



HAL
open science

Développement de modèles animaux éveillés pour le suivi des acouphènes et de l'hyperacousie

Camille Dejean

► **To cite this version:**

Camille Dejean. Développement de modèles animaux éveillés pour le suivi des acouphènes et de l'hyperacousie. Biologie cellulaire. Sorbonne Université, 2024. Français. NNT : 2024SORUS168 . tel-04701252

HAL Id: tel-04701252

<https://theses.hal.science/tel-04701252>

Submitted on 18 Sep 2024

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.

Sorbonne Université
Ecole doctorale « Complexité du vivant »
Plasticité des circuits auditifs centraux / Institut de l'Audition

Développement de modèles animaux éveillés pour le suivi des acouphènes et de l'hyperacousie

Par Camille Dejean

Thèse de doctorat de Biologie du développement-Neurobiologie

Collaboration : Institut de l'Audition (Paris) & Cilcare (Montpellier)

Présentée et soutenue publiquement le 17 juin 2024
devant un jury composé de :

Président	Olivier Macherey	Chercheur CNRS, Université Aix Marseille
Rapporteurs	Brigitte Malgrange Jing Wang	Dir. de recherche (Université de Liège) Dir. de recherche (Institut des Neurosciences de Montpellier)
Examineur	Pascal Martin	Dir. de recherche Institut Curie UMR168 (Paris)
Directeur de thèse	Boris GOUREVITCH	Chargé de recherche CNRS (Institut de l'Audition, Paris)
Co-encadrante	Sylvie Pucheu	Directrice scientifique Cilcare (Montpellier)



Préface et contexte de la thèse

D'après des estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé, il y a près de 500 millions de malentendants dans le monde. Les dernières prédictions ne sont pas plus optimistes puisque ce chiffre pourrait culminer à 900 millions de personnes en 2050 ; les troubles auditifs deviendraient ainsi l'une des 10 causes d'invalidité majeure les plus répandues. En France, 6 millions de personnes malentendantes ont été répertoriées.

Les atteintes de l'audition entraînent chez les patients un isolement social et des souffrances pouvant affecter leur qualité de vie, et ont également des répercussions sur leur cercle familial. Ces atteintes peuvent déclencher l'apparition de dépressions, et dans les cas les plus extrêmes, mener au suicide.

Les facteurs principaux pouvant expliquer la prévalence des atteintes de l'audition sont l'allongement de la durée de vie mais aussi la surexposition des populations à un environnement de plus en plus bruyant. Celle-ci est la conséquence de l'urbanisation croissante avec les nuisances sonores qui l'accompagnent dans des cadres professionnels (travaux, circulation, machine industrielle...) ou de loisirs (concerts, discothèques...). Lorsque l'on évoque les atteintes sensorielles auditives, on pense en premier lieu aux pertes auditives. Toutefois, deux pathologies touchant à la perception des sons, à savoir l'hyperacousie et les acouphènes, connaissent un intérêt marqué depuis ces deux dernières décennies. L'hyperacousie est une diminution de la tolérance aux sons de la vie quotidienne et toucherait entre 2 et 15 % de la population. L'acouphène désigne la perception d'un son fantôme sans stimulation externe, sa prévalence est d'environ 14% au sein de la population mondiale. Les acouphènes s'accompagnent souvent d'hyperacousie. Ces deux atteintes, actuellement incurables, peuvent résulter d'une exposition excessive au bruit, d'un traumatisme crânien ou même du vieillissement.

La compréhension limitée de la neurophysiologie de ces atteintes auditives reste l'un des obstacles majeurs pour développer des traitements efficaces. La recherche préclinique manque encore de modèles animaux reproduisant ces pathologies de manière fiable, ce qui ne facilite pas le déchiffrement des mécanismes moléculaires et cellulaires sous-jacents. En effet, il n'existe pas de quantification objective de la perception subjective chez les rongeurs, ni de consensus sur les biomarqueurs de l'hyperacousie et des acouphènes. En outre, la plupart des études sur les modèles animaux se concentrent sur une de ces deux pathologies, en négligeant la possibilité qu'un animal soit atteint des deux comme c'est le cas chez l'humain et donc probablement chez le rongeur. Mon projet de thèse consistait donc à mettre au point des biomarqueurs spécifiques de l'hyperacousie ou des acouphènes sur une population de rongeurs préalablement exposée à du bruit.

Ce projet est né d'une collaboration entre l'Institut de l'Audition (Institut Pasteur) et Cilcare, une société de biotechnologie qui se consacre à l'exploitation des sciences auditives. Mes travaux ont été menés sous la direction du Dr. Boris Gourévitch (IDA) et le co-encadrement du Dr. Sylvie Pucheu (Cilcare).

Je suis en effet salariée ingénieure dans l'entreprise **Cilcare** depuis six ans. Celle-ci a été fondée en 2014 par 3 femmes : Mme Célia Belline, Directrice Générale, la Dr. Marie-Pierre Padeloup Responsable Conformité et Approche Clinique, et enfin la Dr. Sylvie Pucheu, Directrice de l'Innovation Préclinique.

L'approche de Cilcare s'articule autour de la mise en place et de la maîtrise d'études pré-cliniques, avec une recherche translationnelle innovante, des étapes essentielles au développement d'un médicament. Cilcare a mis en place une plateforme de recherche et développement (R&D) de pointe, avec des modèles pharmacologiques robustes et

translationnels pour les pathologies suivantes : perte auditive induite par le bruit, synaptopathie, ototoxicité induite par les médicaments, acouphènes et otite.

L'Institut de l'Audition (IDA) est un centre créé en 2020 à l'initiative de la Fondation Pour l'Audition et de l'Institut Pasteur. La professeure Christine Petit en a pris la direction, puis la professeure Anne-Lise Giraud lui a succédé en janvier 2022.

Cette institution vise à promouvoir une recherche fondamentale d'excellence sur l'audition, tout en développant des approches translationnelles et des outils de diagnostic clinique. Ses thématiques couvrent un large éventail de sujets, de la communication sonore à l'intégration multisensorielle.

L'Institut de l'Audition s'investit également dans la diffusion des connaissances scientifiques à l'échelle internationale et auprès des professionnels de la santé auditive. Récemment désigné comme IHU (Institut Hospitalo-Universitaire), il réunit chercheurs, médecins et acteurs de l'innovation, notamment à travers son Centre de Recherche et d'Innovation en Audiologie Humaine (CERIAH), dédié à l'élaboration de nouvelles méthodes de diagnostic. Cette initiative représente une lueur d'espoir pour de nombreux patients en attente de traitements innovants issus des progrès scientifiques.

J'ai intégré l'équipe « Plasticité des Circuits Auditifs Centraux », dirigée par le Dr. Nicolas Michalski en janvier 2021, l'une des 10 équipes de recherche de l'Institut de l'Audition. Son objectif est d'identifier et d'étudier les atteintes au niveau du cerveau dues à des surdités acquises ou à des formes génétiques de surdité partielle ou totale.

Cette collaboration a permis non seulement un échange de compétences entre les deux structures, mais également un échange de connaissances et d'idées pouvant apporter au projet une autre dimension.

Résumé

L'OMS estime qu'en 2050, près de 2,5 milliards de personnes, soit 26% de la population mondiale, vivront avec un trouble auditif, allant de la perte de sensibilité auditive jusqu'à des troubles de la perception et de l'intelligibilité de la parole.

Parmi ces troubles auditifs, certaines personnes perçoivent des sons en absence de source externe, ce que l'on appelle des acouphènes. Ce désordre touche environ 14% de la population ^{1,2}.

Pour d'autres personnes, la stimulation auditive peut être incroyablement désagréable, voire douloureuse, même à des niveaux de volume considérés comme normaux par la majorité des gens. Les rapports épidémiologiques indiquent que de 2% à 15% des personnes éprouvent une hypersensibilité aux bruits quotidiens, allant de l'inconfort à la douleur, nommée hyperacousie ^{3,4}. C'est, de loin, la forme la plus courante d'hypersensibilité au son.

Cependant, la compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents à l'hyperacousie et aux acouphènes reste limitée et constitue l'un des obstacles les plus importants à surmonter dans le développement de traitements ^{5,6} efficaces. Cette compréhension limitée de la neurophysiologie est largement due à l'absence de modèles animaux fiables, pour lesquels la quantification objective d'une perception subjective pose un défi. De plus, l'hyperacousie et les acouphènes surviennent fréquemment simultanément, ce qui complique le décryptage des mécanismes impliqués.

Pour étudier l'hyperacousie et les acouphènes, nous avons exposé une cohorte de souris à un traumatisme acoustique (2h de bruit à 95 dB SPL) entraînant une perte auditive temporaire - qui est connue pour induire soit des acouphènes, soit une hyperacousie, soit les deux ⁷.

Des études récentes sur des modèles animaux ont suggéré que les corrélats neuronaux de ces pathologies seraient médiés par des réponses exacerbées aux sons et des activités neuronales aberrantes dans les voies auditives centrales, c'est-à-dire une hyperexcitabilité, telle qu'elle est communément définie ^{8,9}.

Pour confirmer cette hypothèse, nous avons réalisé plusieurs tests comportementaux et mesures électrophysiologiques de la réponse neuronale périphérique et corticale aux sons chez des animaux éveillés avant et après le traumatisme.

L'exposition au bruit a provoqué une augmentation de l'amplitude du réflexe de sursaut et une diminution de l'inhibition du réflexe de sursaut par le silence chez certains animaux, connues comme des corrélats comportementaux possibles de l'hyperacousie et des acouphènes, respectivement. Nous avons donc défini des échelles de force des phénotypes pour ces deux pathologies.

Nous avons trouvé des corrélations positives entre notre échelle d'hyperacousie et l'amplitude de la réponse évoquée aux sons dans le colliculus inférieur et le cortex auditif. La corrélation est apparue entre 5 et 10 semaines après l'exposition au bruit. Aucune corrélation similaire n'a été trouvée avec l'échelle des acouphènes. Il n'y a eu aucun changement évident non plus dans l'électroencéphalogramme spontané des animaux exposés.

Ces résultats suggèrent qu'après une perte auditive temporaire, un sous-ensemble d'animaux souffre probablement d'hyperacousie au regard de l'augmentation simultanée de leur réponse comportementale et neuronale aux sons.

