6^e semaine histologie à la 8^e semaine. B : Exposition à la 96^e semaine histologie à la 98^e semaine. C Animal non exposé histologie à la 8^e semaine. D : Exposition à la 6^e semaine histologie à la 96^e semaine.

Confirmant et affinant ces effets, les auteurs se sont intéressés à l'influence de l'exposition acoustique sur les synapses en rubans, c'est-à-dire, les synapses entre les CCI et des terminaisons de neurones dont les soma sont dans le ganglion spiral (Lieberman *et al.*, 1990) chez des souris exposées à 16 semaines (Kujawa & Liberman, 2009). Outre une baisse de la densité en fibres du ganglion spiral aux abords des cellules ciliées internes ils ont aussi trouvé une chute du nombre de synapses en ruban (figure I.31), et des anomalies pré-synaptiques (baisse du nombre d'éléments et taille anormale de nombreux éléments restants). L'ensemble de ces anomalies est visible dès 24h après l'exposition. Une étude ultérieure montre que la disparition des synapses en ruban est rapide, puisque l'intégralité de la perte en synapse est déjà visible immédiatement après les 2 heures d'exposition (Lieberman & Liberman, 2015). Cette étude montre, en outre, deux résultats intéressants. Premièrement, immédiatement après l'exposition il est aussi possible de voir une baisse, réversible dans le

temps, de l'expression des récepteurs du glutamate dans les terminaisons synaptiques des fibres du nerf auditif. Bien que cela n'ait pas été démontré, on peut envisager que cette baisse pourrait correspondre à une internalisation des récepteurs qui pourrait *in fine* avoir des propriétés protectrices sur les fibres du nerf auditif. Deuxièmement, il est possible de retrouver des seuils auditifs normaux après la destruction de près de la moitié des synapses en ruban des CCI. Ce résultat est conforté dans une étude récente de (Fernandez *et al.*, 2015)

Notons que les travaux d'une autre équipe, Shi et collègues, indiquent, chez le cochon d'Inde, qu'une récupération partielle du nombre de synapses en ruban par CCI est possible jusqu'à 4 semaines après l'exposition (Shi *et al.*, 2013).

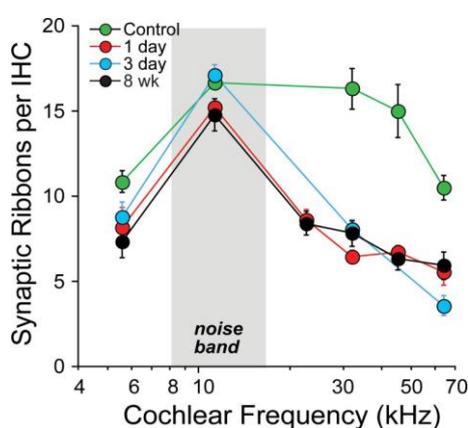


Figure 1.31 : nombre de synapses en ruban par CCI en fonction de leur CF à diverses durées après l'exposition. (Kujawa & Liberman, 2009).

Enfin, il est important de souligner un message capital de l'étude de Kujawa & Liberman en 2006, qui s'est trouvé conforté par l'étude de Fernandez et collègue de 2015. Un retour à la normale des seuils des ABR et des amplitudes des DPOAE, même très rapidement (2 semaines), après une exposition à 2h d'un bruit d'une octave entre 8-16kHz à 100dB SPL, ne présage pas d'un vieillissement normal. En effet, les souris CBA/CaJ exposées à 16 semaines présentent à la 88^e semaine un moindre taux de survie des cellules du ganglion spiral que les exposées (environ 45% de survie contre 75%). Il en va de même pour les synapses en ruban massivement moins présentes en hautes fréquences chez les exposés que les contrôles. Or, ce n'est qu'à la 64^e semaine qu'une perte significativement plus élevée est mesurable dans les DPOAE des animaux exposés (Kujawa & Liberman 2006). Il y aurait donc des pertes auditives cachées, non mesurables sur la base des seuils des ABR ou des DPOAE, donc non détectable en audiologie. Ces pertes se révèlent au cours du vieillissement et peuvent être particulièrement importantes.

Comme nous l'avons vu au chapitre 1.2.1, il existe trois types de fibres dans le nerf auditif sur la base de leur taux de décharge spontanée : fibre à bas taux de décharge (FTB), fibre à taux de décharge moyen (FTM) et fibre à taux de décharge élevé (FTE). Après une exposition ne provoquant pas de destruction de cellules ciliées, mais une hausse temporaire des seuils auditifs chez le cochon d'Inde, le laboratoire de Charles Liberman a montré des effets sélectifs en fonction du type de fibre (Furman *et al.*, 2013). Grâce à des enregistrements unitaires de fibres du nerf auditif, ils ont mis en évidence que les FTB (mais en partie aussi les FTM) étaient statistiquement moins nombreuses chez les animaux exposés. Pour les fibres restantes aucun changement dans les propriétés de décharge n'a été constaté. Les fibres à bas taux de décharges spontanés (FTB) ont des seuils acoustiques plus élevés que leurs homologues à taux de décharge plus élevés. Il est intéressant d'étudier si cela concorde avec les observations de retour à la normale des seuils dans le cadre du TTS, puisque ce ne sont pas les fibres responsables des seuils auditifs qui seraient alors touchées. A l'appui de cette hypothèse, il a été montré que la perte en FTB n'affecte pas le CAP (Bourien *et al.*, 2014).

Aucune explication biologique n'a été proposée pour la vulnérabilité particulière des FTB. Cependant, Kujawa et Liberman, dans leur revue de 2015, avancent deux observations à l'origine de mécanismes à explorer (Kujawa & Liberman 2015). La première est liée à l'excitotoxicité du glutamate, et aux variations de concentration en ion calcium qu'elle engendre. En 1980, il a observé des différences morphologiques entre les FTB et les FTE. En particulier, les FTB possèdent beaucoup moins de mitochondries que les FTE. Or, il a été montré que la mitochondrie joue un rôle clé dans la gestion des concentrations calciques intracellulaires (Szydlowska & Tymianski, 2010). En étant moins pourvue en mitochondries, la FTB serait plus sensible à d'importantes variations de calcium. De plus, le transporteur du glutamate, GLAST 1, est présent dans l'élément pré-synaptique sur les cellules de soutien adjacentes aux cellules ciliées à proximité des synapses réalisées avec les fibres du nerf auditif. Or, il est moins présent autour des FTB que autour des FTE, augmentant les risques d'excitotoxicité pour les synapses en ruban des FTB (Furness & Lawton, 2003).

Néanmoins, au vu de tous ces éléments on peut se demander quels sont les effets d'un TTS sur les neurones des différents étages du système auditif. Très peu d'études se sont penchées sur la question. L'une d'elles, issue de l'équipe de Dexter Irvine, met en évidence des changements très rapides dans la sélectivité fréquentielle des neurones corticaux (Calford *et al.*, 1993). Lors d'enregistrements unitaires dans le cortex auditif de chat, ces auteurs ont induit un TTS une demi-octave plus bas que la CF de neurones enregistrés par un son pur intense de quelques secondes. Ce TTS était réversible en 20 min, comme l'atteste la mesure

du CAP collecté en même temps que les enregistrements corticaux. Ils ont mis alors en évidence des changements majeurs dans la courbe d'accord de la majorité des sites enregistrés. Ils ont principalement observé des expansions des courbes d'accords durant le TTS. En clair, les neurones ont répondu à des fréquences et/ou des intensités auxquelles ils ne répondaient préalablement pas. Chez une minorité de sites corticaux ils ont observé le contraire. La complexité des effets observés est interprétée par les auteurs comme reflétant la somme de l'ensemble des excitations et de l'ensemble des inhibitions sur les étages inférieurs du système auditif. Ainsi il semble qu'en quelques minutes les propriétés fonctionnelles des neurones du cortex auditif soient profondément modifiées. Leur étude implique un TTS ne durant que quelques minutes.

Le laboratoire Eggermont a publié en 2003 deux études sur l'influence sur des réponses évoquées et les activités spontanées corticales d'une exposition à 120dB SPL d'une heure à un son pur ((Norena & Eggermont, 2003; Norena *et al.*, 2003)) qui induit une perte d'environ 40dB d'après des mesures ABR. Ces études montrent dans un premier temps une chute du taux de décharge évoqué dans les premières minutes suivant l'exposition. Puis, dans un deuxième temps on note une augmentation du taux de décharge spontané et évoqué, non pas immédiatement, mais plusieurs heures après l'exposition. Les champs récepteurs corticaux semblent plus larges, et les CF sont décalées vers les basses fréquences. Ces changements sont interprétés comme reflétant un changement dans les inhibitions centrales.

1.4.3 Intensités ne provoquant pas de perte temporaire (<80 dB)

Comme nous l'avons déjà évoqué dans l'introduction du chapitre 1.4, la limite entre une exposition sans danger et une exposition à risque est relativement difficile à déterminer. Pour ce qui est des effets des environnements bruyants ne provoquant ni perte auditive permanente ni perte temporaire, la question n'est pas moins complexe. Néanmoins, il faut considérer que les expositions à des intensités sonores non-traumatisantes ont été faites sur des animaux à des stades de maturation très variés, allant des stades très précoces du développement post-natal, à des animaux adolescents, et à des animaux adultes. Il est nécessaire de garder à l'esprit ces différents stades lorsque nous examinons les différents résultats de la littérature.

Certaines espèces, c'est le cas des primates et de l'Homme ou du cobaye, naissent avec l'ensemble de leurs systèmes sensoriels fonctionnels. D'autres, comme le rat ou la

souris, naissent avec un certain nombre de leurs systèmes sensoriels encore non-fonctionnels. Cette particularité est une chance extraordinaire d'étudier la mise en place de l'audition dans des conditions privilégiées d'accès, puisque hors de l'utérus maternel. Mais au-delà même de la mise en place, il est possible aussi pour l'expérimentateur d'étudier finement l'influence des environnements acoustique sur cette mise en place. Les premières réponses auditives sont enregistrables au jour 11 post-natal (P11) chez le rat ((Cole & Robertson, 1992; Zhang *et al.*, 2001). L'équipe de Michael Merzenich a mis en évidence une perturbation majeure survenant dans le système auditif immature s'il est exposé à du bruit durant sa période critique (Zhang *et al.*, 2001). En exposant des rats avant que le système auditif ne soit opérationnel (au stade P9) à des sons purs (4kHz ou 19kHz) à 70dB SPL ils ont pu observer une surreprésentation de ces fréquences dans la carte tonotopique corticale au cours des jours suivants, effet qui se maintient jusqu'à 80 jours post-natal. Ils ont en outre trouvé que les champs récepteurs corticaux étaient plus larges que la normale, laissant supposer que la sélectivité fréquentielle des neurones est amoindrie. Afin de valider l'hypothèse que l'environnement acoustique joue un rôle majeur pour la mise en place de la carte tonotopique corticale, l'équipe de Merzenich a ultérieurement exposé des rats au stade P7 à du bruit blanc à 70dB SPL 24/24h (Chang & Merzenich, 2003). Ils ont alors suivis l'évolution de la carte tonotopique corticale à P16, P26 et P50. Chez les animaux élevés de façon standard le gradient tonotopique prend progressivement place pour aboutir à P50 à une forme que l'on pourrait considérer comme reflétant celle de la tonotopie chez le rat adulte. Chez les animaux exposés, aucun gradient tonotopique n'est observable à P50. Au contraire, une surreprésentation des hautes fréquences, et une sous-représentation des basses fréquences, prennent place dans un ordre qui semble indépendant de la position anatomique au sein de l'aire correspondant au cortex auditif primaire (Figure I.32). Notons aussi que les champs récepteurs des animaux exposés sont plus larges à P50 que ceux des animaux non-exposés de même âge.

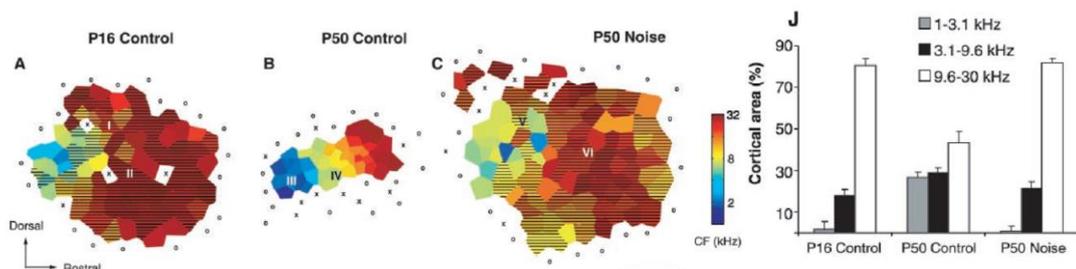


Figure I.32: Exemples individuels de cartes corticales chez un rat contrôle à P16 (A) et un rat contrôle à P50 (B) et chez un rat P50 exposé (J). Pourcentage du cortex auditif primaire couvert par

les différentes bandes de fréquences à P16 et P50 chez les non exposés et P50 chez les exposés (J). From Chang & Merzenich, 2003.

Les auteurs font alors l'hypothèse que chez les animaux exposés durant la période critique, une période de plasticité étendue est observable. Pour tester cela de nouveaux animaux sont exposés comme précédemment jusqu'à P50, puis à des pulses de 7kHz jusqu'à P74. Ces animaux doublement exposés (bruit blanc puis pulses) sont comparés à des animaux simplement exposés (pulses entre P50 et P74). Aucun effet de l'exposition à des pulses de 7kHz entre P50 et P74 n'est observé. En revanche les animaux exposés au bruit blanc durant leur période critique voient apparaître, avec cette exposition supplémentaire, une plus grande représentation des moyennes fréquences (autour de 7kHz) sur la carte corticale, qui, de plus, semble présenter un léger gradient tonotopique. Notons que l'on retrouve cette surreprésentation des fréquences moyennes jusqu'à P134. Cela est d'autant plus intéressant car le gradient tonotopique semble se mettre en place avec des proportions normales entre les basses, moyennes et hautes fréquences à P120 si l'on ne réalise pas cette exposition supplémentaire.

Deux études de cette même équipe vont préciser les décours temporels de cette période critique (de Villers-Sidani *et al.*, 2007; Villers-Sidani *et al.*, 2008). On peut en tirer deux principales conclusions. Premièrement, la période critique *stricto sensu* s'étend de P11 à P13 et on peut la définir comme la période au cours de laquelle une surexposition à des stimuli acoustiques peut entraîner une perturbation de la maturation des sites corticaux. Deuxièmement, cette période, qui par définition est sensible à la composition de l'environnement, peut ne pas être homogène le long de la carte corticale. C'est-à-dire qu'il est possible, en fonction de l'environnement acoustique de voir des zones correspondant à certaines plages de fréquences atteindre leur maturité à des vitesses différentes. Ainsi, ce laboratoire put mettre en évidence qu'en correspondance avec l'environnement acoustique auquel les animaux étaient exposés, certains territoires corticaux présentaient de forts signes d'immaturité (moins de cellules parvalbumine positives, moindre capacité de suivi d'enveloppes temporelles, et plus grande largeur de bande des champs récepteurs), alors même que d'autres sites, au sein des mêmes aires corticales et sur les mêmes animaux, présentaient des réponses évoqués potentiellement matures.

Le laboratoire de Jos Eggermont a décrit l'influence de l'environnement acoustique chez de très jeunes chats mais dont les réponses corticales semblent similaires à celles observées chez des chats adultes. Ils ont exposé 4 chatons entre P75 et P220 (7 mois et 10

jours) à un ensemble de sons purs de 50ms entre 5 et 20kHz présentés à 80dB SPL, et cela 24/24h. Ils ont comparé les réponses des animaux exposés à celles obtenues sur 15 chatons âgés de 167 jours (en moyenne, soit 5 mois et 17jours) élevés dans une animalerie standard. Ils ont alors observé une chute drastique du de taux décharge évoqué en réponse à des fréquences de sons purs correspondant à la plage de fréquences de l'exposition acoustique (figure I.33) alors qu'aucune modification de seuil n'est visible en ABR, suggérant une absence de perte auditive. A cela vient s'adjoindre une augmentation du taux de décharge évoqué sur les fréquences en bordure de celles présentes dans l'environnement acoustique d'exposition. L'ensemble aboutit donc à une perturbation de la carte tonotopique corticale.

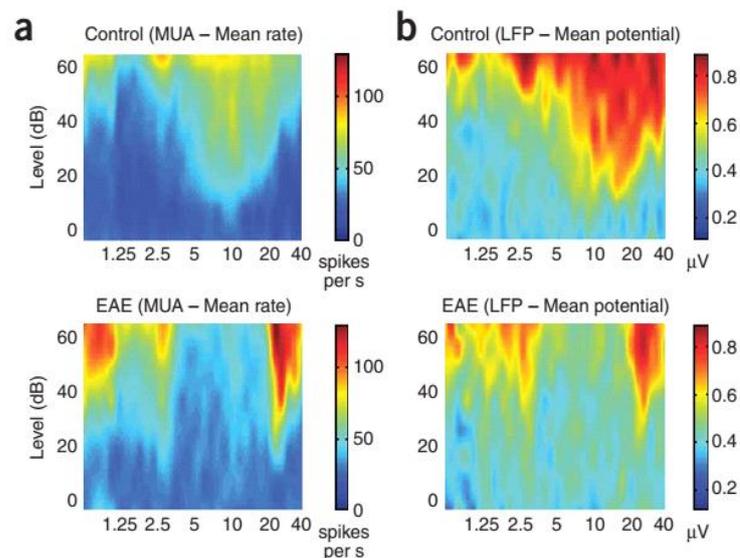


Figure I.33 : Taux de décharge moyen cortical évoqué en fonction de l'intensité et de la fréquence du stimulus chez les animaux contrôles (en haut à gauche) ou exposés (bas à droite), et leur LFP correspondants. Adapté de Noreña et al., 2006

Une série de travaux ont alors été menés par ce laboratoire pour préciser cet effet. Un effet moindre, mais comparable, est observable avec seulement 68dB SPL durant 6 semaines au lieu de 80 dB SPL durant 4 mois (Pienkowski & Eggermont, 2009). Au niveau du taux de décharge évoqué, cette effet est réversible en 12 semaines après l'arrêt de l'exposition alors que la carte tonotopique corticale reste, quant à elle, altérée. Cet effet se retrouve même en diminuant l'exposition à 12h par jour durant 6 semaines (Pienkowski & Eggermont, 2010a). En exposant pendant 10 semaines des chatons d'âges comparables 24h par jour à deux bandes de bruit d'un tiers d'octave autour de 4 et de 16 kHz à 72 dB SPL, les auteurs ont pu mettre en évidence une réduction du taux de décharge dans AI comparables aux expérimentations précédentes dans la bande de fréquences d'exposition, ainsi qu'une perturbation forte de la

carte tonotopique corticale dans A1 (Pienkowski & Eggermont, 2010b). Cette réduction de la réponse évoquée débute dès la première semaine d'exposition, et s'étend progressivement à l'ensemble des territoires concernés en 4 semaines (Pienkowski *et al.*, 2011). Ils ont aussi pu observer dans le cortex auditif secondaire, que la réduction du taux de décharge n'a lieu que dans les tiers d'octave correspondants à l'environnement acoustique d'exposition. Entre ces tiers d'octave le cortex auditif secondaire décharge normalement. Et, une fois encore, aucune perte n'était visible en ABR. Dans le cortex auditif primaire et secondaire, on retrouve une diminution forte du taux de décharge évoqué lors d'une exposition à un bruit large bande allant de 4 à 20kHz à 70dB SPL 24h par jour durant 6 semaines.

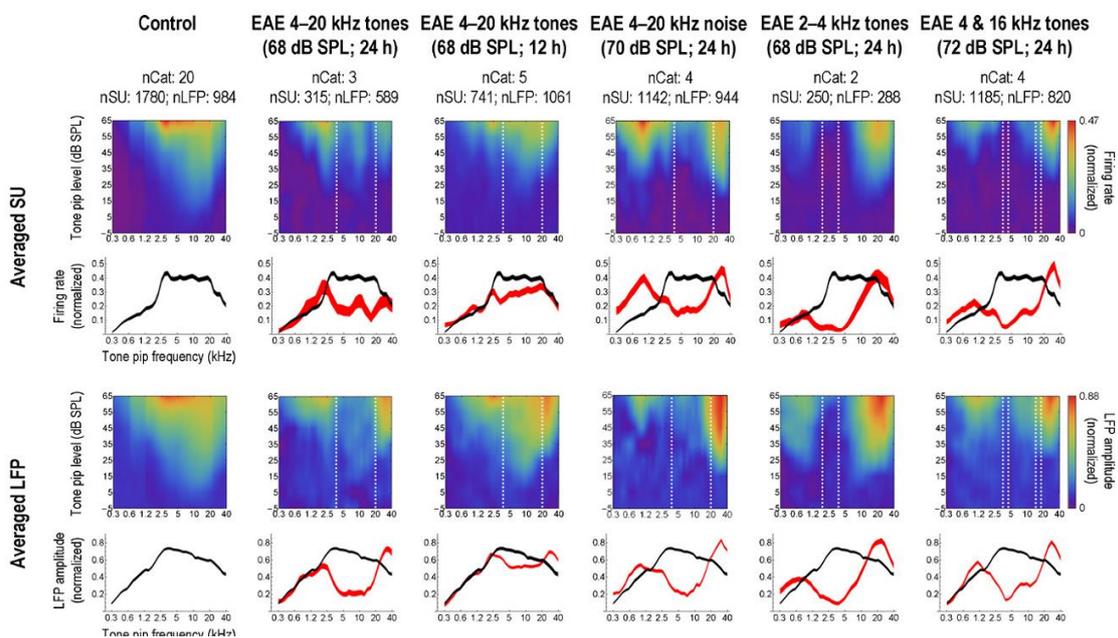


Figure 1.34 : Effets de différents paramètres d'exposition sur le taux de décharge moyen évoqué cortical en fonction de la fréquence du stimulus (haut). Effets de différents paramètres d'exposition sur le LFP évoqué cortical en fonction de la fréquence du stimulus (bas). D'après Pienkowski & Eggermont, 2011.

Une dernière étude, qui n'était pas encore publiée au moment où ce projet a commencé, est plus particulièrement intéressante pour le sujet de cette thèse. Dans cette étude, des chatons d'environ 3 mois ont été exposés à 3 enregistrements d'une minute chacun provenant d'une usine et d'un chantier de construction (Pienkowski *et al.*, 2013). Cet environnement sonore s'étend en deçà de 16kHz à l'ensemble des fréquences du spectre. L'exposition va durer entre 8 et 15 semaines à raison de 24h/jour. En comparaison des effets

massifs observés avec des sons purs, aucun effet ne sera observé sur le taux de décharge évoqué.

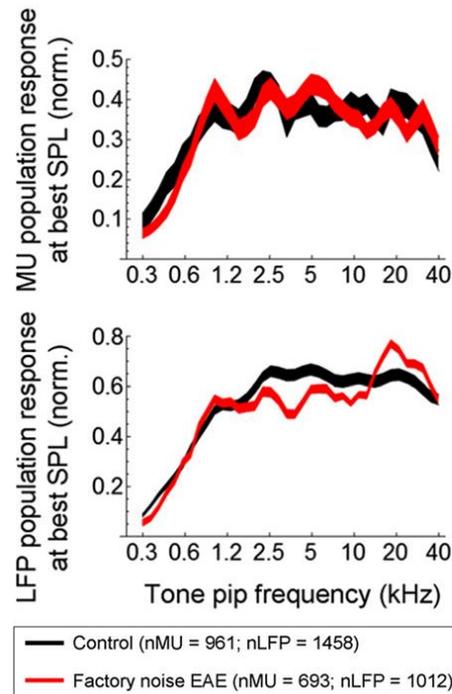


Figure 1.35 : Taux de décharge normalisé et moyenné (en haut) pour les chats non exposés (en noir) ou exposé à des enregistrements d'environnements acoustiques industriels (rouge) et les LFP normalisés et moyennés correspondants (bas). D'après Pienkowski et al., 2013.

Chez le rongeur des expérimentations visant à préciser les effets des environnements acoustiques ont aussi été conduites, notamment par James Willott et Jeremy Turner chez la souris. Ces auteurs ont publié une série de travaux entre 1998 et 2000 décrivant les effets d'expositions sonores sur l'audition chez différentes souches de souris d'un âge supérieur à 25 jours après la naissance (P25, pour « post natal day 25 ») Les animaux étaient exposés à un bruit large bande (entre 2kHz et 50kHz) d'une durée de 200ms et présentés à une cadence de 2Hz, et ce 12h par jour sur une période allant de 10 jours à plusieurs mois (Turner & Willott, 1998; Willott & Turner, 1999; Willott *et al.*, 2000). L'une des particularités intéressantes de leur travaux est d'avoir utilisé différentes souches de souris ayant une audition plus ou moins robuste avec le vieillissement (Willott & Erway, 1998). Parmi ces souches, certaines présentent une audition qui reste bonne lors du vieillissement, particulièrement les C57BL/6J et les CBA/CaJ. Une autre souche, la Balb/cJ, présente une surdité se développant progressivement avec l'âge, les animaux ne devenant sourds qu'au-delà de 10 mois après la naissance. D'autres souches présentent au contraire des surdités très précoces comme les BXD-16 qui sont sourdes dès la 4^e semaine post natale et les BXD-22 qui sont sourdes entre

la 7^e et la 8^e semaine post natale. Enfin, d'autres souches ne sont sourdes qu'autour du 3^eme mois, avec une dégradation progressive mais principalement dans les hautes fréquences dès la 5-6^e semaine post-natale (DBA/2J). Ces différentes lignées de souris ont été soumises à des expositions de 10 jours survenant à différents moments par rapport aux pertes auditives survenant lors du vieillissement. Pour des souris dont l'audition vieillit bien (les C57BL/6J), les 10 jours d'exposition sont survenus à partir (i) de P25, (ii) de P35 ou (iii) de P45. Le même protocole est utilisé pour des souris DBA/2J dont l'audition commence à se dégrader en hautes fréquences dès 5 semaines post-natales : les animaux sont exposés soit 20 jours avant le début des dégradations (P25), soit 10 jours avant (P35), soit au moment du début des dégradations (P45). Les auteurs quantifient les ABRs des animaux exposés qu'ils comparent aux ABRs des animaux non-exposés de mêmes souches et de mêmes âges (les animaux contrôles). Pour les souris dont l'audition est robuste lors du vieillissement (les C57BL/6J), les seuils ABRs ne sont pas changés quelle que soit la période à laquelle se produit l'exposition. Pour les souris dont l'audition se dégrade plus vite avec l'âge (les DBA/2J), il y a un effet positif : les seuils ABR des animaux exposés sont meilleurs que ceux des animaux non-exposés à condition que l'exposition précède de peu le début des dégradations. En d'autres termes, pour les animaux dont l'exposition a commencé à P25 et à P35, les seuils ABRs semblent plus bas que ceux des animaux contrôles de mêmes âges. Ils affirment que la différence entre les seuils ABRs des animaux contrôles et exposés est plus grande pour le groupe exposé à P35 que pour le groupe exposé à P25. En conclusion, il semble qu'une exposition effectuée juste après le début des dégradations liées à l'âge peut avoir un effet bénéfique sur le système auditif.

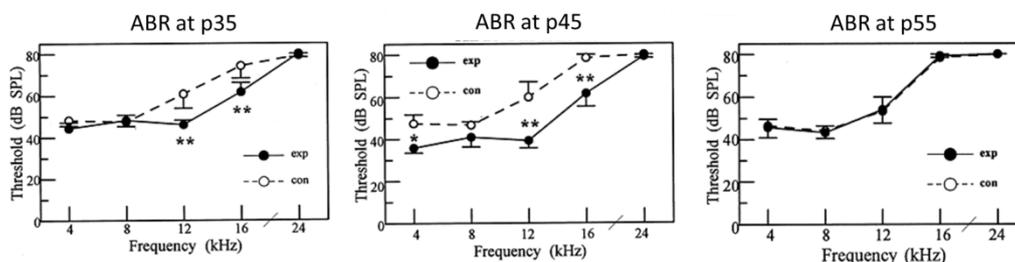


Figure 1.36 : Seuils ABRs obtenus à P35 pour les animaux dont l'exposition (trait plein) a débuté à p25, à p45 pour ceux chez qui elle a débuté à p35 et à p55 pour ceux chez qui elle a débuté à p45, ainsi qu'à chaque âges pour les animaux non-exposés (trait pointillé) correspondant, Turner & Willot 1998.

Afin d'affiner ces résultats, ils ont placé dans leur environnement bruyant des animaux de la souche BXD-22, dont l'audition se dégrade assez vite avec l'âge (audition endommagée

dès p55, Willott et al 2000). Dans un premier protocole, les animaux sont exposés de p45 à p55, dans les mêmes conditions acoustiques que pour l'étude de 1998, et il n'y a aucun effet sur les seuils ABRs. Dans un second protocole, les animaux sont exposés entre p25 et p55. Ils rapportent que pour les animaux exposés il y a une moindre dégradation des seuils d'environ 20 dB SPL sur l'ensemble des fréquences du spectre. Dans un troisième protocole de deux mois d'exposition (de P25 à P90), ils ne rapportent pas d'effet de l'environnement sur les seuils ABRs.

Ce résultat confirme le précédent, et semble de ce fait avoir valeur de généralité : il y a un effet bénéfique sur les seuils dû à l'exposition si cette exposition arrive avant le début des dégradations, mais elle n'empêchera pas la dégradation des seuils d'avoir lieu, au mieux elle la retardera. Qui plus est, les résultats que nous venons de décrire lors d'une dégradation rapide de l'audition avec l'âge semblent aussi valables dans le cas de dégradations lentes et progressives. Dans la même étude, les auteurs ont exposés des souris de souche Balb/cJ entre p25 et le 10ème mois. Chez cette souche, les seuils de cette lignée se dégradent progressivement. Or, dès le 2e mois, on observe une tendance (non significative) à une moindre dégradation pour les souris exposées. Après 10 mois d'exposition, les animaux exposés présentent une perte significativement moins importante que les contrôles, la différence étant entre 10 et 30 dB SPL en fonction des fréquences (sauf à 8kHz). Ces résultats confirment une étude précédente de cette équipe sur d'autres souches de souris (Willott & Turner, 1999). D'une part, cela confirme que les souris DBA/2J présentent une dégradation des seuils auditifs progressive dès la 5-6^e semaine post natale, principalement dans les hautes fréquences. D'autre part, cela confirme que pour les C57BL/6J les seuils restent assez bons au cours du vieillissement. Les DBA/2J ont été exposées entre P25 et le 9^e mois (âge auquel la surdité est complète), les C57BL/6J entre P25 et le 14^{ème} mois. Là encore, une moindre dégradation est observée avec l'exposition (après 3 mois pour les DBA/2J, et après 6 mois pour les C57BL/6J). Cependant, cette moindre dégradation paraît transitoire, car pour les souris DBA/2J après le 7^e mois, les seuils des animaux exposés ou pas sont comparables.

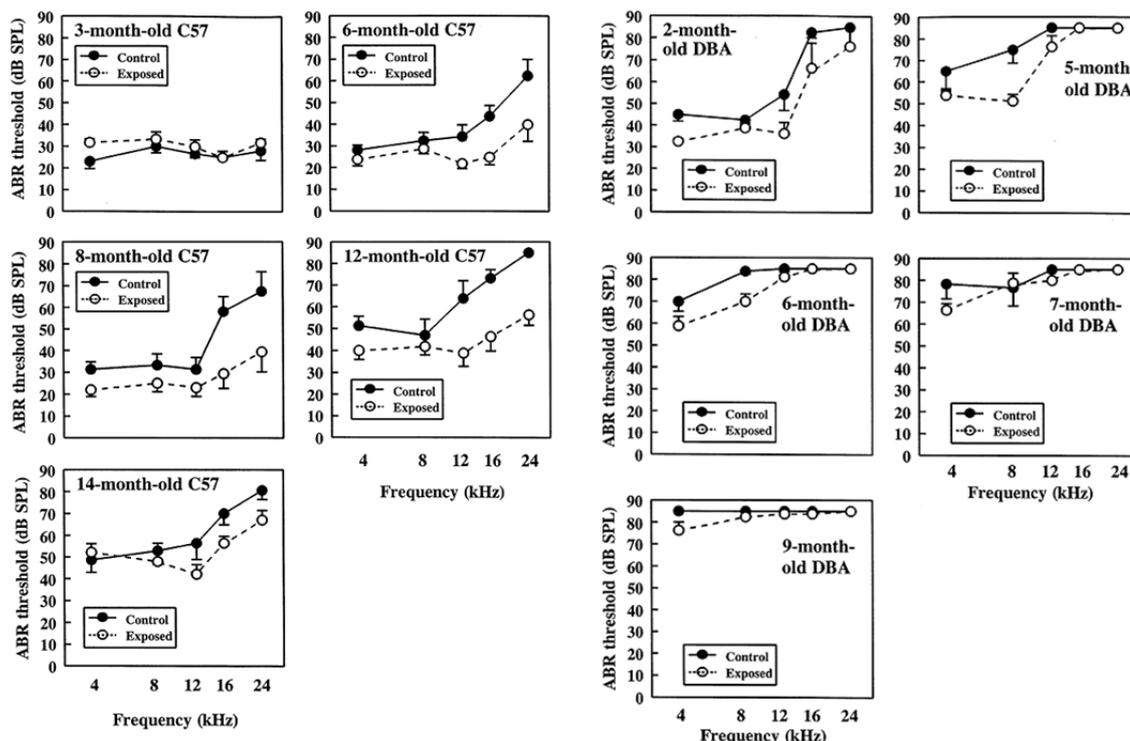


Figure 1.37 : Evolution des seuils ABRs avec l'âge pour des souris C57BL/6J exposées (trait pointillé) ou pas (à gauche) ou des souris contrôles (trait plein) ou exposées de souche DBA/2J (à droite). D'après Willott & Turner, 1999.

En 2004, Willott et Bross ont évalué si les modifications induites par le milieu bruyant sont similaires chez des animaux mâles et femelles. Ils ont exposé des souris mâles et femelles de souche C57BL/6J pendant 12 mois au même type d'environnement que précédemment. Ils ont trouvé qu'avec l'âge, les seuils ABRs des femelles contrôles se dégradent plus que ceux des mâles contrôles. Corroborant leurs études précédentes, les mâles et les femelles exposés ont des seuils moins dégradés après 12 mois d'exposition que les animaux contrôles de même âge et de même sexe. Avec l'âge, les dégradations sont surtout présentes dans les hautes fréquences, pour les contrôles comme pour les exposées. Ces résultats sont cohérents avec ceux obtenus à partir des coupes histologiques des cochlées, où ils ont compté les CCEs (cellules ciliées externes). Ils ont trouvé qu'avec l'âge il y avait moins de CCE principalement à la base de la cochlée, c'est-à-dire dans la zone tonotopique correspondant aux hautes fréquences. Pour les souris exposées (mâles comme femelles), les CCE sont plus nombreuses en partie apicale (basses fréquences) que chez les animaux contrôles. En accord avec les résultats des ABRs moins dégradés chez les mâles, les CCE sont plus nombreuses chez les mâles des deux conditions que chez les femelles, principalement à l'apex, mais aussi dans la partie médiane de la cochlée. Les auteurs ont ensuite compté les

fibres du ganglion spiral, et ont trouvé, pour les femelles, une perte de fibres avec l'âge, atténuée par l'exposition (particulièrement à l'apex). De façon surprenante, les auteurs n'ont trouvé aucun effet de l'environnement bruyant sur le nombre de fibres du ganglion spiral chez les mâles. Une hypothèse possible serait que cela est dû au fait que la perte auditive des mâles de 13 mois n'est pas encore assez importante. Cela indiquerait que les cellules ciliées seraient touchées avant les fibres du ganglion spiral au cours du vieillissement, et lors d'exposition à un environnement ne produisant pas de perte temporaire (TTS). Notons que lorsque les auteurs ont exposé quelques animaux des deux sexes, à partir de 3 mois et jusqu'au 13^{ème} mois, puis ont réalisé des comptages dans le ganglion spiral, ils ont trouvé des résultats comparables à ceux des animaux exposés depuis P25. Cela corrobore l'hypothèse que les effets s'observent bien chez l'adulte et s'obtiennent lorsque l'animal est exposé avant le début des dégradations liées à l'âge. Finalement, les auteurs ont compté les neurones présents dans des coupes de noyau cochléaire antéro-ventral. Contre toute attente, il y a moins de neurones aux extrémités de l'axe dorso-ventral chez les mâles exposés. Aucun effet ne serait à noter chez les femelles. Les auteurs attribuent cela à l'effet neuroprotecteur de l'oestrogène en se basant sur une publication de (Garcia-Segura *et al.*, 2001).

Avant de poursuivre l'examen des résultats issus de l'équipe de James Willott, notons qu'en règle générale, le nombre d'animaux par groupe est extrêmement faible : on trouve rarement plus de 5 souris par groupe, et on trouve fréquemment des groupes de 2 ou 3 souris. Si d'articles en articles, les effets décrits par Willott et ses collègues semblent cohérents entre eux, il ne faut pas perdre de vue la faiblesse de la puissance statistique de ces affirmations (due aux faibles effectifs). Cette faiblesse est d'autant plus gênante que l'ABR pré-exposition, n'étant pas réalisé les auteurs ne s'appuient que sur des comparaisons inter groupes. Il aurait été intéressant de s'assurer de l'homogénéité des seuils testés vu le peu d'animaux utilisés.

En 2006, (Willott *et al.*, 2006a, 2006b) publient deux études avec un protocole d'exposition différent, le premier sur C57BL/6J souche dont les seuils auditifs vieillissent bien, et la seconde chez DBA/2J, dont la surdité avec l'âge intervient avant le 9^e mois. Pour ce nouvel environnement les auteurs ont utilisé 200ms de bruit d'une demi-octave, centrée autour de 20kHz, et cadencé à 2Hz à 70dB SPL. Les résultats entre les souches sont contradictoires. Pour les C57BL/6J, ils ont noté une perte en haute fréquence augmentant avec la durée de l'exposition (augmentation progressivement après 3, 6 et 9 mois), perte plus marquée chez les femelles, corrélée avec une perte de cellules ciliées internes et externes après 8 mois d'exposition à la base de la cochlée. De plus, les auteurs ont comparé l'évolution des seuils et du nombre de cellules ciliées avec l'âge et/ou l'exposition chez des animaux

gonadectomisés. S'ils n'ont pas trouvé d'effet particulier chez les mâles, ils ont trouvé que les femelles ayant subi une ovariectomie avaient des seuils moins dégradés, et moins de perte de CCE ou de CCI que les femelles n'en ayant pas subi une. Pourtant, ces effets sont en opposition avec ceux observés chez les souris de type DBA/2J pour lesquelles les seuils entre 16kHz et 32 kHz sont moins dégradés après une exposition allant de P23 à P55. Afin de d'affiner ces résultats Willott et collègues ont, en 2008, étudié les effets d'une exposition longue (9 mois) de souris C57BL/6J à des bruits entre 2 et 8kHz. Les souris exposées à ces basses fréquences voient une remontée significative de leurs seuils entre 8 et 24kHz ainsi qu'une perte de cellules ciliées dans la partie basale de la cochlée. Chez les femelles intactes ces effets semblent plus marqués que chez les femelles opérées et que chez les mâles (opérés ou non). Les auteurs ont aussi réalisé des comptages de neurones dans le noyau cochléaire antéro-ventral. Globalement, ils semblent observer un effet protecteur de l'exposition chez les mâles (intacts ou non) et négatif chez les femelles intactes. Mais bien que significatifs, la faiblesse des effets, ainsi que la faiblesse des effectifs, nous incite à la prudence dans notre prise en compte des implications potentielles de ces résultats qui n'ont, par ailleurs, jamais été confirmé par d'autres laboratoires à ce jour.

En conclusion, nous pouvons retenir plusieurs éléments particulièrement importants de ce corpus d'expérimentations. Premièrement, une exposition à un bruit large bande d'intensité modérée peut prévenir une dégradation liée à l'âge des seuils ABRs, pour peu qu'elle précède le début des dégradations. Cette prévention aura un effet temporaire et à terme, les dégradations dues au vieillissement auront lieu dans des proportions qui seront, *in fine*, similaires. Deuxièmement, la largeur spectrale du bruit semble avoir une importance capitale. C'est à dire qu'à intensité comparable un bruit large bande aurait un effet bénéfique sur les seuils ABRs, le nombre de CCE et CCI, et le nombre de fibres du ganglion spiral, alors qu'un bruit d'une largeur de deux octaves, ou inférieur, leur serait potentiellement néfaste. Enfin, il n'est pas à exclure que mâles et femelles ne soient pas égaux face à un environnement bruyant. Au regard de la littérature sur le vieillissement, qui pointe cette inégalité tant chez l'Homme que chez l'animal, cela parait une piste intéressante à prendre en compte dans l'analyse de résultats de la littérature, et l'élaboration des protocoles expérimentaux.

En 2004, le laboratoire de Michael Kilgard a publié une étude particulièrement intéressante en utilisant un environnement enrichi unique en son genre (Engineer *et al.*, 2004). Cet environnement est en fait une très grande cage (Figure I.38 gauche), hébergeant 8 rats, de plusieurs étages avec différentes rampes, une roue d'exercice, des barres de tractions, un

système automatique de distribution de nourriture (nose poke) en plus d'un système conventionnel de distribution de nourriture (un bac). Mais la particularité et l'intérêt de ce système réside dans le fait qu'en se déplaçant dans la cage le rat déclenchera par l'intermédiaire d'un détecteur de mouvement, un son différent à chaque emplacement. Chaque tour dans la roue d'exercice sera associé à la présentation d'un son pur et d'un flash lumineux. Les animaux, dits exposés, sont placés dans cet environnement durant 8 semaines, les non-exposés (contrôles) sont hébergés par deux dans des petites cages d'une animalerie conventionnelle. Les rats (des femelles Sprague-Dawley) sont répartis en trois groupes.

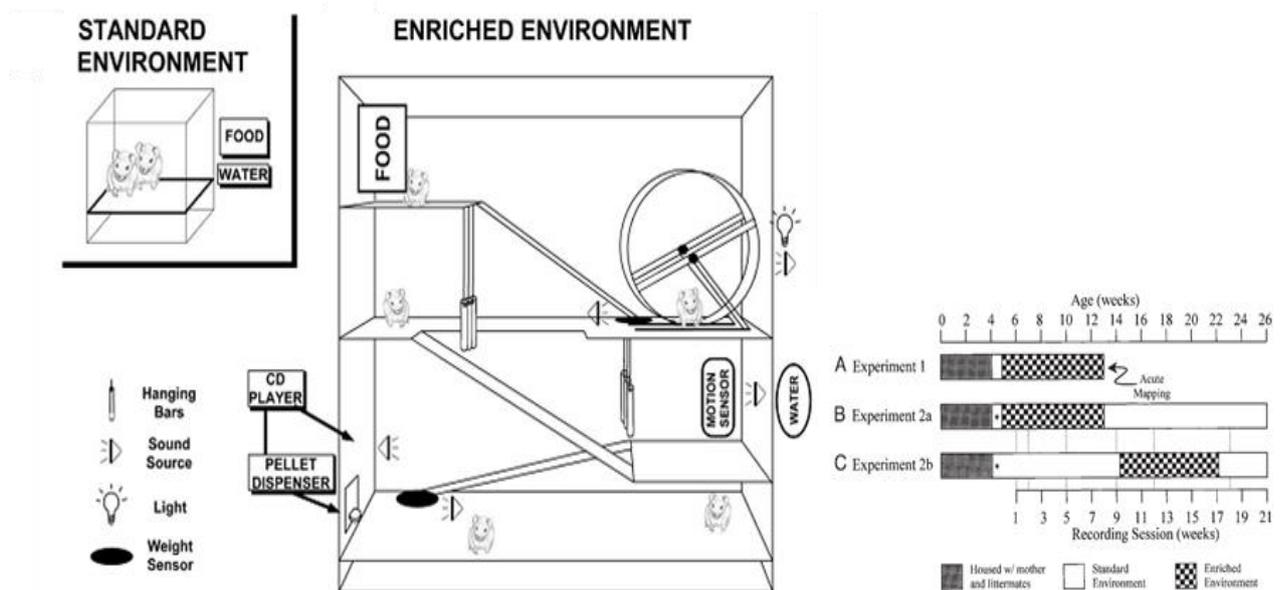


Figure 1.38 : Set-up expérimental d'enrichissement (gauche). Chronologie expérimentale du projet (droite). D'après Engineer et al., 2004.