Ces résultats ouvrent la voie à une meilleure caractérisation des mécanismes physiopathologiques qui affectent le système auditif central après une surexposition au bruit et malgré des seuils auditifs normaux.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier les membres du jury qui ont accepté d'évaluer la qualité de mes trois années de travail et qui ont également accepté de partager un moment de discussion : Brigitte Malgrange (Université de Liège), Jing Wang (Institut de Neurosciences de Montpellier), Olivier Macherey (Université Aix Marseille), Pascal Martin (Institut Curie). Je souhaite également exprimer ma gratitude envers les membres du comité de thèse qui ont suivi l'évolution de ma thèse durant ces trois années : Frédéric Venail (expert scientifique, ORL, CHU Montpellier), Jérémie Barral (Tuteur, IDA), Alexandre Baffet (représentant de l'école doctorale) ainsi que Xavier Montagutelli pour son suivi.

Je remercie Boris Gourévitch et Sylvie Pucheu de m'avoir accordé leur confiance en me proposant cette thèse. A Boris qui m'a permis d'intégrer l'équipe à l'IDA, je le remercie profondément pour son encadrement sans faille, pour sa patience et sa disponibilité à toute épreuve. Ma thèse n'aurait pas été la même s'il n'avait pas accepté ce rôle, j'en suis consciente et j'éprouve une immense reconnaissance.

A Sylvie, avec qui je travaille depuis six ans, je la remercie de m'avoir mis le pied à l'étrier pour commencer cette folle aventure. Je la remercie pour sa gentillesse, sa disponibilité et sa bonne humeur.

J'en profite également pour remercier Nicolas Michalski, directeur de l'équipe que j'ai intégré à l'IDA pour sa bienveillance, son encadrement et sa générosité dans le partage de ses connaissances, démontrant toujours une grande disponibilité.

Merci aux directrices de Cilcare (Célia, Marie-Pierre et Sylvie) de m'avoir donné l'opportunité d'effectuer une thèse et de m'avoir fait confiance pour mener à bien mon projet.

A mes collègues Parisiens :

Je remercie sincèrement mes collègues de l'IDA, dont certaines sont devenues des amies. Je pense notamment à Typhaine, sans qui ces trois années n'auraient pas eu le même goût. À toutes nos pauses café pour toi, thé pour moi (même s'il n'y en a pas eu des cent et des mille), qui nous ont permis de nous découvrir et de parler d'autre chose que du travail. Je pense également à nos sorties après le travail à refaire le monde, discuter. Tu as été pour moi une véritable découverte scientifique, mais également humaine. Merci également pour ton investissement dans le projet Shank3 qui a permis la publication de l'article.

À Sabrina, qui est arrivée en cours de route et s'est avérée indispensable. Tu as apporté un vrai coup de fraîcheur à l'équipe, je pense ne pas être la seule à l'avoir ressenti. Merci pour ta bonne humeur, tes blagues, ta passion inébranlable pour le saucisson, qui nous a permis d'en partager quelques-uns, et d'autres, j'espère ! Merci aussi de m'avoir aidé dans les manip d'histologies.

À Shéhanie, j'ai découvert la personne bienveillante que tu es. Toujours à l'écoute, à donner des conseils, j'ai appris à découvrir une personne rayonnante qui a envie d'apprendre. Je suis sûre que l'avenir te réserve que des bonnes choses !

À vous trois, je tiens à vous adresser mes sincères remerciements du fond du cœur. Merci pour votre bienveillance et pour m'avoir apporté du soutien lorsque les aléas de la vie traversaient mon chemin. Je ne suis pas près de vous oublier !

Un petit mot pour Carolina, avec qui j'ai pu partager de nombreuses sorties parisiennes. J'ai apprécié passer du temps avec toi, même si nous n'avons pas travaillé ensemble au laboratoire en raison de nos sujets très différents. Nos moments autour d'une crêpe ou d'un chocolat chaud ont été pour moi l'occasion de mieux te connaître. Je te souhaite bon courage pour la fin de ta thèse, qui se rapproche de plus en plus.

À Philippe, merci pour ton expertise en histologie et surtout pour ton humour cynique. Tu as toujours le mot pour faire rire.

Je tiens également à remercier Carla, Alexa, Rupert et Noémie pour nos échanges, que ce soit au laboratoire, pendant la pause déjeuner ou lors d'activités de renforcement d'équipe. Je vous souhaite à tous que de belles choses pour les années à venir.

Une pensée particulière à Carla, qui a terminé sa thèse l'année dernière, et avec qui j'ai partagé de bons moments lors d'un congrès.

Merci à Clara pour son aide sur les programmes, les tests pour valider les techniques.

Aux anciens :

À Olivier, pour le travail que nous avons réalisé sur le développement de la technique. Tu étais un pilier de l'équipe et ton absence s'est fait ressentir. Je n'oublierai pas tous ces moments de discussion et les débats sur l'actualité.

À Mathilde et Monica, avec qui j'ai apprécié passer du temps, discuter de sciences mais pas seulement.

Je remercie toutes les personnes qui ont pris du temps pour m'apporter une aide scientifique, technique et de précieux conseils et avec qui il est toujours agréable de discuter : Céline Trébeau, Fabienne Wong Jun, Sylvie Nouaille, Maureen Wentling, Marie Giorgi, Amrit Estivalet, Baptiste Plion, Andréa Lelli, Sedigheh Delmaghani, Jacques Boutet de Monvel, Joanna Schwenkgrub, Maïa Brunstein, Ghizlène Lahlou, Maxence Cornille, Raphaël Etournay, Aziz El Amraoui, Saaïd Safieddine, Danuta Oficjalska pour son aide ainsi qu'Evelyne Castanié et Vincent Petit pour leur aide pour les démarches administratives.

A mes collègues Montpelliérains :

Je souhaite exprimer ma profonde gratitude envers mes collègues à Cilcare, qui ont été d'un soutien inestimable. Une pensée particulière à mon "gang", avec qui j'ai partagé six années de ma vie.

À Elodie, qui a été un soutien immense au cours de ces trois dernières années. Merci pour nos discussions, qu'elles aient été existentielles ou non ; ton point de vue a toujours été bienveillant. Ta joie et ta bonne humeur m'ont réconforté à de nombreux moments où j'en avais besoin.

Carolanne, qui est partie en cours de route vers de nouvelles aventures chez Cilcare. Je n'oublie pas ta bonne humeur et tes "Carolanades" qui nous faisaient toujours rire. Merci également de m'avoir rassuré tout au long de mon parcours.

À Marion, un grand merci pour nos échanges qui m'ont permis de prendre du recul sur certaines situations. Pour ton calme, ta bonne humeur qui a été communicative.

Un petit mot à vous trois pour vous dire que sans vous, ma thèse n'aurait pas été la même. Vous avez été une véritable source d'encouragement et de motivation pour que tout se déroule bien.

A Gaëlle pour son soutien moral et ces coups de boost quand j'en avais besoin. Merci d'avoir parfois secoué l'arbre pour que les choses avancent mieux. Merci de ta confiance et de m'avoir encouragé !

A Karine qui n'est plus chez Cilcare, mais qui a été comme une seconde maman pour moi. Toujours les mots pour me faire déculpabiliser parce qu'une manip ne fonctionnait pas ou dans bien d'autres situations. Les bons moments passés en ta compagnie nous manquent à tous ! Tu es un vrai rayon de soleil.

Merci à Marianne et Maïa, arrivées très récemment à Cilcare, pour leur bonne humeur, pour leur présence au bureau, nos discussions. Merci d'avoir pris de votre temps pour corriger quelques paragraphes de ce manuscrit.

A Charles et Philippe, pour leur aide concernant surtout la mise en place des setups et de m'avoir épaulé lorsque que je rencontrais des problèmes techniques. Merci à Charles pour l'aide de la rédaction de la saisine de mon projet. Merci à Philippe pour le temps passé à essayer de résoudre les problèmes de logiciels, de licence. Vous avez été indispensables !

Une pensée à Lise et à tous nos diners à Paris. Grâce à toi j'ai découvert des restaurants parisiens dans lesquels je n'aurais jamais mis les pieds. Merci donc pour ces moments de partages et d'écoutes.

Je voulais adresser un message à toutes les personnes de l'équipe, avec qui j'ai pu parler, me plaindre, rire, ou tout simplement échanger au cours de ces trois années : Mark, Hugo V et Hugo L, Laura, Véronique, Frédérique, Aurore, Susanna, Marie, Mathieu, Valentin, Sébastien, Laetitia.

A mes amis :

D'abord, un immense merci à ma meilleure amie, Roxane, qui a été là pendant ces trois ans, et bien plus encore depuis plus de 10 ans. Pour tous ces moments partagés ensemble, que ce soit à Paris ou dans le Sud, pour tous ces coups de téléphone parfois tardifs, et pour tous les moments à venir. Ta présence à mes côtés a été indispensable. Merci mille fois, et même plus.

À ma chère Sinem, amie depuis les bancs de la faculté de médecine, tu as toujours pris le temps de m'accorder une soirée, un week-end à chacun de mes déplacements à Paris. Tu as toujours été là pour me changer les idées et partager des expériences folles, comme ce restaurant dans le noir que nous avons essayé.

Claire et Morgane, le trio de la faculté de Montpellier. Vos encouragements et vos récits sur vos expériences de thèse respectives m'ont parfois fait relativiser les choses. Même si le temps nous a éloigné et que nos moments ensemble sont moins nombreux, quel plaisir de vous revoir et d'entendre vos aventures de maman pour l'une et de rénovation pour l'autre. Sandra, une amitié vieille comme le monde, et tu es toujours là. Merci.

À Aurore, ma chère voisine devenue amie, qui m'a accompagné depuis le début de ce périple. Merci pour les journées au potager, les soirées déguisées, et les apéros (oui, il en faut !).

Jordan et Maxime, les deux frères que je n'ai jamais eus. Leur bienveillance et leur disponibilité, toujours prêts pour une après-midi de tennis ou une soirée au casino.

À tous ceux que j'ai moins vus, que ce soit à cause de mes déplacements à Paris ou tout simplement parce que la vie les a menés aux quatre coins du monde, merci pour tout.

A Kalilou, Roxou, Marine, Mika, Marie, Kelly, Sara, Rébecca, Sarah, Olivia, Baptiste...

Je souhaite évidemment adresser un message aux membres les plus importants, car sans eux je ne serais pas là. Je pense bien sûr à ma famille : papa, maman et ma petite sœur. Merci de m'avoir toujours soutenu dans mes choix, de m'avoir apporté la motivation et d'avoir été si compréhensifs durant ces années de travail acharné. Les moments où je savais que j'allais rentrer étaient pour moi des moments de décompression totale, car je savais que je rentrais à la maison, dans ce cocon si paisible. Une immense reconnaissance pour tout l'amour que vous m'apportez.

Enfin je tenais à écrire ces quelques mots pour la personne qui partage mon quotidien. Je sais ô combien ces trois années ont parfois été compliquées. Les allers retours à Paris, mes

absences, ma fatigue parfois intense. Merci de m'avoir supporté d'avoir toujours été là et de l'être encore. Nous voilà partie pour de nouvelles aventures !
Je rajouterai une petite pensée pour un petit être qui est parti bien trop tôt, mon petit Lucky.

Liste des publications et des communications orales

Publications et communications scientifiques

Dejean C.*, Dupont T.*, Verpy E., Gonçalves N., Coqueran S., Michalski N., Pucheu S., Bourgeron T., [Gourevitch B.*](#) “*Detecting Central Auditory Processing Disorders in Awake Mice*”, **Brain Sciences**, 13(11):1539, 2023.

doi.org/10.3390/brainsci13111539

Laboulais A 1 2, Malmström S 2, Dejean C 2, Cardoso M 1, Le Meur T 3, Almeida L 3, Gonzalez S2, Goze Bac C 1, Pucheu S 2 « New automatic and robust measures to evaluate hearing loss and tinnitus in preclinical models », **Springer Book, In book: New Therapies to Prevent or Cure Auditory Disorders**, 2020

10.1007/978-3-030-40413-0_7

Liste des communications scientifiques orales/Posters

Dejean C., Dupont T., Dominique N., Michalski N., Pucheu S., [Gourevitch B.](#), “Development of an awake animal model for hyperacusis screening “, **World Congress of Audiology**, Paris, France, September 2024.

Dejean C., Postal O., Dupont T., Michalski N., Pucheu S., [Gourevitch B.](#), “*Monitoring hyperacusis on an awake animal model*“, **Journées Boris Ephrussi**, Mai 2023.

Dejean C., Postal O., Dupont T., Michalski N., Pucheu S., [Gourevitch B.](#), “*Monitoring hyperacusis on an awake animal model*“, **ARO Mid-Winter meeting**, February 2023.

Dejean C., Postal O., Dupont T., Michalski N., Pucheu S., [Gourevitch B.](#), “*Development of an animal model for monitoring hyperacusis*“, **Federation of European Neuroscience Societies forum**, Paris, July 2022.

Dejean C., Postal O., Dupont T., Michalski N., Pucheu S., [Gourevitch B.](#), “*Development of an animal model for monitoring tinnitus and hyperacusis*“, **Journées Boris Ephrussi**, Mai 2021.

Participation à des congrès sans présentation :

Association Francophone des Équipes Pluridisciplinaires en Acouphénologie, Toulouse, 8 et 9 Septembre 2023

International Tinnitus Research Initiative Conference 2023 At Trinity Business School, in Dublin, Ireland, between June 6 – 9, 2023

International Online Congress of Neurootological and Equilibrimetric Society 7th-8th October, 2021

Association Francophone des Équipes Pluridisciplinaires en Acouphénologie, Montpellier, Mai 2021

Liste des abréviations

ABRs : potentiel évoqué auditif du tronc cérébral
CAEP : potentiel évoqué cortical auditif
OEAs : Les otoémissions acoustiques
DPOAEs : Les produits de distorsion des otoémissions acoustiques
IDA : L'Institut de l'Audition
Hz : Hertz
dB SPL : Niveau de pression acoustique en Décibel
CCs : Cellule ciliée
CCIs : cellules ciliées internes
CCEs : cellules ciliées externes
K+ : ions potassiques
VCN : Noyau cochléaire ventral
DCN : Noyau cochléaire dorsal
AVCN : Noyau cochléaire antéro-ventral
PVCN : Noyau cochléaire postérieure ventrale
ST : Cellules satellites
CBs : Cellules en buisson sphériques
CBg : Cellules en buisson globulaires
CFs : Les cellules fusiformes
SOC : Le complexe olivaire supérieur
LSO : Le complexe olivaire supérieur latéral
MSO : Le complexe olivaire supérieur médial
MNTB : Le corps trapézoïde médial
LNTB : Le corps trapézoïde latéral
VNTB : Le corps trapézoïde ventral
LL : Le lemnisque latéral
NLLV : Le lemnisque latéral ventral
NLLD : Le lemnisque latéral dorsal
CI : Le colliculus inférieur
CIc : Le colliculus inférieur central
CI d : Le colliculus inférieur dorsal
MGB : corps genouillé médian du thalamus

MGBv : corps genouillé médian ventral
MGBd : corps genouillé médian dorsal
MGBm : corps genouillé médian médial
AI : Le cortex auditif primaire
AC : cortex auditif
USH : Le syndrome d'Usher
ERO : Les espèces réactives à l'oxygène
PTS : Perte auditive permanente
TTS : Perte auditive temporaire
AP : Acouphène pulsatile
PE : Le potentiel endocochléaire
GABA : Acide gamma-aminobutyrique
VGLUT : Les transporteurs vésiculaires de glutamate
PPSE : Les potentiels post-synaptique excitateurs
MEG : Magnétoencéphalographie
LTP : La potentialisation à long terme
LTD : La dépression à long terme
STDP : La plasticité dépendante de la synchronisation des décharges
EEG : L'électroencéphalogramme
IRMf : L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
RT : Temps de réaction
ORL – Oto-rhino-laryngologie
Ca²⁺ – Calcium

1.1 L'AUDITION AU SOMMET DE LA COMMUNICATION	19
1.1.1 QU'EST-CE QUE LE SON ?	19
1.1.1.1 Définition	19
1.1.1.2 Les sons purs	20
1.1.1.3 Les sons complexes	20
1.1.2 CAPACITES AUDITIVES	21
1.1.3 RELATION ENTRE L'ACOUSTIQUE D'UN SON ET SA PERCEPTION : DEFINITION DU BRUIT	22
1.2 LE SYSTEME AUDITIF DES MAMMIFERES	23
1.2.1 OREILLE EXTERNE	24
1.2.2 OREILLE MOYENNE	25
1.2.2.1 Anatomie et fonction	25
1.2.2.2 Le réflexe stapédien	26
1.2.3 OREILLE INTERNE	27
1.2.3.1 Anatomie et fonction	27
1.2.3.2 Organe de Corti	29
i. Les cellules ciliées externes	29
ii. Les cellules ciliées internes	30
1.2.3.3 La transduction mécano-électrique	31
1.2.4 LE NERF AUDITIF, PONT ENTRE LE SYSTEME PERIPHERIQUE ET LE SYSTEME CENTRAL	32
1.2.4.1 Description du nerf	32
1.2.4.2 Les différentes voies d'innervation	32
1.2.5 TRONC CEREBRAL ET MESENCEPHALE	34
1.2.5.1 Première escale : Le noyau cochléaire	34
1.2.5.2 Le complexe olivaire supérieur	36
1.2.5.3 Le lemnisque latéral	37
1.2.5.4 Le colliculus inférieur	38
1.2.5.5 Thalamus	39
1.2.5.6 Cortex auditif primaire	40
i. Anatomie	40
ii. Propriétés et fonctions	42
1.2.6 AIRES CEREBRALES SECONDAIRES ET ASSOCIATIVES	42
1.3 PERTES D'AUDITION ET D'INTELLIGIBILITE	43
1.3.1 RELATION ENTRE INTENSITE ET DANGER	43
1.3.2 ATTEINTES PERIPHERIQUES : PERTE AUDITIVE PERMANENTE (PTS)	45
1.3.2.1 Qu'est-ce qu'une perte auditive permanente ?	45
1.3.2.2 Mécanismes impliqués	45
i. Désordres mécaniques	46
ii. Atteintes cellulaires et biochimiques	46
1.3.2.3 Traitements et prise en charge	47
1.3.3 TROUBLES PERIPHERIQUES : PERTE AUDITIVE TEMPORAIRE (TTS)	49
1.3.3.1 Qu'est-ce qu'une perte auditive temporaire ?	49
1.3.3.2 Mécanismes impliqués	50
i. Désordres mécaniques	50
ii. Désordres cellulaires et biochimiques	50
iii. Atteintes du nerf auditif	52
1.3.4 LES NEUROPATHIES AUDITIVES	53
1.3.5 DETECTION DES DEFICITS AUDITIFS	54
1.3.5.1 Les seuils auditifs	54
i. L'audiométrie tonale et vocale	54
ii. Les potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral (ABRs)	55
iii. Les ondes des ABRs	55
iv. Les Otoémissions acoustiques et leurs produits de distorsion	56

v. Tympanométrie et impédancemétrie, l'étude du réflexe stapédien	56
1.3.5.2 Synaptopathie	57
i. Histologie	57
ii. Les ABRs ré-émergents	57
ii. Onde I des ABRs	57
iii. Réponse du nerf auditif par la technique PSTR (temps de réponse péri-stimulus)	58
1.3.5.3 Troubles centraux	58
1.4 DESORDRES PERCEPTIFS : LES ACOUPHENES	59
1.4.1 QU'EST-CE QU'UN ACOUPHENE ?	59
1.4.1.1 Définition	59
i. Acouphènes objectifs	59
ii. Acouphènes subjectifs	60
1.4.1.2 Impact social	61
1.4.1.3 Prévalence	61
1.4.2 MECANISMES NEUROPHYSIOLOGIQUES A L'ORIGINE DES ACOUPHENES	62
1.4.2.1 De l'origine périphérique	62
i. Désordre mécanique	62
ii. Désordres cellulaires et synaptiques	63
iii. Le nerf cochléaire	64
1.4.2.2 Vers des désordres d'origine centrale	65
i. Notion de gain central ou bruit central	65
ii. Activité spontanée neuronale	67
iii. Synchronisation des décharges	69
iv. Réorganisation tonotopique	71
v. Plasticité synaptique de type STDP	73
1.4.2.3 Impact du réseau émotionnel	75
1.4.3 DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE DU PATIENT	77
1.4.4 TRAITEMENTS	77
1.4.4.1 Les aides auditives	77
i. Les prothèses auditives	77
ii. Les implants cochléaires	77
1.4.4.2 Les thérapies d'habituation	78
1.4.4.3 Thérapie cognitive et comportementale (TCC)	78
1.4.4.4 Thérapie de rééducation de l'acouphène - Tinnitus retraining therapy (TRT)	78
1.4.4.5 Thérapie avec bruit « rose »	78
1.4.4.6 La théorie sonore	79
1.4.4.7 Traitements médicamenteux	79
1.4.4.8 La modulation neuronale	79
1.4.4.9 Thérapies Manuelles	79
Physiothérapie	79
1.4.5 MODELES ANIMAUX POUR L'ETUDE DES ACOUPHENES	81
1.4.5.1 Salicylate de sodium	81
1.4.5.2 Exposition sonore traumatique	83
1.4.6. DETECTION DES ACOUPHENES	84
1.4.5.3 Tests comportementaux (subjectifs)	84
i. Le premier modèle animal des acouphènes : Le modèle Jastreboff	84
ii. Le modèle du Bauer et Brozoski	84
iii. Le modèle de Heffner	84
iv. Le test de l'inhibition du réflexe de sursaut par un silence (gap) ou un préstimulus (prépulse) : modèle de Turner	84
v. Le test de comportement opérant : modèle de Stolzberg	86
1.4.5.4 Tests fonctionnels (objectifs)	87
1.5 DESORDRES PERCEPTIFS : L'HYPERACOUSIE	88
1.5.1 QU'EST-CE QU'UNE HYPERACOUSIE ?	88