Pour le groupe n°1 (expérience 1 dans la figure ci-dessus ; expérience qui comprend 8 contrôles et 8 exposés) la période d'exposition va de la 4^e semaine à la 12^e semaine post-natale. A la 12^e semaine, au sortir de l'animalerie (enrichie ou non) des enregistrements électrophysiologiques dans le cortex auditif sont réalisés sous anesthésie générale au pentobarbital. Les réponses évoquées sont enregistrées à la présentation de sons purs de différentes fréquences et de différentes intensités, ainsi que le taux de décharge spontanée. Sont ainsi étudiées la fréquence préférée (FP) du site cortical, ainsi que sa fréquence caractéristique (CF), la largeur de bande du champ récepteur (par l'indice Q40), et la latence de réponse (via 3 paramètres : latence du premier potentiel d'action, latence du pic, et latence du dernier potentiel d'action). L'exposition à l'environnement n'affecte pas la carte tonotopique corticale. En revanche, les neurones corticaux des rats exposés semblent plus sensibles (de 3 dB SPL) que ceux des non-exposés. La largeur de bande des champs récepteurs est augmentée

au Q40. Si le premier potentiel d'action et le pic ont la même latence dans les deux conditions, la réponse dure plus longtemps chez les rats exposés (d'environ 4ms). Enfin, le taux de décharge évoqué augmente d'environ un tiers et le taux de décharge spontané de 21%.

Les groupes n°2a et 2b (expérience 2a et 2b sur la figure précédente) sont composés d'animaux implantés chroniquement avec une macro-électrode (boule d'argent posée sur le cortex auditif) à leur 28^e jour, et mis dans l'environnement enrichi (ou animalerie standard), soit à la 4^e semaine (groupe n°2a), soit à la 8^e semaine (groupe n°2b). Ces animaux sont suivis durant 21 semaines, et, une fois par semaine, les réponses évoquées à un son pur de 9kHz de 70dB SPL et à un bruit blanc de 70dB SPL ont été enregistrées. Les enregistrements sont réalisés chez l'animal éveillé. Pour le groupe n°2a les auteurs ont trouvé qu'après 2 semaines d'exposition les animaux présentent des réponses évoquées par un son pur sont 50% qui plus amples, alors que dans le même temps, elles diminuent de moitié pour les animaux placés en environnement standard. Les réponses évoquées par le bruit blanc sont deux fois plus amples après 5 semaines d'enrichissement et se maintiennent à ce niveau tout le long de l'exposition. L'amplitude des réponses chute une semaine après le retour de l'animal en condition standard. Pour les animaux du groupe 2b, les résultats sont comparables. Durant les 9 premières semaines après la chirurgie, au cours desquelles les animaux sont dans les conditions standards, il n'y a pas d'évolution des réponses. Dès que les animaux sont exposés, les réponses évoquées évoluent de façon comparable au groupe 2a. Cela indique que les effets, obtenus une semaine après la remise en animalerie standard des animaux du groupe 2a, ne sont pas dus au vieillissement, mais à l'arrêt des effets de l'environnement enrichi.

Dans l'étude suivante (Percaccio *et al.*, 2005), ce même laboratoire a pointé que le milieu enrichi altérait la dynamique temporelle des réponses dans le cortex auditif. En présentant des sons purs ou des bruits blancs à différentes cadences, ils ont observé que les neurones enregistrés chez les animaux enrichis suivaient mieux les cadences lentes (<10Hz) et moins bien les cadences rapides (>10Hz). Ce résultat pourrait s'interpréter en supposant que l'augmentation d'excitabilité des neurones corticaux s'accompagne d'une augmentation des inhibitions post-excitation, qui empêcheraient les neurones de répondre à des cadences rapides. Cependant, le fait que la dépression par double-pulses (paired-pulse depression) soit très amoindrie chez les animaux enrichis va complètement à l'encontre de cette interprétation. Une baisse des courants inhibiteurs pourrait expliquer les facilitations de réponses aux cadences rapides, mais semble aussi en contradiction avec la diminution de la dépression par double-pulses. Il est donc difficile de proposer un mécanisme physiologique pour ces résultats très surprenants.

Pour étendre les résultats de l'expérience de Engineer et al. 2004, Kilgard et collègues ont tenté d'analyser *ex-vivo* les potentiels post-synaptiques excitateurs et inhibiteurs (respectivement PPSE et PPSI) des neurones du cortex auditif (Nichols *et al.*, 2007). Après 5-6 semaines d'exposition au même milieu acoustiquement enrichi que celui de Engineer et al 2004, les auteurs ont étudié (sur des tranches de cortex auditif maintenues *in vitro*) les PPSE et PPSI obtenus en couche II/III, ou en couche V, par stimulation intracorticale. En couche II/III, une augmentation de l'amplitude et une diminution du temps de montée des PPSEs a été observée, alors qu'aucun changement d'amplitude et du front de montée des PPSIs n'a été noté. En couche V, aucun changement d'amplitude des PPSE ou des PPSI n'est observé. Bien que cette expérience ait été faite sur de très jeunes rats (les animaux ont 6-9 semaines lors des tests électrophysiologiques, alors qu'ils ont été soumis à 5-6 semaines d'environnement enrichi), ces données sont les seules à ce jour à montrer un changement des courants soutenus par des récepteurs AMPAs, suite à l'exposition à un milieu acoustiquement enrichi (Nichols *et al.*, 2007).

Dans une étude développementale, le laboratoire de Kilgard a récemment essayé de cerner un peu plus les facteurs qui conduisent à observer des effets d'un milieu enrichi. En bref, des expositions à un bruit pulsé à 5Hz effectuées entre P10 et P38 (au tout début de l'audition du rat) induit des champs récepteurs anormalement larges dans le cortex auditif de rat testés à l'âge de 2 mois. Or, l'exposition au milieu enrichi classique de ce labo entre P38 et P66 permet de récupérer des champs récepteurs normaux. D'une façon surprenante, ni l'exposition à un milieu «enrichi silencieux», ni l'exposition passive à un milieu acoustiquement enrichi ne suffit à retrouver de champs récepteurs similaires à ceux des animaux contrôles (figure ci-dessous). Ainsi, le facteur critique déclenchant les effets induits par l'exposition au milieu bruité dans les travaux du laboratoire de Kilgard et collègues reste à déterminer.

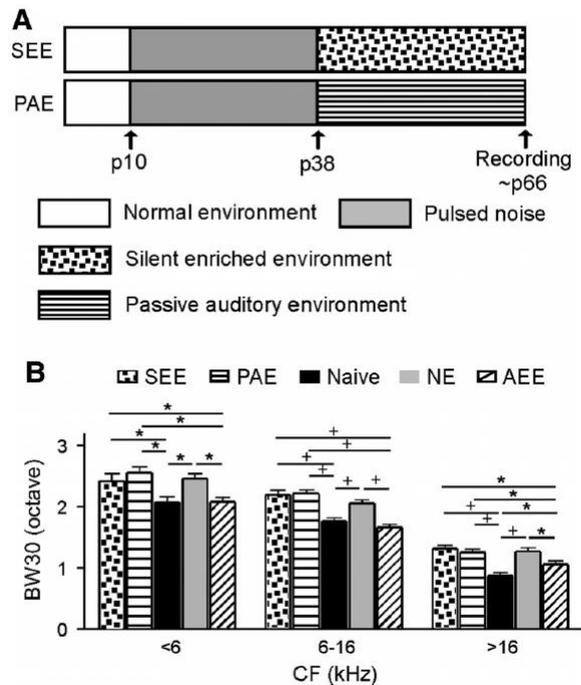


Figure 1.39 : **A** : Décours temporel des expérimentations. **B** : Largeur de bande moyenne 30 dB SPL au-dessus de seuil cortical pour différents groupes de rats. SEM. * $p < 0.05$ or + $p < 0.001$. Zhu et al, 2014.

Initialement, les environnements enrichis ont été utilisés pour produire des changements anatomiques ou physiologiques dans le cortex (Volkmar & Greenough, 1972). Ils ont ensuite été largement utilisés dans le domaine de la mémoire et de l'apprentissage pour améliorer les performances cognitives des animaux dans différentes tâches, ou pour compenser des déficits induits par différentes pathologies ou déficiences (Rosenzweig & Bennett, 1996; van Praag et al., 2000; Mora et al., 2007). Les conséquences d'un vrai milieu enrichi dans toutes les dimensions possibles (sensorielles, motrices, sociales, cognitives) sur l'activité du cortex auditif ont probablement été négligées jusqu'à ces travaux, qui sont de ce point de vue, très importants. De plus, ces études jettent un pont entre les études en laboratoire et les études éthologiques en proposant des conditions « semi-naturelles » d'élevage des animaux par rapport aux conditions standardisées, qui sont en fait des conditions appauvries.

Néanmoins, le problème majeur de ces études est qu'il est impossible de déterminer le facteur qui a contribué aux effets décrits dans ces expériences. Est-ce le fait :

1. que les animaux étaient en groupe plus nombreux, permettant de plus riches interactions sociales entre eux ?
2. que la cage ait été bien plus grande permettant une activité locomotrice plus intense ?

3. que des stimuli auditifs aient été présents quotidiennement dans l'environnement de l'animal ?

4. que certains de ces stimuli auditifs aient été associés avec l'obtention de renforcements alimentaires (eau, nourriture), réalisant ainsi un conditionnement Pavlovien classique ? De ce point de vue, le fait que les effets soient réversibles quand les animaux retournent à des conditions standardisées peut faire penser à un phénomène d'extinction bien connu du domaine de l'apprentissage associatif.

D'une façon plus générale, les auteurs n'ont pas utilisé les groupes contrôles appropriés leur permettant de déterminer à quoi étaient dus leurs effets. Notons que leur définition du « milieu enrichi » est bien en adéquation avec celle des neurosciences comportementales, alors que le reste de la littérature décrit les conséquences de milieux bruyés, et non de milieux enrichis.

Plus récemment, au moment même où démarrait mon travail de thèse, deux études sont venues s'ajouter à cette littérature.

D'une part, l'expérience de Zhou et Merzenich (2012) a consisté à exposer, pendant 2 mois, des femelles Sprague Dawley âgées de 3 mois à un bruit constitué de burst de 50ms large bande (0,8 et 30kHz) à 65dB SPL, avec des cadences entre 3 et 18 Hz, 24/24h. Une semaine après la sortie d'animalerie bruyante les seuils ABRs sont testés, et ne montrent pas d'effet de l'environnement par rapport à des rattes de même âge non-exposées. Au niveau cortical, il n'y a pas d'effet sur les seuils ou la latence. En revanche, la largeur des champs récepteurs (quantifiée par le Q20) est plus large chez les animaux exposés que chez les non exposés. Les sites corticaux des animaux exposés suivaient des cadences de sons purs à la CF moins élevées que ceux des animaux non-exposés (voir ci-dessous figure I.40). Il est à noter que les auteurs trouvent des effets comparables en exposant les animaux seulement 10h par jour, au lieu de 24h par jour. Afin de préciser les effets de la cadence lors de l'exposition, les auteurs ont exposé deux autres groupes d'animaux à des cadences fixes. L'un à 5 Hz et l'autre à 15Hz. Les effets sur les réponses évoquées corticales sont comparables à ceux décrits pour les cadences variables.

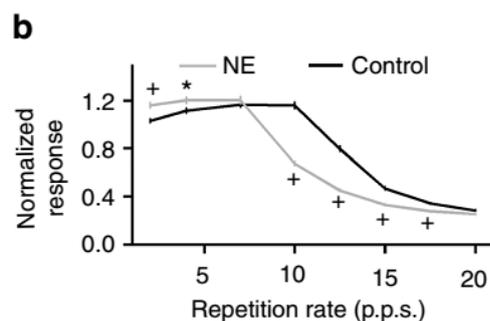


Figure I.40 : Taux de décharge cortical moyen normalisé pour tous les animaux non exposés (noir) et exposés (gris) en réponses à différentes cadence de bruits blanc.

Certains animaux ont été exposés en vue d'évaluer leur capacité de discrimination entre différentes cadences, au cours une tâche de conditionnement opérant avec un renforcement appétitif. Dans ce protocole, il s'avère que les animaux non-exposés ont été capables de discriminer entre des cadences plus proches que les animaux exposés (Figure I.41), suggérant un effet délétère de l'exposition sur la capacité à discriminer des cadences.

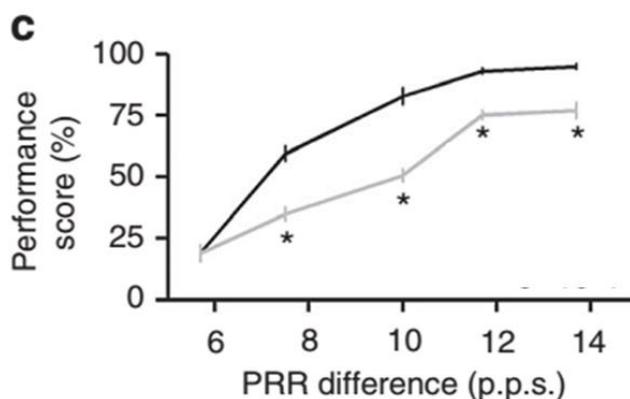


Figure I.41: Pourcentage moyen de bonnes réponses lors de la tâche comportementale en fonction de la différence en coups par seconde entre les cadences à discriminer pour les non exposés (noir) et exposés (gris).

Afin d'estimer l'impact sur la plasticité corticale de l'exposition à cet environnement bruyant les auteurs ont exposé des rats, après leur période d'exposition initiale aux bursts durant 3 mois (ainsi que les contrôles de même âge), à des pulses de 7kHz durant une semaine. Ils n'ont trouvé aucun effet sur le gradient tonotopique cortical.

Enfin, les auteurs ont réalisé des comptages de cellules parvalbumine positives sur des coupes de cortex auditif primaire chez animaux exposés ou non. Ainsi, les animaux exposés affichaient moins de cellules parvalbumine positive. La parvalbumine étant principalement

exprimé par certains types (25%) d'interneurones GABAergique, et ces interneurones étant suspectés être importants pour la synchronisation avec les stimuli auditifs (phase locking), ce résultat peut sembler cohérent avec ceux du suivis de cadences dans le cortex auditif primaire.

D'autre part, la même année, l'expérience de Zheng (2012) a consisté à exposer des rats mâles de 50 jours (Sprague Dawley) à un bruit large bande (4-45kHz) à 70 dB SPL 24 heures sur 24 durant un mois. Les rats exposés, âgés de 80 jours, sont comparés à des rats de 60 jours non exposés. Parmi les effets observés chez les animaux sortis immédiatement de l'animalerie bruyante, il y a une forte perturbation du gradient tonotopique cortical dans l'aire corticale A1 (figure I.42). Ainsi, au lieu d'avoir un gradient rostro-caudal, allant des hautes aux basses fréquences, on observe une désorganisation des fréquences préférées le long de cet axe pour les animaux exposés. De plus, on observe une remontée des seuils corticaux d'environ 10 dB SPL pour les rats exposés. Curieusement, cette remontée des seuils ne conduit pas à un rétrécissement des champs récepteurs quantifiés par les Q10 et Q30.

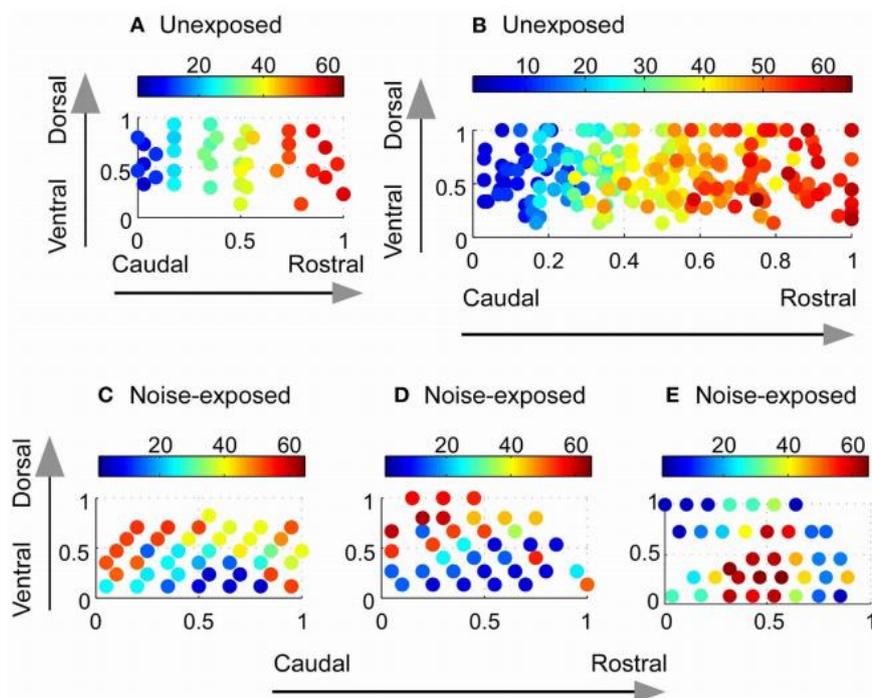


Figure I.42 : Fréquence caractéristique de chaque site cortical représenté selon le gradient tonotopique normalisé chez un animal non exposé (A), ou trois animaux exposés (C, D, E), et la moyenne pour l'ensemble des sites corticaux enregistrés chez des animaux non exposés.

Après 30 jours d'exposition, une partie des animaux ne subissent pas l'électrophysiologie, mais une tâche comportementale visant à rendre compte de leur capacité de discrimination fréquentielle entre deux sons purs de plus en plus proches. Il s'agit d'une tâche de conditionnement opérant avec un renforcement appétitif réalisée dans deux conditions en présence, ou en absence, du bruit large bande utilisé lors de l'environnement bruyant. L'auteur (figure I.43) exprime l'écart entre les fréquences par le pourcentage de la fréquence cible (qui est fixe) que représente la soustraction des deux fréquences. En absence de bruit, les animaux non exposés sont capables de discriminer des fréquences plus proches que les animaux exposés. En revanche, en présence de bruit, les animaux exposés montrent une capacité de discrimination plus fine que les animaux non exposés.

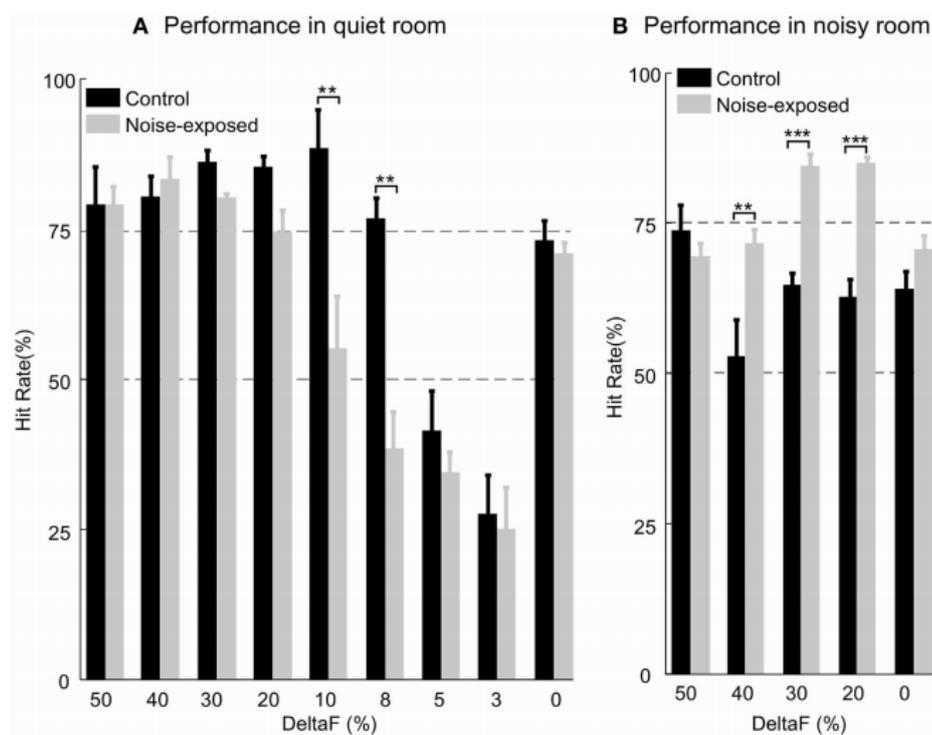


Figure I.43 : Performances des animaux en pourcentage de bonne discrimination en fonction de la différence entre deux sons purs. Pour les animaux contrôles, en noir et exposés en gris dans deux conditions : en l'absence de bruit durant la tâche (à gauche), et en présence de bruit durant la tâche (droite).

Enfin, il faut signaler qu'une série d'études très récentes effectuées par Gannouni et collègues (Gannouni *et al.*, 2013, 2014, 2015), a consisté à exposer des rats à un bruit entre 8 et 16 kHz à 70 ou 85dB SLP 6h par jour durant 3 mois. Ces auteurs ont mis en évidence une augmentation des taux de corticostérone, ainsi que des marqueurs du stress oxydatif (tels que

la superoxyde dismutase) chez les animaux exposés. Ils ont pu mettre en évidence un impact négatif de cet environnement sur les surrénales et sur la fonction cardiovasculaire. Ils ont aussi mis en évidence chez les animaux exposés (i) une perte de cellule ciliées internes et externes, (ii) une atteinte des cils plus fréquentes chez les cellules survivantes, et (iii) une diminution du nombre de neurones du ganglion spiral.

Que peut-on conclure de l'ensemble cette littérature ?

La littérature traitant des expositions à des environnements acoustiques ne provoquant pas de TTS durant le développement, nous enseigne un certain nombre de choses importantes. Premièrement, la fenêtre critique est une période de vulnérabilité durant laquelle l'environnement peut avoir un effet néfaste fort en un temps très limité. Quelques jours suffisent pour perturber de façon majeure et prolongée la maturation de la carte corticale. Mais le gros de cette période critique passée, la suggestibilité environnementale n'en est pas moins terminée. Les réponses évoquées corticales peuvent être altérées par une exposition durant l'adolescence. Ainsi, le taux de décharge cortical évoqué peut être profondément réduit consécutivement à une exposition prolongée à un environnement acoustique artificiel. Enfin, le contenu spectral et temporel de l'environnement acoustique semble avoir une importance, elle aussi, prégnante. Alors que des sons purs à cadence rapide semblent avoir un effet délétère sur les réponses évoquées dans le cortex auditif, à une intensité comparable, des environnements acoustiques aux contenus plus riches et complexes ne semblent pas reproduire ces effets.

Chez l'adulte, au vu de la littérature concernant les environnements acoustiques d'une intensité suffisante pour produire un TTS (85-105dB), nous pouvions nous attendre à ce que même sans TTS l'exposition de longue durée à un environnement sonore d'intensité modérée (70-85dB) soit délétère pour le système auditif. En ce sens l'article de Zhou et Merzenich (2012), celui de Zheng, et ceux de Gannouni et collègues, nous confortent dans cette idée. D'une part, Zhou et Merzenich décrivent, chez les animaux exposés, une moindre capacité de suivi de cadence par les sites corticaux, ainsi qu'une moindre capacité comportementale à détecter des différences fines de cadences. D'autre part, Gannouni et collègues décrivent des dommages cochléaires après exposition à seulement 70 dB SPL. Enfin, Zhen décrit des altérations de la carte tonotopique corticale et une chute de la capacité de discrimination entre des fréquences proches au cours d'une tâche comportementale réalisée en absence de bruit de fond. Néanmoins, Zheng nuance son propos en relatant une meilleure capacité des animaux

exposés à discriminer entre des fréquences proches, lors que celles-ci sont présentées en présence d'un bruit de fond.

De leur côté, si Willott et collègues en 2006 décrivent un ensemble de dommages cochléaires et d'altérations des réponses évoqués lors d'une exposition à des plages de fréquences réduites, ils décrivent essentiellement un retard des effets du vieillissement par une exposition à un environnement sonore de faible intensité. Enfin, Kilgard et collègues, qui utilisent un environnement comportementalement enrichi comprenant un enrichissement acoustique, décrivent des facilitations de réponses corticales. Même si le manque de groupes contrôles ne permet pas de différencier les facteurs ayant contribué à ces facilitations, il n'en reste pas moins que les effets bénéfiques sont, dans ce cas, plus forts que d'éventuels effets délétères. Pour conclure, nous pouvons pointer deux choses importantes. Premièrement, il semble qu'un consensus soit net pour les cas d'une exposition à une plage réduite de fréquences sans signification comportementale (sans association avec un renforcement). Dans ces conditions, les équipes de Gannouni et Willott décrivent des dégradations supérieures à celles du vieillissement. Deuxièmement, dans le cas des expositions à des plages de fréquences larges, les résultats divergent et il semble difficile en l'état actuel de la littérature de tirer la moindre conclusion solide. Il semble donc clair que nous ne pouvons pas nous satisfaire des connaissances disponibles dans la littérature, et qu'il est indispensable de réaliser des expérimentations supplémentaires en vue de mieux appréhender les effets de ces milieux acoustiques, devenus omniprésents dans le quotidien de l'immense majorité de la population mondiale.

Matériels et méthodes

2.1 Animaux et décours temporel des expositions

L'ensemble de nos expérimentations ont été réalisées sur des rattes de souche Sprague-Dawley. Des femelles ont été utilisées car elles grossissent moins avec l'âge et sont plus faciles à manipuler lors de tests comportementaux. L'anesthésie Kétamine/Rompun décrite plus bas pour les enregistrements électrophysiologiques est aussi plus stable chez les femelles que chez les mâles. Les animaux sont arrivés à l'âge de 45 jours en provenance de l'éleveur Janvier-Laboratoire. Les animaux ont été élevés dans des animaleries dont l'humidité (50-55%) et la température (22-24° C) sont contrôlées. Les cycles jours/nuits sont réglés sur une base 12 h jour/12 h nuit (début de l'éclairage à 7h30). L'intégralité des procédures décrites ultérieurement ont fait l'objet d'une validation par le comité éthique CEEA n°59 (Paris Centre et Sud), procédures N° 32-2011 and 34-2012. L'intégralité des procédures utilisées sont en accord avec la législation Européenne (2010/63/EU Council Directive Decree).

Entre l'âge de 45 jours et l'âge de 60 jours (abrégé en P60 ci-dessous) les animaux subissent un ABR de référence, qui servira ultérieurement à établir la perte auditive consécutive au vieillissement et/ou à l'exposition à un environnement bruyant. A soixante jours, la moitié des animaux est placée dans une animalerie conventionnelle. L'autre moitié des animaux est quant à elle placée dans une animalerie dédiée à l'exposition à un environnement acoustique. Cet environnement est diffusé 8h/jours à 80dB SPL, entre 18h15 et 2h15. Il consiste en un bruit large bande appelé « Dynamic Moving Ripple » (Shamma *et al.*, 1995; Kowalski *et al.*, 1996) dont l'enveloppe spectrale est sinusoïdale. Il ne génère pas de sensation de hauteur, autrement dit il n'a pas de « pitch ». Son enveloppe spectrale à long terme est plate et il est modulé en amplitude par une enveloppe temporelle aléatoire de profondeur 100% dont les fréquences de modulation sont principalement en-dessous de 10Hz (figure II.1). L'enveloppe temporelle et le contenu spectral ont été conçus pour mimer ceux que l'on peut retrouver dans des environnements industriels ou dans de la musique populaire (figure II.1).

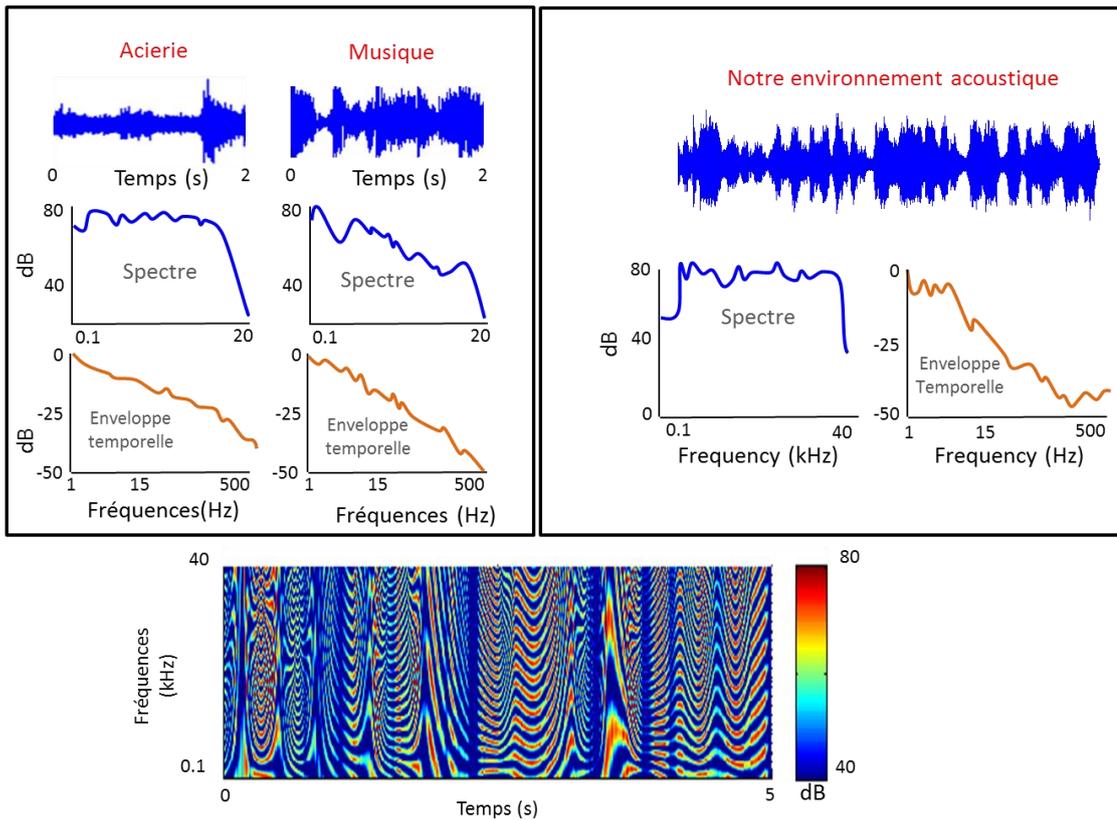


Figure II.1 : Cadre de gauche : contenu spectral et enveloppe temporelle de 2 secondes représentatives d'une aciérie (gauche) ou d'un morceau de musique populaire (droite). Cadre de droite: contenu spectral et enveloppe temporelle de 5 secondes représentatives de notre environnement acoustique. Bas : Spectrogramme de notre environnement acoustique sur 5 secondes.

Pour chacune des 2 conditions les animaux ont été séparé en sous-groupes. Chaque sous-groupe sera élevé dans son animalerie respective durant 3, 6, 12, ou 18 mois (figure II.2).

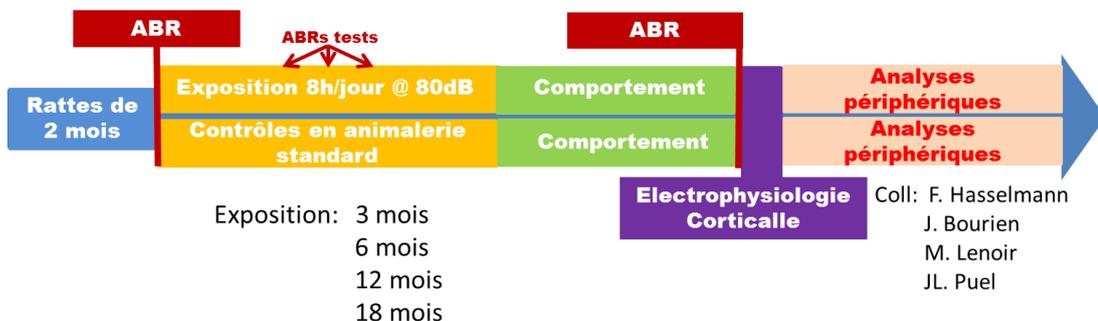


Figure II.2 : Décours temporel des expérimentations pour les animaux au cours du projet de thèse.

Les groupes exposés et contrôles 3, 6 et 12 mois ont initialement des effectifs de 10 animaux; les groupes 18 mois ont initialement des effectifs de 20 animaux. Au cours de l'exposition des animaux du groupe « 18 mois » un ABR de suivi est réalisé au bout de 3, 6 et 12 mois d'exposition. C'est-à-dire que l'animal est sorti de l'animalerie seulement le temps de l'ABR puis remis immédiatement après à l'issue de l'ABR.

Quel que soit le groupe, à l'issue de la période d'exposition, une tâche de comportement, détaillée ultérieurement, a été réalisée. Une fois cette tâche de comportement réalisée, un dernier ABR, post-comportement a été fait. Immédiatement après l'ABR post-comportement, une séance d'enregistrements électrophysiologiques corticaux a été effectuée après une craniotomie. Une fois cette séance terminée l'ouverture dans le crâne a été refermée, puis après une période de convalescence de 7 à 10 jours, les animaux ont été transportés à l'INM de Montpellier où Jérôme Bourien et Florian Hasselmann, de l'équipe de J-L. Puel, vont réaliser des analyses anatomiques et fonctionnelles de la cochlée et du nerf auditif. Les résultats de ces dernières investigations, encore en cours d'analyse au moment de la rédaction de cette thèse, ne seront pas inclus dans la partie Résultats.

2.2 Dosage de la corticostérone dans les fèces

Des fèces ont été prélevés dans des cages de 2 à 5 rats exposés ou non, à l'âge de 14 mois. Trois échantillons (un par cage) ont été prélevés chez les animaux exposés et 4 (un par cage) chez les contrôles. Des aliquotes de 1000 mg de fèces issus de ces échantillons sont réalisés pour l'extraction dans des tubes de 10 mL à 90% d'éthanol. Le mélange est homogénéisé par vortexage durant 30 min. Le surnageant est récupéré, centrifugé à 5000 tours/min et placé dans un dessicateur. Une fois évaporé, le culot est dissous dans 100µl d'éthanol et 400µL de tampon Assay. Les échantillons sont analysés grâce à un kit Corticosterone Enzyme Immunoassay (part no. K014-H5, Arbor Assays). Ce kit a déjà été utilisé de nombreuses fois dans la littérature pour l'analyse de corticostérone dans les fèces (Prola *et al.*, 2013; Field *et al.*, 2015; Cornale *et al.*, 2015).

2.3 Comportement

Après deux séances d'habituation (5min chacune) avec le dispositif expérimental, les rattes sont entraînées dans une boîte à navette à deux compartiments. Elles doivent apprendre à discriminer entre un bruit blanc modulé en amplitude à 4Hz (profondeur de modulation de 100%) qui fait office de CS+ et un bruit blanc non modulé en amplitude qui fait office de CS-.

Les deux stimuli font 5 secondes de long et sont présentés à 80dB SPL avec un intervalle inter-stimulus de 30 secondes. A la présentation du CS+ le rat doit changer de compartiment (évitement). Une absence de bonne réponse au CS+ entraîne un choc électrique aux pattes de 0,3mA d'une durée maximale de 10 secondes ou qui est interrompu si le rat change de compartiment durant ce choc (échappement). Aucune réponse comportementale n'est attendue au CS-. Au cours de chaque séance, le CS+ et le CS- sont présentés aléatoirement 20 fois chacun. Les latences de changement de compartiment après le début du CS+ ou CS- sont enregistrées.

Les performances sont estimées en utilisant l'indice A' (Verde *et al.*, 2006) qui quantifie les discrimination entre 2 stimuli. Il a été défini de la façon suivante :

$$A' = \frac{1}{2} + \frac{(H - F)(1 + H - F)}{4H(1 - F)} \quad \text{if } H > F \quad \text{eq 1}$$

$$A' = \frac{1}{2} + \frac{(F - H)(1 + F - H)}{4F(1 - H)} \quad \text{if } F > H \quad \text{eq 2}$$

où H est le taux de bonne réponse au CS+ et F et le taux de changement de coté au CS- (fausses alarmes). Nous attendons un taux de réponse (changement de coté) supérieur au CS+ qu'au CS-, c'est à dire que nous attendons que H soit supérieur à F. Lorsque H=F (il y a alors autant de bonnes réponses au CS+ que de changement de coté au CS- au cours des 40 essais) alors A'=0,5. Lorsque H=1 et F=0 alors A'=1. Au cours de nos expérimentations, une séance est considérée comme réussie lorsque $H \geq 0,5$ et $A' \geq 0,75$.

L'animal dispose de 10 séances pour effectuer 3 séances réussies successives, s'il n'y arrive pas l'entraînement est arrêté. Lorsque l'animal a atteint le critère de performance alors la seconde phase de la tâche commence, celle de la recherche de la plus petite profondeur de modulation pour laquelle il fournira une réponse comportementale adaptée. Chaque séance comprend alors deux parties. La première partie consiste en une phase de « rappel de la règle ». Durant cette phase l'animal doit discriminer entre le CS+ de départ modulé en profondeur à 100% et le CS-. Au cours de la seconde partie, l'animal doit discriminer entre 0% de profondeur de modulation (CS-) et une profondeur de modulation de 80%, puis 60%, puis 40%, puis 20%. Pour chaque séance, une seule valeur de profondeur est utilisée durant la seconde phase. L'animal dispose de 3 séances pour atteindre une fois le critère de réussite à une profondeur donnée ($H \geq 0,5$ et $A' \geq 0,75$). S'il y parvient, la séance suivante utilisera la profondeur immédiatement inférieure. S'il n'y arrive pas, l'entraînement est interrompu et la profondeur immédiatement supérieure pour laquelle il a réussi est désignée comme son seuil, c'est-à-dire la plus petite profondeur de modulation pour laquelle il peut fournir une réponse

comportementale adaptée. Si l'animal réussit à 20% de profondeur de modulation l'entraînement est également arrêté.

2.4 Détermination des audiogrammes par la technique des ABRs

Deux jours après l'arrêt de la tâche de comportement, et 1h avant la chirurgie corticale, l'audiogramme de l'animal est déterminé par la mesure des réponses évoquées du tronc cérébral (ABR) selon la procédure indiquée dans (Gourévitch *et al.*, 2009a) sous anesthésie générale (mélange Kétamine (20mg/kg, i.p.) / Xylazine(8mg/kg, i.p.)). Brièvement, les ABRs sont enregistrés grâce à un différentiel entre 2 électrodes sous-cutanées (SC25-NeuroService), l'une placée près du vertex, l'autre près de l'os mastoïde. Une électrode de masse est placée dans la nuque. Généralement, 500 réponses sont moyennées d'abord à la présentation d'un clic (100µs) puis à la présentation de 9 fréquences (entre 0.5 et 32 kHz) dont l'intensité décroît de 80 à 0 dB SPL pour obtenir un audiogramme (Elios, Echodia, Clermont-Ferrand, France). Les jeunes animaux utilisés dans le cadre de ma thèse n'ont pas présenté d'audiogramme sortant des normes décrites pour des rats sains (Borg, 1982a; Overbeck & Church, 1992).

2.5 Chirurgie du cortex auditif

Dès la fin de l'ABR l'animal est supplémenté en mélange de Ketamine (5 mg/kg, i.p.) et Xylazine (2 mg/kg, i.p.) jusqu'à ce que l'on n'observe plus de mouvements consécutifs à un pincement des pattes et/ou de la queue. Après avoir placé l'animal dans un cadre stéréotaxique une craniotomie est réalisée afin de retirer l'os temporal. Un anesthésique local (Xylocain 2% s.c.) est injecté en sous cutané sur toute la plaie. La craniotomie consiste en un trou de 9mm de long le long du bourrelet osseux pariéto-temporal (le long de l'axe antéro postérieur de l'animal) et s'étendant sur 5mm le long de l'axe dorso ventral depuis le bourrelet (Manunta & Edeline, 1997, 1998, 2004). La dure-mère et les couches superficielles de l'enveloppe méningée au-dessus du cortex auditif (et dans l'ensemble du trou de la craniotomie) sont retirées à la pince sous loupe binoculaire. Après la chirurgie, deux boulons sont fixés au crâne par du ciment dentaire afin de maintenir la tête de l'animal sans les barres d'oreilles durant les enregistrements. L'animal est alors placé dans une enceinte insonore (IAC, modèle AC1).

2.6 Enregistrements électrophysiologiques corticaux

Les données collectées consistent en des enregistrements multi-unitaires (MUA) dans le cortex auditif primaire. Ces enregistrements extracellulaires ont été obtenus grâce à une matrice d'électrodes en tungstène (\varnothing : 33 μm , $<1 \text{ M}\Omega$) composée de deux rangées de 8 électrodes séparées de 1000 μm (350 μm entre chaque électrodes d'une même rangée). Un fil d'argent est utilisé comme masse et est inséré en controlatéral entre l'os temporal et la dure-mère. L'estimation de la localisation du cortex auditif primaire est en accord avec l'atlas de Paxinos et Watson de 2005, soit 5mm postérieur au Bregma et entre 2-7mm ventralement à la suture supérieure de l'os temporale. Le signal brut est amplifié 10000 fois (TDT Medusa) et traité par un processeur multicanaux (RX5 multichannel data acquisition system TDT). Le signal collecté par chaque électrode est filtré entre 610Hz-1000Hz. Un seuillage manuel est réalisé pour chaque électrode afin de sélectionner les potentiels d'actions les plus larges. L'activité MUA collectée lors de nos expériences est issue, en moyenne, de trois à huit neurones différents.

2.7 Présentation des stimuli

Les stimuli acoustiques sont générés sous Matlab, transférés à un amplificateur RP-2.1 (TDT) et envoyés à un haut-parleur Fostex (FE87E). Le haut-parleur est placé à 2 cm de l'entrée du conduit auditif droit du rat, une distance à laquelle il produit un spectre plat ($\pm 3 \text{ dB}$) entre 140Hz et 36kHz. La calibration du haut-parleur a été réalisée en utilisant des sons purs et du bruit blanc, un microphone Bruel & Kjaer 4133 couplé à un pré-amplificateur B&K 2169 et un enregistreur digital Marantz PMD67.1.

2.8 Audiogramme cortical

Afin d'obtenir des courbes d'accord, c'est-à-dire des seuils auditifs corticaux pour un site cortical, on envoie des sons purs de 32ms de longueur (rampe ascendante et descendante de 5ms) à 8 intensités différentes (75dB SPL à 5dB SPL par pas de 10dB) et à 33 fréquences différentes comprises entre 140Hz et 36kHz (4 fréquences par octave). Chaque couple fréquence/intensité est présenté 8 fois à un taux de 2,85Hz et dans un ordre pseudo-aléatoire. On obtient pour chacune des intensités le champ récepteur de la cellule en représentant le taux de décharge sur un bin de 1ms en fonction de la fréquence et du temps depuis le stimulus, puis en lissant par une fenêtre 3x3 bins (Figure A). Ensuite, on représente le taux de décharge maximal en fonction de la fréquence et de l'intensité (Figure II.3 B). Enfin, après

interpolation cubique par un facteur 10 sur la dimension intensité, on calcule les contours à 75% (jaune), 50% (rouge) et 25% (noir) de ce taux de décharge (Figure C). Pour un pourcentage donné, on superpose les contours de tous les sites corticaux disponibles pour un animal. Le contour minimal de ceux à 50% forme ce que nous appellerons par la suite l'audiogramme cortical de l'animal (trait pointillé, Figure II.3 D).