1.5.1.1	Définition	88
1.5.1.2	Classification	88
1.5.1.3	Impact social	89
1.5.1.4	Prévalence	89
1.5.2	MECANISMES NEUROPHYSIOLOGIQUES A L'ORIGINE DE L'HYPERACOUSIE	90
1.5.2.1	Origine périphérique	90
i.	Dysfonctionnement mécanique	90
ii.	Synaptopathie et désafférentation	91
iii.	Le rôle du système olivocochléaire	92
1.5.2.2	Vers des désordres centraux	93
i.	Gain central	93
ii.	Hyperexcitabilité du Noyau accumbens (NAc)	94
iii.	Dysfonctionnement du système sérotoninergique	95
iv.	Dysfonctionnement du système Gabaergique	95
v.	Stress et nociception	97
1.5.2.3	Système autonome :	98
1.5.3	HYPERACOUSIE DE DOULEUR	98
1.5.4	HYPERACOUSIE SOUS-JACENTE A D'AUTRES PATHOLOGIES	99
1.5.5	THEORIE GENETIQUE DE L'HYPERACOUSIE	100
1.5.6	DIAGNOSTIQUE ET PRISE EN CHARGE DU PATIENT	101
1.5.6.1	L'hyperacousie sonore, un profil auditif spécifique ?	101
1.5.7	TRAITEMENT	101
1.5.7.1	Thérapie d'habituation au son	101
1.5.7.2	Traitements médicamenteux	102
1.5.8	MODELES ANIMAUX POUR L'ETUDE DE L'HYPERACOUSIE	103
1.5.8.1	Modèle d'induction	103
i.	Salicylate de sodium	103
ii.	Exposition sonore	104
1.5.8.2	Diagnostic de l'hyperacousie	104
i.	Le test de mesure du sursaut acoustique pour l'hyperacousie sonore	104
ii.	Test conditionnement opérant avec mesure du temps de réaction (TR) pour l'hyperacousie sonore	106
iii.	Test d'évitement pour l'hyperacousie de gêne	108
iv.	Test tail-flick test pour l'hyperacousie de douleur	109
v.	Les mesures électrophysiologiques	109

MATERIELS ET METHODES **110**

2.1	OBJECTIFS DE THESE	111
2.2	PROTOCOLE GENERAL	112
2.3	ANIMAUX	113
2.4	CHIRURGIE PREPARATOIRE AUX ENREGISTREMENTS ELECTROPHYSIOLOGIQUES EVEILLES	114
2.4.1	PREPARATION DE L'ANIMAL	114
2.4.2	ANESTHESIE DURANT LA CHIRURGIE	114
2.4.3	PROCEDURE CHIRURGICALE	114
2.4.4	SUIVI POST OPERATOIRE	115
2.5	MESURES ELECTROPHYSIOLOGIQUES CHEZ L'ANIMAL	115
2.5.1	ABRS PREALABLES CHEZ L'ANIMAL ANESTHESIE	115
2.5.2	MESURES ELECTROPHYSIOLOGIQUES CHEZ L'ANIMAL EVEILLE	116
2.5.2.1	Mise en place	116
2.5.2.2	Sédation pour les mesures électrophysiologiques chez les animaux éveillés	116
2.5.2.3	Mesure des réponses auditives du tronc cérébral (ABRs)	116
2.5.2.4	Mesure des potentiels évoqués auditifs corticaux (CAEPs pour Cortical Activity Evoked Potential)	116

2.5.2.5	Mesure de l'activité EEG spontanée et évoquée	117
2.6	ETUDES COMPORTEMENTALES	119
2.6.1	MESURE DU REFLEXE DE SURSAUT ACOUSTIQUE (DETECTION DE L'HYPERACOUSIE)	120
2.6.2	INHIBITION DU REFLEXE DE SURSAUT PAR UN GAP (DETECTION DES ACOUPHENES)	120
2.7	EXPOSITION AU BRUIT	121
1.5.	ANALYSES HISTOLOGIQUES	121
2.7.1.	DISSECTION ET IMMUNOMARQUAGE DES ORGANES DE CORTI	122
2.7.1	IMMUNOMARQUAGE DES ORGANES DE CORTI :	122
2.7.2	MICROSCOPIE ET QUANTIFICATION DES MARQUAGES	122
2.8	ANALYSES STATISTIQUES	122

RESULTATS **123**

3.1	AXE 1 : MISE AU POINT DES PROTOCOLES DE MESURES ELECTROPHYSIOLOGIQUES ET D'EXPOSITION SONORE	125
3.1.1	DETECTION DE TROUBLES CENTRAUX AUDITIFS CHEZ L'ANIMAL EVEILLE : EXEMPLE CHEZ UN MODELE DE SOURIS DES TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE	125
3.1.2	COMPARAISON DES SEUILS ABRs ENTRE ANIMAUX ANESTHESIES ET EVEILLES	143
3.1.3	SUIVI AU COURS DU TEMPS DES SEUILS ABRs	144
3.1.4	SUIVI AU COURS DE TEMPS DE LA REPOSE EEG A UN CLIC	145
3.2	AXE 2 : SELECTION DE L'EXPOSITION SONORE INDUISANT UNE PERTE AUDITIVE TEMPORAIRE	146
3.2.1	COMPARAISON DES PERTES AUDITIVES ENTRE IDA ET CILCARE	146
3.2.2	EFFET TEMPOREL DE L'EXPOSITION SONORE SUR LES SEUILS AUDITIFS	147
3.2.3	EFFET TEMPOREL DE L'EXPOSITION SONORE SUR LES ONDES DES ABRs CHEZ LE GROUPE EXPOSE	149
3.2.4	EFFET TEMPOREL DE L'EXPOSITION SONORE SUR LES SYNAPSES	150
3.3	AXE 2 : MARQUEURS COMPORTEMENTAUX DE LA PRESENCE D'HYPERACOUSIE ET/OU D'ACOUPHENES	152
3.3.1	DETECTION DE L'HYPERACOUSIE CHEZ UN RONGEUR	152
3.3.1.1	Le réflexe de sursaut : intensité du sursaut	152
i.	Chez Cilcare	152
ii.	A l'IDA	154
3.3.1.2	Le réflexe de sursaut : Latence du sursaut	156
3.3.2	VERS UN BIOMARQUEUR DE L'HYPERACOUSIE	158
3.3.3	DETECTION DES ACOUPHENES CHEZ UN RONGEUR	160
3.3.3.1	Inhibition du sursaut par le silence	160
3.3.3.2	Vers un biomarqueur des acouphènes	161
3.4	BILAN : CONSTITUTION DE SOUS-GROUPES	162
3.5	UNE AUTRE STRATEGIE : INDEX QUANTITATIFS D'HYPERACOUSIE ET D'ACOUPHENES	163
3.6	AXE 3 : MARQUEURS ELECTROPHYSIOLOGIQUES DE LA PRESENCE D'HYPERACOUSIE ET/OU D'ACOUPHENES	164
3.6.1	SEUILS ABRs APRES L'EXPOSITION SONORE POUR LES GROUPES ACOUPHENES ET/OU HYPERACOUSIE	164
3.6.1.1	Contrôles vs exposés	164
3.6.1.2	Evolution temporelle pour les animaux exposés	165
3.6.1.3	Corrélation ABRs / index hyperacousie et acouphènes	167
i.	Seuils ABRs	167
ii.	Amplitude des Ondes ABRs	168
3.6.2	POTENTIELS EVOQUES AUDITIFS CORTICAUX (CAEPs) APRES UNE EXPOSITION AU BRUIT	170
3.6.2.1	Pour l'ensemble des animaux	170
i.	Mesure de la latence des pics	171
ii.	Mesure des amplitudes des ondes	172
3.6.2.2	CAEPs pour les sous-groupes hyperacousie/acouphènes	173
3.6.2.3	Corrélation CAEPs / index hyperacousie et acouphènes	175
3.6.3	ACTIVITE EEG SPONTANEE APRES EXPOSITION SONORE	177

3.6.3.1	Pour l'ensemble des animaux	177
3.6.3.2	Pour les sous-groupes hyperacousie/acouphènes	178
3.6.3.3	Corrélation : EEG spontané selon les index	179
3.6.4	ACTIVITE EEG EVOQUEE APRES EXPOSITION SONORE	181
3.6.4.1	Latence de l'EEG en réponse au clic	181
i.	Pour l'ensemble des animaux	181
ii.	Selon les index	183
3.6.4.2	Amplitude de la réponse évoquée de l'EEG	184
i.	Pour l'ensemble des animaux	184
ii.	Pour les sous-groupes hyperacousie/acouphènes	186
iii.	Selon les index	187
DISCUSSION		188
1.1	DE L'UTILITE DE DISTINGUER HYPERACOUSIE ET ACOUPHENES	189
1.2	EFFETS PERIPHERIQUES DE NOTRE EXPOSITION AU BRUIT	191
1.3	INDUCTION D'ACOUPHENES OU D'HYPERACOUSIE CHEZ L'ANIMAL	192
1.4	COMMENT DETECTER L'HYPERACOUSIE ET LES ACOUPHENES CHEZ L'ANIMAL ?	193
1.5	ANIMAL ANESTHESIE VS EVEILLE	194
1.6	REFLEXE DE SURSAUT APRES EXPOSITION SONORE ET RELATION AVEC LES MESURES ELECTROPHYSIOLOGIQUES	195
1.7	« GAP INHIBITION » APRES EXPOSITION SONORE ET RELATION AVEC LES MESURES ELECTROPHYSIOLOGIQUES	196
1.8	VERS DES BIOMARQUEURS POUR HYPERACOUSIE ET ACOUPHENES ?	198
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES		200
ANNEXES		203
BIBLIOGRAPHIE		215

Etat de l'art

1.1 L'audition au sommet de la communication

La vue, l'odorat, le goût, le toucher et l'ouïe sont les cinq sens qui permettent de fournir à l'Homme une perception complète de l'environnement qui l'entoure. Ces sens sont cruciaux car ils forment le socle de la communication et de la survie ¹⁰. Parmi eux, je m'intéresse à l'audition, qui regroupe l'ensemble des processus impliqués dans la perception des sons qui nous entourent. L'audition joue un rôle essentiel dans la compréhension du monde des êtres vivants mais aussi dans leur communication les uns avec les autres. Emmanuel Kant disait : "La cécité sépare les gens des choses. La surdité sépare les gens des gens" ¹¹.