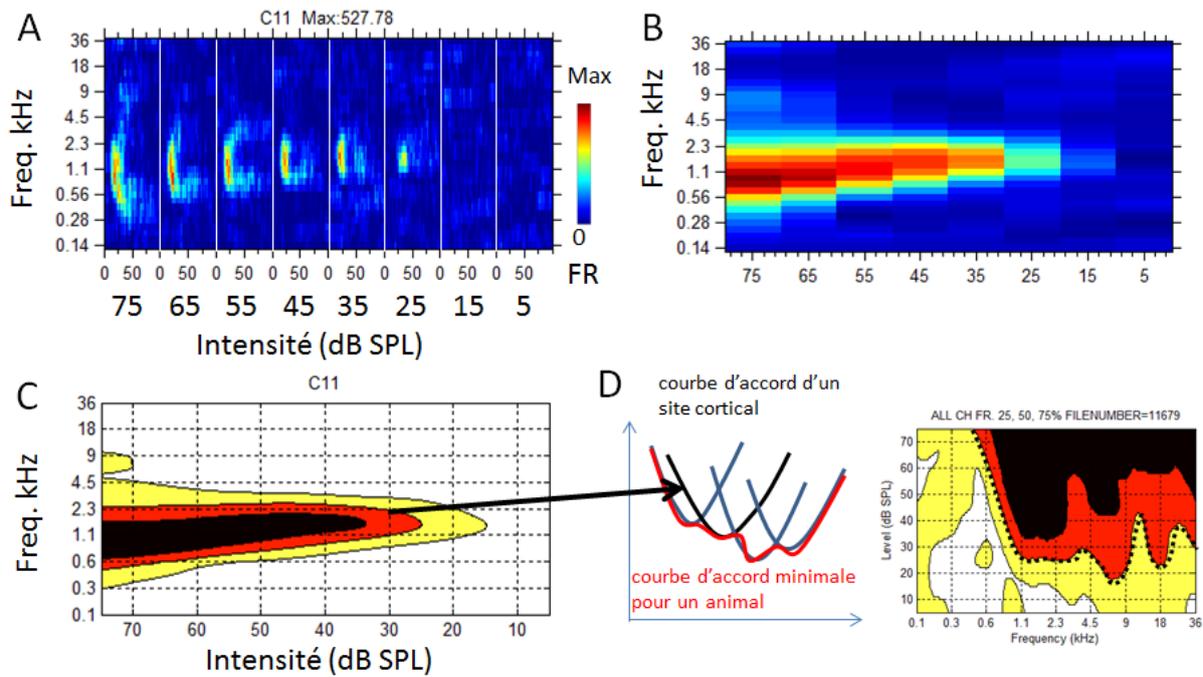


Figure II.3 : Obtention d'une courbe d'accord. A) Champ récepteur à chaque intensité pour un site cortical. B) Taux de décharge maximal en fonction de la fréquence et de l'intensité. C) Contours à 75% (jaune), 50% (rouge) et 25% (noir) du taux de décharge en B. D) Construction de l'audiogramme final d'un animal à partir des courbes d'accords pour tous les sites corticaux d'un animal.

2.9 Champs récepteurs classiques

Afin d'obtenir les champs récepteurs classiques, on envoie des « gamma-tone » de 50ms de durée à 75dB SPL à 129 fréquences différentes comprises entre 140Hz et 36kHz (16 fréquences par octave). Chaque fréquence est présentée 8 fois à un taux de 4Hz et dans un ordre pseudo-aléatoire. On obtient le champ récepteur des neurones en représentant le taux de décharge avec des classes (appelées « bin » en anglais) de 1ms en fonction de la fréquence et du temps depuis le stimulus, puis en lissant par une fenêtre 5x5 bins (Figure A). Un bin du champ récepteur est considéré comme significatif si le taux de décharge associé est supérieur

à la moyenne des valeurs du champ récepteur sur les 7 premières millisecondes plus six fois l'écart-type de ces valeurs (Gaucher *et al.*, 2013a).

2.10 Champs récepteurs obtenus par un stimulus dynamique : le Random Double Sweep (RDS)

Nous avons introduit récemment un nouveau type de stimulus dans l'équipe, le RDS (Gourévitch et al 2015) qui permet d'avoir accès à de nombreuses caractéristiques des réponses neuronales auditives (figure II.4.). Le RDS consiste en une double « vague » aléatoire continue, qui contraint davantage la réponse neuronale par rapport à un son pur isolé utilisé pour les champs récepteurs et courbes d'accord précédentes.

Les vagues ont une vitesse de fréquence de modulation maximale de 10Hz et couvrent sur une échelle logarithmique l'intervalle fréquentiel [0.14-36]kHz (Figure A). Leur génération est détaillée dans l'article Gourévitch et al (2015). En utilisant la dérivée temporelle de ces vagues, on peut obtenir un champ récepteur pour la préférence à la direction et la vitesse de la modulation fréquentielle (Figure B). Enfin, on peut obtenir la Fonction de Transfert de Modulation Temporelle (TMTF) à partir du stimulus comme la cohérence entre le train de décharge neuronale et les instants de passage du stimulus à une fréquence donnée (Figure II.4 C).

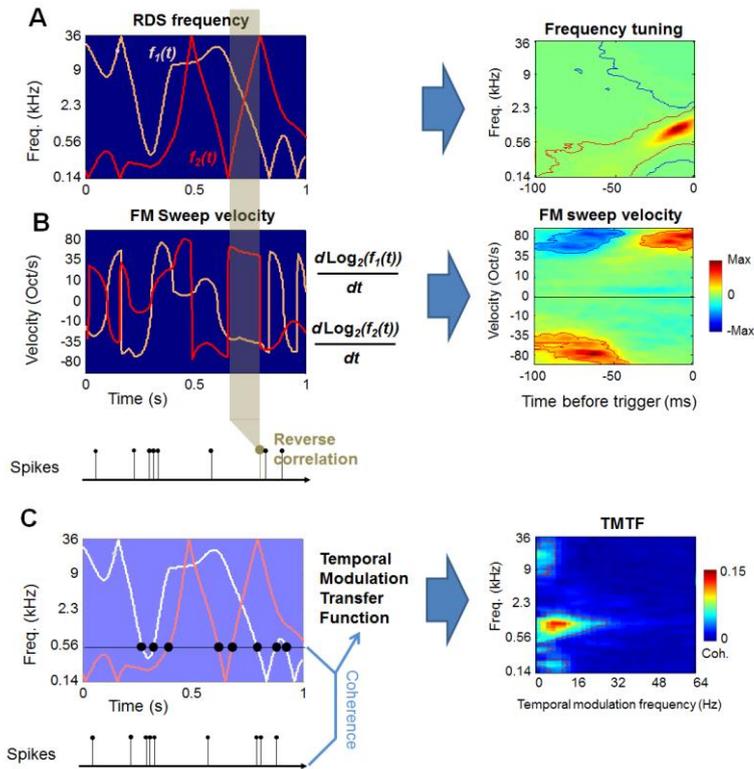


Figure II.4: A) Stimulus RDS composé de deux « vagues » fréquentielles (gauche). Un algorithme de corrélation inverse permet de produire un champ récepteur (droite). B) On fait de même avec la « vitesse » des vagues, c'est-à-dire la dérivée temporelle. C) On peut également obtenir la Fonction de Transfert de Modulation Temporelle (TMTF) à partir du stimulus.

Les divers champs récepteurs issus du stimulus RDS sont obtenus avec 128 bins en ordonnée et des bins de 1ms de largeur temporelle. Pour les champs récepteurs RDS fréquentiels et « Sweep », un seuil de significativité est obtenu pour chaque champ récepteur comme une statistique du Khi-Deux de Pearson (Gourévitch et al 2015). Pour la TMTF, nous avons effectué des simulations à partir de trains de décharge répondant à une loi de Poisson pour finalement obtenir un seuil de significativité à 0.034 (Gourévitch et al 2015).

Pour calculer le champ récepteur en fréquence, un algorithme de correction de l'autocorrélation du stimulus par déconvolution, très simple et rapide, a été mis en œuvre (Gourévitch et al. Poster Magdeburg, 2014).

2.11 Détection d'un court intervalle de silence

Nous avons utilisé comme stimulus de base une vocalisation de cobaye (Figure A). Nous y avons introduit un intervalle de silence de 2, 4, 8, 16, 32 ou 64ms, avec pour chacun

une rampe sinusoïdale de 1ms en descente et montée (Figure B). Le stimulus a été présenté 25 fois pour chaque intervalle de silence.

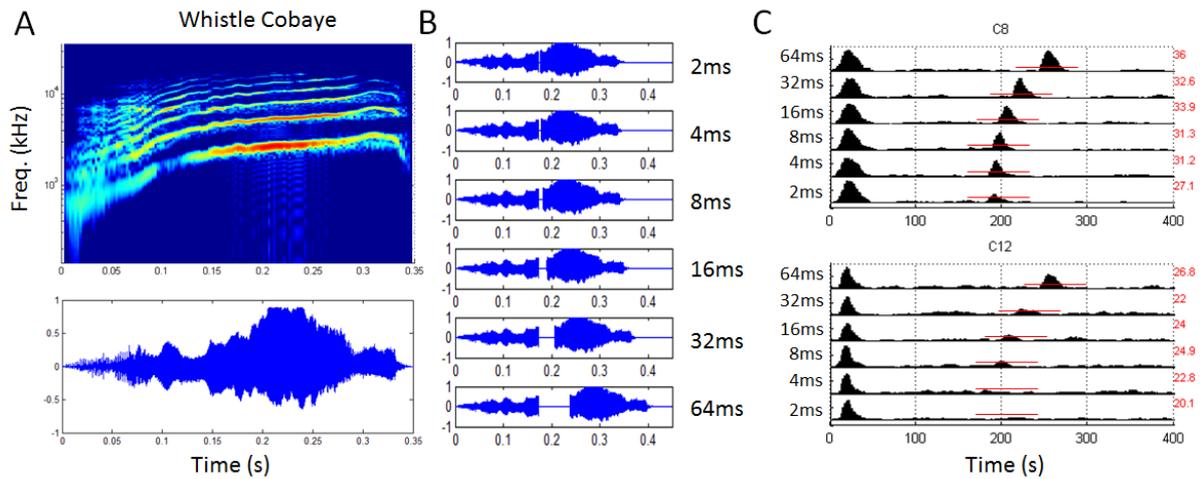


Figure II.5 : Stimulus « GapWhistle » : A) Vocalisation de base ; B) courts intervalles de silence de 2 à 64ms ; C) Détection de la réponse au Gap

Nous avons ensuite formé le péri-stimulus histogramme (PSTH) avec des classes de largeur temporelle 2ms et un lissage sur 5 classes. Enfin nous avons détecté une réponse spécifique au « Gap » comme un taux de décharge supérieur à la moyenne plus quatre écarts-types de la réponse entre 500 et 1000ms, soit dans un intervalle hors réponse à la vocalisation, qui dure 380ms (traits rouges, Figure C).

2.12 Vocalisations

Nous avons utilisé trois vocalisations hétérospécifiques et conspécifiques : i) une suite de trois vocalisations de type « Whistle » de cobaye (la première est la même que celle pour stimulus Gap); ii), un chant de canari ; iii) une vocalisation de rat fournie gracieusement par Anne-Marie Mouly du Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon lors de l'exploration libre d'un environnement par un rat.

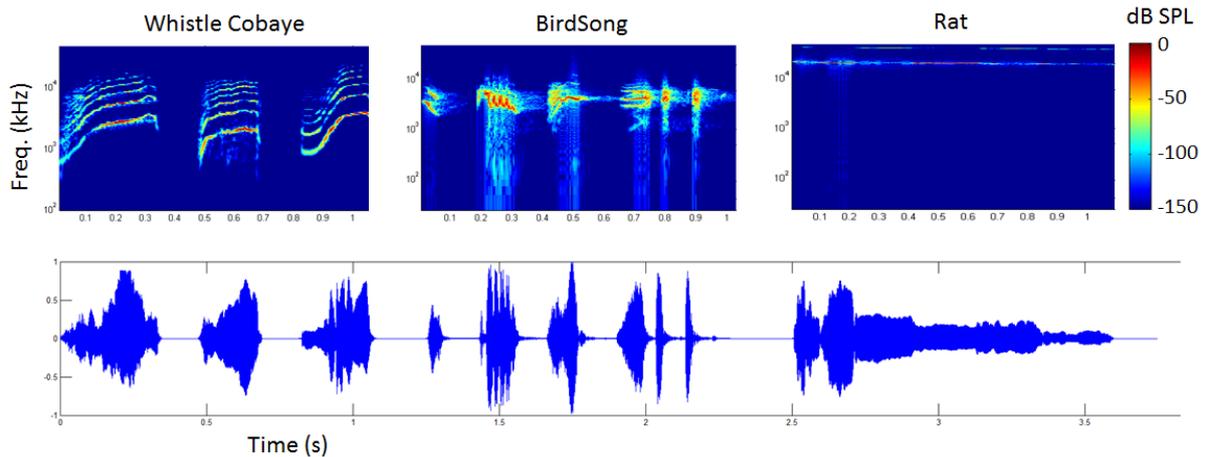


Figure II.6 : Vocalisations hétérosécifiques et consécifiques. Suite de trois vocalisations de type « Whistle » de cobaye (gauche), de canari (milieu) et de rat (droite). Spectrogramme (haut) et signal temporel (bas).

Ces vocalisations ont été calibrées à 75dB SPL de niveau RMS puis noyées dans des bruits blancs d'intensité 60, 65 ou 70dB SPL. Le stimulus a été présenté 25 fois sans bruit et pour chaque niveau de bruit.

A partir des trains de décharge neuronale obtenus à chaque présentation du stimulus, nous avons quantifié le degré de reproductibilité temporelle de la réponse, autrement dit à quel point les potentiels d'action étaient temporellement précis. Pour ce faire, nous avons utilisé le « Corrcoef » dont on peut trouver le détail dans l'article de Gaucher et al, (2013). Brièvement, il est défini par $CorrCoef = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N \frac{\sigma_{x_i x_j}}{\sigma_{x_i} \sigma_{x_j}}$ où $\sigma_{x_i x_j}$ est la covariance normalisée au délai 0 entre les trains de décharge x_i et x_j convolués avec une fenêtre gaussienne de 10ms de largeur. Comme l'a montré notre équipe (Gaucher et al. 2013) le CorrCoef est indépendant du taux de décharge.

2.13 Profondeur de modulation

Nous avons quantifié la réponse à la variation de la profondeur de modulation. Pour cela, nous avons utilisé comme stimulus un bruit blanc avec une modulation d'amplitude sinusoïdale à 4Hz dont la profondeur varie entre 0% et 100% (Figure). Nous avons ensuite formé le péri-stimulus histogramme (PSTH) avec des bins de largeur temporelle 2ms et un lissage sur 5 bins. La mesure du « Vector Strength » (Goldberg and Brown, 1969) est ensuite calculée et quantifiée entre 0 et 1 la proportion de potentiels d'action (PA) modulés à 4Hz par rapport au nombre total de PA de la réponse. La significativité du Vector Strength a été

évaluée par des simulations sur des PSTHs aléatoires et le seuil trouvé de 0.103 correspond au 99^{ème} percentile des valeurs obtenues par simulation.

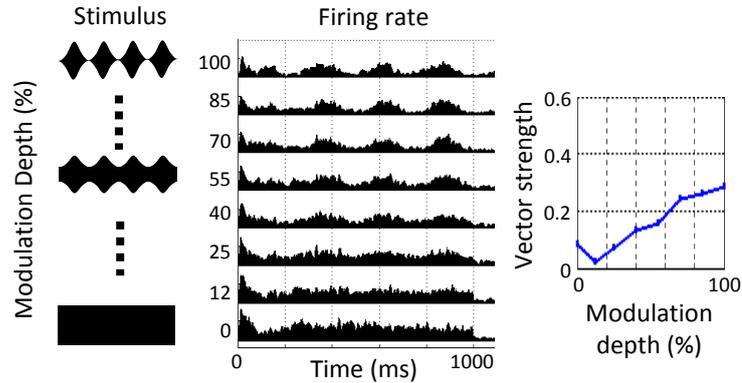


Figure II.7 : Réponse corticale à la profondeur de modulation (centre) et quantification du suivi de cette profondeur de modulation par le « Vector Strength » (droite).

2.14 Suivi de la modulation d'amplitude

Nous avons quantifié le suivi de la réponse corticale à la modulation d'amplitude à différentes cadences temporelles. Pour cela, nous avons utilisé comme stimulus un bruit blanc avec une modulation d'amplitude sinusoïdale entre 2 et 50Hz avec une profondeur de modulation de 100% (Figure). Nous avons ensuite formé le PSTH avec des bins de largeur temporelle 2ms et un lissage sur 5 bins. La mesure du « Vector Strength » est là encore calculée pour chaque cadence temporelle.

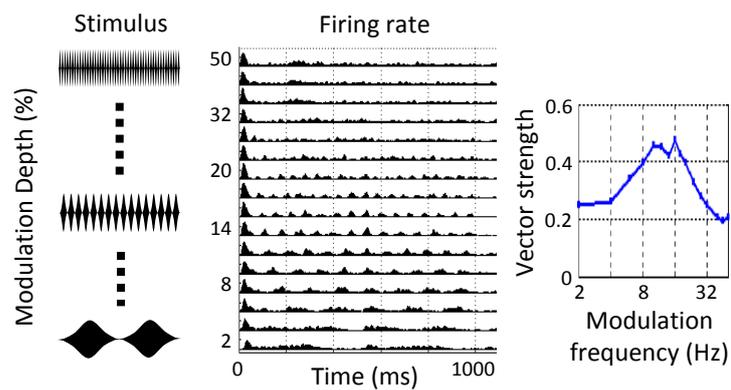


Figure II.8: Réponse corticale à des modulations d'amplitude à différentes cadences temporelles. L'indicateur de Vector Strength (à droite) calculé pour chacune des fréquences de modulation d'amplitude montre ici un site cortical ayant un meilleur suivi de cadence temporelle autour de 8-16Hz

2.15 Shepard tones dans le bruit

Afin d'appréhender la détection d'un son pur dans un bruit par les neurones corticaux, nous avons créé un stimulus particulier composé de « Shepard Tones » noyés dans un bruit croissant ou décroissant. Plus précisément, un Shepard Tone est un assemblage de sons purs à des fréquences espacées de $2^n \cdot f_0$, et qui ne provoque pas de sensation de pitch (hauteur). Dans notre cas, nous avons choisi $f_0=125\text{Hz}$, et n variant de 0 à 8. Le Shepard Tone nous permet d'exciter un grand nombre de canaux cochléaires et donc potentiellement de neurones corticaux tout en restant un assemblage de sons purs non aléatoires mais dépourvus de pitch. Notre son final est composé de 30 Shepard Tones similaires de durée 50ms, séparés de 150ms chacun et noyés dans un bruit blanc croissant (stimulus ascendant « Shepard ascending ») ou décroissant (stimulus descendant « Shepard descending »), dont l'enveloppe temporelle est exponentielle. Le rapport signal à bruit pour chaque Shepard Tone varie donc linéairement entre -23 et +16dB (Figure).

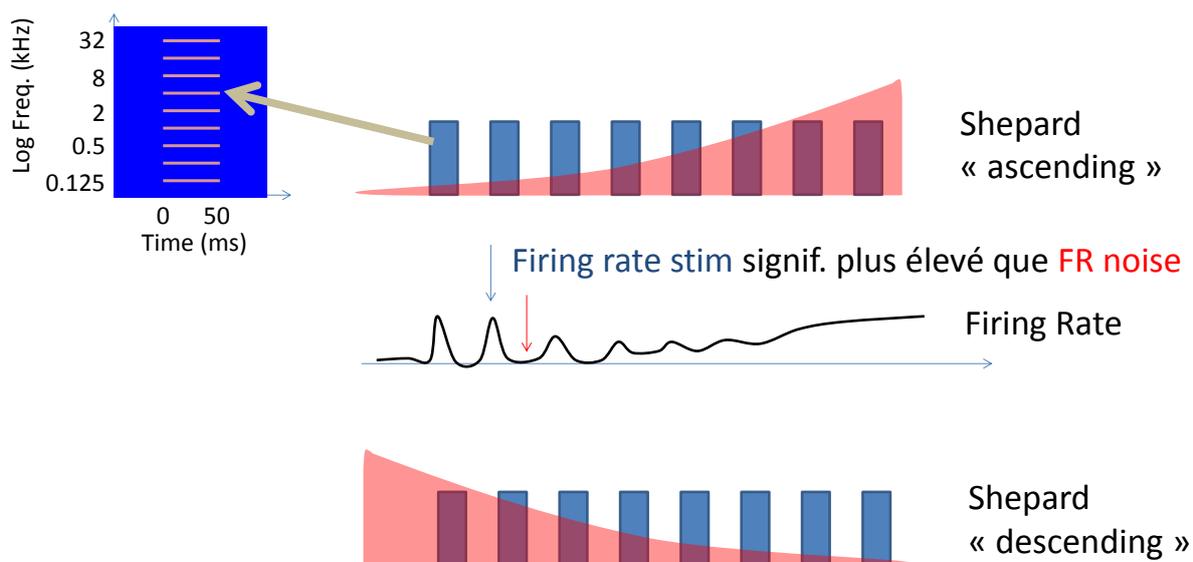


Figure II.9 : Stimulus Shepard (barres bleues) masqué par du bruit croissant ou décroissant (en rose)

Nous avons analysé la réponse corticale à ce stimulus de la façon suivante : un Shepard Tone commençant au temps 0 est noté comme détecté dans le bruit si le taux de décharge maximal dans l'intervalle [0 100]ms est supérieur à la moyenne plus 4 écart-types du taux de décharge dans l'intervalle [100 200]ms correspondant à du bruit entre deux Shepard Tones (Figure , au centre).

2.16 Analyses statistiques

Les données de comportement ont fait l'objet d'une analyse de distribution (Khi-deux) entre les groupes à différents âges non exposés, ou de même âge exposés versus contrôle.

Pour évaluer les effets du vieillissement et de l'exposition sur la réponse neuronale (ABR ou site cortical) à un stimulus donné, nous avons principalement utilisé des tests ANOVA à deux ou trois facteurs (incluant l'âge et l'exposition comme facteurs le plus souvent) et testé la significativité d'un facteur ou de deux interactions (tests de Fisher, somme des carrés de type III). En tests post-hoc, en raison du fait que le facteur âge est continu et que l'ANOVA est à plusieurs facteurs, nous n'avons pas pu utiliser de classiques tests T d'Hotelling. Nous avons donc utilisé des tests de Student dont le seuil de significativité était corrigé du nombre de tests effectués pour un paramètre donné, ce qui revient à une correction de type Bonferroni, connue comme conservatrice et donc peu susceptible de fournir de faux positifs dans les tests.

Nous avons également utilisé des tests de Kolmogorov-Smirnov pour comparer des distributions.

Résultats

Avant-Propos :

Afin de faciliter la lecture des résultats les groupes d'animaux seront dénommés par leurs âges qu'ils soient des groupes contrôles ou exposés. Pour les animaux exposés le tableau suivant présente la correspondance entre l'âge des animaux et la durée de l'exposition qu'ils ont subis.

Tableau 1 :

Tableau résumant l'âge, la durée de l'exposition et les effectifs des groupes d'animaux exposés qui seront utilisés pour les expériences de comportement ainsi que pour les mesures d'ABR.

Age des animaux (mois)	Durée de l'exposition (mois)	Effectifs des tests comportements	Effectifs pour les tests ABR
6	3	NA	10
9	6	10	10
15	12	10	14
21	18	10	14

3.1. Résultats des Tests Comportementaux et Analyses des taux de corticostérone dans les fèces

3.1.1 Analyse de la corticostérone

Afin de déterminer si l'environnement bruyant, auquel nous soumettons les animaux, est une source potentielle de stress, nous avons quantifié la corticostérone en prélevant des fèces après 12 mois d'exposition chez des animaux exposés ainsi que chez les animaux contrôles de même âge. Le taux moyen de corticostérone est de 8644pg/mg de fèces chez les animaux contrôles et de 8592 pg/mg chez les exposés. Les deux concentrations n'étant pas significativement différentes (Wilcoxon p value=0,914), on peut raisonnablement penser que l'environnement bruyant que nous utilisons n'induit pas de stress particulier chez nos animaux.

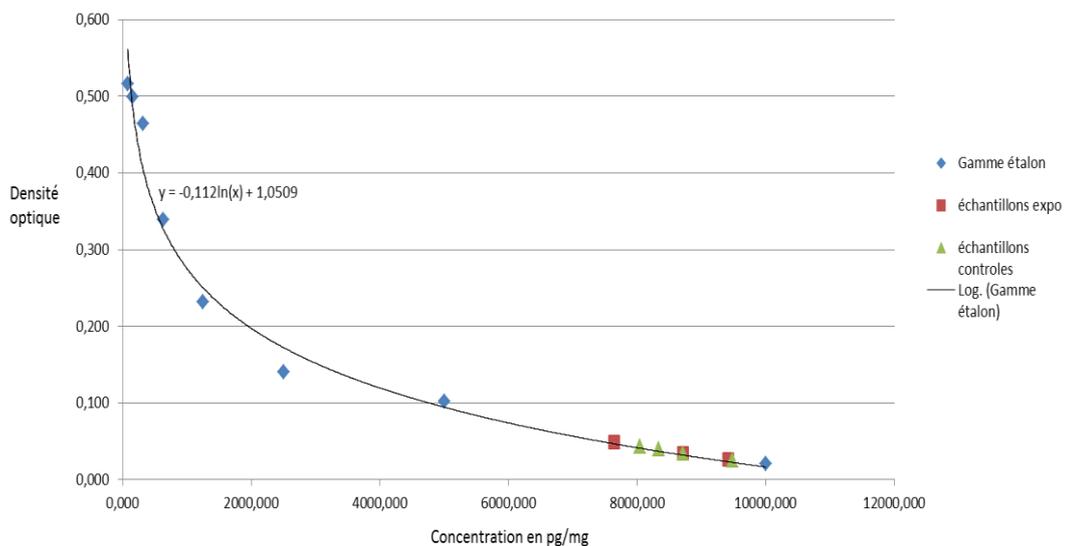


Figure III.1 : Concentration (pg/mg) de corticostérone en fonction de la densité optique pour les échantillons de fèces prélevés chez les animaux exposés (en rouge), les animaux contrôles (en vert) et la gamme étalon (en bleu).

3.1.2 Résultats des tests comportementaux

La tâche d'apprentissage, réalisée au cours de cette thèse, peut être qualifiée d'apprentissage perceptif puisque les animaux ont été entraînés à une discrimination de difficulté croissante, qui avait pour objectif de déterminer le seuil à partir duquel chaque animal (exposé ou non) n'est plus en mesure de fournir une réponse comportementale adaptée. La tâche se déroule en deux parties. Au cours de la première partie, l'animal apprend

la réponse comportementale adaptée avec le couple de stimuli le plus aisé à discriminer. Au cours de la seconde partie, la recherche du seuil à proprement parlé consiste à diminuer progressivement l'écart entre les 2 stimuli à discriminer.

Notons que tous les animaux du projet ont réalisé la tâche de comportement, mais que des problèmes techniques sur le groupe d'animaux exposés durant 3 mois et de leurs contrôles de même âge nous empêchent de pouvoir présenter leurs résultats.

3.1.3 Effet du vieillissement sur les performances comportementales

Comme le montre la figure III.2, 50% des animaux non exposés âgés de 9 mois n'ont pas réussi à atteindre le critère d'apprentissage de 3 séances réussies consécutivement. Cinq animaux ont été capables de discriminer entre un bruit blanc modulé à 4Hz ayant une profondeur de modulation 60% et un bruit blanc continue. Trois animaux ont été capables de discriminer correctement jusqu'à 20% de profondeur de modulation avec le bruit blanc.

Pour les animaux non exposés âgés de 15mois, 6 animaux sur 9 n'ont pas été en mesure d'atteindre le critère de 3 séances réussies lors de l'apprentissage. Trois animaux ont réussi à apprendre correctement la tâche et ont discriminé entre un bruit de 4Hz ayant 80% de profondeur de modulation et un bruit continu. Deux animaux ont réussi à discriminer 60% de profondeur de modulation, et un a réussi à discriminer jusqu'à 20% de profondeur de modulation. Pour les animaux de 21 mois non exposés, 7/10 animaux n'ont pas réussi à apprendre la tâche de comportement. Trois animaux ont réussi à l'apprendre et à discriminer jusqu'à 80% de profondeur de modulation. La différence entre les distributions a été testée en regroupant des classes pour ne pas avoir des effectifs <5. Il en ressort qu'il n'y a pas de différence significative entre les distributions des chez animaux non-exposés de 9 et 15 mois ($\text{Khi-deux} = 2,09$; $p=0,35$) alors que la différence entre les distributions des animaux de 9 et 21mois est significative ($\text{Khi-deux}=9,00$; $p=0,011$). La performance comportementale est donc significativement dégradée chez les animaux âgés de 21 mois, par rapport aux animaux de 9 mois.

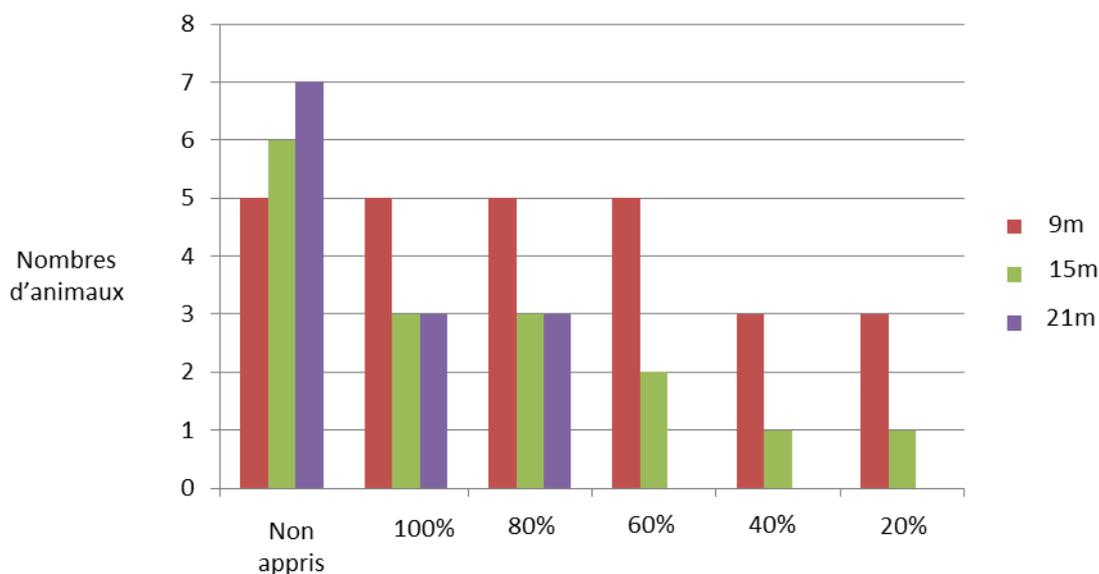


Figure III.2 : Nombre d'animaux non exposés, par groupe d'âge 9 mois, 15 mois et 21 mois, ayant réussi, ou non (Non Appris), à atteindre le critère d'apprentissage pour les différentes profondeurs de modulation (100%, 80%, 60%, 40%, 20%).

3.1.4 Effet de l'exposition sur les performances comportementales

Les résultats comportementaux des animaux exposés au milieu bruyé sont similaires à ceux des animaux contrôles. Pour les animaux âgés de 9 mois et exposés à l'environnement bruyant durant 6 mois, 3/10 animaux n'ont pas appris la tâche de comportement. Sept animaux sur dix ont appris la tâche et ont réussi à discriminer correctement jusqu'à une profondeur de 60% de modulation. Quatre animaux ont réussi à discriminer correctement jusqu'à 40% et un animal jusqu'à 20%. Pour les animaux âgés de 15 mois, 6/9 animaux n'ont pas appris la tâche et 3/9 ont été capables de discriminer jusqu'à 60% de profondeur de modulation. Deux animaux ont été capables de discriminer jusqu'à 20% de profondeur de modulation. Pour les animaux de 21 mois, 9/12 animaux n'ont pas réussi à apprendre la tâche de comportement. Trois animaux ont réussi à l'apprendre et à discriminer correctement 80% de profondeur de modulation et un seul a réussi à discriminer jusqu'à 60% de profondeur de modulation. Pour ces animaux, il n'y a pas de différence significative entre les distributions à l'âge de 9 et 15 mois ($Khi\text{-deux} = 3,59$; $p=0,16$) alors qu'une différence significative est observé entre les animaux âgés de 9 et 21 mois ($Khi\text{-deux} = 12,82$; $p=0,001$). Donc chez ces animaux, l'âge (et la durée d'exposition au milieu bruyé) induit une diminution de la capacité d'apprentissage de la tâche et une diminution du seuil perceptif de discrimination.

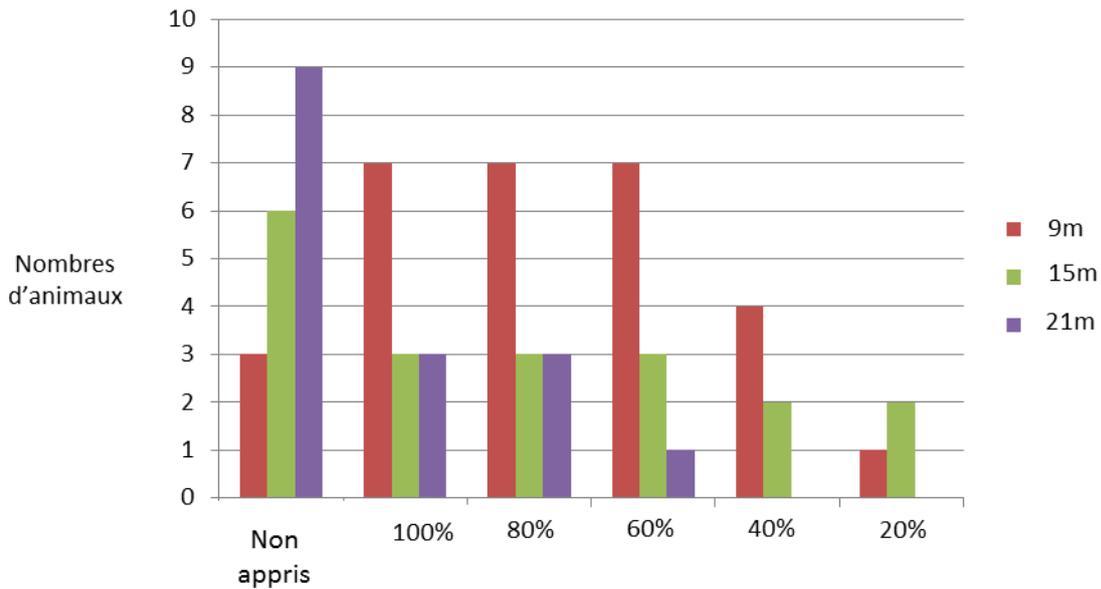


Figure III.3 : Nombre d'animaux exposés par groupe d'âge 9 mois (exposés durant 6 mois), 15 mois (exposés durant 12 mois), et 21 mois (exposés durant 18 mois) ayant réussi, ou non (Non Appris), à atteindre le critère d'apprentissage pour les différentes profondeurs de modulation (100%, 80%, 60%, 40%, 20%).

La comparaison directe des performances des animaux exposés et non exposés ne révèle aucun effet. Si l'on compare (à âges équivalents) les performances des animaux exposés et non exposés, il n'émerge pas d'effet sur la capacité de discrimination de profondeur de modulation que ce soit après 6 mois ($p=0,59$), 12 mois ($p=0,75$) ou 18 mois ($p=0,62$) d'exposition. Cela suggère que les effets observés chez les animaux exposés sont vraisemblablement des effets dus au vieillissement et non des effets dus à la durée d'exposition.

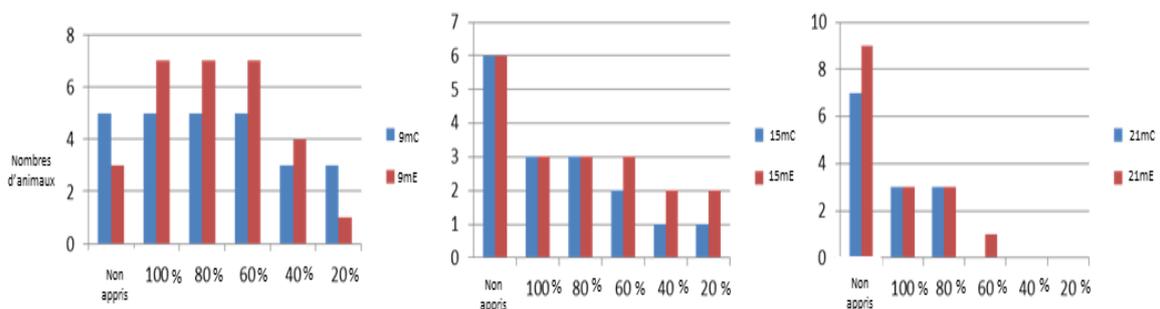


Figure III.4 : Nombre d'animaux exposés (rouges), ou non (bleus), par groupe d'âge à 9 mois (exposés durant 6 mois), à 15 mois (exposés durant 12 mois), et à 21 mois (exposés durant 18 mois) ayant réussi, ou non (Non Appris), à atteindre le critère d'apprentissage pour les différentes profondeurs de modulation (100%, 80%, 60%, 40%, 20%)

Cette tâche comportementale n'avait jamais été réalisée, à notre connaissance, chez sur aucune espèce. Elle permet d'évaluer la capacité des animaux à discriminer des profondeurs de modulation d'amplitude. Elle révèle clairement un effet du vieillissement (significatif chez les animaux contrôles et chez les exposés). Par contre, elle ne révèle aucune différence entre les animaux exposés et contrôles.

3.2 Réponses évoquées du tronc cérébral

3.2.1 Pertes auditives inférées depuis les seuils ABRs

3.2.1.1 Effet du vieillissement

Dans le cadre de ce projet de thèse, plusieurs comparaisons peuvent être faites à partir des seuils ABRs des animaux du groupe contrôle. En effet, les seuils ABRs ont tout d'abord été testés juste avant l'entrée dans l'animalerie (dit «ABR pré-exposition» pour les animaux exposés et contrôles). Puis, un ABR a été obtenu 3 semaines après la sortie de l'animalerie et après la fin de la tâche de comportement (dit «ABR post-comportement» pour les animaux exposés et contrôles). Pour les groupes non exposés, la comparaison entre les seuils ABR pré-exposition et les seuils post-comportement donne donc une idée des effets du vieillissement du système auditif dans les conditions conventionnelles d'élevage du rat. Jusqu'à l'âge de neuf mois, il n'y a pas, ou très peu, de perte auditive sur l'ensemble des fréquences du spectre (figure 5 B et C). Une perte s'observe à partir de 12 mois, en particulier dans les hautes fréquences (>8 kHz). Elle peut atteindre 25dB SPL à 15 mois, et 40 dB SPL à 21 mois (figure III.5 B). Un test ANOVA confirme l'effet du vieillissement ABRs (type III, $p < 10^{-6}$) et de la fréquence ($p < 10^{-6}$) sur les seuils.

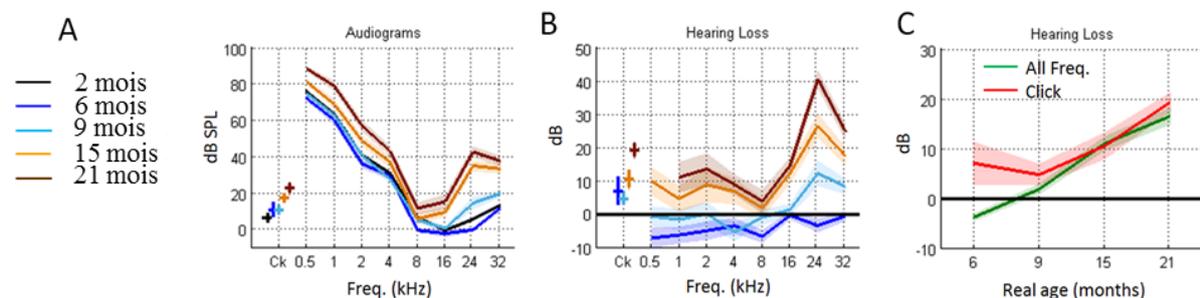


Figure III.5 : A Seuils ABRs moyens au click et à chaque fréquence, entre 0.5kHz et 32kHz, pour tous les animaux non exposés de chaque groupe, après le comportement. B Perte auditive moyenne entre l'ABR pré exposition et l'ABR post exposition (Bleu foncé : 6 mois, bleu clair : 9mois,

orange : 15 mois, marron : 21 mois). C Perte moyenne pour l'ensemble des fréquences à tous les âges (vert) et au clic (rouge) Les aires autour des courbes montrent l'erreur standard de la moyenne..

3.2.1.2 Seuils après exposition sonore et comparaison exposés / non exposés

Pour déterminer les effets sur les seuils auditifs d'une exposition prolongée à un environnement bruité, les ABRs des animaux exposés ont été testés consécutivement à la tâche de comportement, c'est-à-dire 3 semaines après la sortie du milieu bruité. Pour ces animaux, la seule différence avec le groupe contrôle dont les résultats sont décrits ci-dessus est leur exposition au milieu bruité.

En outre, chez les animaux subissant la plus longue durée d'exposition (18mois), un suivi de leurs seuils a été réalisé à des âges correspondant aux différences durées d'exposition utilisées dans ce projet. Concrètement, cela signifie qu'après 3, 6, et 12 mois, ces animaux ont été sortis de l'animalerie bruitée, leurs ABRs ont été testés, puis ils ont été immédiatement replacés dans l'animalerie bruitée. Nous pouvons donc comparer les seuils de ces animaux sortis le matin même avec ceux ayant subis trois semaines de « repos » afin de révéler une éventuelle perte auditive temporaire.

Pour les animaux exposés, testés après le comportement, on observe au cours du temps une hausse des seuils, qui est plus marquée dans les hautes fréquences (>8kHz). A partir de 12 mois d'exposition, les seuils des hautes fréquences présentent une hausse entre 10 et 20 dB SPL. Après 18 mois d'exposition, les seuils à toutes les fréquences sont augmentés, et présentent une hausse entre 10dB SPL, pour les basses fréquences, et 40 dB SPL, pour les hautes fréquences.

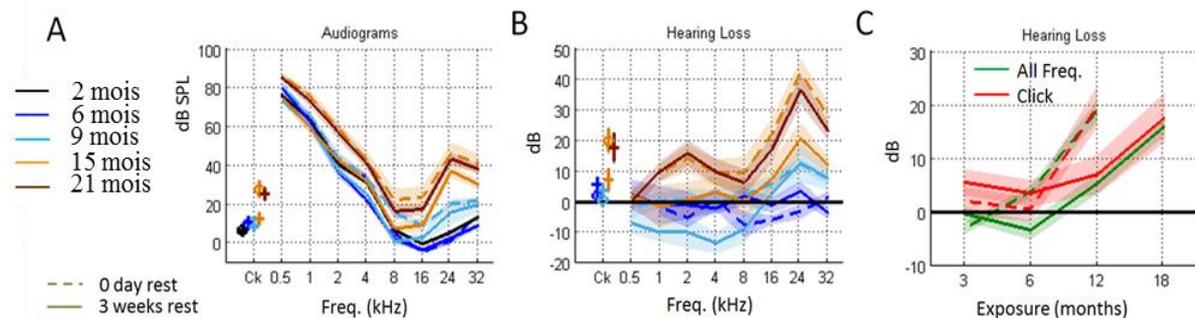


Figure III.6 : A Seuils ABRs moyens au clic et à chaque fréquence, entre 0.5kHz et 32kHz, pour tous les animaux exposés de chaque groupe avant (trait pointillé), ou après le comportement (trait plein). B Perte auditive moyenne, entre l'ABR pré exposition, et l'ABR post exposition (Bleu foncé : 6 mois, bleu clair : 9mois, orange : 15 mois, marron : 21 mois). C Perte moyenne pour l'ensemble des fréquences, à toutes les fréquences (vert) et au clic (rouge).