Les sons sont perçus par l'oreille et les informations qui en découlent sont traitées dans le système nerveux auditif qui va leur attribuer un sens ^{12 13}. Les caractéristiques acoustiques perçues sont une grande source d'informations, elles permettent l'orientation dans l'espace et induisent une dimension perceptive émotionnelle grâce à la hauteur, à l'intensité et au « tempo » employés ^{14,15}.

Grâce au sens de l'ouïe, nous pouvons être conscients de notre environnement et réagir rapidement pour assurer notre sécurité, ou celle des autres. Enfin, le développement du langage chez les enfants nécessite le bon fonctionnement de l'audition.

Les atteintes auditives, qu'elles surviennent dès l'enfance, à l'âge adulte ou au cours du vieillissement, représentent une double menace pour l'être humain : d'une part ils dégradent sa perception du monde, et d'autre part ils réduisent sa capacité de communication avec les autres êtres humains.

1.1.1 Qu'est-ce que le son ?

1.1.1.1 Définition

Le son est une vibration de l'air qui se propage dans différents types de milieux, ceux-ci peuvent être liquides, gazeux ou solides ¹⁶. Les molécules de l'air subissent des mouvements de compression et de décompression qui se traduisent par une modulation de la pression exercée. Cette modulation se propage, de proche en proche, pour constituer l'onde sonore ¹⁷. Cette onde se déplace dans l'air à une vitesse de 340 m/s, soit l'équivalent de 1220 km/h. Dans l'eau, la vitesse de propagation augmente considérablement (4800 km/h), en raison du rapprochement des molécules constituant le milieu aqueux ¹⁸.

Le son est principalement décrit à l'aide de deux paramètres. La fréquence d'un son, exprimée en Hertz (Hz), correspond au nombre de fluctuations répétées par seconde dans l'onde sonore. Plus la fréquence d'un son est élevée, plus le son perçu est aigu, et inversement, plus elle est faible plus le son perçu est grave ^{16,19}. La deuxième caractéristique du son est le niveau d'intensité sonore, qui correspond à la pression acoustique véhiculée par le son. Elle se mesure en décibel (dB SPL)¹⁶.

L'intensité sonore d'une conversation classique tourne autour de 60 dB SPL. Une intensité trop forte (au-dessus de 90dB) est désagréable et peut devenir dangereuse pour l'oreille, comme nous le verrons ci-dessous en section 1.3.1

1.1.1.2 Les sons purs

Un son est dit pur quand il est composé d'une fréquence unique et qu'on peut le représenter sous forme de sinusoïde parfaite ¹⁹. Dans la vie quotidienne, il est assez rare d'être confronté à des sons purs. On les utilise principalement lors d'un examen audiolologique afin de déterminer les seuils auditifs à des fréquences précises, on parle d'audiométrie tonale ^{20,21}. Le diapason, instrument métallique, produit un son pur, souvent la note « la », d'une fréquence égale à 440 Hz (Figure 1) et est utilisé par les musiciens pour accorder leurs instruments ²².

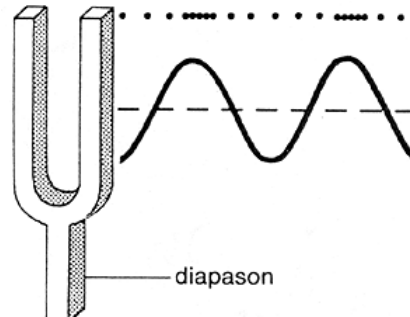


Figure 1: Onde représentant le son pur d'un diapason.

Source : kevrenn-larochelle.fr

1.1.1.3 Les sons complexes

Les sons complexes n'ont pas de définition formelle mais peuvent être compris comme l'ensemble des sons qui ne sont pas purs. Ils comprennent deux grandes familles, qui peuvent être combinées ensemble :

1) les sons composés de plusieurs fréquences discrètes différentes, éventuellement modulées au cours du temps. La courbe représentative n'est pas une sinusoïdale mais plutôt une courbe composée de plusieurs ondulations. Dans cette catégorie, il faut distinguer les sons harmoniques et non harmoniques. Les sons harmoniques (Figure 2), se composent d'une fréquence fondamentale (F_0) à laquelle s'ajoutent des fréquences multiples de F_0 . Lorsque l'on perçoit un tel son, sa hauteur estimée est celle de F_0 , qui est la fréquence à laquelle le motif de l'onde sonore est répété. Lorsque les fréquences contenues dans le son ne peuvent pas être décrites comme des multiples entiers d'une fréquence F_0 , on dit que le son est non harmonique ou inharmonique.

2) les sons composés que l'on nomme (abusivement) bruits, qui ne génèrent pas, pour la plupart, de sensation de hauteur précise (voir section 1.1.3). Ces sons comprennent un ensemble continu de fréquences au sein d'une ou plusieurs bandes de fréquences. Par exemple, un son comprenant toutes les fréquences à la même intensité est dit « bruit blanc ». Un bruit est par définition un son inharmonique.

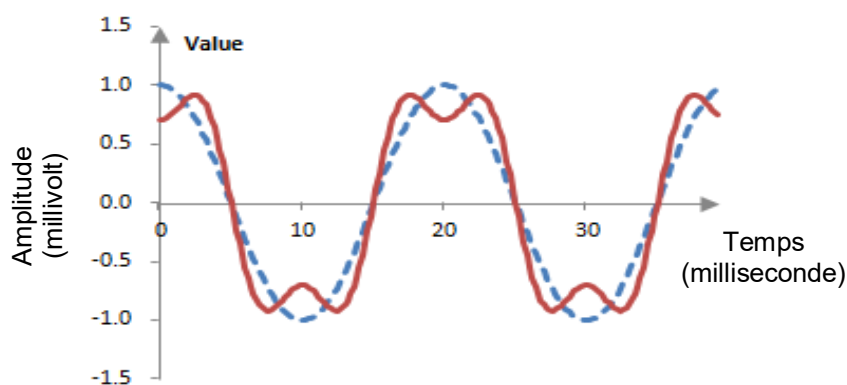


Figure 2: Représentation d'un son complexe, avec en pointillé bleu sa composante principale harmonique (F0)

Source : extrait d'un site internet, Distortion and harmonics | RecordingBlogs

Tous les sons, purs ou complexes, peuvent voir leur intensité varier au cours du temps, on dit alors qu'ils sont modulés en amplitude^{23,24}.

Au quotidien, les êtres vivants sont confrontés à des sons naturels qui sont complexes et dont les modulations changent au cours du temps¹⁷. La distinction entre sons harmoniques et bruits est d'autant plus aisée lorsque l'on étudie les vocalisations animales ou humaines, ou les sons environnementaux. Le miaulement d'un chat, ou les chants des oiseaux sont des exemples de sons complexes harmoniques. Le bruit des vagues ainsi que les mouvements des branches des arbres dans le vent appartiennent à la catégorie des bruits. Cette omniprésence des sons complexes dans l'environnement ne fait qu'accroître l'expérience sensorielle auditive des êtres vivants¹⁷.

L'analyse de ces sons complexes par le système auditif est un processus délicat²⁵. Les différentes composantes fréquentielles et temporelles de ces sons vont être décomposées et analysées par le système auditif. Le rôle des différentes zones du cerveau dans l'analyse des sons sera détaillé dans les sections suivantes.

1.1.2 Capacités auditives

Dans notre présentation du système auditif, nous nous concentrerons sur les mammifères, dont l'organisation anatomique est similaire entre les espèces. Chez les mammifères, la gamme de fréquence et d'intensité à laquelle l'oreille est sensible est spécifique de chaque espèce (Figure 3), et peut varier en fonction de l'âge, de l'adaptation à son environnement et des conditions de santé^{17,26}. Chez l'Homme, les sons perceptibles se situent dans une gamme de fréquences comprises entre 20 Hz et 20 kHz²⁷. Les ondes sonores qui dépassent les 20 kHz sont appelés ultrasons. Dans la nature, de nombreuses espèces animales communiquent entre eux dans la gamme ultrasonore. Par exemple, les souris vocalisent fréquemment entre 40 et 80kHz. La souris peut en effet entendre des sons allant de 2 kHz à 100 kHz, le rat quant à lui peut entendre des sons entre 500Hz et 100 KHz²⁸⁻³⁰. Les chauves-souris sont capables d'émettre des sons à des fréquences de 45kHz, totalement imperceptibles par l'Homme, à des fins d'écholocation : les ultrasons émis se réfléchissent sur les obstacles qui se trouvent dans l'environnement. Ainsi, les chauves-souris peuvent en analyser l'écho et s'orienter dans l'espace³¹. Les ondes à des fréquences inférieures à 20 Hz sont les infrasons. Ces ondes sont moins atténuées par les obstacles de l'environnement et se propagent donc sur une plus longue distance, ce qui peut être utile pour certaines espèces. Les éléphants sont ainsi capables d'entendre leurs congénères jusqu'à une dizaine de kilomètres de distance³². Par ailleurs, les baleines utilisent les infrasons pour communiquer sur des distances qui peuvent atteindre des centaines de kilomètres^{33,34}.

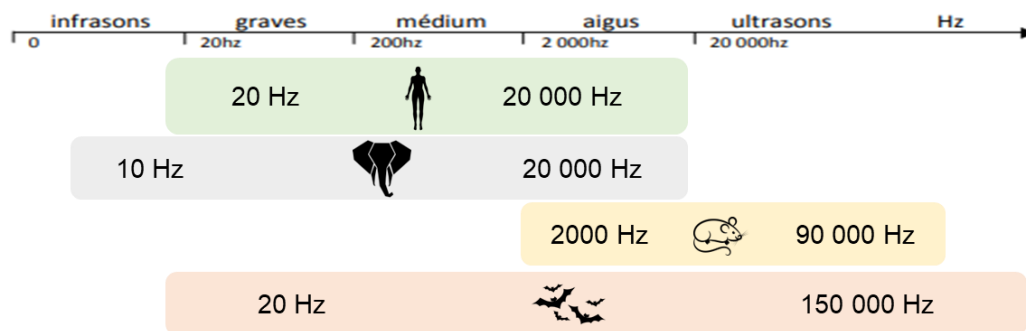


Figure 3: Exemples de diverses gammes d'audition rencontrées chez les mammifères.