3.2.1.3 Effet de l'exposition et de la récupération sur les seuils de l'ABRs

Si l'on compare les animaux ayant subi le comportement et l'exposition (trait rouge plein, figure III.7), et ceux n'ayant subi que le comportement (animaux contrôles), on ne voit aucun effet notable de l'exposition sur les seuils ABRs. Un test ANOVA à 3 facteurs (âge – facteur continu, exposition, fréquence de stimulation) confirme un effet sur les seuils du vieillissement (type III, $p < 10^{-6}$) et de la fréquence ($p < 10^{-6}$) mais pas de l'exposition ($p = 0.21$). Seule une interaction entre âge et fréquence a été détectée comme significative ($p < 10^{-6}$). Ceci traduit la plus forte hausse des seuils en haute fréquence pour les animaux âgés. Il n'y a pas d'interaction entre exposition et âge ou fréquence ($p > 0.41$). Aucune différence significative n'a été notée entre contrôles et exposés pour une fréquence ou un âge donné (Mann-Whitney, seuil critique $p = 0.05/45 = 0.0011$ corrigé selon Bonferroni par le nombre de tests effectués). Si l'on compare les seuils des animaux exposés ayant subi 3 semaines de comportement, avec ceux des animaux sortis le matin même de l'animalerie bruitée, on observe que ces derniers ont en moyenne une perte plus élevée. Le test ANOVA à 3 facteurs (âge, récupération, fréquence de stimulation) le confirme, étant significatif pour tous les facteurs ($p < 10^{-4}$). Cette perte augmente avec la durée d'exposition (les interactions $\text{age} * \text{repos}$ et $\text{âge} * \text{fréquence}$ sont significatives, $p < 10^{-6}$), mais le relèvement des seuils n'est pas différent selon les fréquences (interaction $\text{repos} * \text{fréquences}$, $p = 0.97$), comme on pouvait d'ailleurs s'y attendre dans la mesure où l'environnement bruyant est large bande. Une différence entre les 2 groupes existe dès 6 mois d'exposition pour les fréquences comprises entre 4 et 16 kHz, mais cette différence est due à une amélioration des seuils chez le groupe exposé et testé comportementalement. En fait, il n'est pas exclu que cet effet observé à 6 mois vienne de mauvais seuils lors des tests pré-exposition: il paraît peu crédible que les animaux aient vu leur seuils ABR s'abaisser après 6 mois d'exposition (et 6 mois de « vieillissement»). Après 12 mois d'exposition, la perte des animaux sortis de l'animalerie, et testés immédiatement, est présente sur toutes les fréquences, mais plus marquée en hautes fréquences.

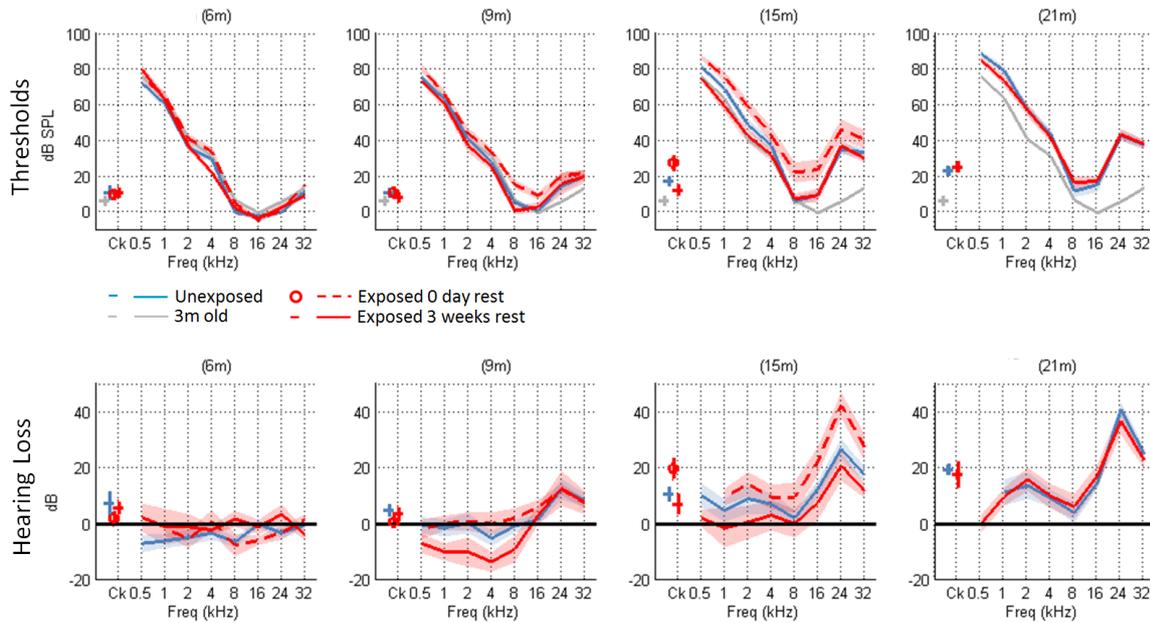


Figure III.7 : Haut : Seuils ABRs moyens au clic et à chaque fréquence, entre 0.5kHz et 32kHz, pour tous les animaux exposés de chaque groupe, soit avant exposition (gris), soit avant (rouge pointillé) ou après le comportement (rouge plein). Les seuils des animaux de même âge non-exposés sont aussi représentés (bleu) Bas : Perte auditive moyenne entre l'ABR pré exposition et l'ABR post exposition.

3.2.2 Amplitude de l'ABR

3.2.2.1 Effet du vieillissement

En plus des seuils, un autre paramètre de l'ABR évolue au cours du vieillissement : l'amplitude des ondes. Nous avons mesuré l'amplitude entre le maximum de la plus grande déflexion positive, et le minimum de la plus faible déflexion négative (ce qui dans nos enregistrements correspond à N2-P3). Chez nos animaux contrôles, la valeur moyenne de cette amplitude diminue au cours du vieillissement pour l'ensemble des fréquences à 70 dB SPL, et 40 dB SPL, et plus particulièrement à 8kHz et au-delà.

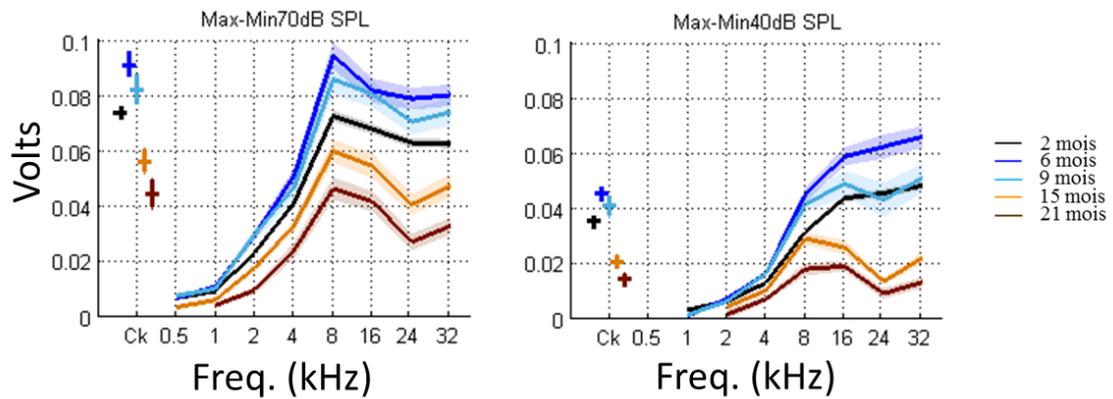


Figure III.8 : Pic d'amplitude maximal à 70dB SPL (gauche), et 40 dB SPL (droite), pour le clic, et toutes les fréquences de l'ABR, pour les animaux non exposés de tous âges.

3.2.2.2. Effet de l'exposition et de la récupération sur les amplitudes des ondes de l'ABR

Pour les animaux n'ayant pas subi le comportement à l'issue de la période d'exposition à l'environnement bruité, on n'observe pas de différence d'amplitude à 70 et à 40dB SPL après 3 et 6 mois d'exposition, avec les animaux non-exposés, ou ceux ayant subi le comportement. Après 12 mois d'exposition, les animaux exposés, et ayant effectué la tâche de comportement, présentent des amplitudes plus importantes que les animaux exposés sortis le matin même, et que les non-exposés. Cette différence n'est présente que pour les hautes fréquences ($> 8\text{kHz}$). Un test ANOVA à 3 facteurs (âge – facteur continu, exposition, fréquence de stimulation) confirme un effet du vieillissement (type III, $p < 10^{-6}$) et de la fréquence ($p < 10^{-6}$) sur les amplitudes des ondes. Il y a de plus un effet de l'exposition ($p = 0.02$), ainsi que de l'interaction âge*exposition ($p = 0.03$). D'ailleurs, les tests de Mann-Whitney à 15 mois, entre contrôles et exposés, pour chaque fréquence, ne sont pas significatifs ($p > 0.008$) si une correction de Bonferroni est appliquée (seuil $p\text{value} = 0.05/9 = 0.0056$). Notons cependant que les effectifs restent faibles ($n = 18$ pour le groupe contrôle, $n = 9$ pour le groupe exposés). Dans tous les cas, cette différence est surprenante, puisqu'après 18 mois d'exposition, les animaux ayant subis le comportement après exposition, et les animaux non exposés, ne présentent plus de différences significatives. Un test ANOVA à 3 facteurs met en évidence l'effet de la récupération ($p = 0.02$; durée d'exposition, récupération, fréquence de stimulation), ainsi que, l'effet de l'interaction durée d'exposition*récupération très significatif ($p < 10^{-6}$). De plus, il montre que la baisse d'amplitude sans récupération est d'autant plus forte avec la durée d'exposition. Notons enfin, que la récupération et la durée d'exposition n'interagissent pas avec les fréquences ($p > 0.27$).

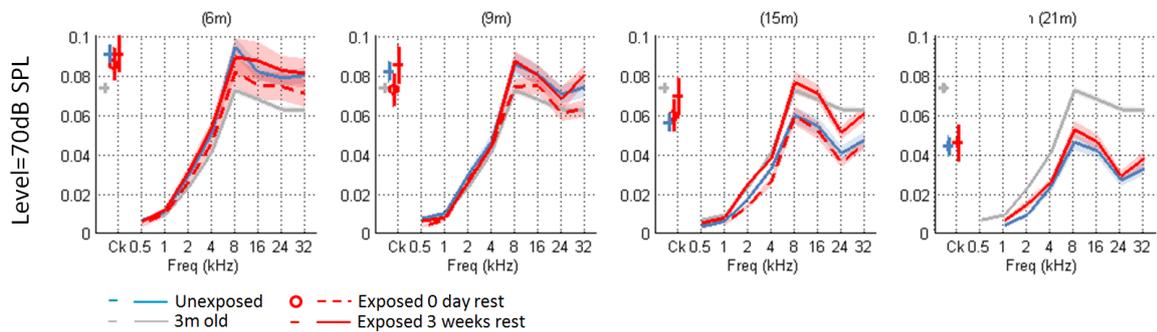


Figure III.9 : Pic d'amplitude maximal à 70dB pour le clic, et toutes les fréquences de l'ABR, pour les animaux exposés de tous âges, sortis immédiatement avant l'ABR de l'animalerie (rouges pointillés), ou 3 semaines avant (rouges pleins), comparés avec les valeurs obtenues chez les animaux non exposés de mêmes âges (bleus), et les valeurs obtenues chez les animaux avant l'exposition (gris).

3.2.3 Latence de l'ABR

3.2.3.1 Effet du vieillissement

Comme on pouvait le suspecter, avec l'âge la latence de l'onde maximale de l'ABR augmente pour l'ensemble des fréquences à 70 et 40 dB SPL, et ce à partir de 15 mois d'âge (figure III.10), si l'on ne tient pas compte d'une mesure à 2mois d'âge qui semble anormalement élevée. Cette augmentation est homogène sur l'ensemble des fréquences avec une augmentation de 500µs entre 9 et 15 mois et d'environ 750µs entre 15 et 21 mois.

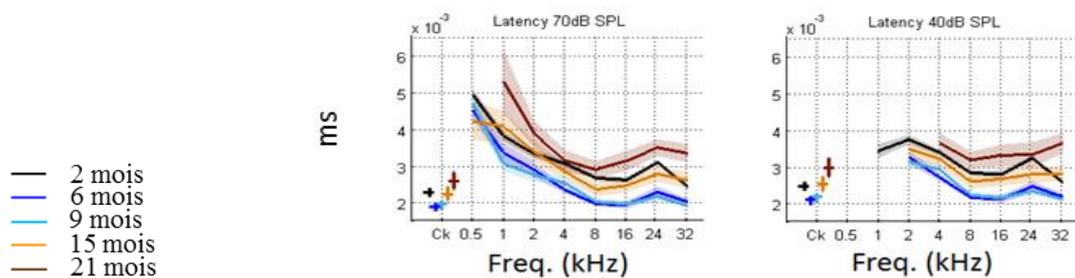


Figure III.10 : Latence du pic d'amplitude maximal à 70dB SPL, et 40 dB SPL, pour le clic et toutes les fréquences de l'ABR pour les animaux non exposés de tous âges.

3.2.3.2 Latences après exposition sonore et comparaison exposés / non exposés

Les latences ne sont pas affectées par l'exposition au milieu bruité, quelle que soit la durée de celle-ci. Un test ANOVA à 3 facteurs (âge – facteur continu, exposition, fréquence de stimulation) confirme un effet sur les latences du vieillissement (type III, $p < 10^{-6}$), et de la fréquence ($p < 10^{-6}$), mais pas de l'exposition ($p = 0.4$). La seule interaction significative est âge*fréquences ($p = 10^{-4}$). Cela confirme une augmentation un peu plus grande en haute et basse fréquence avec l'âge. Il n'y a pas non plus d'effet de la récupération et de la tâche de comportement sur les latences (même type d'ANOVA, $p = 0.37$).

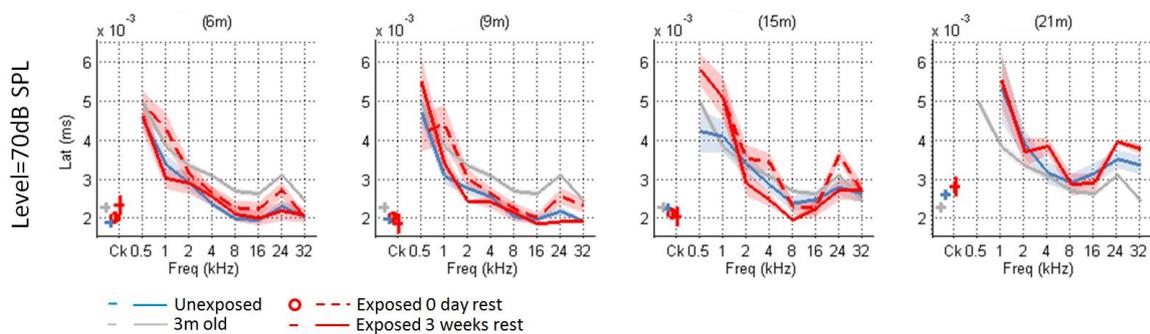


Figure III.11 Latences du pic d'amplitude maximale à 70dB SPL, pour le clic, et toutes les fréquences de l'ABR, pour les animaux exposés de tous âges, sortis immédiatement avant l'ABR de l'animalerie (rouges pointillés), ou 3 semaines avant (rouges pleins), comparés avec les valeurs obtenues chez les animaux non exposés de mêmes âges (bleus), et les valeurs obtenues chez les animaux avant l'exposition (gris).

En résumé des données ABRs

Si on teste les animaux à la sortie du milieu bruité (concrètement 6-10 heures après la fin de la dernière séance d'exposition) on observe des seuils augmentés et l'amplitude des ondes, mais pas la latence, est affectée. Si on laisse passer 3 semaines pendant lesquelles les animaux font une tâche de comportement, alors les seuils ABRs des animaux exposés et non exposés sont en tout point similaires. Bien que deux facteurs soient impliqués (le passage du temps et la réalisation de la tâche comportementale), on peut supposer que l'augmentation des seuils lors du test immédiat reflète un changement de seuil temporaire (TTS). Cet effet pourrait commencer à apparaître dès 6 mois, et est clairement visible à 12mois. En dépit du fait que les animaux aient passé entre 6 et 12 mois avec un TTS, nous ne détectons pas de

pertes permanentes (sur la base de nos ABRs) due à l'exposition seule lorsque nous comparons les animaux contrôles et exposés de 9, 15 ou 21 mois.

3.3. Activité du cortex auditif primaire

Afin d'évaluer l'influence (i) du vieillissement *per se* et, (ii) de l'exposition prolongée à un environnement acoustique bruité nous avons réalisé des enregistrements multi-unitaires corticaux pendant des périodes d'activité spontanée et en réponse à un jeu de différents stimuli. Chacun des stimuli utilisés avait pour but de tester un des paramètres acoustiques connus pour être moins bien traités au cours du vieillissement. A partir des réponses évoquées à notre jeu de stimuli acoustiques nous pouvions donc évaluer les seuils auditifs corticaux, la capacité de détection de la profondeur de modulation, la capacité de suivi de cadence temporelle, la robustesse au bruit de fond d'une réponse évoquée corticale, ou la capacité de détection de silences plus ou moins longs dans l'enveloppe temporelle d'un signal. L'ensemble des enregistrements corticaux présentés dans le cadre de cette thèse de Doctorat est réalisé sur les animaux exposés et contrôles ayant subi le comportement.

Tableau 2 :

Tableau résumant l'âge, la durée de l'exposition, et les effectifs d'enregistrement multi-unitaires chez les animaux contrôles (non-exposés) et chez les animaux exposés.

Âge des animaux (mois)	Durée d'exposition (mois)	Effectifs contrôles Multi-unitaires	Effectifs Exposés Multi-unitaires
6	3	n=436	n=416
9	6	n=426	n=475
15	12	n=374	n=443
21	18	n=422	n=493

3.3.1 Activité spontanée et évoquée

Certains travaux ont suggéré que des changements d'activité évoquée et/ou spontanée pouvaient survenir au cours du vieillissement (Caspary *et al.*, 2008; Juarez-Salinas *et al.*, 2010; Engle & Recanzone, 2013), ou suite à une exposition prolongée à un environnement

bruité (Noreña & Eggermont, 2003; Noreña *et al.*, 2006). Nous avons dans un premier temps analysé le taux de décharge pendant une période d'activité spontanée de 180s (figure III.12A), ainsi que pendant une période d'activité évoquée à la présentation un bruit blanc de 180s également (figure III.12 B). Enfin nous avons estimé le rapport activité évoqué/activité spontanée (figure III.12C) car il est délicat de comparer des taux de décharge bruts entre des animaux n'ayant pas nécessairement des températures, des niveaux d'anesthésie et des seuillages de l'activité multi-unitaire rigoureusement comparables.

Chez les animaux contrôles non-exposés, l'activité spontanée et l'activité obtenue durant le bruit blanc (qu'elle soit évoquée ou spontanée) présentent un décours temporel surprenant, puisqu'elle paraît stable, sauf chez les animaux de 9 mois où elle est fortement augmentée (figure III.12 A et B histogrammes bleus). Chez les animaux exposés, ces activités diminuent avec l'âge particulièrement entre 9 et 15 mois (soit entre 6 et 12 mois d'exposition). En fait, la seule différence très marquée entre les 2 groupes d'animaux survient au 1^{er} âge testé (6 mois), où les animaux exposés présentent des activités plus fortes que les animaux élevés en condition standard. Aux autres âges, plus aucune différence n'est observée entre les 2 groupes. Une autre possibilité serait que le groupe d'animaux contrôles 6 mois présente des taux d'activité spontanées et évoquées anormalement bas, peut-être du fait de problèmes techniques dans le maintien de la température corporelle pour ce groupe d'animaux.

Concernant le rapport entre les deux activités évoquée et spontanée, un test ANOVA à 2 facteurs (âge, exposition) confirme l'absence d'effet d'un seul facteur ou de l'interaction des deux ($p > 0.21$). A chaque âge, aucune différence entre contrôles et exposés n'est significative (Ttests, $p > 0.02$, seuil critique 0.012 après correction de Bonferroni). Notons que le rapport tourne autour de 120%, ce qui peut paraître faible pour de l'activité évoquée. Il faut cependant se rappeler que le cortex auditif primaire répond mal au bruit blanc en général (Theunissen *et al.*, 2000).

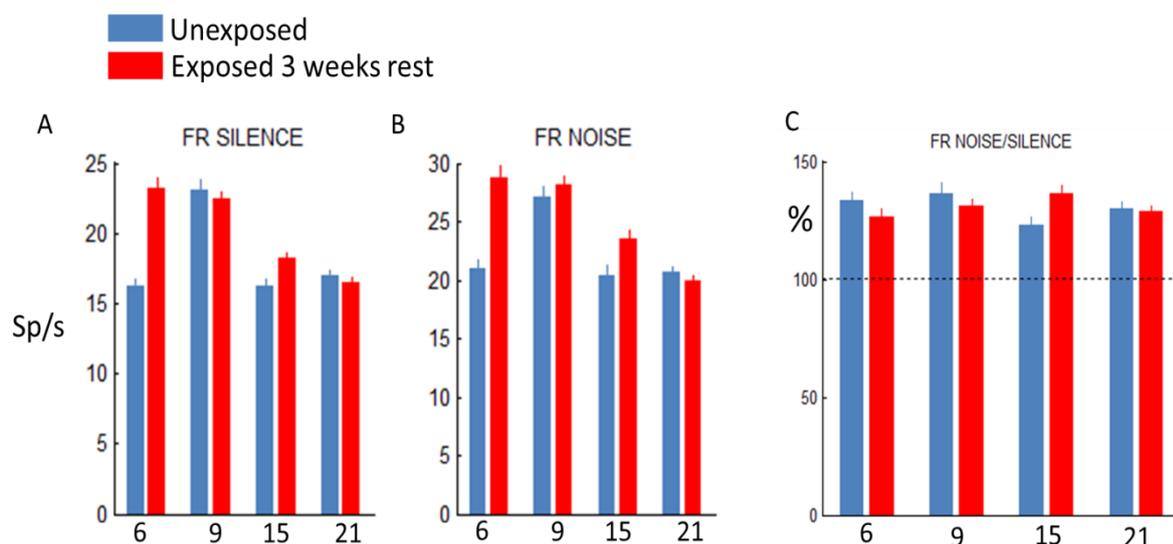


Figure III.12 : Taux de décharge spontané (A) pour les animaux exposés (rouges) et contrôles (bleu) de tous âges ; taux de décharge évoqué par un bruit blanc continu (B) pour les animaux exposés (rouges) et contrôles (bleu) de tous âges ; Rapport du taux de décharge évoqué sur taux de décharge spontané (C)

3.3.2. Seuils corticaux et pertes auditives

Les courbes d'accords et les champs récepteurs testés à 75dB sont les deux premiers outils de base pour débusquer des effets liés au vieillissement et à l'exposition prolongée au milieu bruyé. De nombreux paramètres sont extraits des courbes d'accord et des champs récepteurs des sites corticaux enregistrés chez les animaux contrôles et exposés. A partir des courbes d'accords on peut déterminer, entre autres, le seuil acoustique, la fréquence caractéristique (CF) et les indices classiques quantifiant la largeur de la courbe d'accord, à savoir le Q10 et Q20. A partir des champs récepteurs à 75dB SPL, nous pouvons quantifier la fréquence préférée, largeur du champ récepteur (en octave), la latence et la durée de pic de décharge et le taux de décharge évoqué à la fréquence préférée.

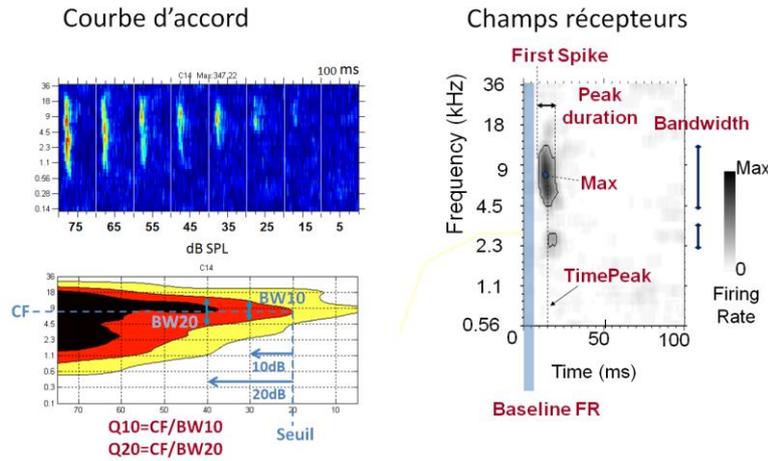


Figure III.13 :
Paramètres extraits des courbes
d'accord (à gauche) et champs
récepteurs (à droite).

3.3.2.1 Effet du vieillissement sur les seuils corticaux

Les distributions des CFs obtenues sont similaires, ce qui permet de ne pas suspecter un biais d'échantillonnage dans les résultats qui suivent. Si le test de Kolmogorov-Smirnov, qui est très sensible, montre une différence entre le groupe 6 mois et les autres ($p < 0.4 \cdot 10^{-4}$), il n'y en a pas entre les groupes 9 et 15 mois ($p = 0.07$). Notons enfin qu'il y a une différence significative entre les distributions à 21 mois et les autres ($p < 10^{-6}$). Effectivement, on remarque qu'à 21 mois d'âge il semble exister une remontée des seuils acoustiques, en particulier en dessous de 8kHz et au-dessus de 20 kHz, ce qui réduit la largeur de la distribution pour ce groupe (voir ci-dessous).

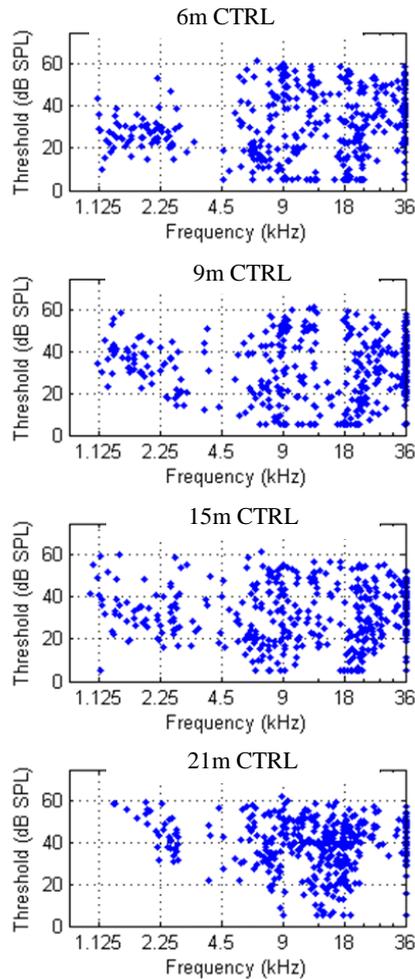


Figure III.14 : Scattergrammes représentant le seuil acoustique en fonction de la CF de chaque site cortical ayant fourni une réponse évoquée, pour tous les enregistrements des différents groupes contrôles (animaux non exposés)

Comme expliqué dans les méthodes, en moyennant les courbes d'accord obtenues pour chaque site cortical de chaque animal, il apparaît que les seuils augmentent avec l'âge (figure III.15 A, ci-dessous). Cet effet reste très modeste jusqu'à 15 mois, mais devient particulièrement visible à 21 mois en hautes et basses fréquences. Cependant il n'existe que peu ou pas entre 8 et 20 kHz. Ceci pourrait être dû au fait que notre dispositif expérimental ne descendait pas en dessous de 5dB SPL, valeur supérieure à certains très bons seuils dans cette gamme de fréquence. En conséquence, les seuils sont peut-être sous-estimés dans cette gamme de fréquence, et les pertes auditives aussi. Les pertes en basses fréquences et en hautes fréquences sont comparables, avec environ 20 dB SPL de plus pour les seuils à ces fréquences par rapport aux animaux de 6 mois (figure III.15 B).

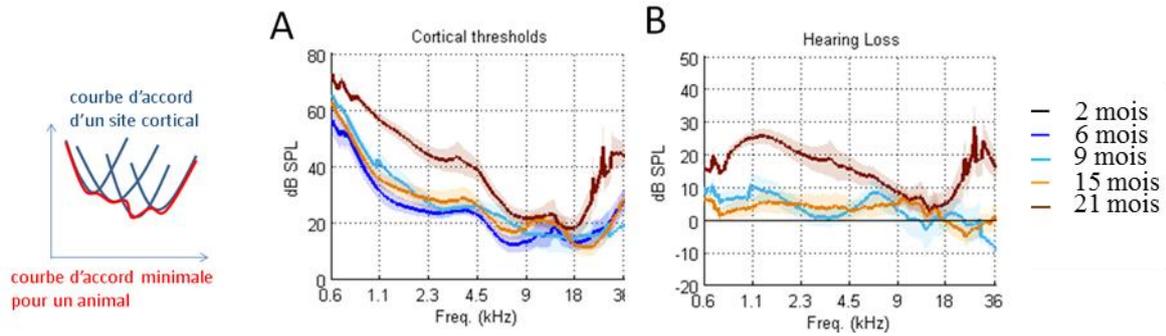


Figure III.15 : Moyenne des seuils corticaux et des pertes auditives chez les animaux contrôles. A. Les courbes sont obtenues en moyennant l'ensemble des courbes d'accord obtenues sur chaque animal. B. Les pertes auditives sont calculées par rapport aux seuils obtenus chez le groupe de 3 mois d'âge.

3.3.2.2 Effet de l'exposition sur les seuils corticaux

Comme le montre les scattergrammes de la figure ci-dessous (ainsi que le tableau n°2), pour tous les groupes d'âge, un nombre équivalent d'enregistrements ont été obtenus chez les animaux exposés et les animaux contrôles. La distribution des CFs obtenues ne diffère guère entre contrôles et exposés (figure III.16), même si la différence est significative pour le groupe 6 mois d'âge et à la limite à 21 mois d'âge (KS test, $p=7.10^{-6}$; 0.24 ; 0.18 ; 0.01 pour les groupes 6, 9, 15, 21 mois respectivement).

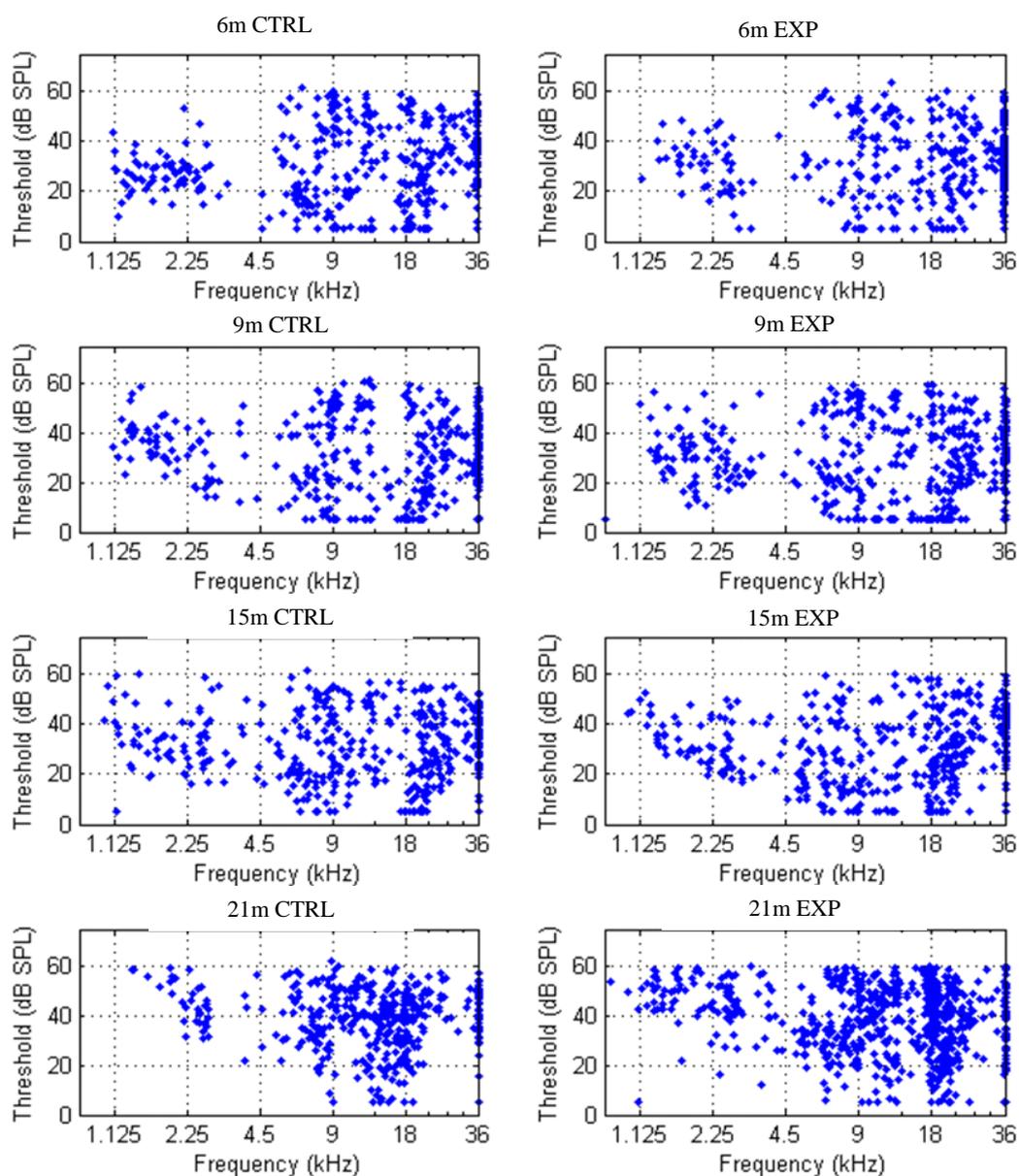


Figure III.16 : Scattergrammes représentant le seuil acoustique en fonction de la CF de chaque site cortical ayant fourni une réponse évoquée pour tous les animaux de chaque groupe contrôle (non exposés, à gauche) et exposés (à droite).

Tout comme pour les groupes d'animaux contrôles, chez les animaux exposés on observe avec l'âge (et avec la durée d'exposition) une remontée des seuils acoustiques à la CF. Ce relèvement s'effectue dans les mêmes proportions que lors du vieillissement des animaux contrôles. De ce fait, le seuil moyen à la CF ne diffère pas entre les animaux exposés et contrôles de même âge (figure III.17 haut). Une analyse ANOVA à 3 facteurs (âge – facteur continu, exposition, fréquence de stimulation) confirme un effet du sur les seuils

vieillesse (type III, $p < 10^{-6}$) et de la fréquence ($p < 10^{-6}$) mais pas de l'exposition ($p = 0.63$). D'autre part, aucune interaction entre facteurs n'est significative ($p > 0.25$). Même si la remontée s'observe particulièrement aux extrémités du spectre ($< 9\text{kHz}$ et $> 20\text{kHz}$; figure III.17 à droite), elle n'est donc pas significative. D'ailleurs, aucune différence n'est significative entre contrôles et exposés pour une fréquence et un groupe donnés ($p > 0.03$). Enfin, ce relèvement avec l'âge est homogène sur l'ensemble des animaux. En effet, si l'on compare les animaux ayant les meilleurs seuils entre eux (seuils inférieurs à la médiane), les seuils sont comparables entre les 2 groupes (contrôles et exposés) d'animaux. De même, si l'on compare les animaux présentant les moins bons seuils (seuil supérieurs à la médiane), on n'observe aucune différence significative entre les 2 groupes (contrôles et exposés).

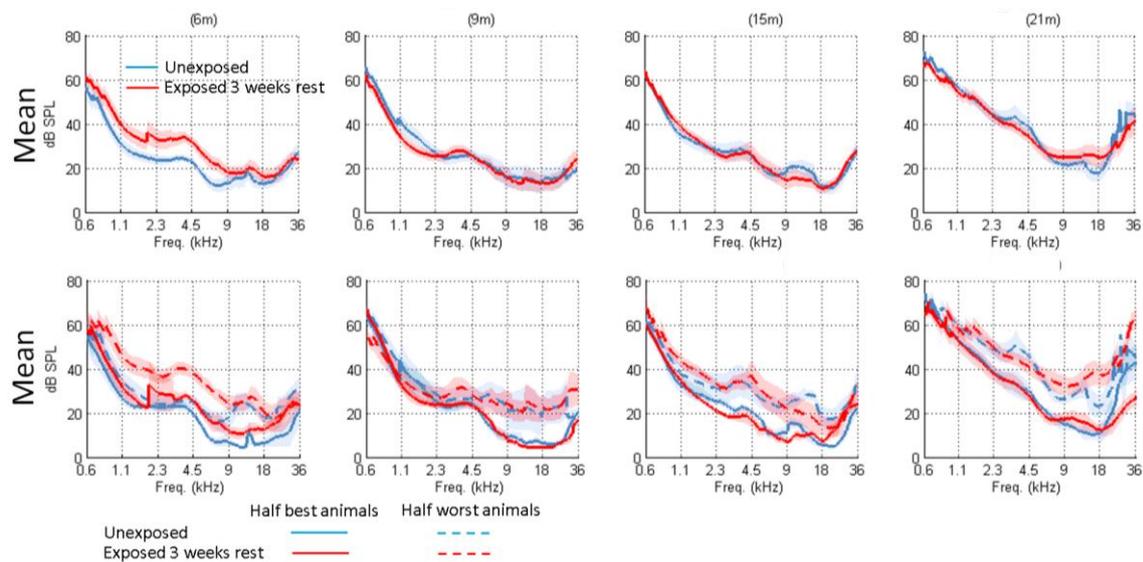


Figure III.17 : Moyenne des seuils corticaux chez les animaux contrôles et les animaux exposés. En haut : Pour chaque groupe d'âge, les courbes d'accord moyennes sont comparées pour l'ensemble des animaux contrôles et exposés. En bas : une analyse séparée pour les animaux ayant les meilleurs seuils (traits pleins) et les animaux ayant les moins bons seuils (traits pointillés) montre l'absence d'effet du milieu bruyé sur les seuils quels que soient les groupes d'animaux.

Logiquement, le calcul de la perte corticale moyenne par rapport aux animaux de 3 mois ne révèle aucune différence entre exposés et non exposés de même âge (figure III.18).

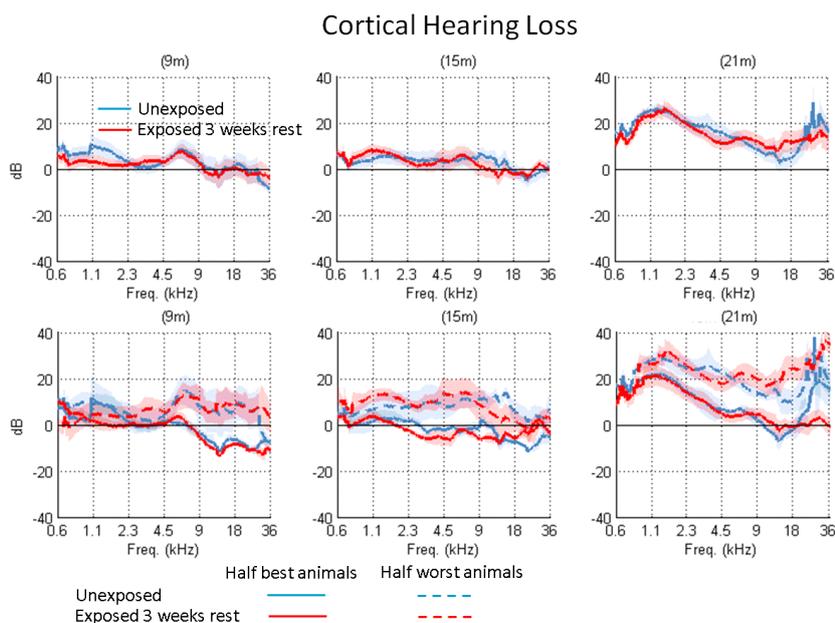


Figure III.18 : Perte corticale chez les animaux contrôles et les animaux exposés En haut : Pour chaque groupe d'âge, les courbes d'accord moyennes sont comparées pour l'ensemble des animaux contrôles et exposés. En bas : une analyse séparée pour les animaux ayant les meilleurs seuils (traits pleins), et les animaux ayant les moins bons seuils (traits pointillés), montre l'absence d'effet du milieu bruité sur les seuils quels que soient les groupes d'animaux.

3.3.2.3. Effets de l'exposition sur la bande passante des champs récepteurs corticaux

De façon surprenante alors que les seuils remontent légèrement au cours de l'âge, les indices qui quantifient la largeur de la courbe d'accord, le Q10dB et le Q20dB, n'évoluent pas avec l'âge (ANOVA 2 facteurs, âge – continu ; meilleur/moins bon groupe, $p=0.24$ (Q10) ; $p=0.44$ (Q20)). En apparence, cela est en contradiction avec des données de la littérature vieillissement (Gourévitch & Edeline 2011) ayant décrits des diminutions de taille de champs récepteurs avec l'âge. Cependant, les indices Q10 et Q20, qui se calculent relativement au seuil, contrairement aux bandes passantes, qui sont calculées à une intensité fixe de 75dB SPL, n'étaient pas quantifiés dans leur étude. D'autres part, nos données montrent une perte corticale moyenne environ 20dB à 21mois, alors que les cobayes de leur étude présentaient des pertes bien supérieures (40-60dB). Enfin, il y a également une différence significative entre meilleurs et moins bons animaux pour le Q20 (le même ANOVA, $p=7.10^{-3}$), avec des différences significatives à 6 mois (Q20) et 15 mois (Q10, Q20, tests Student, $p<2.10^{-4}$, figure III.19).

Avec l'augmentation de la durée d'exposition, on ne note jusqu'à 12 mois d'exposition aucun effet significatif sur le Q10 et le Q20. En revanche après 18 mois d'exposition on note une baisse forte du Q10 et du Q20, ce qui indique un rétrécissement des champs récepteurs. Plus précisément, les tests ANOVA à deux facteurs (âge, exposition) ne détectent pas d'effet des facteurs ou interactions pour le Q10 ($p>0.058$) et détectent un effet proche du seuil de significativité pour le vieillissement, et pour l'exposition ($p=0.01$). L'interaction âge*exposition pour le groupe Q20 est en revanche significative ($p=0.0026$). Ce qui confirme que l'on observe une baisse du Q20 avec la durée de l'exposition, et que cette tendance est différente que pour les contrôles. Seule la différence à l'âge de 21 mois est significative entre contrôles et exposés aussi bien en Q10 qu'en Q20 (test Student, $p<8.10^{-4}$). Ce résultat est d'autant plus surprenant qu'il n'y a aucun effet visible dû à l'exposition sur les seuils acoustiques corticaux. Il semble donc qu'un résultat fort soit, ici, l'absence de corrélation entre la variation de ces indices et les variations de seuils corticaux.

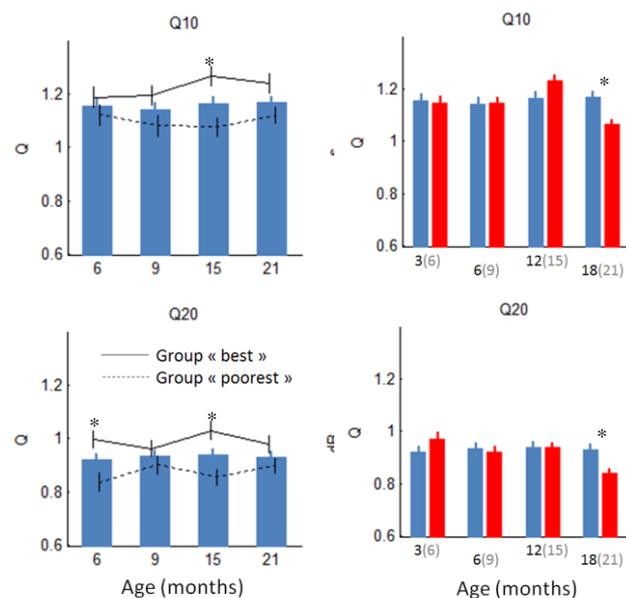


Figure III.19: Q10 (en haut) et Q20 (en bas) des animaux contrôles à tous les âges (à droite), ainsi que des sous-groupes 50% meilleurs (traits pleins) et 50% moins bons (traits pointillés). Comparaisons des Q10 et Q20 (à gauche) entre animaux exposés (rouges) et contrôles de mêmes âges (bleu).

Si on mesure les paramètres des champs récepteurs à 75dB SPL on observe au cours du vieillissement une augmentation de la latence (first spike), de la durée et un rétrécissement de la largeur du champ récepteur (ANOVA 2 facteurs âge – continu ; meilleurs/moins bons animaux ; $p<0.04$ pour chaque paramètre), tandis que la différence entre meilleurs et moins

bons animaux est significative en interaction avec l'âge pour tous les paramètres ($p < 0.02$). Ceci traduit une augmentation de la différence entre moins bons et meilleurs animaux au fur et à mesure du vieillissement.

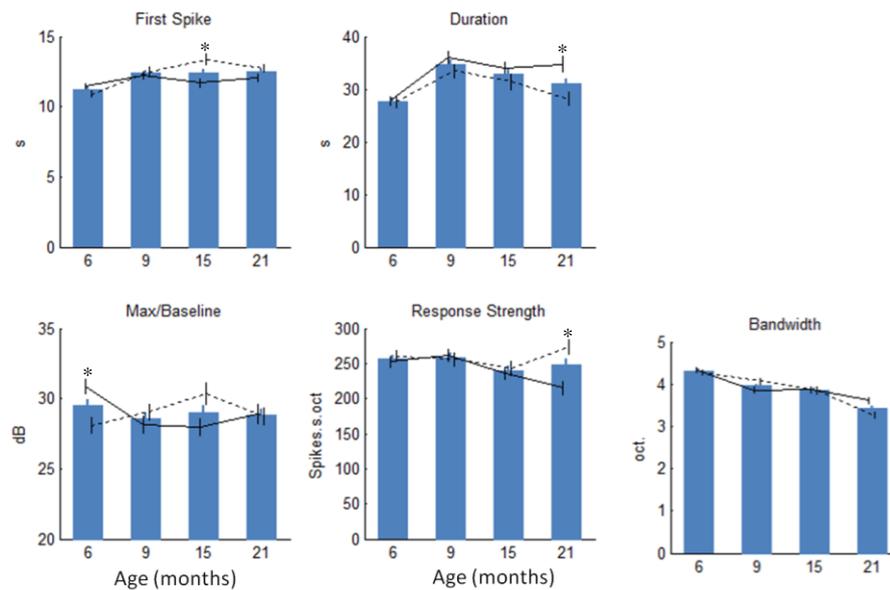


Figure III.20 : Moyenne pour l'ensemble des sites corticaux des animaux non exposés entre 6 et 21 mois de : la latence (first spike), de la durée (duration), du rapport taux de décharge maximal (à la BF)/taux de décharge spontané, de la force de la réponse (response strength) et de la largeur de bande (bandwidth).

3.3.2.4 Effets de l'exposition sur les paramètres des champs récepteurs à 75dB SPL.

Malgré un effet vieillissement toujours présent (ANOVA deux facteurs âge – continu ; exposition, $p < 6.10^{-4}$), on ne note aucun effet de l'exposition sur les paramètres des champs récepteurs que sont la latence, la durée de la réponse excitatrice ou la force de la réponse (« Response strength ») ($p > 0.08$). On note un effet de l'exposition (plus une interaction avec l'âge) sur la force de la réponse par rapport au taux de décharge spontané et la largeur du champ récepteur ($p < 2.10^{-5}$). Cependant, c'est un effet transitoire, surprenant, qui semble affecter les animaux exposés 3 mois en faisant fortement chuter l'intensité de la réponse par rapport au taux de décharge spontané (indice appelé Max/Baseline sur la figure III.21) et la largeur de bande passante (test Student, $p < 10^{-6}$). Néanmoins compte tenu de notre explication sur les problèmes techniques pour maintenir une température corporelle autour de 37°C et

compte tenu du fait que c'est le seul effet observé il semble plus que probable qu'il soit de nature artéfactuelle.

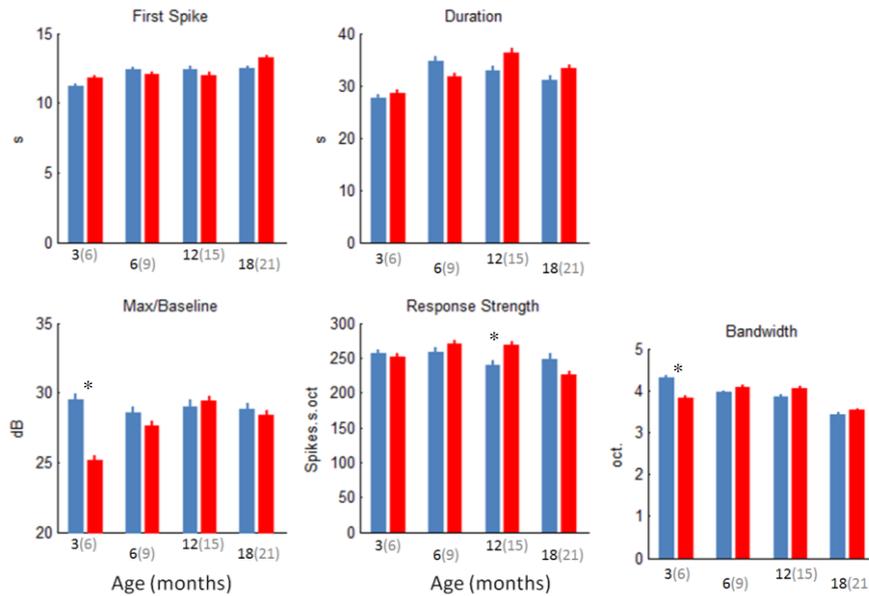


Figure III.21 : Moyenne pour l'ensemble des sites corticaux des animaux non exposés(bleus) ou exposés (rouges), entre 6 et 21 mois, de : la latence (first spike), de la durée (duration), du rapport taux de décharge maximal (à la BF)/ taux de décharge spontané, de la force de la réponse (nombre de potentiels d'action dans le pic du champ récepteur, Response Strength) et de la largeur de bande (bandwidth).

3.3.3. Réponses au RDS et autres mesures

Notre équipe a introduit récemment un nouveau type de stimulus, le RDS (Gourévitch et al 2015), qui permet d'avoir accès à de nombreuses caractéristiques des réponses neuronales auditives (figure III.22). Le RDS consiste en une double « vague » aléatoire continue, qui contraint davantage la réponse neuronale que les sons purs utilisés pour les champs récepteurs et courbes d'accord précédentes.

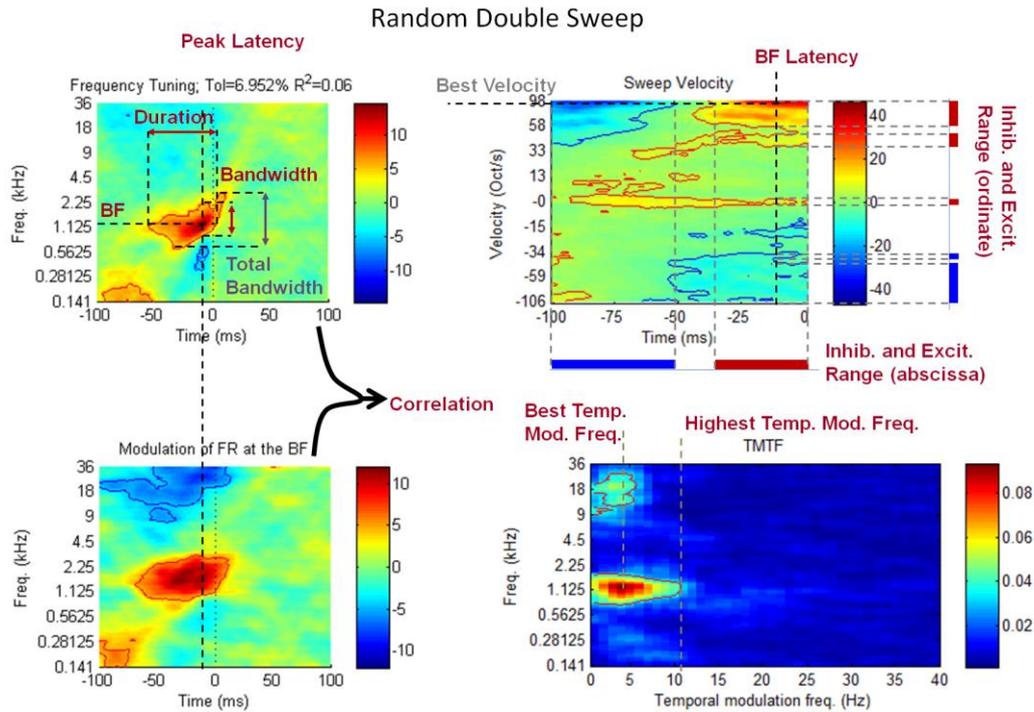


Figure III.22 : Le stimulus appelé RDS permet de déterminer des paramètres classiques des champs récepteurs avec un stimulus continu : on peut quantifier la durée de la zone d'excitation, la largeur fréquentielle de cette zone, la meilleure fréquence de modulation temporelle etc...

En utilisant ce stimulus, on observe des effets classiques du vieillissement (latence et durée augmentées) dès l'âge 9 mois mais ils ne sont pas significatifs (ANOVA 2 facteurs âge-continu, meilleurs/moins bons animaux ; $p > 0.045$). Les valeurs se stabilisent ensuite entre 9 et 21 mois. Néanmoins, entre 6 et 21 mois la taille du champ récepteur cortical excitateur augmente (même ANOVA ; $p = 9.10^{-4}$), faiblement chez les meilleurs animaux, fortement chez les moins bons, ce qui donne une différence significative (même ANOVA, $p = 0.016$). La taille du champ récepteur inhibiteur n'augmente pas significativement avec l'âge ($p = 0.1$) et la différence est faible entre la stagnation chez les moins bons animaux et la faible augmentation chez les meilleurs ($p = 0.04$). En conséquence, le rapport surface de l'inhibition/surface de l'excitation baisse globalement chez les moins bons animaux tandis qu'il augmente chez les meilleurs animaux, pour atteindre des valeurs finales comparables à 21 mois. La différence est donc moins visible à des âges avancés que chez les jeunes. Sur ce rapport, on n'observe pas d'effet d'âge significatif, mais la différence entre les meilleurs et moins bons animaux est globalement significative (même ANOVA, $p = 10^{-3}$) tout autant que spécifiquement à 6 mois (test Student, $p = 2.10^{-4}$).

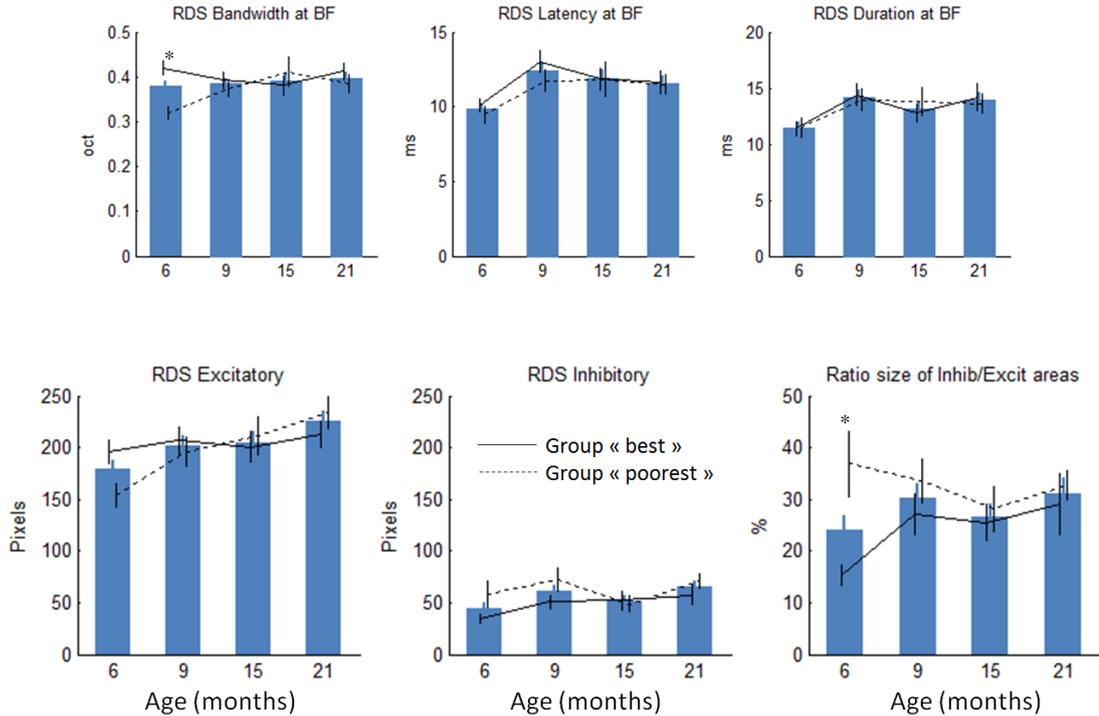


Figure III.23 : Evolution des paramètres issus de la quantification des champs récepteur avec le RDS: la largeur de bande reste inchangée, alors que la latence de la réponse et la durée de la zone d'excitation semblent augmentées dès 9mois. L'étendue spectro-temporelle de la zone d'excitation semble augmentée, l'étendue de la zone d'inhibition semble aussi légèrement augmentée et le rapport entre inhibition et excitation semble augmenté dès 9mois.

Pour les animaux exposés, nous avons principalement observé un rétrécissement temporel de la réponse chez les animaux les plus âgés (figure III.24): la durée, la taille des champs excitateurs et inhibiteurs diminuent par rapport aux animaux contrôles, conduisant également à une forte baisse du rapport inhibition/excitation. Ces tendances ne sont pas visibles avant 21 mois. L'interprétation de ce résultat n'est donc pas évidente, même si l'effet est très significatif et qu'il révèle une interaction entre exposition et vieillissement. Ainsi, il y a un effet vieillissement significatif pour la latence ($p=0.002$) et la taille du champ récepteur excitateur ($p=2.10^{-3}$) mais moins évident ou absent pour la bande passante ($p=0.04$), la durée ($p=0.47$), la taille du champ récepteur inhibiteur ($p=0.72$) ou le rapport inhibition/excitation ($p=0.75$). Il n'y a pas d'effet exposition significatif pour la latence, la bande passante, la durée et la taille des champs récepteurs excitateur et inhibiteur ($p>0.07$) ou leur rapport ($p=0.66$). Seule une interaction âge*exposition est significative pour l'inhibition ou le rapport inhibition/excitation ($p<0.03$). Cela traduit la différence significative entre contrôles et

exposés (Student, $p < 1.10^{-3}$), que l'on peut trouver pour les groupes 9 mois (rapport) et 21 mois (inhibition et rapport).

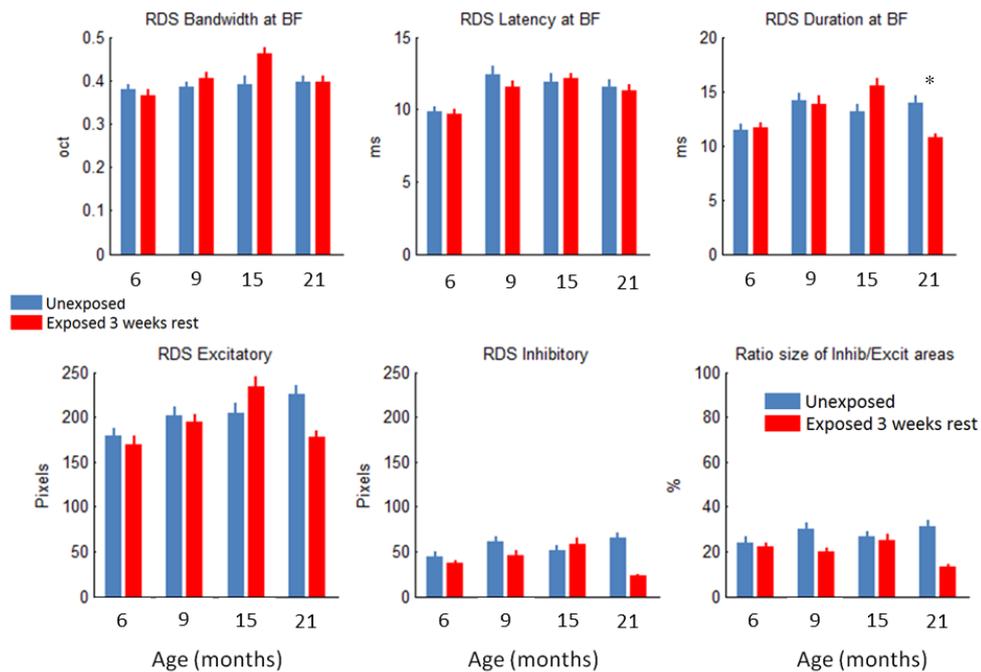


Figure III.24 : Evolution des paramètres issus de la quantification des champs récepteur avec le RDS: pour les animaux exposés en rouge et non exposés en bleu. La durée de la réponse à la BF, la taille des champs inhibiteur et des champs excitateurs ainsi que le rapport inhibition/excitation sont réduits après 18 mois d'exposition.

3.3.4. Traitement temporel - Détection de brefs silences

3.3.4.1 Détection d'un bref silence dans une vocalisation

D'après les données obtenues chez les animaux les plus jeunes non-exposés, la capacité de détecter un court silence diminue avec la taille du silence (ANOVA 2 facteurs durée – continu ; meilleurs/moins bons animaux, $p < 10^{-6}$). En effet 80% des sites corticaux répondant au whistle détectent un silence de 64ms alors que seulement 30% détectent 2 ms de silence (figure III.25). Il est aussi très intéressant de noter que les résultats sont très homogènes (donc très reproductibles) au sein de ce groupe puisque les moins bons animaux réussissent aussi bien que les meilleurs globalement (même ANOVA, $p = 0.54$) mais aussi spécifiquement pour les durées ≤ 16 ms (Tests Student, $p > 0.55$).

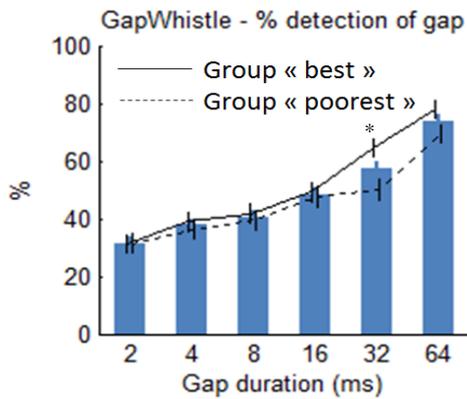


Figure III.25 : Taux de détection du silence en fonction de sa durée chez les animaux contrôles 6 mois.

3.3.4.2 Effet du vieillissement

En considérant seulement les sites corticaux détectant le silence de 64ms, on peut déterminer le pourcentage de cette population qui détecte encore des silences plus petits. Cette analyse révèle une baisse précoce (dès 9mois) du pourcentage de sites détectant le silence de 2ms. Néanmoins il n'y a aucun effet du vieillissement entre 9 et 21 mois chez les animaux non-exposés. Une tendance nous inciterait même à considérer les animaux les plus âgés comme aussi bons, voire meilleurs, que les animaux de 9 et 15 mois aux petites durées. Ce résultat est très surprenant, car dans la littérature psychoacoustique il est décrit des baisses de capacité à détecter des silences courts, ce pourrait être un corrélat de problèmes majeures dans la compréhension de la parole (cf chapitre sur la psychoacoustique en introduction). Cela peut s'expliquer par le fait que nos animaux âgés n'ont pas de perte importante, ou en tout cas pas de perte suffisante pour amoindrir la capacité de détection avec l'âge. Globalement entre les deux tiers et les trois quarts des sites corticaux détectent les silences les plus longs et un quart à un tiers les plus courts. De plus, notons qu'une tendance négative se dégage après 9 mois pour les durées inférieures à 8 ms puisque les petites longueurs de silence sont moins bien détectées par les sites corticaux (en moyenne 10 à 15% de moins).

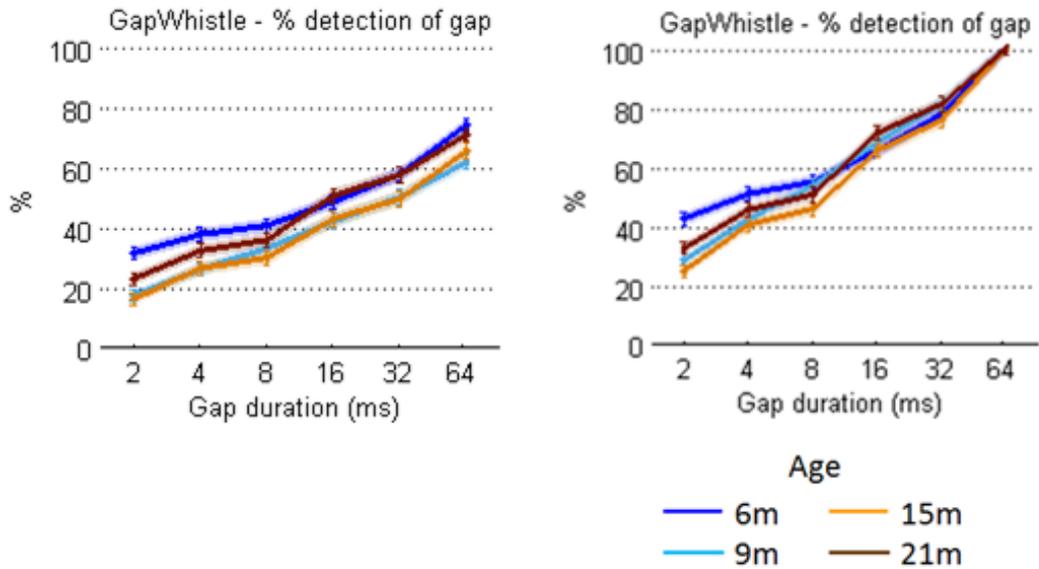


Figure III.26 : A gauche : Pourcentage de sites corticaux détectant chaque longueur de silence (gap) pour l'ensemble des sites corticaux enregistrées aux différents âges. A droite : La même analyse pour les sites corticaux qui détectent le silence à 64ms révèle que certains de ces sites le détectent encore aux plus petites durées.

3.2.4.3 Comparaison exposés / non exposés

De façon surprenante, les effets de l'exposition sur la capacité de détection d'un court silence dans une vocalisation révèlent une amélioration de la détection des brefs silences (2, 4 et 8 et 16ms) après 12 mois d'exposition (figure III.27). Cette amélioration persiste après 18 mois d'exposition sur les silences les plus courts (2, 4 et 8ms). Statistiquement, on observe un effet vieillissement (ANOVA 3 facteurs, âge – continu, exposition, durée de l'intervalle de silence < 64 ms, $p < 10^{-6}$), et bien sûr un effet durée ($p < 10^{-6}$), qui n'interagissent pas ($p = 0.16$). L'effet exposition n'existe pas seul ($p = 0.84$) mais uniquement en interaction avec l'âge et la durée du silence ($p < 0.0006$), ce qui traduit la présence d'un effet visible de l'exposition mais aussi l'absence d'une tendance facilement interprétable : on observe des différences significatives à 15 mois (intervalles ≤ 16 ms, Ttest, $p < 2 \cdot 10^{-3}$) et 21 mois (intervalles ≤ 8 ms, $p < 2 \cdot 10^{-4}$), les autres cas étant au-dessus du seuil ($p = 0.05/20 = 0.0025$ corrigé du nombre de tests réalisés Bonferroni).

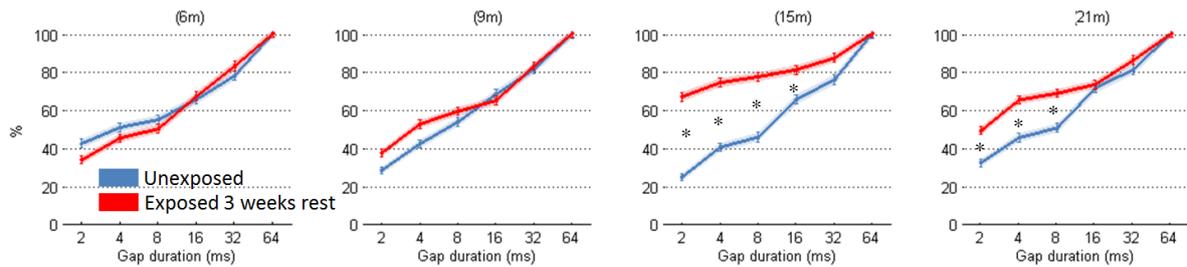


Figure III.27 : Effet de l'âge et de l'exposition sur la détection du silence. Pour chaque âge et pour les animaux contrôles et exposés, on a représenté le pourcentage de sites corticaux détectant chaque longueur de silence (gap) parmi la population générale de sites corticaux qui détectent le silence à 64ms.

3.3.5 Traitement temporel - Suivi de la profondeur de modulation

3.3.5.1 Détection de la profondeur de modulation par les sites corticaux

A la fois la littérature psychoacoustique et les études électrophysiologiques chez l'animal (cf chapitre sur la psychoacoustique en introduction, voir aussi pour revue (Boettcher *et al.*, 2001; He *et al.*, 2008)) décrivent qu'avec le vieillissement il y a une baisse de la capacité de détection de la profondeur de modulation. Si l'on regarde la capacité de détection de la profondeur de modulation d'amplitude des sites corticaux des animaux contrôle âgés de 6 mois on observe que la capacité de détection diminue à mesure que la profondeur se réduit (ANOVA 2 facteurs profondeur – continu ; meilleurs/moins bons animaux, $p < 10^{-6}$). Par exemple, si on prend comme quantification la valeur du « vector strength » (voir Méthodes) on voit que cette valeur devient significative à partir de 40% de profondeur et au-delà. Donc, sur cette base, il semble que les sites corticaux détectent bien 40% sans différence notable entre les sites issus des meilleurs et ceux issus des moins bons animaux (même ANOVA, $p = 0.22$). La différence entre meilleurs et moins bons animaux est surtout visible pour les grandes profondeurs de modulation, ce qui rend l'interaction profondeur*meilleurs/moins bons animaux significative dans l'ANOVA ($p < 10^{-6}$).

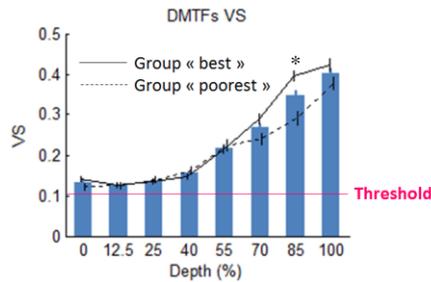


Figure III.28 : Moyenne des valeurs du « Vector Strength » pour les animaux de 6 mois en fonction de la profondeur de la modulation d'amplitude. Rappelons que le seuil de significativité du « Vector Strength » a été évalué par des simulations sur des PSTHs aléatoires. Le seuil trouvé de 0.103 correspond au 99^{ème} percentile des valeurs obtenues par simulation.

3.3.5.2 Effet du vieillissement

Avec l'âge, on n'observe pas d'évolution flagrante de la capacité de détection de la profondeur de modulation par les sites corticaux. Néanmoins elle semble se dégrader légèrement entre 6 et 15 mois, pour les profondeurs supérieures à 40%. Cependant, le groupe d'animaux de 21 mois revient à une capacité de suivi similaire aux animaux de 6 mois. Nous voyons deux explications possibles. D'une part, la perte observée entre 6 et 15 mois pourrait ne pas correspondre à un effet physiologique, mais serait plutôt dû à la forte variabilité interindividuelle de notre mesure. D'autre part, le seuil qui remonte chez les animaux âgés pourrait provoquer un contraste plus important de la réponse à la profondeur de modulation. Cela ne semble pourtant pas être le cas puisque chez les animaux jeunes, les animaux ayant un moins bon seuil ont un moins bon suivi également de la profondeur de modulation (figure III.29).

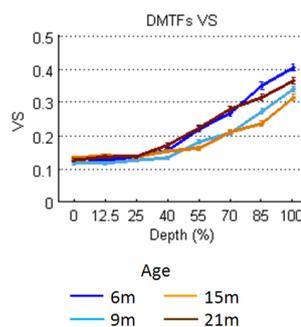


Figure III.29 : Valeurs moyennes du « Vector Strength » des sites corticaux aux différents âges pour les différentes profondeurs de modulation d'amplitude. On peut noter qu'il y a une légère dégradation des valeurs moyennes à 9 et 15 mois mais le groupe 21 mois présente des valeurs moyennes qui sont très similaires au groupe 6mois.

3.3.5.3 Comparaison exposés / non exposés

Statistiquement, on confirme l'existence d'un effet vieillissement (ANOVA 3 facteurs, âge – continu, exposition, profondeur de modulation – facteur continu, $p=2.10^{-3}$), et bien sûr un effet profondeur de modulation ($p<10^{-6}$), qui interagissent ($p<10^{-6}$). L'effet exposition est à la limite du seuil quand il est seul ($p=0.03$) mais montre des interactions significatives avec l'âge et la profondeur ($p<10^{-6}$). Il semble y avoir un effet visible de l'exposition, qui s'intensifie avec l'âge (il concerne de plus en plus de profondeurs différentes) mais cet effet est très difficilement interprétable. En effet, on observe des différences significatives à 9, 15 et 21 mois pour presque toutes les profondeurs $\geq 55\%$ et à toutes les profondeurs sauf 25% à l'âge 21 mois (Ttests, voir figure III.30), mais dans des directions opposées (amélioration du « Vector Strength » à 9 et 15 mois, dégradation à 21mois).

Chez les animaux soumis à 6 et 12 mois d'exposition, il semble donc y avoir une meilleure capacité de suivi de la modulation d'amplitude que chez les animaux contrôles pour des profondeurs allant de 40 à 100%. Cependant, l'effet s'inversant pour les animaux exposés 18 mois, il est hasardeux d'attribuer un effet bénéfique à l'environnement acoustique, alors même, qu'il ne serait pas plus grand que ce que nous avons identifié comme de la variabilité interindividuelle. L'interprétation la plus cohérente est qu'il n'y a aucun effet mesurable (au sens de supérieur à la variabilité interindividuelle) de l'environnement acoustique sur la capacité de détection de la profondeur de modulation des neurones corticaux.

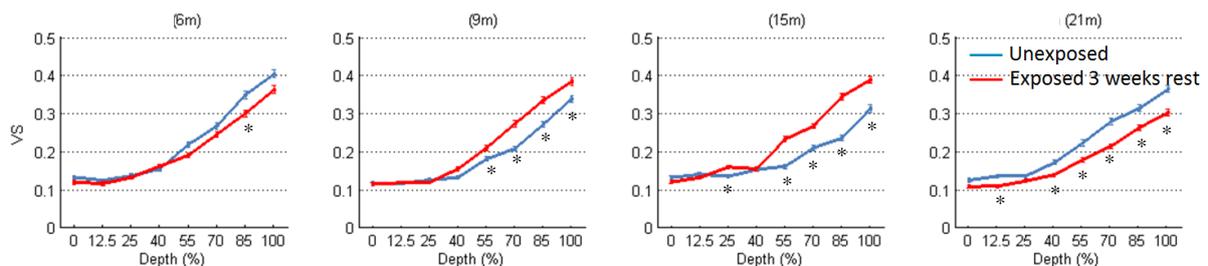


Figure III.30 : Effet de l'âge et de l'exposition sur les valeurs moyennes du « Vector Strength ». Pour chaque âge et pour les animaux contrôles et exposés, on a représenté la valeur moyenne du « Vector Strength » pour les différentes profondeurs de modulations d'amplitudes. Chez les animaux exposés une légère dégradation est présente à 6 mois et à 21 mois, alors que des améliorations surprenantes sont détectées à 9 et 15 mois.

3.3.6 Traitement temporel – Réponse à la modulation d’amplitude rapide

3.3.6.1 Détection de cadences rapides de modulation d’amplitude par les sites corticaux

Tant chez l’homme que chez l’animal, une importante littérature a décrit que lors du vieillissement on observe une baisse de la capacité de suivi de l’enveloppe temporelle et des cadences de modulation d’amplitude rapides par les neurones corticaux (Schatteman *et al.*, 2008; He *et al.*, 2008)).

Si on regarde chez les animaux contrôles de 6 mois on observe que les sites corticaux sont capables de suivre une cadence de modulation d’amplitude allant jusqu’à 20Hz, et que le « Vector Strength » décroît avec la cadence temporelle (ANOVA 2 facteurs cadence – continu ; meilleurs/moins bons animaux, $p < 10^{-6}$). Bien que nous ayons procédé à des enregistrements multi-unitaires (et non unitaires) cette valeur est dans la gamme de ce qui a été rapportée classiquement dans la littérature (Joris et al 2004 ; notons qu’une partie de cette littérature est aussi basée sur des enregistrements multi-unitaires). Nous n’avons pas observé de différence significative entre meilleurs et moins bons animaux (même ANOVA, $p = 0.86$).

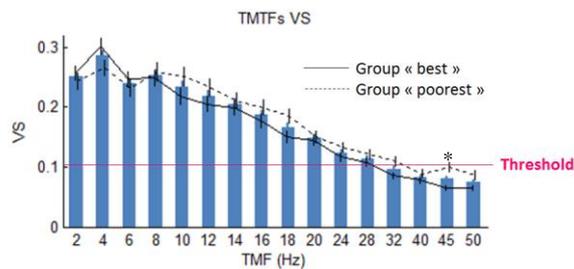


Figure III.31 : Moyenne des valeurs du « Vector Strength » pour les animaux de 6 mois en fonction de la cadence de la modulation d’amplitude.

3.3.6.2 Effet du vieillissement

Comme le montre la figure ci-dessous, aucun effet n’apparaît lorsqu’on analyse la capacité de suivi de la cadence de profondeur de modulation d’amplitude en fonction de l’âge des animaux. En fait, de manière similaire à la profondeur de modulation, on observe une baisse de la capacité de suivi pour les groupes 9 et 15 mois et une remontée de cette capacité chez notre groupe d’animaux le plus âgé (21 mois). Les animaux les plus âgés sont au même niveau que les animaux les plus jeunes. Cela est surprenant. Plusieurs explications peuvent

néanmoins être avancées pour expliquer cela. Premièrement nos animaux, même les plus âgés, n'ont pas de perte auditive importante, on peut donc raisonnablement penser que leur système auditif est en relativement bon état, et apte à suivre convenablement des profondeurs de modulation rapides, même au niveau cortical. Deuxièmement, nous procédons à des enregistrements multi-unitaires, et il est possible que suffisamment de neurones soient à proximité de nos électrodes pour que le groupe de neurones étudié apparaisse suivre les cadences rapides alors même qu'aucun des neurones n'y arrive individuellement. Ceci étant vrai quel que soit l'âge, on peut se demander si notre méthode d'enregistrement n'a pas masqué des effets fins qui auraient pu être détectés avec des enregistrements unitaires.

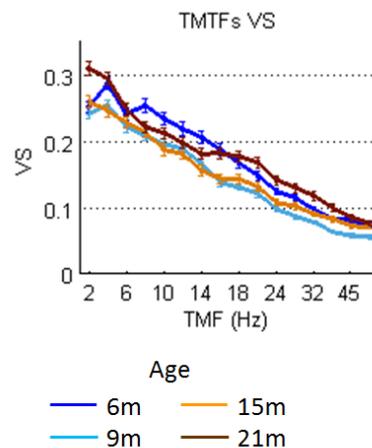


Figure III.32 : Valeurs moyennes du « Vector Strength » des sites corticaux aux différents âges pour les différentes cadences de modulation d'amplitude. On peut noter que le groupe 21 mois présente des valeurs moyennes qui sont très similaires au groupe 6mois.

3.3.6.3 Comparaison exposés / non exposés

Statistiquement, on observe un effet de la cadence temporelle de modulation d'amplitude sur le « Vector Strength » (ANOVA 3 facteurs, âge – continu, exposition, profondeur de modulation – facteur continu, $p < 10^{-6}$) mais pas d'effet du vieillissement ($p = 0.53$) ni d'interaction entre ces deux facteurs ($p = 0.49$). On observe un effet exposition significatif ($p = 5 \cdot 10^{-4}$) et cet effet interagit avec l'âge ($p < 10^{-6}$) mais pas avec la fréquence de modulation ($p = 0.24$). En effet, de manière similaire à la réponse à la profondeur de modulation: on observe des différences significatives entre contrôles et exposés mais dans des directions opposées selon l'âge (amélioration du « Vector Strength » à 9 et 15 mois, dégradation à 21mois, Figure III.33).

De manière similaire à la profondeur de modulation, la capacité de suivi de la modulation d'amplitude est plutôt meilleure chez les animaux exposés d'âge intermédiaire (9

et 15 mois) et moins bonne chez les animaux âgés. L'exposition n'a donc pas un effet clair et facilement interprétable sur la capacité de suivi de cadences rapides par les neurones corticaux. Une nouvelle fois, cela est surprenant, mais peut s'expliquer par la technique d'enregistrement (multi-unitaire) et/ou la faible perte auditive de nos animaux et surtout le relatif bon état du système auditif même après 18 mois d'exposition.

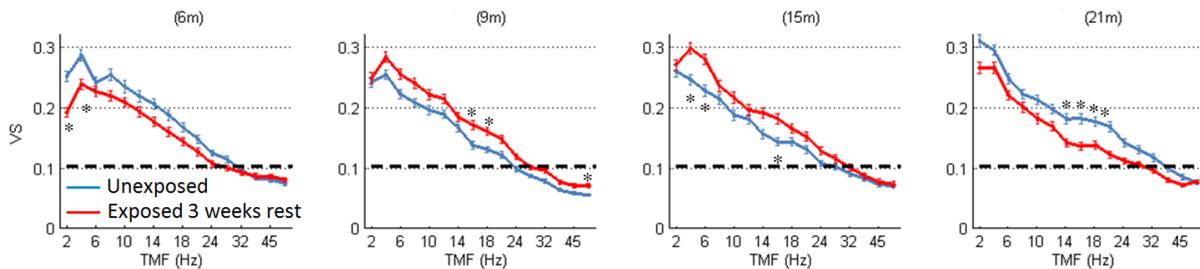


Figure III.33 : Effet de l'âge et de l'exposition sur les valeurs moyennes du « Vector Strength » pour les différentes cadences de modulation d'amplitude. Chez les animaux exposés une légère dégradation est présente à 6 mois et à 21 mois alors que des améliorations surprenantes sont détectées à 9 et 15 mois

3.3.7 Réponse à des vocalisations naturelles

3.3.7.1 Réponses des sites corticaux aux vocalisations

Avec l'âge, une plainte récurrente des patients est la mauvaise compréhension de la parole en particulier dans le bruit (cf chapitre psychoacoustique de l'introduction). Ici nous avons utilisé un jeu de stimuli composé de vocalisations conspécifiques et hétérospécifiques présentées à 75 dB afin d'évaluer si les effets du vieillissement et de l'exposition pouvaient être différents de ceux observés avec des stimuli artificiels.

Le Corrcoef est un indice mis au point dans l'équipe et utilisé dans l'ensemble de nos études sur les réponses aux vocalisations (voir pour exemple Gaucher et al 2013). Il présente l'avantage d'être indépendant du taux de décharge des neurones. Grâce à cet indice, on peut quantifier la reproductibilité temporelle d'un essai, d'une présentation à l'autre, ou des réponses neuronales à la présentation d'un stimulus naturel. D'après les simulations effectuées par notre équipe, le niveau de la chance correspond à une valeur de 0.026 ± 0.01 (Gaucher et al 2013).

Les valeurs moyennes des Corrcoef obtenues pour les sites corticaux des animaux contrôles de 6 mois présentent une certaine homogénéité d'un stimulus à un autre (la différence est proche du seuil de significativité, test ANOVA deux facteurs vocalisation, meilleurs/moins bons sites, $p=0.02$) mais les meilleurs sites des meilleurs animaux ont globalement de meilleurs Corrcoef (même ANOVA, $p=3.10^{-3}$) même si aucune différence

spécifique n'est significative (Student tests, $p > 0.05$). En moyenne, les neurones corticaux répondent aussi bien aux vocalisations de cobayes (whistles) qu'à des vocalisations de canaris (birdsong) mais un peu moins bien à des vocalisations de rats. Ce résultat peut paraître assez contre-intuitif si on ne prend pas en compte la relative pauvreté spectrale (et l'absence de modulation d'amplitude) des vocalisations de rat au regard de la richesse spectrale des vocalisations de cobayes ou d'oiseau (voir méthodes).

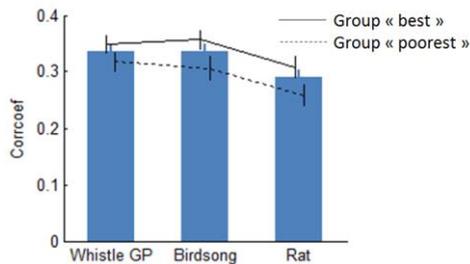


Figure III.34 : Moyenne des valeurs du Corrcoef pour les animaux de 6 mois pour les vocalisations de cobayes (Whistle) d'oiseaux (birdsong) et de rats.

3.3.7.2 Effet du vieillissement

Avec l'âge, le Corrcoef a tendance à se maintenir à des valeurs assez élevées pour les vocalisations hétérosécifiques jusqu'à 15 mois. Il semble, par contre, chuter pour les animaux de 21 mois. Pour les vocalisations consécifiques, en revanche, il a tendance à se maintenir autour de la même valeur moyenne tout au long du vieillissement. Ce résultat n'est pas très surprenant compte tenu de la richesse respective des signaux de communications acoustique utilisés. En effet, le Corrcoef est potentiellement lié aux fluctuations d'enveloppe du stimulus. Ainsi une fluctuation rapide aura tendance à provoquer une reproductibilité accrue de la réponse corticale d'un essai à l'autre. De ce fait, il devrait être potentiellement plus élevé pour des stimuli ayant de nombreuses fluctuations temporelles comme les vocalisations de cobayes ou d'oiseau. Les vocalisations de rats ayant peu de fluctuations temporelles ne sont peut-être pas adaptées pour à mettre en évidence un effet du vieillissement.

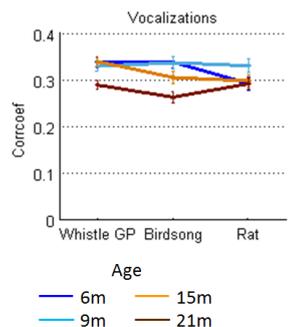


Figure III.35. Valeurs moyennes du Corrcoef des sites corticaux aux différents âges pour les 3 types de vocalisation. On peut noter que le groupe 21 mois présente des valeurs moyennes qui sont inférieures aux autres groupes pour les vocalisations de cobayes et d'oiseaux.

3.3.7.3 Comparaison exposés / non exposés

Statistiquement, on confirme l'existence d'un effet vieillissement (ANOVA 3 facteurs, âge – continu, exposition, type de vocalisation, $p=8.10^{-3}$), et d'un effet vocalisation ($p=9.10^{-3}$), qui n'interagissent pas ($p=0.45$). Il y a un effet exposition ($p<10^{-6}$) qui interagit avec l'âge ($p<10^{-6}$) et le type de vocalisation ($p=0.015$). Cependant, l'effet exposition est difficilement interprétable. En effet, on observe des différences significatives pour les trois vocalisations mais uniquement à 6mois d'âge (Ttests, $p<3.10^{-3}$, voir Figure III.36), hormis une différence isolée à 21mois pour le chant d'oiseau.

En fait, si l'on excepte les données obtenues à l'âge de 6 mois, on observe pas d'effet clair dû à l'exposition sur le Corrcoef, et cela quel que soit la vocalisation. L'absence d'effet passé 3 mois d'exposition est cohérente avec l'absence d'effet observé pour la détection de silence et profondeur de modulation, ainsi que, le suivi de cadence par les sites corticaux. En revanche la différence après 3 mois d'exposition est très surprenante, d'autant qu'elle s'estompe complètement aux autres âges. Or le taux de décharge des animaux 6 mois contrôles et exposés 3 mois sont très différents. Bien que nos simulations aient montré que le Corrcoef n'est pas dépendant du taux de décharge on peut se demander si les difficultés techniques qui ont générées des taux de décharge différents n'ont pas rendu invalides la comparaison du corrcoeff entre ces deux groupes.