Source : Figure faite par Camille Dejean

1.1.3 Relation entre l'acoustique d'un son et sa perception : définition du bruit

L'interprétation d'un son est spécifique à chaque individu. Elle dépend d'un contexte environnemental, personnel et émotionnel, lesquels peuvent changer totalement la perception des sons, et ce chez un même individu^{35,36}. Par exemple, une musique dans un environnement bruyant peut ne pas être appréciée de la même manière que dans un environnement calme^{35,36}. De manière générale, le masquage d'un son d'intérêt est jugé agaçant. Autre exemple, un concert de musique métal sera perçu comme très désagréable par certains et chargé d'une énergie positive pour d'autres. La modulation du contenu acoustique peut également avoir un impact sur la perception. Ainsi, il a été montré que l'être humain trouvait les modulations temporelles dans la gamme 40-130 Hz comme particulièrement « rugueuses » et désagréables. Ceci n'est pas vrai pour d'autres espèces comme la souris qui ne semble pas être dérangée par ce type de son³⁷. Parmi les sons qui contiennent de la « rugosité », on peut citer notamment le son d'une ambulance, ou les pleurs d'un bébé^{38,39}. Dans ce dernier exemple, une connotation désagréable l'est d'autant plus lorsque les pleurs perçus proviennent d'un enfant sans lien de parenté avec l'entendant, mettant là-aussi en évidence l'influence du contexte sur la perception.

En raison de tous ces facteurs environnementaux et émotionnels qui influencent la perception d'un son, on définit de manière générale un bruit comme un son qui, au-delà de son contenu acoustique, est perçu comme désagréable, gênant et pouvant perturber l'attention de l'individu. Cette définition repose sur une notion plus perceptive que purement acoustique et varie donc d'un individu à l'autre. Le bruit est bien entendu très présent dans les grandes entreprises industrielles (machines), dans les environnements naturels (bruit de tonnerre), dans les environnements urbains (embouteillages, klaxons, trafic routier). Les caractéristiques principales des bruits sont leur intensité et leur durée^{40,41}.

1.2 Le système auditif des mammifères

Dans le système auditif des mammifères, les ondes sonores suivent un parcours non linéaire depuis la « capture » de l'énergie des ondes sonores au niveau de l'oreille externe jusqu'à leur traitement dans le cerveau ^{42,43} (Figure 4). Nous détaillons ce parcours dans les paragraphes qui suivent.

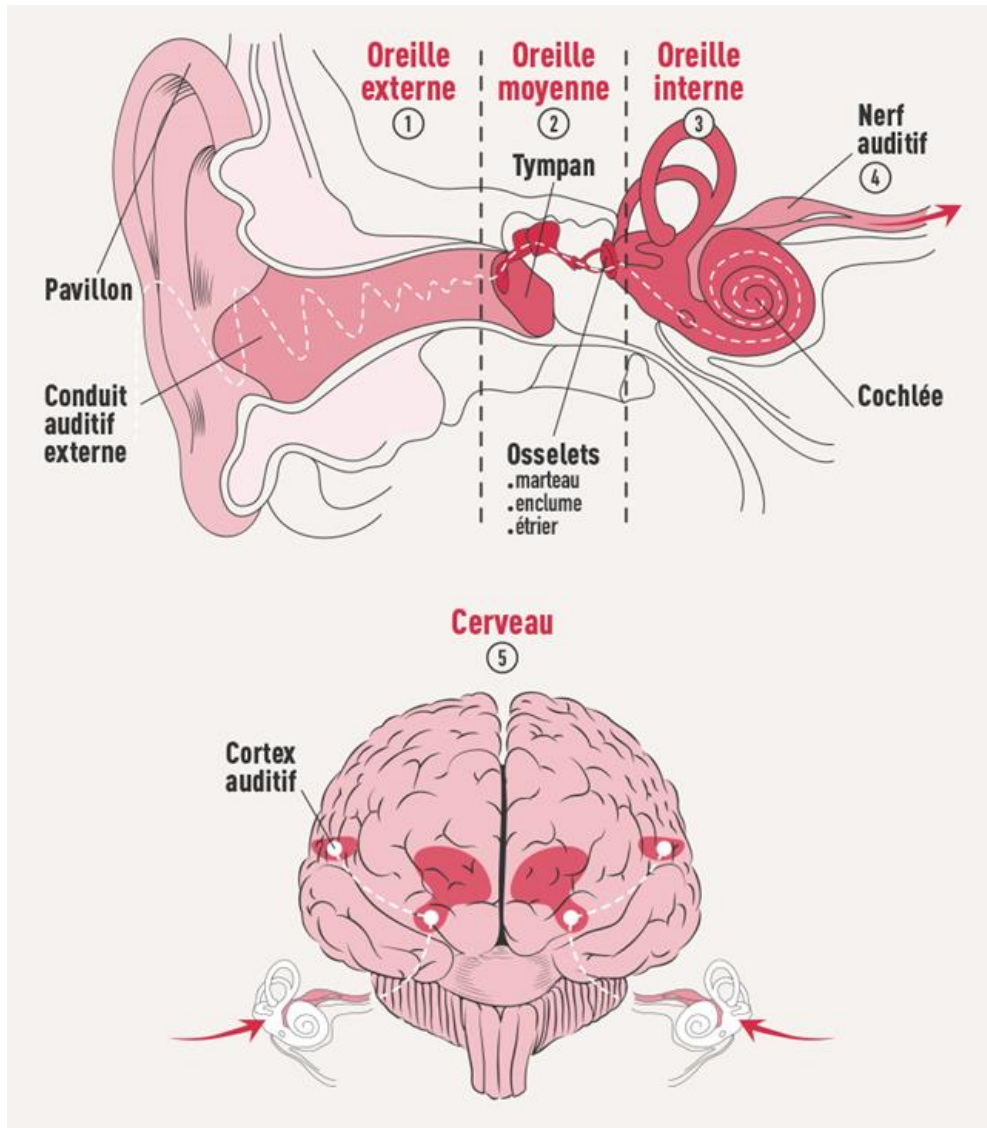


Figure 4: Le son est capté par l'oreille externe et guidé vers le tympan par le pavillon (1). Ce dernier vibre, actionnant une série d'osselets (2) qui transmettent et amplifient les vibrations vers l'oreille interne, où se trouve la cochlée remplie de liquide (3). Les vibrations du liquide stimulent les cellules de l'audition qui les transforment en signaux électriques, envoyés au cerveau par le nerf auditif (4). Différents relais du cerveau interprètent ces signaux pour générer des réponses réflexes ou conscientes (5). Le cortex auditif analyse les informations permettant ainsi la perception consciente, la reconnaissance du son et la mise en place de réactions appropriées.

Source : extrait d'un cours, Le son de l'oreille au cerveau par Léa Vandeputte

1.2.1 Oreille externe

L'oreille externe (Figure 5) est la partie visible de l'oreille. et est composée de deux éléments : le pavillon et le conduit auditif ⁴⁴.

Le pavillon permet la capture des ondes sonores, leur amplification et leur orientation vers le conduit auditif ⁴⁴. La forme et la taille du pavillon sont caractéristiques à chaque espèce. Par exemple, les éléphants ont de grandes oreilles externes permettant d'entendre les sons à basse fréquence à grande distance. La mobilité du pavillon peut être également un atout afin de mieux percevoir les sons. Les félins notamment, comme le caracal, se distinguent par leur grande habilité à orienter leur pavillon vers la source sonore ⁴⁵.

Le conduit auditif est un canal ostéo-cartilagineux menant au tympan. Le conduit auditif mesure en moyenne 2.5 cm chez l'Homme et est tapissé d'un tissu épidermique. Sa forme cylindrique permet de concentrer les sons : ceux-ci vont ensuite être acheminés vers la membrane tympanique.

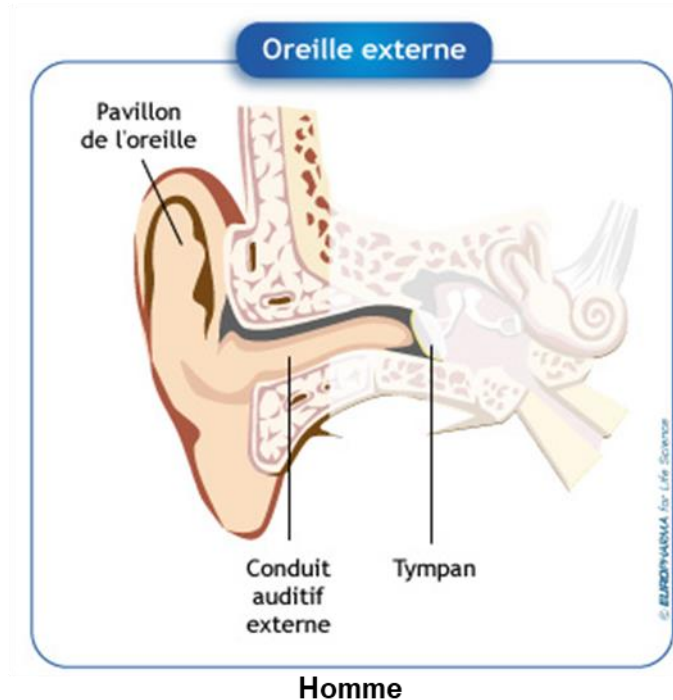


Figure 5: Représentation de l'oreille externe chez l'Homme.