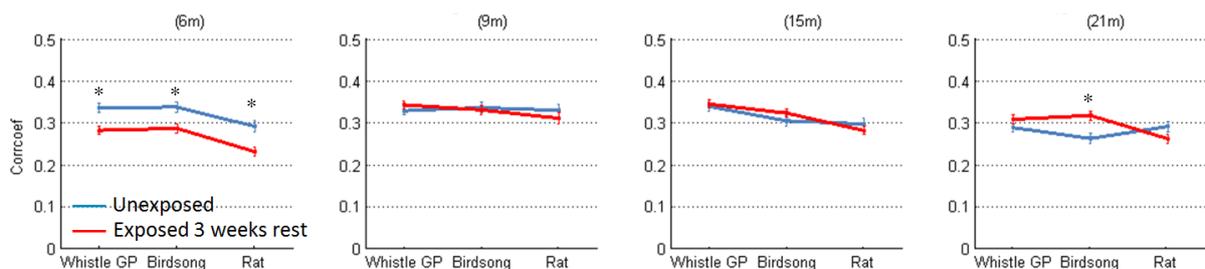


Figure III.36 : Effet de l'âge et de l'exposition sur les valeurs moyennes du Corrcoeff pour les 3 types de vocalisations. Chez les animaux exposés une légère dégradation est présente à 6 mois alors qu'il n'y a pas de différence entre exposés et contrôles aux autres âges.

3.3.8 Robustesse au bruit

Il est connu que le vieillissement s'accompagne d'une difficulté de compréhension dans le bruit, en particulier de la parole (cf introduction). Afin d'appréhender si la détection par les neurones corticaux d'un son pur dans un bruit est affectée par le vieillissement et par

l'exposition, nous avons utilisé deux stimuli. D'une part, nous avons utilisé un « Shepard Tone » (voir Méthodes) noyé dans un bruit croissant ou décroissant. D'autre part, nous avons utilisé les 3 vocalisations: une conspécifique et deux hétérospécifiques présentées dans le bruit.

3.3.8.1 Réponses évoquées corticales dans du bruit

De façon surprenante alors que c'est la vocalisation conspécifique (de rat) qui génère le plus bas Corrcoef lorsqu'elle est présentée dans le silence, c'est le Corrcoef de cette vocalisation qui est le moins affecté par le bruit, qu'il soit à -15, -10 ou -5 dB SPL. A priori les réponses aux chants d'oiseaux donnent des Corrcoef qui résistent le moins bien à la présence de bruit. La présence de bruit fait chuter significativement le Corrcoef d'un facteur 2 à 3 environ, qui continue ensuite à chuter linéairement avec l'augmentation du niveau de bruit (effet bruit, $p < 10^{-6}$ pour les trois vocalisations, dans un ANOVA 2 facteurs bruit, meilleur/moins bons animaux). Même si cet ANOVA détecte par ailleurs une différence entre meilleurs et moins bons animaux pour le chant d'oiseau ($p = 4.10^{-3}$), il n'y a pas de différence significative entre les Corrcoef des meilleurs et des moins bons animaux, en présence ou absence de bruit, sauf au plus fort niveau de bruit (70dB) chez le rat.

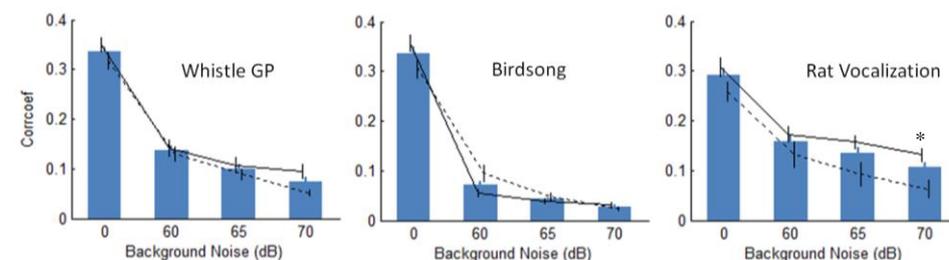


Figure III.37 : Corrcoef moyen pour l'ensemble des sites corticaux des rattes non exposées de 6 mois en réponses à des signaux de communication acoustique hétérospécifiques ou conspécifique, ceci en absence ou en présence de différents niveaux de bruit.

La modulation significative du taux de décharge par la présence d'un son « shepard » par rapport au taux de décharge entre les sons « shepard » (c'est-à-dire le taux de décharge interstimuli, voir des méthodes) est évidente en l'absence de bruit (près de 100% des neurones montrent un onset pour le « shepard ascending », plus de 60% pour le « shepard descending »). Cette modulation disparaît à mesure que le niveau de bruit augmente (test ANOVA deux facteurs SNR – continu, meilleurs/moins bons animaux, $p < 10^{-6}$ pour le facteur SNR chez les « shepard » ascendant et descendant). On observe un effet de palier entre 0 et -5

dB SPL de rapport signal à bruit (« shepard descending ») ou entre -5 et -10 dB SPL (« shepard ascending ») avec une baisse marquée du taux de détection pour les deux stimuli de plus de 40% à 20% environ. C'est probablement le « seuil » à partir duquel le taux de détection devient non modulé par la présence du stimulus « cible », le son « Shepard ». Autrement dit à partir duquel le bruit couvre complètement le son « Shepard ». Ensuite, le pourcentage de « détection » se stabilise autour de 20% entre -10 et -23 dB SPL (« shepard ascending ») et -5 et -16dB SPL (« shepard descending »). Assez étonnamment, on observe que les meilleurs animaux ont des taux de détection globalement plus faible que les moins bons animaux (même ANOVA, $p < 10^{-6}$ pour les deux types de « Shepard ») même si, pour un SNR donné, peu de différences spécifiques sont significatives (tests Student).

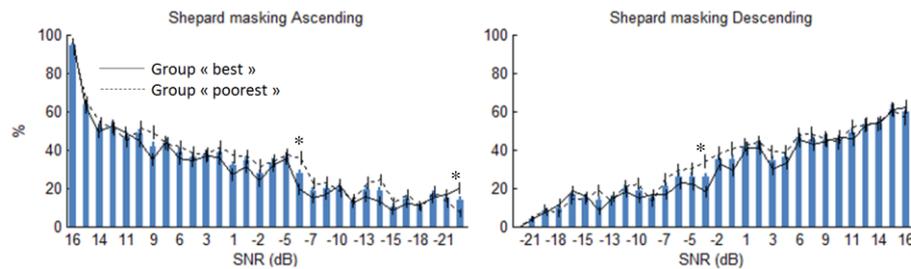


Figure III.38 Pourcentage de réponses au « Shepard » (par rapport à un « Shepard » sans bruit) présenté dans du bruit en fonction du rapport Signal/bruit entre le « Shepard » et le bruit de masquage, ce pour le « Shepard » Ascendant à gauche et pour le « Shepard » Descendant à droite.

3.3.8.2 Effet du vieillissement

Globalement, il n'y a pas d'effet mesurable du vieillissement sur la résistance de la réponse aux vocalisations présentées dans différents niveaux de bruit. De la même manière, il n'y a pas non plus d'effet mesurable lors d'une réponse à des « shepards » dans un niveau de bruit croissant ou décroissant.

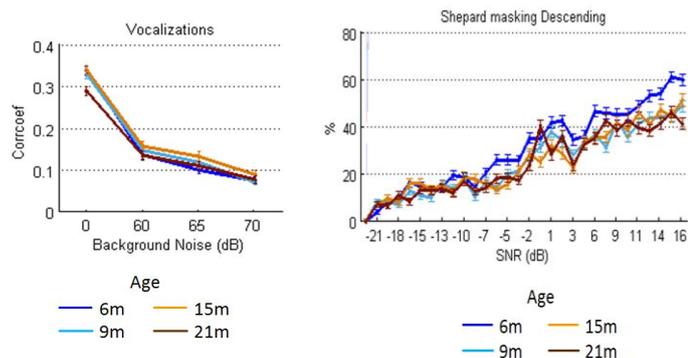


Figure III.39. A gauche : Valeurs moyennes du Corrcoef des sites corticaux aux différents âges pour les vocalisations présentés dans le bruit. On peut noter que tous les groupes présentent des chutes similaires lors que les vocalisations sont présentées dans le bruit. A droite : pourcentage de réponse au « Shepard » présenté dans le bruit décroissant. Il semble y avoir une tendance à de moins bons pourcentages dès l'âge de 9 mois.

3.3.8.3 Comparaison exposés / non exposés

Statistiquement, pour la vocalisation noyée dans le bruit, s'il y a bien un effet bruit (ANOVA 3 facteurs, âge – continu, exposition, niveau de bruit – facteur continu, $p < 10^{-6}$), on confirme l'absence d'un effet vieillissement ($p = 0.1$), et ou d'une interaction entre les deux facteurs ($p = 0.84$). Il y a un effet exposition ($p < 10^{-6}$) qui interagit avec l'âge et le type de vocalisation ($p < 10^{-6}$). Cependant, on n'observe que peu de différences significatives deux à deux entre contrôles et exposés (t tests, figure III.40) : après 3 mois d'expositions, le corrcoef est plus bas chez les animaux exposés que chez les animaux contrôles. Cela va dans le même sens que les réponses moyennes aux vocalisations sans bruits, et pour les mêmes raisons que celles invoquées précédemment (problèmes de stabilité durant les enregistrements), cet effet paraît difficilement interprétable.

Cet effet disparaît complètement chez les animaux exposés 6 et 12 mois, les 2 groupes présentent alors des valeurs de Corrcoef similaires. Chez les animaux exposés 18 mois, les valeurs de corrcoef sont légèrement supérieures à tous les niveaux de bruit par rapport aux contrôles de même âge (21m). Cependant, nous sommes peut-être ici face à une variabilité interindividuelle qui empêche des conclusions solides. Dans tous les cas, les pentes des courbes sont similaires entre contrôles et exposés, ce qui suggère que l'exposition n'a pas d'effet sur la robustesse au bruit de la réponse corticale.

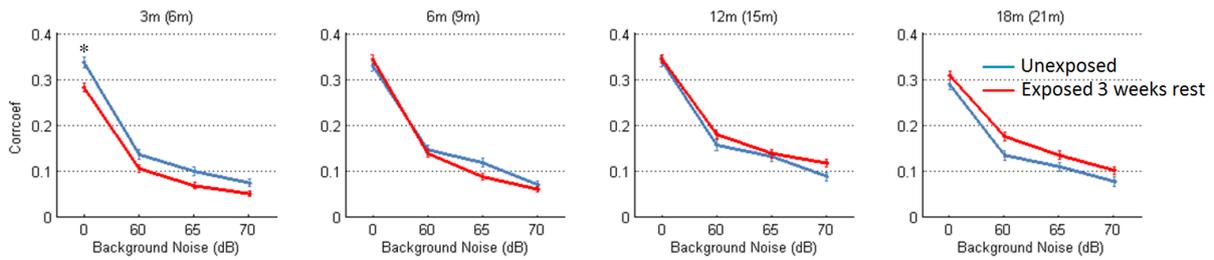


Figure III.40 : Effet de l'âge et de l'exposition sur les valeurs moyennes du Corrcoef pour 3 niveaux de bruit. Le Corrcoef semble plus dégradé à 6 mois chez les exposés mais il est moins dégradé chez les exposés que chez les contrôles à 21 mois.

De même, pour le stimulus « shepard », il y a bien un effet du rapport Signal/Bruit et vieillissement de même qu'une interaction entre ces deux facteurs (ANOVA 3 facteurs, âge – continu, exposition, rapport signal à bruit - facteur continu, $p < 10^{-6}$). Il y a aussi un effet exposition ($p = 3 \cdot 10^{-4}$) qui interagit avec l'âge ($p = 4 \cdot 10^{-4}$) mais pas le SNR ($p = 0.33$). Cependant, on n'observe là encore que peu de différences significatives deux à deux entre contrôles et exposés (ttests corrigés de Bonferroni, voir figure III.41). Donc, nous ne parvenons pas à trouver de différences significatives (qui pourtant existent) qui s'inscrivent dans un motif interprétable fonction de l'âge ou de l'exposition (ou des deux). On observe là encore en effet une baisse de la détection des « shepard » aux forts rapports signal à bruit (SNR) pour les groupes 9 et 15mois contrôles par rapport au groupe 6 mois, tandis que les valeurs correspondantes chez les exposés restent remarquablement stables.

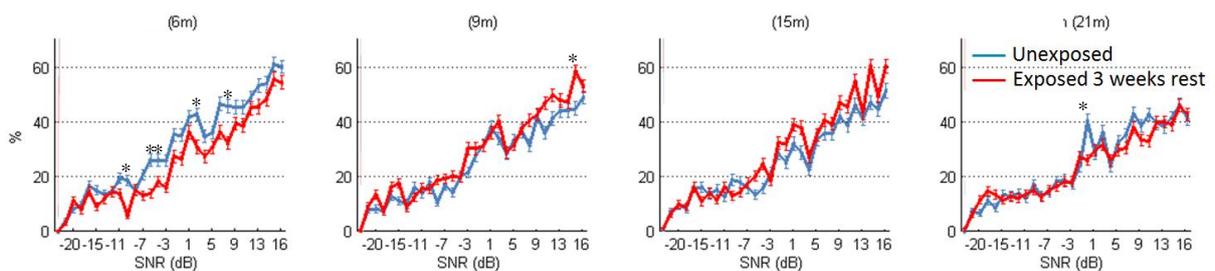


Figure III.41 : Effet de l'âge et de l'exposition sur les valeurs moyennes de détection du « Shepard ». Là encore, il semble y avoir une dégradation à 6 mois chez les exposés mais les courbes des autres groupes d'âges ne pointent aucun effet visible.

3.4. Analyse synthétique des résultats corticaux

Dans une première tentative de synthèse, un tableau peut-être proposé pour résumer un certain nombre de paramètres venant des ABR et des données corticales. Il a pour objectif

d'évaluer si des effets émergent dans une direction donnée au cours du vieillissement et au cours de l'exposition prolongé au milieu bruité.

Protocole	Vieillessement à 9 mois (par rapport au groupe 6 mois)	Vieillessement à 15 mois (par rapport au groupe 6 mois)	Vieillessement à 21 mois (par rapport au groupe 6 mois)	Exposition 3 mois (par rapport au groupe contrôle)	Exposition 6 mois (par rapport au groupe contrôle)	Exposition 12 mois (par rapport au groupe contrôle)	Exposition 18 mois (par rapport au groupe contrôle)
ABRs : seuils permanents	↗	↗	↗	=	=	=	=
ABRs : seuils temporaires	NA	NA	NA	=	↗	↗	NA
ABRs : amplitudes permanentes	↘ ●	↘ ●	↘ ●	=	=	↗ ●	=
ABRS : amplitudes temporaires)	NA	NA	NA	=	=	↘ ●	NA
ABRs : latences permanentes	=	↗ ●	↗ ●	=	=	=	=
ABRS : latences temporaires	NA	NA	NA	↗ ●	↗ ●	↗ ●	NA
Cortical : seuils	=	=	↗	↘	=	=	=
FR Bruit/Silence	=	=	=	=	=	=	=
Q10/Q20	=	=	=	=	=	=	↘ ●
Latence First Spike	↗ ●	=	=	=	=	=	↗ ●
Durée Champ Récepteur	↗ ●	↗ ●	↗ ●	=	↘ ●	↗ ●	↗ ●
Max/Baseline	=	=	=	↘ ●	↘ ●	=	=
Response Strength	=	↘ ●	=	=	=	↗ ●	↘ ●
Bandwidth	↘ ●	↘ ●	↘ ●	↘ ●	=	↗ ●	=
RDS Bandwidth	=	=	=	=	=	↗ ●	=
RDS Latence	↗ ●	↗ ●	↗ ●	=	=	=	=
RDS Durée	↗ ●	↗ ●	↗ ●	=	=	↗ ●	↘ ●
RDS Excitatory	↗ ●	↗ ●	↗ ●	=	=	↗ ●	↘ ●
RDS Inhibitory	↗ ●	=	↗ ●	=	↘ ●	=	↘ ●

RDS Inhib/Excit	↗ ●	=	↗ ●	=	↘ ●	=	↘ ●
Gap (2ms)	↘ ●	↘ ●	↘ ●	↘ ●	↗ ●	↗ ●	↗ ●
Profondeur de modulation [40 70]%	↘ ●	↘ ●	=	↘ ●	↗ ●	↗ ●	↘ ●
Profondeur de modulation [85 100]%	↘ ●	↘ ●	↘ ●	↘ ●	↗ ●	↗ ●	↘ ●
Mod Ampl [2 15]Hz	↘ ●	↘ ●	↘ ●	↘ ●	↗ ●	↗ ●	↘ ●
Mod Ampl [15 40]Hz	↘ ●	↘ ●	↗ ●	↘ ●	↗ ●	↗ ●	↘ ●
Voc Whistle (Corrcoef)	=	=	↘ ●	↘ ●	=	=	=
Voc Birdsong (Corrcoef)	=	=	↘ ●	↘ ●	=	=	↗ ●
Voc Whistle + Bruit 60dB	=	=	=	↘ ●	=	=	↗ ●
Shepard [-10 5]dB	↘ ●	↘ ●	↘ ●	↘ ●	↗ ●	↗ ●	↘ ●
Shepard [5 15]dB	↘ ●	↘ ●	↘ ●	↘ ●	↗ ●	↗ ●	↘ ●

Le symbole ↘ : baisse d'un paramètre

Le symbole ↗ : augmentation d'un paramètre

Le symbole = : paramètre inchangé

Point Rouge : Altération d'un paramètre

Point Vert : Amélioration d'un paramètre

NA : Non applicable

Les trois colonnes de gauche décrivent les effets du vieillissement. Au cours du vieillissement, il y a dans les mesures ABR (6 premières lignes) beaucoup de variations (augmentations ou diminutions) de paramètres (seuil, latence, amplitude) qui correspondent à des altérations induites par le vieillissement. De même dans les données électrophysiologiques, il y a des altérations sur de nombreux paramètres apparaissant avec le vieillissement au niveau cortical.

La comparaison entre les groupes contrôles et les groupes exposés est représentée dans les 4 colonnes de droite. Au niveau des ABRs, on ne voit pas de différences apparaître entre exposés et contrôles, mis à part des effets temporaires (sur le seuil et la latence par exemple) qui n'avaient encore jamais été décrit dans la littérature après des expositions à des intensités <85dB. Au niveau des paramètres quantifiant les enregistrements corticaux, la situation est très complexe et il est difficile de voir un effet se dégager. Par exemple, pour certains

paramètres (la détection de la profondeur de modulation, le Corrcoeff aux vocalisations) on constate une dégradation après 3 mois d'exposition, puis une amélioration après 6 et 9 mois et une dégradation à nouveau après 18 mois. Il est très difficile d'imaginer qu'un environnement bruité induirait au cours du temps un effet « délétère » puis un effet « bénéfique » puis un effet délétère à nouveau, qui plus est sur certains paramètres mais pas sur tous. De plus, notons que dans la dernière colonne même si le nombre de dégradations (points rouges) est plus important que celui des améliorations (points verts), le nombre total de paramètres inchangés ou améliorés est équivalent à celui présentant des dégradations (points Rouges). Enfin, il semble difficile (et très critiquable) d'isoler un âge (21mois) du reste des effets obtenus aux autres âges.

En conclusion, bien que ce tableau soit une première approche indispensable, il laisse entrevoir la possibilité que les effets du milieu bruité puissent aller dans une direction ou dans l'autre simplement en fonction de la variabilité inter-individuelle des données. De plus, il ne tient pas non plus compte de l'importance des effets, en mettant sur un pied d'égalité des effets importants et des effets faibles (par exemple : la diminution de la taille des champs récepteurs inhibiteur en RDS après 18 mois d'exposition l'amélioration du corrcoeff des vocalisations d'oiseaux après 18 mois d'exposition). Il est donc apparu qu'une analyse plus complète et plus globale devait être tentée pour mieux cerner si des effets pouvaient être détectés de façon fiable dans nos données.

Afin de prendre en compte l'évolution des différents paramètres décrits dans les précédentes sections nous avons, pour synthétiser cette série d'analyses, réalisé une analyse en composantes principales (ACP). L'ACP fait partie du groupe des méthodes descriptives multidimensionnelles appelées méthodes factorielles. Dans notre cas, cette ACP a porté sur l'ensemble de nos données corticales (N=3329 enregistrements multi-unitaires), données qui ont été préalablement normalisées. L'avantage considérable de l'ACP est de permettre une visualisation des relations existant entre les variables quantitatives d'une population. Les relations entre les variables sont représentées sur les axes (composantes) de l'analyse. Chaque axe n'est pas une variable mais une combinaison linéaire des variables initiales. On représente généralement les données selon les axes qui permettent d'expliquer un fort pourcentage de la variance (appelée inertie dans l'ACP). Les scattergrammes de la figure suivante (Figure III.42) représentent les données visualisées sur les 8 premiers axes de l'ACP, c'est-à-dire environ 85% de l'inertie totale. Ces 8 premiers axes sont :

- L'axe 1 associe les paramètres suivants : les rapports signal/bruit importants représentés par le rapport Max/Baseline, les plus grandes étendues de champs excitateurs

(RDS Exc) ou inhibiteurs (RDS inhib), les valeurs de cadences temporelles rapides (Highest TMTf), les bas seuils (threshold), les latences courtes (first spike).

- L'axe 2 associe les paramètres suivants : les champs récepteurs basses fréquences (BF), les larges bandes passantes (bandwidth), les longues durées de champs récepteurs (duration), les bons rapports signal/bruit représentés par Max/baseline, les faibles valeurs du Q20 (Q20), les petits champs récepteurs inhibiteurs (RDS inhib).

- L'axe 3 associe les paramètres suivants : longues latences (first spike), durées importantes de champs récepteurs (duration), les valeurs moyennes de tailles des champs excitateurs (RDS Exc) ou inhibiteurs (RDS inhib), les champs récepteurs basses fréquences (BF), les bas seuils (threshold).

- L'axe 4 associe les paramètres suivants : hauts seuils (threshold) et les faibles Q20 (Q20)

- L'axe 5 associe les paramètres suivants : les forts rapports signal/bruit représentés par les rapport Max/Baseline.

- L'axe 6 associe les paramètres suivants : les durées importantes (duration) ; les hauts seuils (threshold) ; les champs récepteurs basses fréquences (BF) ; les petites largeurs de bandes (BF).

- L'axe 7 associe les paramètres suivants : larges Q20 (Q20), haut seuils (threshold), les champs récepteurs basses fréquences (BF).

- L'axe 8 associe les paramètres suivants : les larges champs récepteurs inhibiteurs (RDS inhib) ; les larges bandes passantes (bandwidth) ; les longues durées de champs récepteurs (duration) ; les champs récepteurs hautes fréquences (BF), les basses cadences temporelles suivies (TMTf) ; les mauvais rapports signal sur bruit représentés par les ratio $TD_{max}/TD_{spontané}$ (Max/baseline).

Globalement, ce qui ressort de cette analyse est un effet de l'âge, qui est principalement visible selon l'axe 6 et dans une moindre mesure selon l'axe 3. D'après ces figures, les paramètres affectés par le vieillissement sont : le relèvement des seuils, l'allongement de la durée des champs récepteurs, l'augmentation de la latence, la diminution de la largeur du champ récepteur, la diminution du Q20, et une plus petite taille de champs récepteur inhibiteur et excitateur, un moins bon suivi de cadences temporelles.

Pour ce qui est de l'exposition aucun effet n'est visible, mais une légère tendance sur l'axe 1 et l'axe 2 pourrait peut-être se dégager. Cependant, la faiblesse de cette tendance montre qu'un éventuel effet de l'exposition sera quoi qu'il arrive moindre que celui du vieillissement et, de toute façon, toujours moindre que la variabilité interindividuelle.

Discussion Générale

4.1. Synthèse des principaux résultats

L'objectif de ce projet était de déterminer si une exposition à très long terme à une intensité sonore, qui n'est censée induire ni pertes permanentes ni pertes temporaires (80dB SLP 8h/jour), induisait ou pas des changements aux niveaux des audiogrammes et des propriétés fonctionnelles des neurones du cortex auditif primaire.

Par rapport à la littérature ayant déjà étudié les effets des environnements bruités sur le système auditif, notre projet comportait plusieurs originalités incontestables. D'une part, nous avons exposé des animaux sur de très longues périodes, de 3 mois à 18 mois selon les groupes de rats. D'autre part, nous avons utilisé un milieu sonore bruité qui n'avait encore jamais été utilisé avant le démarrage de cette thèse, et qui, depuis, n'a été utilisé qu'une seule fois dans la littérature (Pienkowski *et al.*, 2013). Ce milieu, qui a été qualifié de « real-world » dans cet article, tente de reproduire les caractéristiques acoustiques existant lors de situations présentes dans notre environnement quotidien : écoute de la musique à la radio, bruit des transports en commun, bruit d'usine etc... Il ne s'agit donc pas de son purs comme dans les expériences du laboratoire d'Eggermont et collègues, et il ne s'agit pas non plus de bruit blanc présenté à une cadence particulière (Zhou & Merzenich, 2012).

A partir des seuils des ABRs, de légers déficits auditifs dus au vieillissement sont détectables entre 9 et 15 mois d'âge, alors que des déficits plus sévères s'observent à 21 mois. A partir d'une large base de données d'enregistrements multi-unitaires (plus de 4000 enregistrements), obtenus dans le cortex auditif primaire, nous n'observons des effets du vieillissement que chez les animaux âgés de 21 mois. De plus, la comparaison des propriétés fonctionnelles des neurones, obtenues chez les animaux contrôles et exposés, ne révèle que peu d'effets. Les animaux exposés quotidiennement au milieu bruité ne présentaient pas des taux de corticostérone différents des animaux contrôles, et, quel que soit leur âge, les animaux contrôles et exposés ont effectué des performances similaires dans une tâche de discrimination entre différentes profondeurs de modulation d'amplitude. Ces résultats contrastent fortement avec les nombreux articles décrits en introduction qui décrivaient des effets considérables dans le cortex auditif, suite à l'exposition de 2-3 mois à des environnements bruités. Avant d'aborder cette littérature, nous commenceront par voir dans

quelles mesures les résultats observés sur les animaux contrôles sont en accord avec la littérature décrivant le vieillissement du système auditif, en particulier au niveau cortical.

4.2. Caractéristiques des effets induits par le vieillissement et comparaison avec la littérature.

A première vue, les données corticales obtenues au cours de notre projet contredisent, au moins en partie, les précédentes données de notre équipe (Gourévitch & Edeline, 2011). En effet, les données électrophysiologiques obtenues chez des cobayes âgés de 3-4 ans montraient de très fortes réductions de l'étendue spectrale des champs récepteurs corticaux, alors que nous n'en détectons pas dans nos données à partir des indices Q10 et Q20dB, et que cet effet reste modeste sur la base de la largeur des champs récepteurs à 75dB. Mais surtout, les pertes auditives corticales chez le cobaye étaient bien plus massives (atteignant parfois 40-60dB) que les pertes observées au niveau du tronc cérébral par les ABRs (30dB en moyenne). Ici, les pertes corticales et les pertes du tronc cérébral semblent équivalentes (environ 20 dB au pic de la perte sur les données de groupe chez les animaux de 21 mois), ne favorisant pas du tout l'idée d'un vieillissement cortical qui viendrait s'ajouter au vieillissement de la cochlée et du tronc cérébral. Cependant, plusieurs facteurs importants sont à prendre en compte avant de tirer des conclusions. Par exemple, les cobayes de l'étude de Gourévitch et Edeline (2011) présentaient des pertes auditives (en ABR) bien plus prononcées que nos rats. De plus, des différences de rapidité de vieillissement, à la fois des tissus périphériques et centraux, sont, bien entendu, tout à fait plausibles d'une espèce à une autre. De plus il est également possible que la susceptibilité aux infections périphériques (de l'oreille moyenne par exemple) ou centrales (pouvant impacter le traitement des stimuli auditifs) soit différente d'une espèce à l'autre. Malgré ces différences, des similitudes avec l'étude de Gourévitch et Edeline 2011 existent aussi puisque dans les deux cas il apparaît que les réponses corticales présentent des latences plus élevées et des durées plus longues chez les animaux âgés. Cela semble être des caractéristiques qui se retrouvent indépendamment de l'espèce et du degré des pertes auditives.

Le laboratoire ayant probablement étudié le plus des effets du vieillissement au niveau du cortex auditif est celui de Donald Caspary. Comme détaillé dans l'introduction de ma thèse, ce laboratoire a principalement décrit des augmentations de taux de décharge spontanée et évoquée, et des allongements de la durée des réponses corticales (Hughes *et al.*, 2010). Ils

ont également mentionné la présence d'une plus grande proportion de champs récepteurs « complexes » (Turner et al 2005b). Tous ces changements sont potentiellement interprétables dans le cadre général d'une « baisse des inhibitions » au cours du vieillissement, baisse qui se trouve effectivement supportée par la quantification de l'expression des ANRm de la GAD65 et de la GAD67 ainsi que de la protéine GAD67 (Ling *et al.*, 2005). D'une façon assez surprenante, ces données ont été obtenues sur des animaux âgés dont les pertes auditives n'ont pas été quantifiées, puisque les ABRs des animaux jeunes et âgés n'ont pas été déterminés dans les études du laboratoire de Caspary. Dans nos expériences, nous avons des pertes auditives relativement modestes (même chez des rats de 21 mois), et nous n'avons pas d'augmentations détectables des taux de décharge spontanés et évoqués. Cependant, il est intéressant de noter qu'une absence de perte auditive peut s'accompagner de changements centraux lors du vieillissement. Par exemple, les données de (Mendelson & Ricketts, 2001) ont été obtenues chez des animaux âgés ne présentant pas de perte auditive (à 10dB près), alors que des différences considérables dans la sélectivité à la vitesse de la modulation de fréquence ont été obtenues entre des rats jeunes et âgés : les neurones des rats âgés préfèrent des vitesses lentes de modulation (0.03 et 0.05 kHz/ms), alors que les neurones des rats jeunes préfèrent des vitesses plus élevées (0.3 et 0.8 kHz/ms). On peut donc légitimement penser que dans ce cas le réseau cortical et/ou sous-cortical est affecté par le vieillissement.

Les données obtenues chez le primate ne contribuent pas complètement à clarifier ce qu'on peut attendre des réponses corticales chez le sujet âgé. En effet, chez des animaux ne présentant pas de pertes auditives d'après leurs audiogrammes comportementaux, le laboratoire de Recanzone a décrit des activités spontanées et évoquées plus fortes chez les animaux âgés que chez des animaux jeunes (Juarez-Salinas *et al.*, 2010). Dans l'hypothèse où une diminution des inhibitions corticales survient pour compenser les pertes auditives, ajustant ainsi un potentiel « gain central », il est très surprenant que des augmentations d'activités spontanées et évoquées s'observent en l'absence de pertes auditives. La sélectivité spatiale semble non affectée dans cette étude, tout au moins au niveau de l'aire auditive primaire. Par contre, dans l'aire CL, les neurones des animaux âgés présentent clairement une sélectivité spatiale plus importante que chez les animaux jeunes, mais comme le reconnaissent les auteurs, cela s'explique en grande partie par une augmentation de l'activité spontanée des neurones chez le sujet âgé.

De son côté, le laboratoire de James Willott a permis de mettre en évidence l'importance majeure du fond génétique dans le vieillissement. Il a observé une disparité considérable dans les profils de vieillissement du système auditif de nombreux modèles

murins. Un panel de profils de vieillissement, allant des souches vieillissant très bien (par exemple les C57BL/6J), aux souches subissant des dégradations extrêmement précocement (par exemple les BXD-22), tout en passant par des souches dont l'audition se dégrade progressivement (par exemple les Balb/cJ), a pu ainsi être mis en évidence. Une différence entre les sexes a aussi pu être observée chez certaines souches où les femelles voient leur audition vieillir plus vite (C57BL/6J). Ce dernier résultat insiste sur l'importance du fond génétique dans le déroulement du vieillissement, et la diversité possible des scénarii de ce dernier. Néanmoins, au sein d'un même fond génétique la disparité s'estompe pour laisser la place à une relative homogénéité interindividuelle des profils de vieillissement.

D'après le tableau résumé de nos données (synthèse des résultats), il apparaît que des paramètres comme (i) la latence, (ii) la durée des champs récepteurs, (iii) la détection de silence dans une vocalisation (iv) le suivi d'une modulation d'amplitude, ou (v) le Corrcoeff obtenu à une vocalisation sont affectés au cours du vieillissement. Or, ces paramètres sont en rapport avec la résolution temporelle, ou encore la capacité de suivi temporel, des neurones. Nos données amènent donc potentiellement des arguments supplémentaires en faveur d'un vieillissement, qui toucherait plus particulièrement la résolution temporelle du traitement cortical. Ceci est à mettre en regard du fait que nous n'avons pas de changement de seuils très grands (surtout si on considère qu'ils ne sont dus qu'aux changements déjà présents dans les ABRs), et peu de changements dans la résolution spectrale du traitement cortical.

4.3. Nos expériences ont-elles mis en évidence un effet du milieu bruité : comparaison avec la littérature.

4.3.1 Effet sur les audiogrammes quantifiés par les ABRs.

Alors que des études précédentes avaient utilisé des stimuli simples (sons purs ou bruit blanc) éloignés de la statistique des stimuli de l'environnement, nous avons utilisé un milieu bruité qui se voulait se rapprocher le plus possible d'une situation de la vie quotidienne. L'exposition prolongée à ce stimulus 8h/jour a donné des résultats surprenants.

D'une part, un résultat frappant et novateur de nos expériences est l'observation, sur la base des ABRs, que nos animaux présentent des pertes auditives temporaires suite à une exposition à 80dB. Cet effet n'est visible que sur les animaux qui sont sortis de l'animalerie juste le temps du test ABR. Pour les animaux testés après les 3 semaines de tâche comportementale, nous n'observons aucune différence de seuil ABR entre animaux exposés et animaux contrôles. Au moins, trois éléments peuvent rendre compte de cette récupération

des seuils ABRs : (i) le passage du temps (ii) l'entraînement comportemental et (iii) des seuils anormalement hauts chez les animaux exposés suivis au cours du temps en comparaison des animaux exposés de même âge. Bien que des phénomènes de plasticité puissent survenir au niveau du tronc cérébral (voir pour revue: Tzounopoulos & Kraus, 2009; Kraus & Chandrasekaran, 2010), nous pensons que l'hypothèse la plus vraisemblable est que l'absence d'effet sur les ABRs vienne d'une récupération spontanée. Cette perte temporaire visible dans les seuils ABRs est d'autant plus surprenante qu'elle pourrait paraître en contradiction avec les observations réalisées par Jos Eggermont et son laboratoire (e.g. Norena et al 2006, Pienkowski et al 2013), qui ne voit aucun effet sur les seuils en ABR après 3 mois d'exposition de très jeunes chats à un ensemble de sons purs à cadence rapide. Après 3 mois d'exposition de nos rats adultes nous ne voyons pas, nous non plus, d'effet sur les seuils ABRs. Il faut attendre 6 mois pour commencer à voir un effet sur quelques fréquences, puis 12 mois pour l'ensemble des fréquences. Sur ce point, nos données ne sont donc pas en contradiction avec le laboratoire Eggermont, elles les confirment et les complètent. En revanche, nos données contredisent les observations du laboratoire de James Willott (Turner & Willott, 1998; Willott & Turner, 1999; Willott *et al.*, 2000). En effet, Willott et ses collègues mettent en évidence un effet temporaire bénéfique d'une exposition à un bruit large bande avant le début du vieillissement. Contredisant nos données et celles du laboratoire Eggermont, les effets du laboratoire Willott sont visibles après seulement 10 jours d'exposition. A condition que l'animal soit toujours exposé, ces effets peuvent persister durant de nombreux mois, mais finissent, quoi qu'il arrive, par s'estomper au fur et à mesure que le vieillissement fait effet. Comment expliquer de telles différences ? La première différence notable entre ces 3 protocoles vient des paramètres acoustiques de l'environnement utilisé. Là où James Willott utilise un bruit large bande (2kHz-50kHz) à cadence lente, Jos Eggermont utilise un ensemble de sons purs à cadence élevée, ou bien des bruits d'usines (aucun de ces deux environnements ne provoque un effet visible en ABR). La seconde différence majeure réside dans l'impact du vieillissement sur les audiogrammes. En effet, les souris de James Willott ont, à un moment donné, une dégradation franche et massive de leurs seuils ABRs, dégradation issue du vieillissement (chez certaines souches une atteinte massive des cellules ciliées et/ou des fibres du ganglion spiral est observée). Or, ni les chats de Jos Eggermont, ni nos rats ne présentent une dégradation aussi importante de leurs seuils (i.e. jusqu'à 21 mois leur système auditif vieillit extrêmement bien). Ainsi une divergence majeure dans les 3 protocoles apparaît avec, d'une part des animaux ayant un fond génétique induisant une forte dégradation des seuils auditifs avant la fin de la durée d'exposition, et d'autre part, des animaux soit très jeunes

(chats), soit dont la souche (rats Sprague Dawley) présente un système auditif particulièrement robuste au cours du vieillissement.

4.3.2 Exposition au milieu bruite en fin de période critique ou au cours de l'adolescence versus exposition chez l'adulte ?

Un autre résultat surprenant est que, malgré la présence d'une perte temporaire pendant au moins 6 mois, les résultats électrophysiologiques corticaux ne montrent que peu, ou pas, de différences entre animaux contrôles et animaux exposés. Un facteur trivial pour expliquer la différence avec les résultats du laboratoire de Jos Eggermont est l'âge des animaux. En commençant à exposer les animaux à l'âge de trois mois, il ne s'agit pas d'animaux adultes, et ils ne le sont toujours pas à la fin de l'exposition (6 mois). Si on prend l'exemple du système visuel (le plus étudié du point de vue de la plasticité développementale), de nombreux auteurs considèrent que la période critique s'étend jusqu'à 12 mois. Chez le chat, la période critique pour la dominance oculaire est de l'ordre de 3-4 mois, si l'animal a été élevé normalement avant la période de privation monoculaire. Par contre, son décours temporel est retardé par l'absence d'expérience visuelle, et c'est cette propriété qui définit une sensibilité à l'état initial pendant 12 mois. Notons également que le décours des périodes critiques diffèrent suivant les propriétés observées (sélectivité à la direction, à l'orientation, à la dominance oculaire, et à la profondeur, voir pour revue Frégnac & Imbert, 1984; Morishita & Hensch, 2008; Espinosa & Stryker, 2012). Dans un environnement acoustiquement appauvri comme l'est une animalerie de laboratoire, rien ne garantit que la période critique soit terminée à l'âge de 3 mois. Il n'est donc pas déraisonnable de penser que les expériences du laboratoire de Jos Eggermont ont été réalisées sur des chats qui étaient peut-être en cours, ou en fin, de période critique.

En supposant même que les chats des expériences mentionnées ci-dessus aient passé cette période critique, ils n'ont certainement pas une physiologie corticale similaire à celle d'un animal adulte. A l'instar de ce que l'on observe chez l'Homme, la période de développement est un continuum, où la physiologie de l'individu va subir de nombreux bouleversements. La puberté, qui est la période correspondant à la mise en fonctionnement des organes de la reproduction ainsi qu'à l'acquisition des caractères sexuels secondaires, constitue le dernier, mais non des moindres, des bouleversements survenant lors du développement. Au cours de cette période, la protéomique cérébrale change (Weitzdörfer *et al.*, 2008; Counotte *et al.*, 2010). L'expression des sous-unités des récepteurs GABA_A et des

récepteur NMDA évolue, et est différente à l'adolescence et à l'âge adulte (Yu *et al.*, 2006; Hashimoto *et al.*, 2009; Fillman *et al.*, 2010). Le rapport entre les sous-unités α et β des récepteurs à l'oestrogène changent au cours de l'adolescence dans le cortex auditif murin (Charitidi *et al.*, 2010). Une régulation cholinergique caractéristique de l'adolescence (et ayant disparu à l'âge adulte) est mise en place, et influe notamment sur la fréquence caractéristique des champs récepteurs (via les sous unités $\alpha 4$ et $\beta 2$, Kawai *et al.*, 2011).

Bien que les chats de Jos Eggermont ont des profils de réponses corticales proches de ceux observés après la maturité sexuelle, leur âge de 3mois au début de l'exposition fait qu'ils ne sont pas matures sexuellement. Les phénomènes de plasticité corticale peuvent avoir une ampleur différente pour les raisons évoquées ci-dessus. Nos rattes ont 2 mois au moment du début de l'exposition, ce qui correspond à un âge où les animaux sont sexuellement matures. Notre environnement acoustique (pourtant 10 dB SPL plus élevé que le « factory noise », son proche du nôtre, et constitué d'enregistrements acoustiques obtenus dans des usines et des chantiers de construction) n'ayant pas permis d'observer l'effet massif décrit dans le cortex auditif de chat, on ne peut pas exclure complètement que l'absence d'effets observé dans notre projet provienne d'une atténuation des phénomènes de plasticité induits par l'environnement, du fait d'une maturité plus avancée de nos animaux.

4.3.3 Paramètres acoustiques du milieu d'exposition

En 2006, Jos Eggermont et son équipe ont révélé des effets spectaculaires dans le cortex auditif du chat en utilisant un environnement de sons purs. Néanmoins, en 2013, en utilisant un son dit « factory noise » à 70dB SPL, ce même laboratoire ne reproduit pas les effets massifs qu'il a décrits auparavant. Au cours de cette même étude, son laboratoire compare les effets d'un premier environnement composé uniquement de sons purs compris entre 2 et 4kHz, et d'un second environnement composé de sons purs compris entre 0.2 et 20kHz mais dont l'intensité suit le profil d'une fonction gamma atteignant son pic d'amplitude entre 2 et 4kHz. Les effets sont bien plus marqués dans le 1er groupe que dans le second (chute drastique du taux de décharge évoqué cortical en réponse à des sons purs compris dans la gamme de fréquences d'exposition). Notons d'ailleurs que dans ces deux derniers environnements il n'y a pas que le contenu spectral qui varie : la cadence de présentation des sons purs est de 48 pips/s à 68 dB SPL pour le premier environnement, contre 318 pips/s à 75dB SPL pour le second. Ceci indique clairement que la structure acoustique de l'environnement sonore influe sur les effets physiologiques. En d'autres termes,

il est possible que l'effet observé en 2006 résulte d'un effet de contraste, entre une gamme de fréquences pour laquelle il y a un bombardement synaptique intense, et une gamme de fréquence où il n'y a aucune entrée synaptique. Des expériences où les auteurs ont fait varier la gamme de fréquence des sons purs utilisés pour tester les champs récepteurs des neurones a révélé des champs récepteurs très différents, suggérant que le réseau cortical (mais aussi sous-cortical) mis en action par la présentation d'un environnement pouvait être assez différent selon sa largeur de bande (Gourévitch *et al.*, 2009b). D'autres expériences ont récemment montré que la représentation des contrastes spectraux était augmentée dans les cas de stimuli présentant des bords spectraux abrupts et profonds (Catz & Noreña, 2013; Montejo & Noreña, 2015). Nous pouvons donc faire l'hypothèse qu'en fonction du réseau activé répétitivement par l'environnement sonore, et potentiellement d'un plus ou moins grand déséquilibre dans la balance excitation-inhibition, des phénomènes de plasticité synaptiques se mettent en action et conduisent à des phénomènes de plasticité plus ou moins marquée.

Néanmoins, pondérant les deux hypothèses précédentes (âge des animaux et effet de bords), deux articles ont montré des effets surprenants chez des rats adultes en utilisant du bruit large bande, soit continu, soit à différentes cadences (Zheng, 2012; Zhou & Merzenich, 2012). Zhou et Merzenich ont mis en évidence une dégradation du suivi par des neurones corticaux de cadences de bruits blancs, après une exposition durant 2 mois à des bursts de bruits large bande (0,3-30 kHz) présentés à différentes cadences. Ils n'ont par contre pas vu d'effet sur la carte tonotopique corticale. En revanche, Zheng a montré une profonde altération de la carte tonotopique corticale après seulement un mois d'exposition à un bruit large bande (4-45 kHz) continu. Ces résultats sont très surprenants car, d'une part, ils semblent contradictoires entre eux, et d'autre part, ils montrent des effets massifs avec de très courtes durée d'exposition (<2mois), alors même qu'après 18 mois d'exposition nous ne sommes pas en mesure de voir d'effet clair avec notre environnement.

De façon intéressante ces équipes ont montré que les effets fonctionnels observés au niveau cortical sont corrélés avec l'occurrence d'effets mesurables dans le cadre de tâches de comportement. Conjointement avec les effets observés sur le suivi de cadences par les neurones corticaux, Zhou et Merzenich ont aussi observé une moindre capacité des animaux exposés à discriminer entre différentes cadences proches. De son côté, Zheng a observé que ses animaux exposés à un bruit large bande continu étaient moins performants dans la discrimination de différences fines de fréquences présentés sans bruit de fond. En revanche, si la même tâche est réalisée avec un bruit blanc en fond, les animaux exposés sont plus performants que les animaux non exposés. Cette concomitance entre effets mesurables

électrophysiologiquement et comportementalement fait que les résultats de notre tâche de discrimination et des leurs ne sont pas contradictoires. En effet nous n'observons pas d'effet particulier d'une exposition sur le cortex auditif, il n'apparaît alors pas incohérent que nous n'en trouvions pas non plus lors d'une tâche de discrimination perceptive. Enfin, il aurait été très intéressant de savoir si les chats, pour lesquels des effets ont été observés dans les études de Jos Eggermont, présentent eux aussi des déficiences observables lors d'une tâche d'apprentissage perceptive.

4.4. Problèmes méthodologiques.

4.4.1 Enregistrements multi-unitaires

Il est important de se poser la question de savoir si des problèmes méthodologiques ne nous ont pas empêché de détecter des différences entre les neurones enregistrés chez les animaux contrôles, et ceux enregistrés chez les animaux exposés. En effet, on peut constater qu'une forte variabilité interindividuelle existe dans nos données, pour tous les âges, comme le montre très clairement les scattergrammes de l'ACP. Or, on peut se demander si ce n'est pas cette variabilité interindividuelle qui est responsable de l'absence d'effet dans notre projet. On peut se poser la question de savoir si nos enregistrements multi-unitaires étaient assez sensibles pour détecter des modifications fines dues à l'exposition sonore. Par exemple, on peut se demander si des enregistrements unitaires n'auraient pas permis de détecter de subtiles différences entre les propriétés fonctionnelles des animaux contrôles et des animaux exposés.

Pourtant, notre équipe a pu mettre en évidence des effets pharmacologiques assez fins avec cette technique d'enregistrement multi-unitaire. Par exemple, des différences de réponses évoquées et de précision temporelle des réponses ont été observées entre les effets d'agonistes des récepteurs α_1 , α_2 , et β des récepteurs noradrénergiques (Gaucher & Edeline, 2015). Nous sommes donc amenés à conclure que notre technique d'enregistrements multi-unitaire est potentiellement capable de détecter des effets assez fins mais que, dans les conditions de notre étude, des effets du milieu bruité n'ont pas été assez reproductibles, et/ou pas assez massifs pour induire des effets supérieurs à la variabilité interindividuelle.

En fait, notre protocole expérimental reposait essentiellement sur des comparaisons intergroupes, et on peut se demander si cela ne nécessitait pas une très bonne reproductibilité des conditions d'enregistrement. Par exemple, des modifications du taux de décharge évoqué

et spontané peuvent survenir en fonction de la température de l'animal, et/ou de la profondeur de l'anesthésie. Nous avons par exemple suspecté (voir résultats) que des différences dans le maintien de la température corporelle avait pu influencer le taux de décharge spontané entre les animaux des groupes contrôles de 6 et 9 mois d'âge. Un autre facteur potentiel de variabilité est la gestion des seuils des triggers pour l'acquisition de l'activité multi-unitaire. Même en essayant d'être le plus reproductible possible dans la gestion des seuils de trigger, il est toujours possible que des réglages légèrement différents aient contribué à masquer certains effets potentiels du milieu bruité.

Cependant, même s'il est possible qu'un changement dans la gestion de la température corporelle ou des seuils des triggers d'acquisition soit intervenu au cours de mes travaux de thèse, le rapport entre l'activité spontanée et évoquée est resté remarquablement stable quel que soit l'âge et la durée de l'exposition (Figure III.12 C). De plus, malgré ce changement potentiel, il faut noter que nous avons été capables de mettre en évidence un effet du vieillissement assez net. Enfin, il est intéressant de noter que la profondeur d'anesthésie est un facteur important à prendre en compte, non seulement dans nos données, mais aussi dans l'ensemble de la littérature. Par exemple, dans leur article de 2005, Turner et collègues ont expliqué avoir injecté des doses plus faibles d'anesthésiques chez leur animaux âgés et les avoir supplémentés moins souvent que des animaux jeunes pour tenir compte d'un métabolisme altéré avec le vieillissement (Turner et al 2005). Même si cela est correct, cette profondeur d'anesthésie moindre a pu conduire à augmenter le taux de décharge spontané et évoqué dans leur étude.

4.4.2 Tests comportementaux plus élaborés.

La tâche de comportement utilisée dans notre projet est une d'évitement actif avec renforcement aversif. Comme toutes les tâches à renforcement aversif, cette tâche est anxiogène pour l'animal car s'il ne fournit pas la bonne réponse au CS+ il reçoit une décharge électrique aux pattes. Comme nous l'avons vu dans les résultats, le niveau basal de corticostérone est élevé pour nos rats, qu'ils soient en animalerie standard ou en animalerie bruyante. Bien que nous ne voyions aucun effet cortical, il n'est pas à exclure que notre tâche soit en réalité inadaptée du fait de son caractère anxiogène sur des animaux dont le niveau basal de stress est déjà très élevé. Ainsi on pourrait expliquer le taux de réussite très modéré au cours du vieillissement par un excès de stress causé par la tâche, entraînant deux réponses inadaptées : un freezing systématique de l'animal, ou un changement de côté systématique de

l'animal. Ce potentiel défaut inhérent à une tâche aversive de discrimination perceptive aurait peut-être pu être évité avec l'emploi d'un renforcement positif par exemple de type renforcement alimentaire. Un autre type de stimulus auditif qui aurait pu être testé dans une tâche comportementale, soit par renforcement négatif, soit par renforcement positif, aurait consisté à détecter un silence de plus en plus petit dans un signal de communication acoustique.

4.4.3 D'autres stimuli pour l'électrophysiologie corticale

La durée d'une séance d'enregistrement (une « position » de la matrice d'électrodes) a été volontairement réduite pour des raisons de stabilité des enregistrements corticaux, et ne nous a permis d'utiliser qu'un nombre restreint de stimuli. Nous n'avons pas présenté des extraits issus des sons joués dans l'animalerie bruyante. Il aurait été très intéressant de voir si une différence dans l'activité évoquée corticale en réponse à ce stimulus était observable entre les animaux exposés et ceux non exposés.

4.4.4 Décours de l'expérimentation

Une des critiques majeures que nous pouvons émettre sur notre projet réside dans le moment où les ABRs post-exposition sont réalisés (après la tâche de comportement). Cette décision a été prise en vue d'éviter qu'une anesthésie à la kétamine la veille de la tâche de comportement ne soit un facteur anxigène supplémentaire, et ne perturbe l'acquisition de la tâche comportementale. Cette décision semblait raisonnable (i) compte tenu de l'homogénéité des seuils ABRs pré-exposition, et (ii) grâce à l'opportunité de suivre les animaux prévus pour les plus longues expositions aux durées intermédiaires (ABRs suivis). Enfin cela nous permettait de gagner un temps précieux, assurant ainsi la faisabilité de mon projet de thèse. Une autre possibilité, aurait été de réaliser 2 tests d'ABRs (sous isoflurane) lorsque les animaux sortaient de l'animalerie : un premier le matin même, et un second à l'issue de la tâche de comportement. Cela nous aurait permis de déterminer l'importance du TTS pour chaque durée d'exposition.

4.4.5 Groupes supplémentaires

Une seconde critique majeure qui peut être adressée à notre projet est que la période, dite de récupération, après la sortie de l'animalerie est le moment de la tâche de comportement. Ainsi, aucun groupe n'a été testé en électrophysiologie corticale avec cette

période de 3 semaines sans exposition et sans comportement. Cela est fort dommage car, au final, l'impact de la tâche de comportement sur les réponses évoquées corticales n'est jamais appréhendé indépendamment de la récupération potentielle. Il serait ainsi intéressant d'exposer durant 12 et/ou 18 mois des animaux, de leur laisser 3 semaines de récupération, et d'enregistrer l'activité évoquée corticale, .

4.4.6 Souches des rats

L'audition de nos rattes s'est maintenue à un niveau particulièrement bon tout au long du vieillissement. Il n'est pas à exclure que d'autres souches, auraient présentés un système auditif se dégradant un peu plus avec l'âge. Il aurait alors été très intéressant, particulièrement au regard des travaux de James Willott, de voir l'influence de notre environnement sur des systèmes auditifs vieillissant beaucoup moins bien.

Une des souches potentielles de rats pour réaliser nos expériences est le Fischer 344. Il est considéré comme un bon modèle de presbyacousie puisqu'il connaît une lente dégradation de ses seuils ABRs la première année de sa vie, et fini relativement sourd avant la fin de sa seconde année de vie, ce qui est corrélé avec une dégradation des DPOAEs, et une chute du nombre d'interneurones GABAergiques lors de marquages immunologiques dans le noyau cochléaire, le colliculus inférieur et le cortex auditif (Syka, 2010).

4.5. Perspectives

4.5.1 Quantification des neurones GABAergiques

Une vaste littérature indique que des changements dans la neurotransmission inhibitrice surviennent au cours du vieillissement. Par exemple, des études immunohistochimiques ont montré que le niveau de la GAD, ainsi que le binding des récepteurs au GABA_A et au GABA_B diminuaient avec l'âge dans le colliculus inférieur (revue dans Caspary et al 2008). De la même façon des études ont montré une moins grande densité de neurones exprimant la GAD67 (Richardson et al 2013). Au niveau cortical, de moindres quantités d'ARNm de la GAD65 et GAD67, et logiquement de la protéine GAD67 sont trouvées dans toutes les couches corticales d'animaux âgés (Ling *et al.*, 2005).

De ce fait, il nous a semblé particulièrement intéressant de se demander si l'exposition au milieu bruyant pouvait accentuer les effets du vieillissement sur le système inhibiteur cortical. Pour répondre à cette question, les cerveaux perfusés d'un certain nombre d'animaux de nos expériences électrophysiologiques ont été coupés au cryostat, et une étude

immunohistochimique a été menée par Nathalie Samson au sein de notre laboratoire. Nous avons sélectionné les coupes frontales de cerveau correspondant à l'antériorité du thalamus et du cortex auditif. Cette étude est encore en cours et nous ne pouvons en présenter les résultats à ce jour. La figure ci-dessous donne un exemple de marquage réalisé.

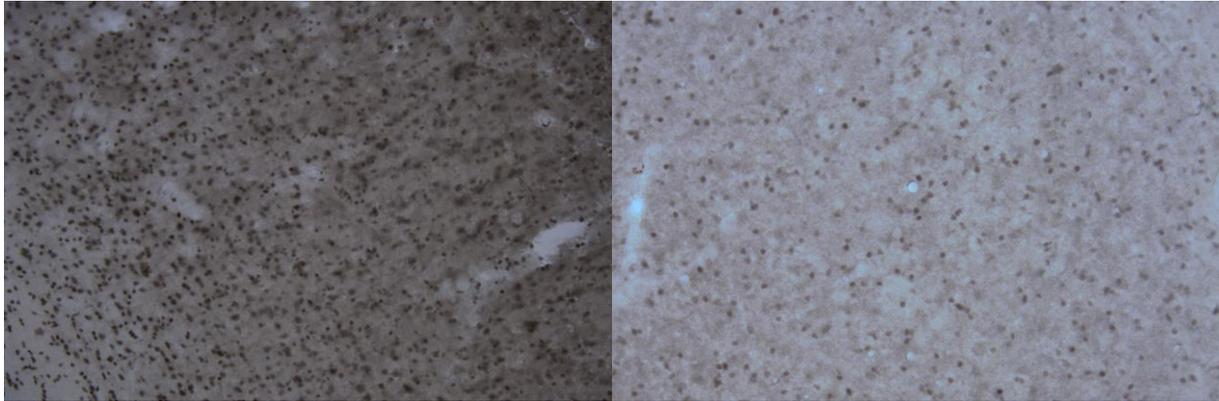


Figure IV.1 : Coupe de cortex auditif primaire (microscopie optique x20, à gauche) et coupe de thalamus auditif (microscopie optique x20) marqué à la GAD67 révélant les corps cellulaires des interneurons GABAergiques.

4.5.2 Effets de l'exposition sur la tonotopie corticale

Dans leurs travaux, le laboratoire Eggermont et celui de Zheng mettent en évidence une atteinte de la carte tonotopique corticale à l'issue d'une exposition. En dépit d'effets majeurs sur les réponses évoquées du cortex auditif primaire, Zhou et Merzenich indiquent en revanche, ne pas avoir vu d'effet sur la tonotopie corticale. Afin de trancher cette question en suspens, nous avons noté sur une microphotographie du cortex les coordonnées de chacune de nos électrodes dans le cortex auditif primaire afin d'évaluer s'il y a un effet de l'exposition sur le gradient tonotopique cortical. Les analyses sont en cours de réalisation et nous ne pouvons en présenter les résultats à ce jour. La figure ci-dessous est un exemple de moyenne sur 3 animaux non exposés de 6 mois du gradient tonotopique cortical.

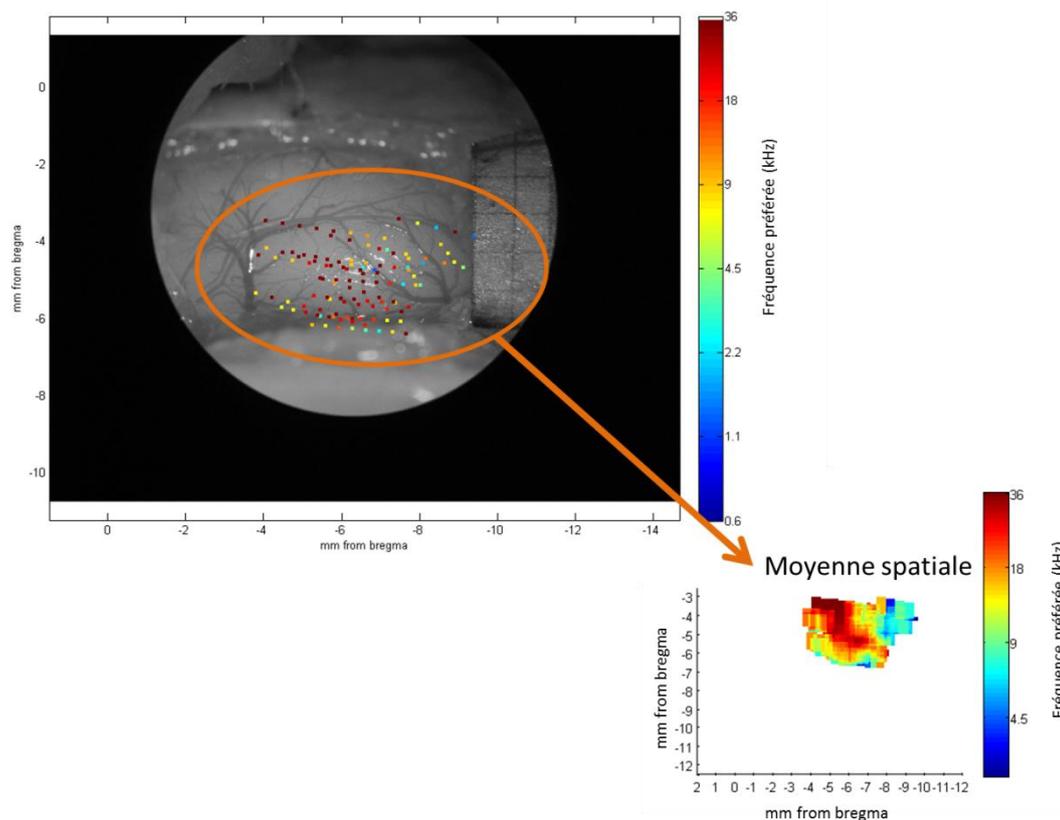


Figure IV.2 : exemple de moyenne sur 3 animaux non exposés de 6 mois du gradient tonotopique cortical en fonction de la distance dorso-ventrale et antéropostérieur au bregma.

4.5.3 Physiologie et anatomie de la cochlée et du nerf auditif

Ce travail est effectué actuellement par Jérôme Bourien, Marc Lenoir et Michel Eybalin et Florian Hannselman au sein du laboratoire de Jean-Luc Puel, à l'Institut des Neurosciences de Montpellier.

Afin d'évaluer l'intégrité fonctionnelle des cellules ciliées externes, le produit de distorsion des émissions otoacoustiques (DPOAEs) a été mesuré. Pour évaluer les effets de l'exposition sur les seuils auditifs, les latences, et les réponses phasiques du nerf auditif, les CAP (Compound Action Potentials) ont été enregistrés. Ils représentent une décharge post-synaptique des fibres du nerf auditif à l'onset du stimulus. Sur les animaux exposés pendant 18 mois (ainsi que leurs contrôles de même âge), un comptage des cellules ciliées internes et externes sera réalisé. Le laboratoire de Charles Liberman a montré en 2015 que les synapses en ruban étaient chronologiquement les premières structures atteintes à l'issue d'une exposition traumatisante (<2h). Dans le cadre de ce projet il nous est donc apparu nécessaire d'effectuer des comptages des synapses en ruban, qui font synapse entre les cellules ciliées

internes et les dendrites des fibres afférentes de type 1. Ce projet est en cours et nous n'en présentons qu'un exemple ci-dessous.

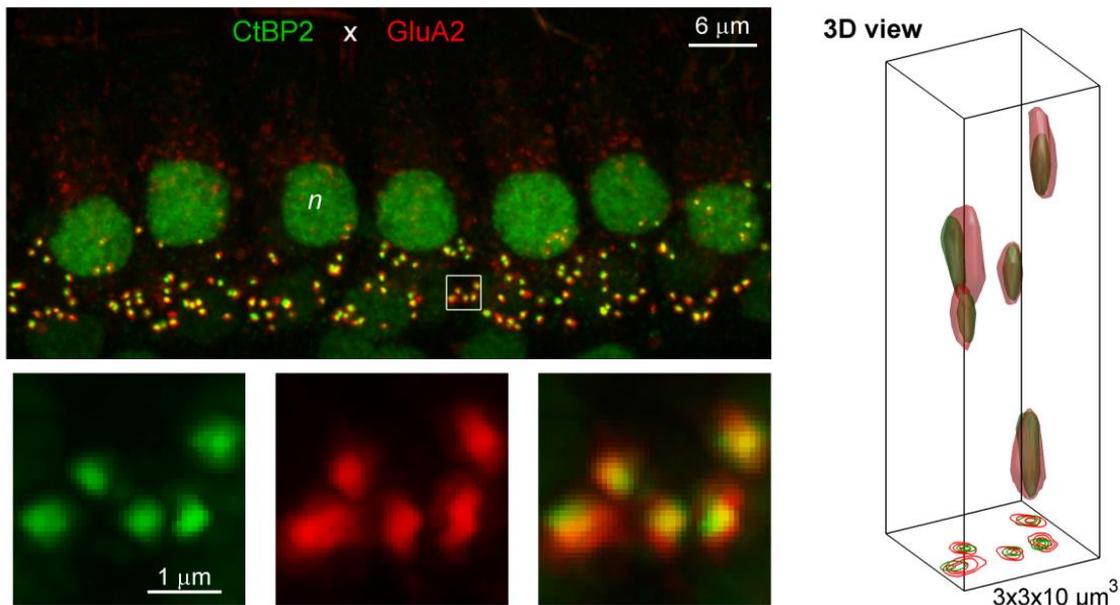


Figure IV.3 : Comptage via une reconstruction 3D des synapses à ruban par cellule ciliée interne dans la zone de la tonotopie correspondant à 8-16kHz en microscopie confocale. Sont marquées : la C-terminal Binding Protein 2 (vert) spécifique du noyau et de la partie présynaptique des synapses à ruban, et le récepteur AMPA Glu A2 (rouge) sur les terminaisons des fibres du nerf auditif.

4.5.4 Notre milieu bruité est-il capable d'induire des effets massifs ?

Comme nous l'avons vu au cours de cette discussion, l'âge est un des facteurs potentiels d'explication des différences entre les effets présents dans la littérature et les effets que nous avons observés dans ce projet de thèse. Afin de préciser la part de l'âge dans ces différences nous nous proposons d'exposer de très jeunes rats, dès le début de la période critique, soit p11 (de Villers-Sidani *et al.*, 2007) durant 3 mois. Nous nous proposons alors de tester les ABRs et d'évaluer les effets sur les propriétés fonctionnelles corticales grâce au même jeu de stimuli que nous avons utilisé jusqu'à présent. Le résultat principal pourrait être une perturbation majeure de la carte tonotopique corticale, ainsi qu'une perturbation de la taille de la bande passante des champs récepteurs, sans changement de seuils corticaux, ni de seuils ABRs.

4.5.5 La bande passante du milieu bruité est-elle un facteur critique ?

Nous proposons de réaliser des expositions d'animaux adultes (rattes Sprague Dawley

de 2 mois) et de les exposer 3 à 6 mois au même environnement mais limité spectralement, par exemple, de 5 à 10kHz. Ceci aurait pour but de se rapprocher de la condition des travaux princeps du laboratoire Eggermont (Norena et al 2006), et de mettre en évidence si notre environnement acoustique est capable de créer un effet de contraste aboutissant à des effets massifs et observables dans les réponses corticales.

Le résultat principal pourrait être (i) une chute du taux de décharge évoqué pour les sites corticaux dont les valeurs de BF correspondent à la gamme de fréquences présente en animalerie bruyante, sans baisse du taux de décharge spontané, (ii) une augmentation du taux de décharge évoqué pour les sites corticaux, dont les valeurs de BF se situent une à 2 octaves autour de la gamme de fréquences présente en animalerie, sans changement du spontané, (iii) et aucun effet sur les seuils ABRs et corticaux.

4.5.6 D'autres méthodes amèneraient sans doute des éléments clefs.

Si nous supposons qu'un vieillissement structural et/ou physiologique se produit au niveau central (cortical entre autre), il est peut-être possible de détecter des effets *in vitro* sur des tranches de tissus cérébral. Bien entendu, des expériences en Patch-clamp permettraient de quantifier les courants excitateurs et inhibiteurs convergeant sur un neurone particulier, et donc de déterminer si ces courants sont modifiés au cours du vieillissement. Cependant, il est très difficile de « patcher » des neurones sur des animaux âgés, peut-être du fait des membranes des cellules gliales qui entourent le neurone et empêchent de réaliser un « scellement » sans défaut avec la membrane neuronale. De ce fait, des expériences en potentiel de champs local seraient sans doute plus faisables. Par exemple, des expériences d'enregistrements en potentiel de champ pourraient être réalisées en investiguant l'activité évoquée dans les couches 2-3 du cortex auditif primaire par une stimulation électrique délivrée, soit en couche 2-3, soit dans la matière blanche sous-jacente ce qui activerait les entrées thalamo-corticales. Cela permettrait de mettre en évidence d'éventuels effets de mois d'exposition sur l'efficacité synaptique des connexions cortico-corticales. De plus, les conditions *in vitro* se prêtent tout particulièrement à la réalisation d'expériences électrophysiologiques usant d'agents pharmacologiques. Il serait en effet possible de contrôler finement la présence dans le milieu d'un agoniste, ou d'un antagoniste, d'un récepteur donné, et ainsi d'étudier les effets les plus fins d'une exposition sur les différents systèmes de neurotransmission et de neuromodulation dans le cortex auditif. Il serait aussi important d'effectuer des expérimentations *in vivo* pour tester l'influence de l'exposition au milieu

bruité sur les connexions thalamo-corticales en stimulant électriquement, soit le thalamus auditif, soit le cortex auditif, et en enregistrant l'activité électrique résultante dans les couches III/IV.

De plus, si nous supposons que l'exposition à un environnement bruyant, mimant les environnements du quotidien d'intensités modérées, a un effet de plasticité à long terme sur le système auditif, alors le transcriptome des structures du système auditif des animaux exposés sera modifié. Ainsi, en réalisant des puces à ADN à partir d'échantillons de thalamus auditif et de cortex auditif nous serions en mesure d'évaluer quels seront les effets des expositions sur l'expression génique. Un résultat possible serait que les gènes codant pour les sous-unités des récepteurs GABAergiques seraient moins transcrits avec l'âge, et potentiellement avec l'exposition, dans le cortex auditif primaire et dans le thalamus auditif.

En conclusion générale

Potentiellement, nos expérimentations ont contribué à mieux appréhender le vieillissement du système auditif ainsi qu'à le caractériser plus finement que cela n'avait été fait auparavant chez le rat Sprague Dawley. Nous avons ainsi pu mettre en évidence, outre la dégradation des seuils ABRs et corticaux, que le système auditif du Sprague Dawley est particulièrement robuste avec l'âge.. Malgré cette robustesse un certain nombre de paramètres des réponses neuronales sont affectés comme (i) la latence, (ii) la durée, (iii) la détection de silence dans une vocalisation, (iv) le suivi d'une modulation d'amplitude, et(v) la reproductibilité des réponses à une vocalisation.

L'ensemble de nos expérimentations ne nous ont pas permis de mettre en évidence un effet permanent d'une exposition à un environnement bruyant de type « real-world » sur les performances du système auditif et les réponses évoquées des neurones corticaux. Compte-tenu des résultats présents dans la littérature scientifique récente, ce résultat est particulièrement intéressant, et incite à la plus grande prudence quant aux généralisations qui pourraient être faite d'expérimentations utilisant des environnements artificiels, dont les statistiques ne reproduisent pas celles auxquelles les populations humaines sont exposées. D'un autre côté, une perte temporaire, visible dans les ABRs a été caractérisée. Cette perte, présente à partir de 6 mois d'exposition, est réversible complètement en 3 semaines. Il est ainsi particulièrement important de poursuivre les expérimentations, et d'employer de nouvelles méthodologies d'investigations afin de préciser finement les conséquences de la présence durant de nombreux mois d'un TTS sur le système auditif.

Bibliographie

- Adachi N, Yoshida T, Nin F, Ogata G, Yamaguchi S, Suzuki T, Komune S, Hisa Y, Hibino H & Kurachi Y (2013). The mechanism underlying maintenance of the endocochlear potential by the K⁺ transport system in fibrocytes of the inner ear. *J Physiol* **591**, 4459–4472.
- Alvarado JC, Fuentes-Santamaría V, Gabaldón-Ull MC, Blanco JL & Juiz JM (2014). Wistar rats: a forgotten model of age-related hearing loss. *Front Aging Neurosci* **6**, 29.
- Anon (1990). Noise and hearing loss. *Consensus Statement NIH Consensus Dev Conf Natl Inst Health Consensus Dev Conf* **8**, 1–24.
- Ascoli GA et al. (2008). Petilla terminology: nomenclature of features of GABAergic interneurons of the cerebral cortex. *Nat Rev Neurosci* **9**, 557–568.
- 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, Sacchi JRS & Canlon B (2010). The remarkable cochlear amplifier. *Hear Res* **266**, 1–17.
- Bainbridge KE & Wallhagen MI (2014). Hearing loss in an aging American population: extent, impact, and management. *Annu Rev Public Health* **35**, 139–152.
- Bajo VM, Nodal FR, Moore DR & King AJ (2010). The descending corticocollicular pathway mediates learning-induced auditory plasticity. *Nat Neurosci* **13**, 253–260.
- Banay-Schwartz M, Lajtha A & Palkovits M (1989a). Changes with aging in the levels of amino acids in rat CNS structural elements. I. Glutamate and related amino acids. *Neurochem Res* **14**, 555–562.
- Banay-Schwartz M, Lajtha A & Palkovits M (1989b). Changes with aging in the levels of amino acids in rat CNS structural elements. II. Taurine and small neutral amino acids. *Neurochem Res* **14**, 563–570.
- Bear MF, Connors BW & Paradiso MA (1996). *Neuroscience : Exploring the brain*. Pradel.
- Bedard K & Krause K-H (2007). The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* **87**, 245–313.
- Bergman M, Blumenfeld VG, Cascardo D, Dash B, Levitt H & Margulies MK (1976). Age-related decrement in hearing for speech. Sampling and longitudinal studies. *J Gerontol* **31**, 533–538.
- Bhattacharyya TK & Dayal VS (1989). Influence of age on hair cell loss in the rabbit cochlea. *Hear Res* **40**, 179–183.
- Boettcher FA, Mills JH & Norton BL (1993a). Age-related changes in auditory evoked potentials of gerbils. I. Response amplitudes. *Hear Res* **71**, 137–145.
- Boettcher FA, Mills JH, Norton BL & Schmiedt RA (1993b). Age-related changes in auditory evoked potentials of gerbils. II. Response latencies. *Hear Res* **71**, 146–156.

- Boettcher FA, Poth EA, Mills JH & Dubno JR (2001). The amplitude-modulation following response in young and aged human subjects. *Hear Res* **153**, 32–42.
- Boettcher FA, White DR, Mills JH & Schmiedt BN (1995). Age-related changes in auditory evoked potentials of gerbils. III. Low-frequency responses and repetition rate effects. *Hear Res* **87**, 208–219.
- 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**, 261–274.
- Borg E (1982a). Auditory thresholds in rats of different age and strain. A behavioral and electrophysiological study. *Hear Res* **8**, 101–115.
- Borg E (1982b). Noise-induced hearing loss in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Hear Res* **8**, 117–130.
- Borg E (1987). Loss of hair cells and threshold sensitivity during prolonged noise exposure in normotensive albino rats. *Hear Res* **30**, 119–126.
- Bourien J, Tang Y, Batrel C, Huet A, Lenoir M, Ladrech S, Desmadryl G, Nouvian R, Puel J-L & Wang J (2014). Contribution of auditory nerve fibers to compound action potential of the auditory nerve. *J Neurophysiol* **112**, 1025–1039.
- Brew HM & Forsythe ID (1995). Two voltage-dependent K⁺ conductances with complementary functions in postsynaptic integration at a central auditory synapse. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* **15**, 8011–8022.
- Brew HM & Forsythe ID (2005). Systematic variation of potassium current amplitudes across the tonotopic axis of the rat medial nucleus of the trapezoid body. *Hear Res* **206**, 116–132.
- Brosch M & Schreiner CE (1997). Time course of forward masking tuning curves in cat primary auditory cortex. *J Neurophysiol* **77**, 923–943.
- Buck K (1982). Influence of different presentation patterns of a given noise dose on hearing in guinea-pig. *Scand Audiol Suppl* **16**, 83–87.
- Calford MB, Rajan R & Irvine DR (1993). Rapid changes in the frequency tuning of neurons in cat auditory cortex resulting from pure-tone-induced temporary threshold shift. *Neuroscience* **55**, 953–964.
- Canlon B, Miller J, Flock A & Borg E (1987). Pure tone overstimulation changes the micromechanical properties of the inner hair cell stereocilia. *Hear Res* **30**, 65–72.
- Cant NB & Benson CG (2003). Parallel auditory pathways: projection patterns of the different neuronal populations in the dorsal and ventral cochlear nuclei. *Brain Res Bull* **60**, 457–474.
- Carder HM & Miller JD (1972). Temporary threshold shifts from prolonged exposure to noise. *J Speech Hear Res* **15**, 603–623.

- Caspary DM, Hughes LF & Ling LL (2013). Age-related GABAA receptor subunit changes in rat auditory cortex. *Neurobiol Aging* **34**, 1486–1496.
- Caspary DM, Hughes LF, Schatteman TA & Turner JG (2006). Age-related changes in the response properties of cartwheel cells in rat dorsal cochlear nucleus. *Hear Res* **216-217**, 207–215.
- Caspary DM, Ling L, Turner JG & Hughes LF (2008). Inhibitory neurotransmission, plasticity and aging in the mammalian central auditory system. *J Exp Biol* **211**, 1781–1791.
- Caspary DM, Raza A, Lawhorn Armour BA, Pippin J & Arnerić SP (1990). Immunocytochemical and neurochemical evidence for age-related loss of GABA in the inferior colliculus: implications for neural presbycusis. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* **10**, 2363–2372.
- Caspary DM, Schatteman TA & Hughes LF (2005). Age-related changes in the inhibitory response properties of dorsal cochlear nucleus output neurons: role of inhibitory inputs. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* **25**, 10952–10959.
- Catz N & Noreña AJ (2013). Enhanced representation of spectral contrasts in the primary auditory cortex. *Front Syst Neurosci* **7**, 21.
- Cetas JS, Price RO, Crowe J, Velenovsky DS & McMullen NT (2003). Dendritic orientation and laminar architecture in the rabbit auditory thalamus. *J Comp Neurol* **458**, 307–317.
- Chang EF & Merzenich MM (2003). Environmental noise retards auditory cortical development. *Science* **300**, 498–502.
- Charitidi K, Frisina RD, Vasilyeva ON, Zhu X & Canlon B (2010). Expression patterns of estrogen receptors in the central auditory system change in prepubertal and aged mice. *Neuroscience* **170**, 1270–1281.
- Chen H & Tang J (2014). The role of mitochondria in age-related hearing loss. *Biogerontology* **15**, 13–19.
- Chen YS, Liu TC, Cheng CH, Yeh TH, Lee SY & Hsu CJ (2003). Changes of hair cell stereocilia and threshold shift after acoustic trauma in guinea pigs: comparison between inner and outer hair cells. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* **65**, 266–274.
- Choi D-H, Lee K-H, Kim J-H, Seo J-H, Kim HY, Shin CY, Han J-S, Han S-H, Kim Y-S & Lee J (2014). NADPH Oxidase 1, a Novel Molecular Source of ROS in Hippocampal Neuronal Death in Vascular Dementia. *Antioxid Redox Signal* **21**, 533–550.
- Ciorba A, Bianchini C, Pelucchi S & Pastore A (2012). The impact of hearing loss on the quality of life of elderly adults. *Clin Interv Aging* **7**, 159–163.
- Circu ML & Aw TY (2010). REACTIVE OXYGEN SPECIES, CELLULAR REDOX SYSTEMS AND APOPTOSIS. *Free Radic Biol Med* **48**, 749–762.

- Clarey JC, Barone P & Imig TJ (1992). Physiology of thalamus and cortex. In *The Mammalian Auditory Pathway: Neurophysiology*, Popper, A.N. Fay, R.R., Eds., p. pp 232–334. Springer-Verlag. New York.
- Clark WW (1991). Recent studies of temporary threshold shift (TTS) and permanent threshold shift (PTS) in animals. *J Acoust Soc Am* **90**, 155–163.
- Clark WW, Bohne BA & Boettcher FA (1987). Effect of periodic rest on hearing loss and cochlear damage following exposure to noise. *J Acoust Soc Am* **82**, 1253–1264.
- Cody AR & Johnstone BM (1981). Acoustic trauma: single neuron basis for the “half-octave shift.” *J Acoust Soc Am* **70**, 707–711.
- Cody AR & Johnstone BM (1982). Reduced temporary and permanent hearing losses with multiple tone exposures. *Hear Res* **6**, 291–301.
- 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**, 55–70.
- Cole KS & Robertson D (1992). Early efferent innervation of the developing rat cochlea studied with a carbocyanine dye. *Brain Res* **575**, 223–230.
- Coleman JW (1976). Hair cell loss as a function of age in the normal cochlea of the guinea pig. *Acta Otolaryngol (Stockh)* **82**, 33–40.
- Cornale P, Macchi E, Miretti S, Renna M, Luissiana C, Perona G & Mimosi A (2015). Effects of stocking density and environmental enrichment on behavior and fecal corticosteroid levels of pigs under commercial farm conditions.
- Cotillon-Williams N, Huetz C, Hennevin E & Edeline J-M (2008). Tonotopic control of auditory thalamus frequency tuning by reticular thalamic neurons. *J Neurophysiol* **99**, 1137–1151.
- Counotte DS, Li KW, Wortel J, Gouwenberg Y, Van Der Schors RC, Smit AB & Spijker S (2010). Changes in molecular composition of rat medial prefrontal cortex synapses during adolescent development. *Eur J Neurosci* **32**, 1452–1460.
- Crouch JJ, Sakaguchi N, Lytle C & Schulte BA (1997). Immunohistochemical localization of the Na-K-Cl co-transporter (NKCC1) in the gerbil inner ear. *J Histochem Cytochem Off J Histochem Soc* **45**, 773–778.
- Cruikshanks KJ, Wiley TL, Tweed TS, Klein BE, Klein R, Mares-Perlman JA & Nondahl DM (1998). Prevalence of hearing loss in older adults in Beaver Dam, Wisconsin. The Epidemiology of Hearing Loss Study. *Am J Epidemiol* **148**, 879–886.
- Cruikshank SJ, Killackey HP & Metherate R (2001). Parvalbumin and calbindin are differentially distributed within primary and secondary subregions of the mouse auditory forebrain. *Neuroscience* **105**, 553–569.
- Cynader M & Mitchell DE (1980). Prolonged sensitivity to monocular deprivation in dark-reared cats. *J Neurophysiol* **43**, 1026–1040.

- Darrow KN, Maison SF & Liberman MC (2006). Cochlear efferent feedback balances interaural sensitivity. *Nat Neurosci* **9**, 1474–1476.
- Davis KA (2005). Contralateral effects and binaural interactions in dorsal cochlear nucleus. *J Assoc Res Otolaryngol JARO* **6**, 280–296.
- Doron NN & Ledoux JE (1999). Organization of projections to the lateral amygdala from auditory and visual areas of the thalamus in the rat. *J Comp Neurol* **412**, 383–409.
- Doron NN & Ledoux JE (2000). Cells in the posterior thalamus project to both amygdala and temporal cortex: a quantitative retrograde double-labeling study in the rat. *J Comp Neurol* **425**, 257–274.
- Doron NN, Ledoux JE & Semple MN (2002). Redefining the tonotopic core of rat auditory cortex: physiological evidence for a posterior field. *J Comp Neurol* **453**, 345–360.
- Doucet JR, Lenihan NM & May BJ (2009). Commissural neurons in the rat ventral cochlear nucleus. *J Assoc Res Otolaryngol JARO* **10**, 269–280.
- Dum N (1983). Effects of age upon auditory evoked potentials from the inferior colliculus and cortex in the guinea pig. *Arch Otorhinolaryngol* **238**, 251–261.
- Dum N, Schmidt U & von Wedel H (1980a). Age-dependence of the neural auditory thresholds of albino and pigmented guinea pigs. *Arch Otorhinolaryngol* **229**, 191–199.
- Dum N, Schmidt U & von Wedel H (1980b). Age-related changes in the auditory evoked brainstem potentials of albino and pigmented guinea pigs. *Arch Otorhinolaryngol* **228**, 249–258.
- Edeline JM (2011). Physiological properties of neurons in the medial geniculate body. In *The Auditory Cortex*, p. pp 251–274. Springer, New York.
- Eggermont JJ (1993). Differential effects of age on click-rate and amplitude modulation-frequency coding in primary auditory cortex of the cat. *Hear Res* **65**, 175–192.
- Ehret G (1979). Correlations between cochlear hair cell loss and shifts of masked and absolute behavioral auditory thresholds in the house mouse. *Acta Otolaryngol (Stockh)* **87**, 28–38.
- Eldred KM, Gannon WF & von Gierke H (1957). A laboratory method for the study of acoustic trauma. *Laryngoscope* **58**, 465–477.
- Engineer ND, Percaccio CR, Pandya PK, Moucha R, Rathbun DL & Kilgard MP (2004). Environmental enrichment improves response strength, threshold, selectivity, and latency of auditory cortex neurons. *J Neurophysiol* **92**, 73–82.
- Engle JR & Recanzone GH (2013). Characterizing spatial tuning functions of neurons in the auditory cortex of young and aged monkeys: a new perspective on old data. *Front Aging Neurosci*; DOI: 10.3389/fnagi.2012.00036.

- Engle JR, Tinling S & Recanzone GH (2013). Age-Related Hearing Loss in Rhesus Monkeys Is Correlated with Cochlear Histopathologies. *PLoS ONE*; DOI: 10.1371/journal.pone.0055092.
- Espinosa JS & Stryker MP (2012). Development and plasticity of the primary visual cortex. *Neuron* **75**, 230–249.
- Fernandez KA, Jeffers PWC, Lall K, Liberman MC & Kujawa SG (2015). Aging after noise exposure: acceleration of cochlear synaptopathy in “recovered” ears. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* **35**, 7509–7520.
- Field AE, Jones CL, Kelly R, Marko ST, Kern SJ & Rico PJ (2015). Measurement of Fecal Corticosterone Metabolites as a Predictor of the Habituation of Rhesus Macaques (*Macaca mulatta*) to Jacketing. *J Am Assoc Lab Anim Sci* **54**, 59–65.
- Fillman SG, Duncan CE, Webster MJ, Elashoff M & Weickert CS (2010). Developmental co-regulation of the beta and gamma GABAA receptor subunits with distinct alpha subunits in the human dorsolateral prefrontal cortex. *Int J Dev Neurosci Off J Int Soc Dev Neurosci* **28**, 513–519.
- Fitzgibbons PJ, Gordon-Salant S & Barrett J (2007). Age-related differences in discrimination of an interval separating onsets of successive tone bursts as a function of interval duration. *J Acoust Soc Am* **122**, 458–466.
- Florentine M, Reed CM, Rabinowitz WM, Braida LD, Durlach NI & Buus S (1993). Intensity perception. XIV. Intensity discrimination in listeners with sensorineural hearing loss. *J Acoust Soc Am* **94**, 2575–2586.
- Foster TC (2007). Calcium homeostasis and modulation of synaptic plasticity in the aged brain. *Aging Cell* **6**, 319–325.
- Frégnac Y & Imbert M (1984). Development of neuronal selectivity in primary visual cortex of cat. *Physiol Rev* **64**, 325–434.
- Freyman RL & Nelson DA (1991). Frequency discrimination as a function of signal frequency and level in normal-hearing and hearing-impaired listeners. *J Speech Hear Res* **34**, 1371–1386.
- Furman AC, Kujawa SG & Liberman MC (2013). Noise-induced cochlear neuropathy is selective for fibers with low spontaneous rates. *J Neurophysiol* **110**, 577–586.
- Furness DN & Lawton DM (2003). Comparative distribution of glutamate transporters and receptors in relation to afferent innervation density in the mammalian cochlea. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* **23**, 11296–11304.
- Gaese BH & Ostwald J (1995). Temporal coding of amplitude and frequency modulation in the rat auditory cortex. *Eur J Neurosci* **7**, 438–450.
- Gannouni N, Lenoir M, Ben Rhouma K, El May M, Tebourbi O, Puel JL & Mhamdi A (2015). Cochlear neuropathy in the rat exposed for a long period to moderate-intensity noises. *J Neurosci Res*; DOI: 10.1002/jnr.23567.

- Gannouni N, Mhamdi A, El May M, Tebourbi O & Rhouma KB (2014). Morphological changes of adrenal gland and heart tissue after varying duration of noise exposure in adult rat. *Noise Health* **16**, 416–421.
- Gannouni N, Mhamdi A, Tebourbi O, El May M, Sakly M & Rhouma KB (2013). Qualitative and quantitative assessment of noise at moderate intensities on extra-auditory system in adult rats. *Noise Health* **15**, 406–411.
- Garcia-Segura LM, Azcoitia I & DonCarlos LL (2001). Neuroprotection by estradiol. *Prog Neurobiol* **63**, 29–60.
- Gates GA, Mills D, Nam B, D’Agostino R & Rubel EW (2002). Effects of age on the distortion product otoacoustic emission growth functions. *Hear Res* **163**, 53–60.
- Gates GA & Mills JH (2005). Presbycusis. *Lancet* **366**, 1111–1120.
- Gaucher Q & Edeline J-M (2015). Stimulus-specific effects of noradrenaline in auditory cortex: implications for the discrimination of communication sounds. *J Physiol* **593**, 1003–1020.
- Gaucher Q, Huetz C, Gourévitch B & Edeline J-M (2013a). Cortical inhibition reduces information redundancy at presentation of communication sounds in the primary auditory cortex. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* **33**, 10713–10728.
- Gaucher Q, Huetz C, Gourévitch B, Laudanski J, Occelli F & Edeline J-M (2013b). How do auditory cortex neurons represent communication sounds? *Hear Res* **305**, 102–112.
- Getzmann S, Wascher E & Falkenstein M (2015). What does successful speech-in-noise perception in aging depend on? Electrophysiological correlates of high and low performance in older adults. *Neuropsychologia* **70C**, 43–57.
- Gianfranceschi L, Siciliano R, Walls J, Morales B, Kirkwood A, Huang ZJ, Tonegawa S & Maffei L (2003). Visual cortex is rescued from the effects of dark rearing by overexpression of BDNF. *Proc Natl Acad Sci U S A* **100**, 12486–12491.
- Gilbert G & Lorenzi C (2010). Role of spectral and temporal cues in restoring missing speech information. *J Acoust Soc Am* **128**, EL294–EL299.
- Gourévitch B, Doisy T, Avillac M & Edeline JM (2009a). 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.
- Gourévitch B & Edeline J-M (2011). Age-related changes in the guinea pig auditory cortex: relationship with brainstem changes and comparison with tone-induced hearing loss. *Eur J Neurosci* **34**, 1953–1965.
- Gourévitch B, Edeline J-M, Occelli F & Eggermont JJ (2014). Is the din really harmless? Long-term effects of non-traumatic noise on the adult auditory system. *Nat Rev Neurosci* **15**, 483–491.