Source : extrait d'un site internet, <https://www.lifelearn.com>

1.2.2 Oreille moyenne

1.2.2.1 Anatomie et fonction

L'oreille moyenne débute par le tympan, une membrane fine, qui se trouve à l'extrémité du canal auditif et protège l'oreille moyenne. Elle comprend également la trompe d'Eustache (aération de l'oreille et équilibre de pression) ainsi que la chaîne des osselets. La fonctionnalité principale de l'oreille moyenne est de transmettre et amplifier l'information mécanique d'un son vers l'oreille interne.^{11,46} La chaîne des osselets (figure 6) constituée du marteau, de l'enclume et de l'étrier va se mettre en mouvement suite à la vibration du tympan. Les trois osselets sont maintenus ensemble par des articulations et des ligaments. Parmi ces trois os, le marteau est le seul élément visible observable à travers la membrane tympanique, sa tête s'articule au niveau du corps du deuxième osselet, l'enclume, elle-même est en contact direct avec l'étrier

47-49

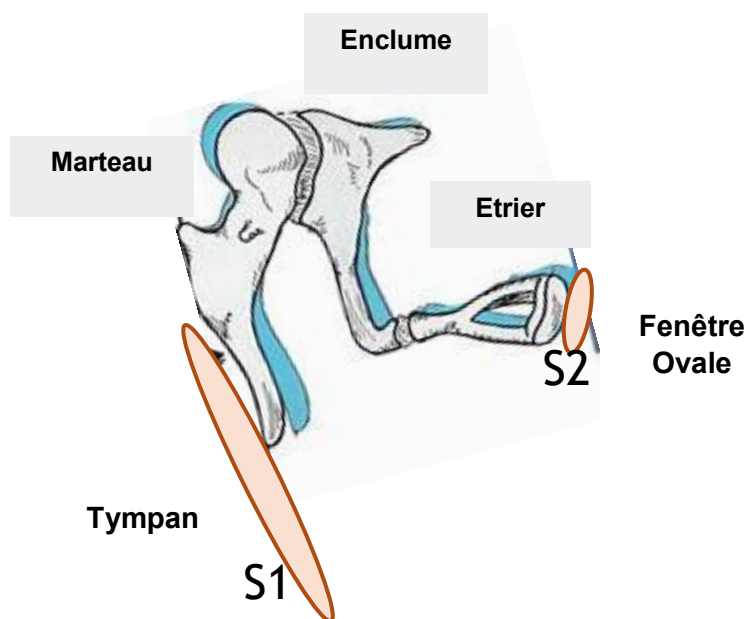


Figure 6: Représentation de la chaîne des osselets et de la différence de surface entre la membrane tympanique (S1) et la fenêtré ovale (S2). Le rapport des surfaces est de 20/1.

Source : inspiré d'un site internet, Perceptionsonore.fr

L'étrier est relié à la fenêtré ovale qui forme le point d'entrée pour le son de l'oreille interne, permettant ainsi l'adaptation à la différence d'impédance entre le milieu aérien extérieur et le milieu liquide cochléaire.

Son rôle d'amplification, d'environ 30 dB⁵⁰, est rendu possible grâce à un mécanisme de levier, permettant de concentrer l'énergie acquise sur une grande surface (tympan S1) vers une surface plus petite (fenêtré ovale S2) et ainsi de rendre efficace la transmission acoustique.

1.2.2.2 Le réflexe stapédien

Les osselets sont maintenus à la structure de l'oreille moyenne par des muscles et des ligaments (Figure 7). On retrouve deux muscles : le muscle stapédien inséré à l'arrière de l'étrier et le muscle tenseur du tympan qui est lié à la partie antérosupérieure du marteau ^{51,52}. La contraction du muscle tenseur du tympan permet de réguler la tension de la membrane tympanique pour contribuer à l'adaptation de l'oreille moyenne à différents niveaux de pression acoustique. Chez les mammifères, lorsque les sons dépassent une intensité autour de 70-80 dB SPL, le muscle stapédien lors de sa contraction va s'opposer à la propagation des ondes sonores en augmentant la rigidité des osselets. C'est ce qu'on appelle le réflexe stapédien ⁵³
⁵⁴.

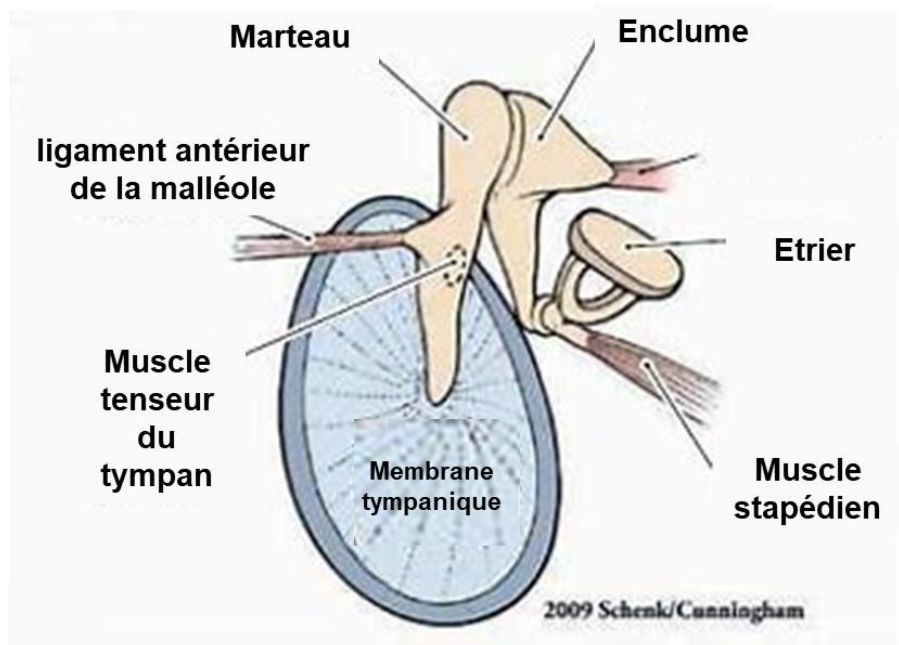


Figure 7: Schéma représentant l'implantation des muscles de l'oreille moyenne. Le muscle tenseur du tympan est en position antérosupérieure par rapport au marteau, et le muscle stapédien se situe à l'arrière de l'étrier.

Source: Extrait d'un cours, Résumé Nazih 2016-2017 – My Stidia

C'est le système auditif central qui va déclencher ce réflexe : en réponse aux stimulations de fortes intensités, l'information va être transmise jusqu'aux noyaux cochléaires, via le nerf auditif, et être orientée dans le noyau du nerf VII, le nerf facial (Figure 8) ; les connexions dans les différents relais, entre les voies afférentes et efférentes, permettent via le nerf facial de déclencher de manière bilatérale le réflexe ⁵⁵.

Il existe un temps de latence au déclenchement du réflexe stapédien⁵⁶, ce qui signifie qu'il est inefficace contre les bruits forts impulsionnels. De plus, l'efficacité de ce réflexe dépend du type de son entendu. Il a été démontré qu'il était particulièrement important pour les sons à bande large autour de 1 kHz chez l'Homme ⁵⁷.

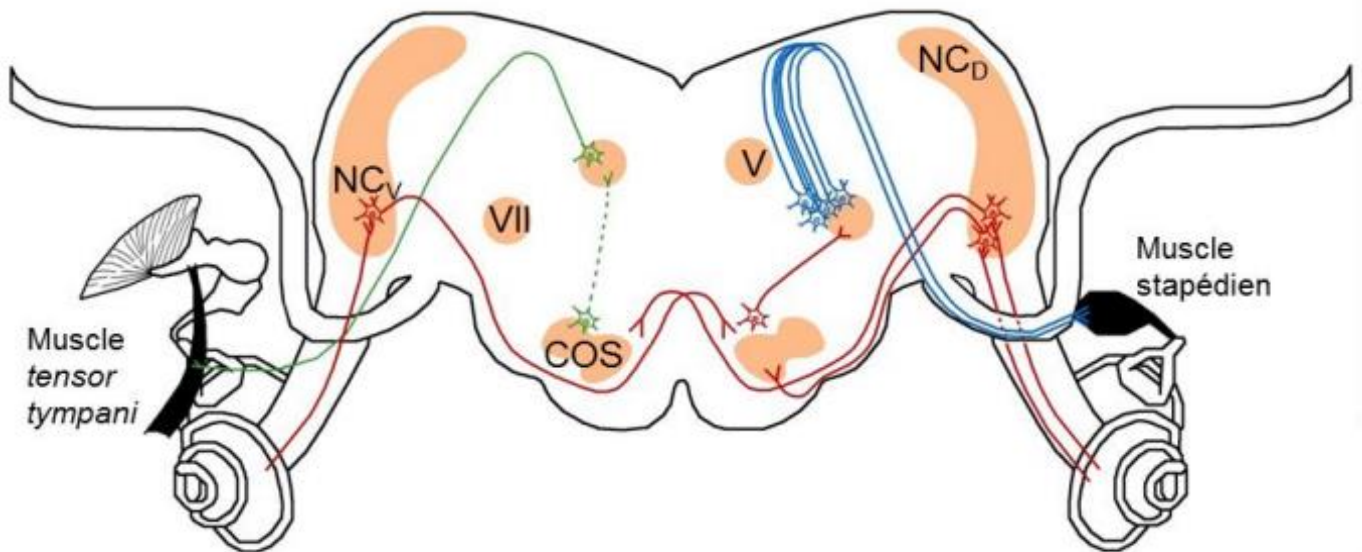


Figure 8: Schéma de l'innervation du réflexe stapédien. Les voies afférentes sont représentées en rouge, les voies efférentes en bleu. Le muscle tenseur du tympan apparaît en vert dans cette représentation. NCD : noyau cochléaire dorsal, NCV : noyau cochléaire ventral, COS : complexe olivaire supérieur, V : noyau moteur du nerf trijumeau, VII : noyau moteur du nerf facial.

Source : tiré de la thèse de Ludivine Wathier, schéma réalisé par A. Thomas (INRS), tiré de l'article « Auditory Brainstem Circuits That Mediate the Middle Ear Muscle Reflex » de Sudeep Mukerji et al., 2010

1.2.3 Oreille interne

1.2.3.1 Anatomie et fonction

L'oreille interne comporte le vestibule, l'organe sensoriel de l'équilibre et la cochlée, l'organe sensoriel de l'audition (Figure 9, A). Deux membranes de la cochlée permettent les échanges avec l'oreille moyenne. D'une part, la fenêtre ovale est en contact direct avec la platine de l'étrier, et participe à la transmission de l'information sonore vers l'oreille interne, et d'autre part la fenêtre ronde permet à l'organe de vibrer en réduisant l'impédance d'entrée du tube cochléaire.