- Gourévitch B & Eggermont JJ (2007). Spatial representation of neural responses to natural and altered conspecific vocalizations in cat auditory cortex. *J Neurophysiol* **97**, 144–158.
- Gourévitch B, Norena A, Shaw G & Eggermont JJ (2009b). Spectrotemporal receptive fields in anesthetized cat primary auditory cortex are context dependent. *Cereb Cortex* **19**, 1448–1461.
- Gourévitch B, Occelli F, Edeline JM, Eggermont JJ, Gaucher Q & Aushana Y (2015). A new and fast characterization of multiple encoding properties of auditory neurons. *Brain Topogr* **SI: Auditory Cortex 2012**,.
- Gratton MA, Schmiedt RA & Schulte BA (1996). Age-related decreases in endocochlear potential are associated with vascular abnormalities in the stria vascularis. *Hear Res* **102**, 181–190.
- Gratton MA, Smyth BJ, Lam CF, Boettcher FA & Schmiedt RA (1997). Decline in the endocochlear potential corresponds to decreased Na,K-ATPase activity in the lateral wall of quiet-aged gerbils. *Hear Res* **108**, 9–16.
- Gratton MA, Smyth BJ, Schulte BA & Vincent DA (1995). Na,K-ATPase activity decreases in the cochlear lateral wall of quiet-aged gerbils. *Hear Res* **83**, 43–50.
- Gray DT, Engle JR & Recanzone GH (2014a). Age-related neurochemical changes in the rhesus macaque superior olivary complex. *J Comp Neurol* **522**, 573–591.
- Gray DT, Engle JR & Recanzone GH (2014b). Age-Related Neurochemical Changes in the Rhesus Macaque Cochlear Nucleus. *J Comp Neurol* **522**, 1527–1541.
- Gröschel M, Hubert N, Müller S, Ernst A & Basta D (2014). Age-dependent changes of calcium related activity in the central auditory pathway. *Exp Gerontol* **58**, 235–243.
- Grothe B, Pecka M & McAlpine D (2010). Mechanisms of sound localization in mammals. *Physiol Rev* **90**, 983–1012.
- Gutiérrez A, Khan ZU, Morris SJ & De Blas AL (1994). Age-related decrease of GABAA receptor subunits and glutamic acid decarboxylase in the rat inferior colliculus. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* **14**, 7469–7477.
- Harding GW, Bohne BA & Ahmad M (2002). DPOAE level shifts and ABR threshold shifts compared to detailed analysis of histopathological damage from noise. *Hear Res* **174**, 158–171.
- Harrison J & Buchwald J (1982). Auditory brainstem responses in the aged cat. *Neurobiol Aging* **3**, 163–171.
- Hashimoto T, Nguyen QL, Rotaru D, Keenan T, Arion D, Beneyto M, Gonzalez-Burgos G & Lewis DA (2009). Protracted developmental trajectories of GABAA receptor alpha1 and alpha2 subunit expression in primate prefrontal cortex. *Biol Psychiatry* **65**, 1015–1023.

- Heil P, Rajan R & Irvine DR (1992). Sensitivity of neurons in cat primary auditory cortex to tones and frequency-modulated stimuli. I: Effects of variation of stimulus parameters. *Hear Res* **63**, 108–134.
- Hellstrom LI & Schmiedt RA (1996). Measures of tuning and suppression in single-fiber and whole-nerve responses in young and quiet-aged gerbils. *J Acoust Soc Am* **100**, 3275–3285.
- He N, Dubno JR & Mills JH (1998). Frequency and intensity discrimination measured in a maximum-likelihood procedure from young and aged normal-hearing subjects. *J Acoust Soc Am* **103**, 553–565.
- He N, Mills JH, Ahlstrom JB & Dubno JR (2008). Age-related differences in the temporal modulation transfer function with pure-tone carriers. *J Acoust Soc Am* **124**, 3841–3849.
- Henry KR (1982). Age-related changes in sensitivity of the postpubertal ear to acoustic trauma. *Hear Res* **8**, 285–294.
- Henry KR (1983). Lifelong susceptibility to acoustic trauma: changing patterns of cochlear damage over the life span of the mouse. *Audiol Off Organ Int Soc Audiol* **22**, 372–383.
- Henry KR & Haythorn MM (1978). Effects of age and stimulus intensity of the far field auditory brain stem potentials in the laboratory mouse. *Dev Psychobiol* **11**, 161–168.
- Hibino H, Nin F, Tsuzuki C & Kurachi Y (2010). How is the highly positive endocochlear potential formed? The specific architecture of the stria vascularis and the roles of the ion-transport apparatus. *Pflüg Arch Eur J Physiol* **459**, 521–533.
- Huetz C, Del Negro C, Lebas N, Tarroux P & Edeline JM (2006). Contribution of spike timing to the information transmitted by HVC neurons. *Eur J Neurosci* **24**, 1091–1108.
- Huetz C, Gourévitch B & Edeline J-M (2011). Neural codes in the thalamocortical auditory system: from artificial stimuli to communication sounds. *Hear Res* **271**, 147–158.
- Huetz C, Philibert B & Edeline JM (2009). A spike-timing code for discriminating conspecific vocalizations in the thalamocortical system of anesthetized and awake guinea pigs. *J Neurosci* **29**, 334–350.
- Hughes LF, Turner JG, Parrish JL & Caspary DM (2010). Processing of broadband stimuli across A1 layers in young and aged rats. *Hear Res*.
- Huh Y, Choon Park D, Geun Yeo S & Cha Il C (2008). Evidence for increased NADPH-diaphorase-positive neurons in the central auditory system of the aged rat. *Acta Otolaryngol (Stockh)* **128**, 648–653.
- Huijzen CV, Voogd J & Nieuwenhuys R (2008). *The Human Central Nervous System*. Available at: file:///C:/Users/quentin/Documents/Biblio/Books/The Human Central Nervous System (Springer, 2007).pdf.

- Hunter KP & Willott JF (1987). Aging and the auditory brainstem response in mice with severe or minimal presbycusis. *Hear Res* **30**, 207–218.
- Imig TJ & Morel A (1985). Tonotopic organization in ventral nucleus of medial geniculate body in the cat. *J Neurophysiol* **53**, 309–340.
- Jacobzone, Cambois & Robine (2000). La santé des personnes âgées dans les pays de l'OCDE s' améliore-t-elle assez vite pour compenser le vieillissement de la population? *Rev Économique OCDE* 159–203.
- Johnsson LG & Hawkins JE (1972). Sensory and neural degeneration with aging, as seen in microdissections of the human inner ear. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **81**, 179–193.
- Joris PX, Schreiner CE & Rees A (2004). Neural processing of amplitude-modulated sounds. *Physiol Rev* **84**, 541–577.
- Juarez-Salinas DL, Engle JR, Navarro XO & Recanzone GH (2010). Hierarchical and serial processing in the spatial auditory cortical pathway is degraded by natural aging. *J Neurosci* **30**, 14795–14804.
- Kawai HD, Kang H-A & Metherate R (2011). Heightened nicotinic regulation of auditory cortex during adolescence. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* **31**, 14367–14377.
- Keithley EM & Feldman ML (1982). Hair cell counts in an age-graded series of rat cochleas. *Hear Res* **8**, 249–262.
- Khouri L, Lesica NA & Grothe B (2011). Impaired auditory temporal selectivity in the inferior colliculus of aged Mongolian gerbils. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* **31**, 9958–9970.
- Kiang NY, Rho JM, Northrop CC, Liberman MC & Ryugo DK (1982). Hair-cell innervation by spiral ganglion cells in adult cats. *Science* **217**, 175–177.
- Kidd Iii AR & Bao J (2012). Recent advances in the study of age-related hearing loss: a mini-review. *Gerontology* **58**, 490–496.
- Kimura M & Eggermont JJ (1999). Effects of acute pure tone induced hearing loss on response properties in three auditory cortical fields in cat. *Hear Res* **135**, 146–162.
- Kowalski N, Depireux DA & Shamma SA (1996). Analysis of dynamic spectra in ferret primary auditory cortex. I. Characteristics of single-unit responses to moving ripple spectra. *J Neurophysiol* **76**, 3503–3523.
- Kraus N & Chandrasekaran B (2010). Music training for the development of auditory skills. *Nat Rev Neurosci* **11**, 599–605.
- Krenning J, Hughes LF, Caspary DM & Helfert RH (1998). Age-related glycine receptor subunit changes in the cochlear nucleus of Fischer-344 rats. *The Laryngoscope* **108**, 26–31.
- Kujawa SG & Liberman MC (2006). Acceleration of age-related hearing loss by early noise exposure: evidence of a misspent youth. *J Neurosci* **26**, 2115–2123.

- Kujawa SG & Liberman MC (2009). Adding insult to injury: cochlear nerve degeneration after “temporary” noise-induced hearing loss. *J Neurosci* **29**, 14077–14085.
- Kujawa SG & Liberman MC (2015). Synaptopathy in the noise-exposed and aging cochlea: Primary neural degeneration in acquired sensorineural hearing loss. *Hear Res*; DOI: 10.1016/j.heares.2015.02.009.
- Laos M, Anttonen T, Kirjavainen A, af Hällström T, Laiho M & Pirvola U (2014). DNA damage signaling regulates age-dependent proliferative capacity of quiescent inner ear supporting cells. *Aging* **6**, 496–510.
- Lee J-J, Cho Y-W, Huh Y, Cha CI & Yeo SG (2008). Effect of nitric oxide on auditory cortical neurons of aged rats. *Neurosci Lett* **447**, 37–41.
- Lenoir M, Bock GR & Pujol R (1979). Supra-normal susceptibility to acoustic trauma of the rat pup cochlea. *J Physiol (Paris)* **75**, 521–524.
- Leong U-C, Barsz K, Allen PD & Walton JP (2011). Neural correlates of age-related declines in frequency selectivity in the auditory midbrain. *Neurobiol Aging* **32**, 168–178.
- Liberman LD & Liberman MC (2015). Dynamics of cochlear synaptopathy after acoustic overexposure. *J Assoc Res Otolaryngol JARO* **16**, 205–219.
- Liberman MC (1978). Auditory-nerve response from cats raised in a low-noise chamber. *J Acoust Soc Am* **63**, 442–455.
- Liberman MC (1980). Morphological differences among radial afferent fibers in the cat cochlea: an electron-microscopic study of serial sections. *Hear Res* **3**, 45–63.
- Liberman MC & Dodds LW (1984a). Single-neuron labeling and chronic cochlear pathology. III. Stereocilia damage and alterations of threshold tuning curves. *Hear Res* **16**, 55–74.
- Liberman MC & Dodds LW (1984b). Single-neuron labeling and chronic cochlear pathology. II. Stereocilia damage and alterations of spontaneous discharge rates. *Hear Res* **16**, 43–53.
- Liberman MC, Dodds LW & Pierce S (1990). Afferent and efferent innervation of the cat cochlea: quantitative analysis with light and electron microscopy. *J Comp Neurol* **301**, 443–460.
- Liberman MC & Kiang NY (1978). Acoustic trauma in cats. Cochlear pathology and auditory-nerve activity. *Acta Otolaryngol Suppl* **358**, 1–63.
- Li HS, Hultcrantz M & Borg E (1993). Influence of age on noise-induced permanent threshold shifts in CBA/Ca and C57BL/6J mice. *Audiol Off Organ Int Soc Audiol* **32**, 195–204.
- Ling LL, Hughes LF & Caspary DM (2005). Age-related loss of the GABA synthetic enzyme glutamic acid decarboxylase in rat primary auditory cortex. *Neuroscience* **132**, 1103–1113.

- Linthicum FH & Fayad JN (2009). Spiral ganglion cell loss is unrelated to segmental cochlear sensory system degeneration in humans. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol* **30**, 418–422.
- Manunta Y & Edeline JM (1997). Effects of noradrenaline on frequency tuning of rat auditory cortex neurons. *Eur J Neurosci* **9**, 833–847.
- Manunta Y & Edeline JM (1998). Effects of noradrenaline on rate-level function of auditory cortex neurons: is there a “gating” effect of noradrenaline? *Exp Brain Res Exp Hirnforsch Experimentation Cérébrale* **118**, 361–372.
- Manunta Y & Edeline J-M (2004). Noradrenergic induction of selective plasticity in the frequency tuning of auditory cortex neurons. *J Neurophysiol* **92**, 1445–1463.
- Matthews G & Fuchs P (2010). The diverse roles of ribbon synapses in sensory neurotransmission. *Nat Rev Neurosci* **11**, 812–822.
- McMullen NT, Velenovsky DS & Holmes MG (2005). Auditory thalamic organization: cellular slabs, dendritic arbors and tectothalamic axons underlying the frequency map. *Neuroscience* **136**, 927–943.
- Menardo J, Tang Y, Ladrech S, Lenoir M, Casas F, Michel C, Bourien J, Ruel J, Rebillard G, Maurice T, Puel J-L & Wang J (2012). Oxidative stress, inflammation, and autophagic stress as the key mechanisms of premature age-related hearing loss in SAMP8 mouse Cochlea. *Antioxid Redox Signal* **16**, 263–274.
- Mendelson JR & Cynader MS (1985). Sensitivity of cat primary auditory cortex (AI) neurons to the direction and rate of frequency modulation. *Brain Res* **327**, 331–335.
- Mendelson JR & Grasse KL (1992). A comparison of monaural and binaural responses to frequency modulated (FM) sweeps in cat primary auditory cortex. *Exp Brain Res Exp Hirnforsch Experimentation Cérébrale* **91**, 435–454.
- Mendelson JR & Lui B (2004). The effects of aging in the medial geniculate nucleus: a comparison with the inferior colliculus and auditory cortex. *Hear Res* **191**, 21–33.
- Mendelson JR & Ricketts C (2001). Age-related temporal processing speed deterioration in auditory cortex. *Hear Res* **158**, 84–94.
- Mendelson JR, Schreiner CE, Sutter ML & Grasse KL (1993). Functional topography of cat primary auditory cortex: responses to frequency-modulated sweeps. *Exp Brain Res* **94**, 65–87.
- Milbrandt JC, Albin RL & Caspary DM (1994). Age-related decrease in GABAB receptor binding in the Fischer 344 rat inferior colliculus. *Neurobiol Aging* **15**, 699–703.
- Milbrandt JC, Albin RL, Turgeon SM & Caspary DM (1996). GABAA receptor binding in the aging rat inferior colliculus. *Neuroscience* **73**, 449–458.
- Milbrandt JC & Caspary DM (1995). Age-related reduction of [3H]strychnine binding sites in the cochlear nucleus of the Fischer 344 rat. *Neuroscience* **67**, 713–719.

- Miller JD (1974). Effects of noise on people. *J Acoust Soc Am* **56**, 729–764.
- Miller JD, Rothenberg SJ & Eldredge DH (1971). Preliminary Observations on the Effects of Exposure to Noise for Seven Days on the Hearing and Inner Ear of the Chinchilla. *J Acoust Soc Am* **50**, 1199–1203.
- Mills JH, Schmiedt RA & Kulish LF (1990). Age-related changes in auditory potentials of Mongolian gerbil. *Hear Res* **46**, 201–210.
- Molinari M, Dell’Anna ME, Rausell E, Leggio MG, Hashikawa T & Jones EG (1995). Auditory thalamocortical pathways defined in monkeys by calcium-binding protein immunoreactivity. *J Comp Neurol* **362**, 171–194.
- Monteiro de Castro Silva I & Feitosa MAG (2006). High-frequency audiometry in young and older adults when conventional audiometry is normal. *Braz J Otorhinolaryngol* **72**, 665–672.
- Montejo N & Noreña AJ (2015). Dynamic representation of spectral edges in guinea pig primary auditory cortex. *J Neurophysiol* **113**, 2998–3012.
- Moon IJ & Hong SH (2014). What is temporal fine structure and why is it important? *Korean J Audiol* **18**, 1–7.
- Moore BCJ (2008). The Role of Temporal Fine Structure Processing in Pitch Perception, Masking, and Speech Perception for Normal-Hearing and Hearing-Impaired People. *J Assoc Res Otolaryngol* **9**, 399–406.
- Mora F, Segovia G & del Arco A (2007). Aging, plasticity and environmental enrichment: structural changes and neurotransmitter dynamics in several areas of the brain. *Brain Res Rev* **55**, 78–88.
- Morishita H & Hensch TK (2008). Critical period revisited: impact on vision. *Curr Opin Neurobiol* **18**, 101–107.
- Mower GD (1991). The effect of dark rearing on the time course of the critical period in cat visual cortex. *Brain Res Dev Brain Res* **58**, 151–158.
- Murphy MP (2009). How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J* **417**, 1–13.
- Nelken I & Versnel H (2000). Responses to linear and logarithmic frequency-modulated sweeps in ferret primary auditory cortex. *Eur J Neurosci* **12**, 549–562.
- Nelson DA, Stanton ME & Freyman RL (1983). A general equation describing frequency discrimination as a function of frequency and sensation level. *J Acoust Soc Am* **73**, 2117–2123.
- Nichols JA, Jakkamsetti VP, Salgado H, Dinh L, Kilgard MP & Atzori M (2007). Environmental enrichment selectively increases glutamatergic responses in layer II/III of the auditory cortex of the rat. *Neuroscience* **145**, 832–840.

- Nobili R, Mammano F & Ashmore J (1998). How well do we understand the cochlea? *Trends Neurosci* **21**, 159–167.
- Noreña AJ & Eggermont JJ (2003). Changes in spontaneous neural activity immediately after an acoustic trauma: implications for neural correlates of tinnitus. *Hear Res* **183**, 137–153.
- Noreña AJ & Eggermont JJ (2003). Changes in spontaneous neural activity immediately after an acoustic trauma: implications for neural correlates of tinnitus. *Hear Res* **183**, 137–153.
- Noreña AJ & Eggermont JJ (2005). Enriched acoustic environment after noise trauma reduces hearing loss and prevents cortical map reorganization. *J Neurosci* **25**, 699–705.
- Noreña AJ, Gourévitch B, Aizawa N & Eggermont JJ (2006). Spectrally enhanced acoustic environment disrupts frequency representation in cat auditory cortex. *Nat Neurosci* **9**, 932–939.
- Noreña AJ, Tomita M & Eggermont JJ (2003). Neural changes in cat auditory cortex after a transient pure-tone trauma. *J Neurophysiol* **90**, 2387–2401.
- Ohlemiller KK & Gagnon PM (2004). Apical-to-basal gradients in age-related cochlear degeneration and their relationship to “primary” loss of cochlear neurons. *J Comp Neurol* **479**, 103–116.
- Ohlemiller KK, Wright JS & Heidbreder AF (2000). Vulnerability to noise-induced hearing loss in “middle-aged” and young adult mice: a dose-response approach in CBA, C57BL, and BALB inbred strains. *Hear Res* **149**, 239–247.
- Orduña I, Mercado III E, Gluck MA & Merzenich MM (2001). Spectrotemporal sensitivities in rat auditory cortical neurons. *Hear Res* **160**, 47–57.
- Ouda L, Burianova J & Syka J (2012). Age-related changes in calbindin and calretinin immunoreactivity in the central auditory system of the rat. *Exp Gerontol* **47**, 497–506.
- Ouda L, Druga R & Syka J (2008). Changes in parvalbumin immunoreactivity with aging in the central auditory system of the rat. *Exp Gerontol* **43**, 782–789.
- Ouda L & Syka J (2012). Immunocytochemical profiles of inferior colliculus neurons in the rat and their changes with aging. *Front Neural Circuits* **6**, 68.
- Ouellet L & de Villers-Sidani E (2014). Trajectory of the main GABAergic interneuron populations from early development to old age in the rat primary auditory cortex. *Front Neuroanat* **8**, 40.
- Overbeck GW & Church MW (1992). Effects of tone burst frequency and intensity on the auditory brainstem response (ABR) from albino and pigmented rats. *Hear Res* **59**, 129–137.
- Palombi PS & Caspary DM (1996b). Responses of young and aged Fischer 344 rat inferior colliculus neurons to binaural tonal stimuli. *Hear Res* **100**, 59–67.

- Palombi PS & Caspary DM (1996c). Physiology of the young adult Fischer 344 rat inferior colliculus: responses to contralateral monaural stimuli. *Hear Res* **100**, 41–58.
- Palombi PS & Caspary DM (1996a). Physiology of the aged Fischer 344 rat inferior colliculus: responses to contralateral monaural stimuli. *J Neurophysiol* **76**, 3114–3125.
- Park S-N, Back S-A, Park K-H, Kim D-K, Park SY, Oh J-H, Park YS & Yeo SW (2010). Comparison of cochlear morphology and apoptosis in mouse models of presbycusis. *Clin Exp Otorhinolaryngol* **3**, 126–135.
- Parthasarathy A, Datta J, Torres JAL, Hopkins C & Bartlett EL (2014). Age-related changes in the relationship between auditory brainstem responses and envelope-following responses. *J Assoc Res Otolaryngol JARO* **15**, 649–661.
- Pearson JD, Morrell CH, Gordon-Salant S, Brant LJ, Metter EJ, Klein LL & Fozard JL (1995). Gender differences in a longitudinal study of age-associated hearing loss. *J Acoust Soc Am* **97**, 1196–1205.
- Percaccio CR, Engineer ND, Pruette AL, Pandya PK, Moucha R, Rathbun DL & Kilgard MP (2005). Environmental enrichment increases paired-pulse depression in rat auditory cortex. *J Neurophysiol* **94**, 3590–3600.
- Petersen MR, Prosen CA, Moody DB & Stebbins WC (1977). Operant conditioning in the guinea pig. *J Exp Anal Behav* **27**, 529–532.
- Pienkowski M & Eggermont JJ (2009). Long-term, partially-reversible reorganization of frequency tuning in mature cat primary auditory cortex can be induced by passive exposure to moderate-level sounds. *Hear Res* **257**, 24–40.
- Pienkowski M & Eggermont JJ (2010a). Intermittent exposure with moderate-level sound impairs central auditory function of mature animals without concomitant hearing loss. *Hear Res* **261**, 30–35.
- Pienkowski M & Eggermont JJ (2010b). Passive exposure of adult cats to moderate-level tone pip ensembles differentially decreases AI and AII responsiveness in the exposure frequency range. *Hear Res* **268**, 151–162.
- Pienkowski M, Munguia R & Eggermont JJ (2011). Passive exposure of adult cats to bandlimited tone pip ensembles or noise leads to long-term response suppression in auditory cortex. *Hear Res* **277**, 117–126.
- Pienkowski M, Munguia R & Eggermont JJ (2013). Effects of passive, moderate-level sound exposure on the mature auditory cortex: Spectral edges, spectrotemporal density, and real-world noise. *Hear Res* **296**, 121–130.
- Pollak GD, Burger RM, Park TJ, Klug A & Bauer EE (2002). Roles of inhibition for transforming binaural properties in the brainstem auditory system. *Hear Res* **168**, 60–78.
- 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**, 3621–3638.

- Popelar J, Groh D, Pelánová J, Canlon B & Syka J (2006). Age-related changes in cochlear and brainstem auditory functions in Fischer 344 rats. *Neurobiol Aging* **27**, 490–500.
- van Praag H, Kempermann G & Gage FH (2000). Neural consequences of environmental enrichment. *Nat Rev Neurosci* **1**, 191–198.
- Prola L, Cornale P, Renna M, Macchi E, Perona G & Mimosi A (2013). Effect of breed, cage type, and reproductive phase on fecal corticosterone levels in doe rabbits. *J Appl Anim Welf Sci JAAWS* **16**, 140–149.
- Puel JL (1995). Chemical synaptic transmission in the cochlea. *Prog Neurobiol* **47**, 449–476.
- Pujol R, Lenoir M, Robertson D, Eybalin M & Johnstone BM (1985). Kainic acid selectively alters auditory dendrites connected with cochlear inner hair cells. *Hear Res* **18**, 145–151.
- Pujol R & Puel JL (1999). Excitotoxicity, synaptic repair, and functional recovery in the mammalian cochlea: a review of recent findings. *Ann N Y Acad Sci* **884**, 249–254.
- Pujol R, Rebillard G, Puel JL, Lenoir M, Eybalin M & Recasens M (1990). Glutamate neurotoxicity in the cochlea: a possible consequence of ischaemic or anoxic conditions occurring in ageing. *Acta Oto-Laryngol Suppl* **476**, 32–36.
- Rajan R (2001). Noise priming and the effects of different cochlear centrifugal pathways on loud-sound-induced hearing loss. *J Neurophysiol* **86**, 1277–1288.
- Rajan R & Irvine DR (1998). Neuronal responses across cortical field A1 in plasticity induced by peripheral auditory organ damage. *Audiol Neurootol* **3**, 123–144.
- Ramadan HH & Schuknecht HF (1989). Is there a conductive type of presbycusis? *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg* **100**, 30–34.
- Raza A, Milbrandt JC, Arneric SP & Caspary DM (1994). Age-related changes in brainstem auditory neurotransmitters: measures of GABA and acetylcholine function. *Hear Res* **77**, 221–230.
- Redies H, Brandner S & Creutzfeldt OD (1989). Anatomy of the auditory thalamocortical system of the guinea pig. *J Comp Neurol* **282**, 489–511.
- Richardson BD, Ling LL, Uteshev VV & Caspary DM (2013). Reduced GABAA Receptor-Mediated Tonic Inhibition in Aged Rat Auditory Thalamus. *J Neurosci* **33**, 1218–1227.
- Riva C, Donadieu E, Magnan J & Lavieille J-P (2007). Age-related hearing loss in CD/1 mice is associated to ROS formation and HIF target proteins up-regulation in the cochlea. *Exp Gerontol* **42**, 327–336.
- Robertson D (1983). Functional significance of dendritic swelling after loud sounds in the guinea pig cochlea. *Hear Res* **9**, 263–278.

- Rosenzweig MR & Bennett EL (1996). Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. *Behav Brain Res* **78**, 57–65.
- Rouiller EM, Rodrigues-Dageaff 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**, 127–142.
- Rutkowski RG, Shackleton TM, Schnupp JW, Wallace MN & Palmer AR (2002). Spectrotemporal receptive field properties of single units in the primary, dorsocaudal and ventrorostral auditory cortex of the guinea pig. *Audiol Neurootol* **7**, 214–227.
- Ryan AF & Schwartz IR (1984). Preferential glutamine uptake by cochlear hair cells: implications for the afferent cochlear transmitter. *Brain Res* **290**, 376–379.
- Ryugo DK, Haenggeli C-A & Doucet JR (2003). Multimodal inputs to the granule cell domain of the cochlear nucleus. *Exp Brain Res* **153**, 477–485.
- Ryugo DK & Parks TN (2003). Primary innervation of the avian and mammalian cochlear nucleus. *Brain Res Bull* **60**, 435–456.
- Sally SL & Kelly JB (1988). Organization of auditory cortex in the albino rat: sound frequency. *J Neurophysiol* **59**, 1627–1638.
- Salvi RJ, Hamernik RP & Henderson D (1983). Response patterns of auditory nerve fibers during temporary threshold shift. *Hear Res* **10**, 37–67.
- Schatteman TA, Hughes LF & Caspary DM (2008). Aged-related loss of temporal processing: altered responses to amplitude modulated tones in rat dorsal cochlear nucleus. *Neuroscience* **154**, 329–337.
- Schmiedt RA, Lang H, Okamura H & Schulte BA (2002). Effects of furosemide applied chronically to the round window: a model of metabolic presbycusis. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* **22**, 9643–9650.
- Schmiedt RA, Mills JH & Boettcher FA (1996). Age-related loss of activity of auditory-nerve fibers. *J Neurophysiol* **76**, 2799–2803.
- Schnupp JWH, Hall TM, Kokelaar RF & Ahmed B (2006). Plasticity of temporal pattern codes for vocalization stimuli in primary auditory cortex. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* **26**, 4785–4795.
- Schofield BR & Cant NB (1996). Projections from the ventral cochlear nucleus to the inferior colliculus and the contralateral cochlear nucleus in guinea pigs. *Hear Res* **102**, 1–14.
- Scholl B & Wehr M (2008). Disruption of balanced cortical excitation and inhibition by acoustic trauma. *J Neurophysiol* **100**, 646–656.
- Schopf C, Zimmermann E, Tümsmeyer J, Kästner SBR, Hubka P & Kral A (2014). Hearing and age-related changes in the gray mouse lemur. *J Assoc Res Otolaryngol JARO* **15**, 993–1005.

- Schuknecht HF (1955). Presbycusis. *The Laryngoscope* **65**, 402–419.
- Schuknecht HF (1969). Mechanism of inner ear injury from blows to the head. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **78**, 253–262.
- Schuknecht HF & Gacek MR (1993). Cochlear pathology in presbycusis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **102**, 1–16.
- Schulte BA & Schmiedt RA (1992). Lateral wall Na,K-ATPase and endocochlear potentials decline with age in quiet-reared gerbils. *Hear Res* **61**, 35–46.
- Semple MN & Kitzes LM (1993). Focal selectivity for binaural sound pressure level in cat primary auditory cortex: two-way intensity network tuning. *J Neurophysiol* **69**, 462–473.
- Sergeyenko Y, Lall K, Liberman MC & Kujawa SG (2013). Age-Related Cochlear Synaptopathy: An Early-Onset Contributor to Auditory Functional Decline. *J Neurosci* **33**, 13686–13694.
- Shaddock Palombi P, Backoff PM & Caspary DM (2001). Responses of young and aged rat inferior colliculus neurons to sinusoidally amplitude modulated stimuli. *Hear Res* **153**, 174–180.
- Shamma SA, Fleshman JW, Wiser PR & Versnel H (1993). Organization of response areas in ferret primary auditory cortex. *J Neurophysiol* **69**, 367–383.
- Shamma SA, Versnel H & Kowalsky N (1995). Ripple Analysis in the Ferret Primary Auditory Cortex. I. Response Characteristics of Single Units to Sinusoidally Rippled Spectra. *J Audit Neurosci* **1**, 233–254.
- Sheft S, Ardoint M & Lorenzi C (2008). Speech identification based on temporal fine structure cues. *J Acoust Soc Am* **124**, 562–575.
- Shi CJ & Cassell MD (1997). Cortical, thalamic, and amygdaloid projections of rat temporal cortex. *J Comp Neurol* **382**, 153–175.
- Shi L, Liu L, He T, Guo X, Yu Z, Yin S & Wang J (2013). Ribbon synapse plasticity in the cochleae of Guinea pigs after noise-induced silent damage. *PLoS One* **8**, e81566.
- Shim HJ, Lee LH, Huh Y, Lee SY & Yeo SG (2012). Age-related changes in the expression of NMDA, serotonin, and GAD in the central auditory system of the rat. *Acta Otolaryngol (Stockh)* **132**, 44–50.
- Simpson GV, Knight RT, Brailowsky S, Prospero-Garcia O & Scabini D (1985). Altered peripheral and brainstem auditory function in aged rats. *Brain Res* **348**, 28–35.
- Smith AL, Parsons CH, Lanyon RG, Bizley JK, Akerman CJ, Baker GE, Dempster AC, Thompson ID & King AJ (2004). An investigation of the role of auditory cortex in sound localization using muscimol-releasing Elvax. *Eur J Neurosci* **19**, 3059–3072.
- Snell KB (1997). Age-related changes in temporal gap detection. *J Acoust Soc Am* **101**, 2214–2220.

- Spoendlin H (1971). Primary structural changes in the organ of Corti after acoustic overstimulation. *Acta Otolaryngol (Stockh)* **71**, 166–176.
- Spoendlin H (1972). Innervation densities of the cochlea. *Acta Otolaryngol (Stockh)* **73**, 235–248.
- STAECKER H, ZHENG QY & VAN DE WATER TR (2001). Oxidative Stress in Aging in the C57B16/J Mouse Cochlea. *Acta Otolaryngol (Stockh)* **121**, 666–672.
- Suta D, Rybalko N, Pelánová J, Popelář J & Syka J (2011). Age-related changes in auditory temporal processing in the rat. *Exp Gerontol* **46**, 739–746.
- Sutter ML, Schreiner CE, McLean M, O’connor KN & Loftus WC (1999). Organization of inhibitory frequency receptive fields in cat primary auditory cortex. *J Neurophysiol* **82**, 2358–2371.
- Syka J (2010). The Fischer 344 rat as a model of presbycusis. *Hear Res* **264**, 70–78.
- Szydlowska K & Tymianski M (2010). Calcium, ischemia and excitotoxicity. *Cell Calcium* **47**, 122–129.
- Tarnowski BI, Schmiedt RA, Hellstrom LI, Lee FS & Adams JC (1991). Age-related changes in cochleas of mongolian gerbils. *Hear Res* **54**, 123–134.
- Theunissen FE, Sen K & Doupe AJ (2000). Spectral-temporal receptive fields of nonlinear auditory neurons obtained using natural sounds. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* **20**, 2315–2331.
- Torre P & Fowler CG (2000). Age-related changes in auditory function of rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Hear Res* **142**, 131–140.
- Turner JG, Hughes LF & Caspary DM (2005a). Divergent response properties of layer-V neurons in rat primary auditory cortex. *Hear Res* **202**, 129–140.
- Turner JG, Hughes LF & Caspary DM (2005b). Affects of aging on receptive fields in rat primary auditory cortex layer V neurons. *J Neurophysiol* **94**, 2738–2747.
- Turner JG & Willott JF (1998). Exposure to an augmented acoustic environment alters auditory function in hearing-impaired DBA/2J mice. *Hear Res* **118**, 101–113.
- Tzounopoulos T & Kraus N (2009). Learning to encode timing: mechanisms of plasticity in the auditory brainstem. *Neuron* **62**, 463–469.
- Verde ME, MacMillan NA & Rotello CM (2006). Measures of sensitivity based on a single hit rate and false alarm rate: the accuracy, precision, and robustness of d' , Az , and A' . *Percept Psychophys* **68**, 643–654.
- de Villers-Sidani E, Chang EF, Bao S & Merzenich MM (2007). Critical period window for spectral tuning defined in the primary auditory cortex (A1) in the rat. *J Neurosci* **27**, 180–189.

- Villers-Sidani E de, Simpson KL, Lu Y-F, Lin RCS & Merzenich MM (2008). Manipulating critical period closure across different sectors of the primary auditory cortex. *Nat Neurosci* **11**, 957–965.
- Volkmar FR & Greenough WT (1972). Rearing complexity affects branching of dendrites in the visual cortex of the rat. *Science* **176**, 1445–1447.
- Walton JP, Frisina RD, Ison JR & O’Neill WE (1997). Neural correlates of behavioral gap detection in the inferior colliculus of the young CBA mouse. *J Comp Physiol [A]* **181**, 161–176.
- Walton JP, Frisina RD & O’Neill WE (1998). Age-related alteration in processing of temporal sound features in the auditory midbrain of the CBA mouse. *J Neurosci* **18**, 2764–2776.
- Wang LY, Gan L, Forsythe ID & Kaczmarek LK (1998). Contribution of the Kv3.1 potassium channel to high-frequency firing in mouse auditory neurones. *J Physiol* **509** (Pt 1), 183–194.
- Wang Y, Hirose K & Liberman MC (2002). Dynamics of noise-induced cellular injury and repair in the mouse cochlea. *J Assoc Res Otolaryngol* **3**, 248–268.
- Ward WD, Santi PA, Duvall AJ & Turner CW (1981). Total energy and critical intensity concepts in noise damage. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **90**, 584–590.
- Watanabe K-I & Bloch W (2013). Histone methylation and acetylation indicates epigenetic change in the aged cochlea of mice. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg* **270**, 1823–1830.
- Weitzdörfer R, Höger H, Shim K-S, Cekici L, Pollak A & Lubec G (2008). Changes of hippocampal signaling protein levels during postnatal brain development in the rat. *Hippocampus* **18**, 807–813.
- White JA, Burgess BJ, Hall RD & Nadol JB (2000). Pattern of degeneration of the spiral ganglion cell and its processes in the C57BL/6J mouse. *Hear Res* **141**, 12–18.
- Wiley TL, Cruickshanks KJ, Nondahl DM, Tweed TS, Klein R & Klein BE (1998). Aging and word recognition in competing message. *J Am Acad Audiol* **9**, 191–198.
- Willott JF, Bosch JV, Shimizu T & Ding DL (2006a). Effects of exposing DBA/2J mice to a high-frequency augmented acoustic environment on the cochlea and anteroventral cochlear nucleus. *Hear Res* **216-217**, 138–145.
- Willott JF & Bross L (2004). Effects of prolonged exposure to an augmented acoustic environment on the auditory system of middle-aged C57BL/6J mice: cochlear and central histology and sex differences. *J Comp Neurol* **472**, 358–370.
- Willott JF & Erway LC (1998). Genetics of age-related hearing loss in mice. IV. Cochlear pathology and hearing loss in 25 BXD recombinant inbred mouse strains. *Hear Res* **119**, 27–36.

- Willott JF, Milbrandt JC, Bross LS & Caspary DM (1997). Glycine immunoreactivity and receptor binding in the cochlear nucleus of C57BL/6J and CBA/CaJ mice: effects of cochlear impairment and aging. *J Comp Neurol* **385**, 405–414.
- Willott JF, Parham K & Hunter KP (1988). Response properties of inferior colliculus neurons in middle-aged C57BL/6J mice with presbycusis. *Hear Res* **37**, 15–27.
- Willott JF & Turner JG (1999). Prolonged exposure to an augmented acoustic environment ameliorates age-related auditory changes in C57BL/6J and DBA/2J mice. *Hear Res* **135**, 78–88.
- Willott JF, Turner JG & Sundin VS (2000). Effects of exposure to an augmented acoustic environment on auditory function in mice: roles of hearing loss and age during treatment. *Hear Res* **142**, 79–88.
- Willott JF, VandenBosche J, Shimizu T, Ding DL & Salvi R (2006b). Effects of exposing gonadectomized and intact C57BL/6J mice to a high-frequency augmented acoustic environment: Auditory brainstem response thresholds and cytochrome c oxidase. *Hear Res* **221**, 73–81.
- Willott JF, VandenBosche J, Shimizu T, Ding D-L & Salvi R (2008). Effects of exposing C57BL/6J mice to high- and low-frequency augmented acoustic environments: auditory brainstem response thresholds, cytochrome c oxidase, anterior cochlear nucleus morphology and the role of gonadal hormones. *Hear Res* **235**, 60–71.
- Winer JA (1991). Anatomy of the medial geniculate body. In *Neurobiology of hearing: The central auditory system*, p. pp 293–333. Raven Press Ltd.
- Winer JA (1992). The Functional Architecture of the Medial Geniculate Body and the Primary Auditory Cortex. In *The Mammalian Auditory Pathway: Neuroanatomy*, ed. Webster DB, Popper AN & Fay RR, Springer Handbook of Auditory Research, pp. 222–409. Springer New York. Available at: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4612-4416-5_6 [Accessed June 26, 2015].
- Yanz JL & Abbas PJ (1982). Age effects in susceptibility to noise-induced hearing loss. *J Acoust Soc Am* **72**, 1450–1455.
- Yu Z-Y, Wang W, Fritschy J-M, Witte OW & Redecker C (2006). Changes in neocortical and hippocampal GABA_A receptor subunit distribution during brain maturation and aging. *Brain Res* **1099**, 73–81.
- Zettel ML, Zhu X, O'Neill WE & Frisina RD (2007). Age-related decline in Kv3.1b expression in the mouse auditory brainstem correlates with functional deficits in the medial olivocochlear efferent system. *J Assoc Res Otolaryngol JARO* **8**, 280–293.
- Zhang LI, Bao S & Merzenich MM (2001). Persistent and specific influences of early acoustic environments on primary auditory cortex. *Nat Neurosci* **4**, 1123–1130.
- Zheng W (2012). Auditory map reorganization and pitch discrimination in adult rats chronically exposed to low-level ambient noise. *Front Syst Neurosci* **6**, 65.

- Zhou J & Shore S (2006). Convergence of spinal trigeminal and cochlear nucleus projections in the inferior colliculus of the guinea pig. *J Comp Neurol* **495**, 100–112.
- Zhou X & Merzenich MM (2012). Environmental noise exposure degrades normal listening processes. *Nat Commun* **3**, 843.

Résumé

Depuis quelques années, des recherches décrivent des effets alarmants de l'exposition à des environnements acoustiques artificiels sur les propriétés fonctionnelles des neurones du système auditif. L'objectif de ce projet était de déterminer si une exposition à très long terme à une intensité sonore, qui n'est pas reconnue par les législations pour provoquer des pertes permanentes ou temporaires (80dB SLP 8h/jour), induisait ou pas des changements au niveau des audiogrammes et des propriétés fonctionnelles des neurones du cortex auditif primaire.

Des ratte adultes (Sprague Dawley) ont été exposées entre 3 mois à 18 mois (selon les groupes) à un milieu acoustique mimant les environnements sonores quotidiens de la majorité de la population et dont les effets n'ont jamais été étudiés sur de telles durées. L'originalité de ce projet réside dans l'analyse des effets à tous les niveaux du système auditif depuis le niveau périphérique (ABRs) jusqu'au niveau central (électrophysiologie corticale) ainsi que les conséquences possibles au niveau comportemental. Une tâche d'apprentissage perceptif inédite a été mise au point afin d'évaluer les effets de l'exposition. Au cours du vieillissement, nos données montrent une baisse des performances comportementales, une atteinte progressive des seuils ABRs et des atteintes de certains paramètres des réponses neuronales comme (i) la latence, (ii) la durée, (iii) la détection de silence dans une vocalisation, (iv) le suivit d'une modulation d'amplitude, (v) la reproductibilité des réponses à une vocalisation. Le principal effet de l'exposition à un environnement bruité est l'apparition d'un TTS après 6 à 12 mois d'exposition (qui disparaît complètement en 3 semaines), sans que cela ait, de façon très surprenante, la moindre conséquence notable sur les seuils ABRs, l'activité évoquée corticale, ou les performances de discrimination des animaux. Ces résultats nous incitent à la prudence sur la généralisation des conclusions à tirer des expositions à des environnements bruités artificiels.

Summary

Over the last few years, studies have described alarming effects of exposure to artificial acoustic environments on the functional properties of neurons in the auditory system. The aim of this project was to determine if long-lasting exposure at a sound intensity which is not recognized by the legislation to cause permanent or temporary hearing loss (80 dB SLP 8h / day) induced, or not, changes in the audiograms and functional properties of neurons in the primary auditory cortex. Adult female rats (Sprague Dawley) were exposed over 3 to 18 months (depending on the group) to an acoustic environment mimicking daily sound environments surrounding a large part of the population, and whose effects have never been studied on such durations. The originality of this project lies in analyzing the effects at all levels of the auditory system from peripheral (via ABRs) to central levels (cortical electrophysiology) and also the possible consequences at the behavioral level. A new perceptual learning task has been developed to assess the effects of exposure. During aging, our data showed a decrease in behavioral performance, a gradual impairment of ABRs thresholds as well as an impairment in parameters of the neural responses such as (i) the response latency, (ii) response duration, (iii) the ability to detect silence in a vocalization (iv) or to follow an amplitude modulation, (v) the reproducibility of response to vocalization. The main effect of exposure to a noisy environment is the appearance of a Temporary Threshold Shift (TTS) after 6 to 12 months of exposure (which completely disappears in three weeks). Surprisingly, this long lasting TTS had apparently no effect on ABRs thresholds, the evoked cortical activity, or the animal's discrimination performance. These results encourage us to be quite cautious in generalizing the conclusions to be drawn from exposures to artificial noisy environments.