La cochlée est un cylindre osseux constitué de trois compartiments enroulés comme une spirale autour d'un os central appelé modiolus. On distingue **la rampe tympanique** (ou scala tympani), **la rampe vestibulaire** (ou scala vestibuli) et **le canal cochléaire** (ou scala media) (Figure 9, B). La rampe vestibulaire et la rampe tympanique occupent respectivement les parties supérieures et inférieures du cylindre et sont remplies de périlymphe, un liquide riche en sodium^{58,59}. Ces deux rampes communiquent entre elles par un orifice qui se situe à l'apex de la cochlée, appelé hélicotrème. Le canal cochléaire, quant à lui, se trouve entre ces deux rampes et est rempli par l'endolymphe, un liquide extracellulaire particulièrement riche en ions potassium^{59,60}. Le canal cochléaire est séparé de la rampe vestibulaire par **la membrane de Reissner**, épaisse de deux couches cellulaires⁵⁹; A sa base, le canal cochléaire est séparé de la rampe tympanique par **la membrane basilaire**. Enfin sur le mur latéral du canal cochléaire se trouve **la strie vasculaire**, une structure riche en vaisseaux permettant le maintien homéostasique ionique du liquide endolymphatique qui baigne les cellules sensorielles auditives.

L'épithélium neurosensoriel de l'audition, l'**organe de Corti**, repose sur la membrane basilaire. L'organe de Corti contient les cellules sensorielles appelées **cellules ciliées**, qui sont réparties en trois rangées de cellules externes, et une rangée de cellules internes^{61,62}. Autour de ces cellules sensorielles se trouvent plusieurs sortes de **cellules de soutien** dont **les piliers** (Pillar cells) et **les cellules de Deiters**. Elles assurent le couplage mécanique des cellules ciliées avec la membrane basilaire^{63,64}. **La membrane tectoriale** surplombe l'organe de Corti avec qui elle est en contact direct.

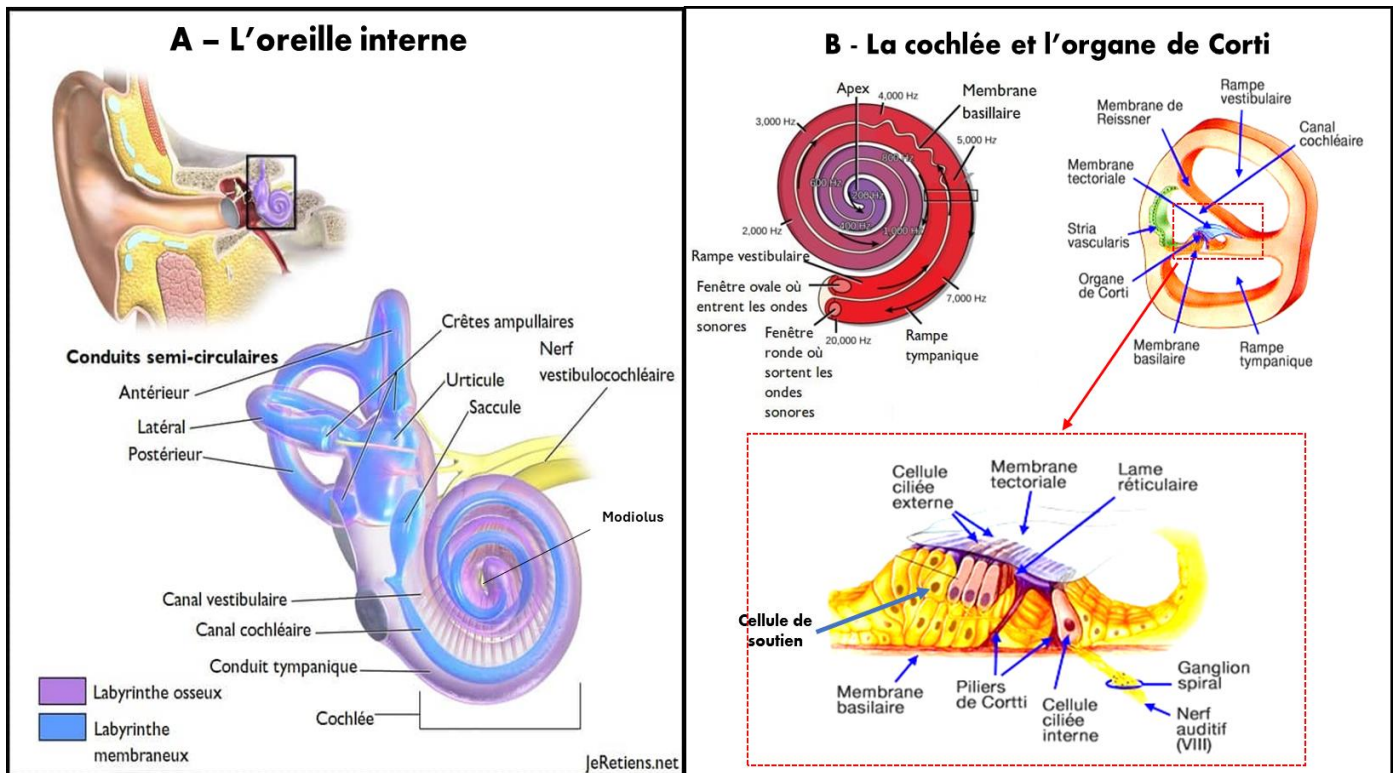


Figure 9: A- L'oreille interne peut être divisée en trois parties : les canaux semi-circulaires, le vestibule et la cochlée, qui sont tous situés dans l'os temporal.

B- La cochlée à une forme de spirale enroulée autour d'un os, le Modiolus. Elle est constituée de trois compartiments la rampe tympanique (ou scala tympani), la rampe vestibulaire (ou scala vestibuli) et le canal cochléaire (ou scala media). Dans le canal cochléaire on retrouve l'organe de l'audition, l'organe de Corti. Celui-ci comporte les cellules sensorielles de l'audition, les cellules ciliées, mais également d'autres composants qui s'avèrent être essentiels à la fonction auditive.

Source : A et B - extrait d'un site internet, Le son : comment fonctionnent l'ouïe, l'oreille et l'équilibre ? (jeretiens.net)

L'épaisseur de la membrane basilaire varie entre la base et l'apex : elle est de plus en plus épaisse et rigide en direction vers la base. Dans les années 1950, Georg Von Békésy (Prix Nobel de physiologie et de médecine en 1961) démontre que le déplacement de la membrane basilaire dépend de la fréquence du son^{65,66}. Les sons aigus (20000 Hz) sont propagés proche de la base, alors que les sons graves (20 Hz) sont au plus proche de l'apex. On appelle ce phénomène de décomposition spatiale des sons selon leur fréquence la **tonotopie**. Cette organisation tonotopique se retrouve le long des circuits neuronaux du circuit auditif (Figure 10).

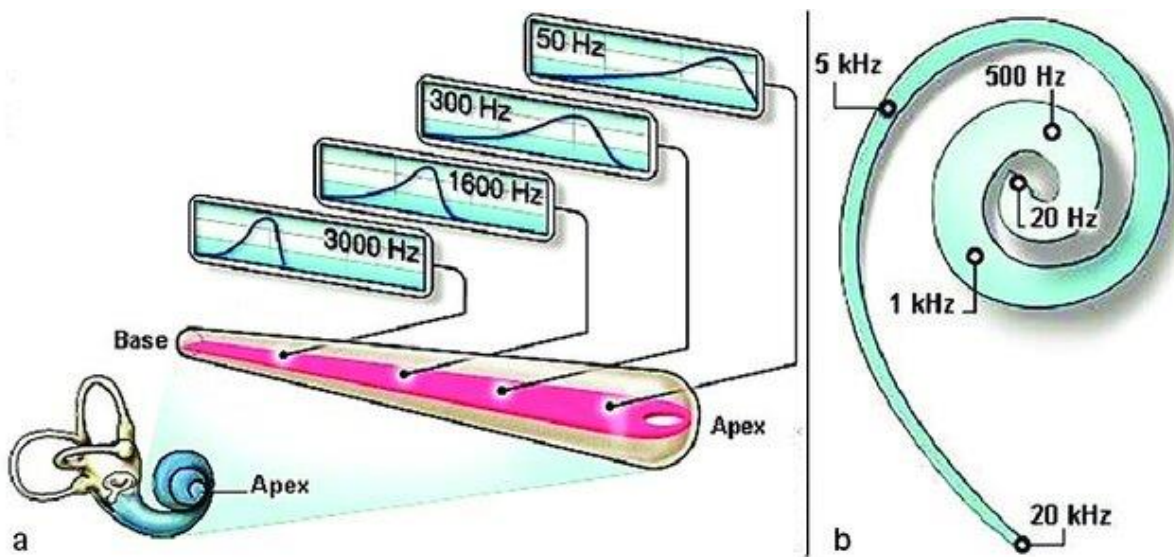


Figure 10: A - La membrane basilaire oscille à des positions différentes selon la fréquence du son qui lui est présenté.

B - Le schéma illustre la répartition des fréquences le long de la membrane basilaire, appelée tonotopie. Les basses fréquences résonnent à l'apex de la cochlée, tandis que les hautes fréquences résonnent à la base.

Source : Extrait d'une thèse, Liens entre niveaux perceptifs, performances auditives et réponses électrophysiologiques de la cochlée et du tronc cérébral suite à la stimulation électrique délivrée par les implants cochléaires, par Charles-Alexandre Joly, 2018

1.2.3.2 Organe de Corti

Posé sur la membrane basilaire, l'organe de Corti comporte les cellules ciliées, cellules sensorielles de l'audition. Les cellules ciliées possèdent, à leur pôle apical, des dizaines de microvillosités qui baignent dans l'endolymphe. Celles-ci sont appelés stéréocils et forment ensemble la touffe ciliaire. Ces stéréocils jouent un rôle capital dans la transduction mécano-électrique, processus clé dans la transduction de l'énergie mécanique en énergie électrique. Ils sont décrits comme de longues et fines projections qui s'insèrent dans le soma des cellules ciliées. A cet endroit les mouvements qui sont à l'origine de la transduction mécano-électrique en font une zone fragile. Pour la solidifier un enchevêtrement d'actine, appelé radicelle, s'étend de la base du stéréocil jusqu'à la cellule ciliée ⁶⁷.

i. Les cellules ciliées externes

Les cellules ciliées externes (CCEs) ont été décrites par Brownell et ses collaborateurs comme des cellules « mobiles » ^{68,69}. En effet, ils ont démontré, grâce à des mesures électrophysiologiques que ces cellules pouvaient changer de taille lorsque le potentiel membranaire fluctuait : une propriété appelée « électromotilité ». Les CCEs vont se contracter à la suite des cisaillements des membranes basilaire et tectoriaire, amplifiant le signal reçu par les CCIs grâce au mouvement de la membrane basilaire. Cette caractéristique est rendue possible grâce à une protéine particulière, découverte et décrite il y a une vingtaine d'années : la prestine (Figure 11). Cette dernière est une protéine piezo-électrique, c'est-à-dire qu'elle transforme un changement de tension électrique en mouvement mécanique ⁷⁰. En réponse à des stimuli acoustiques, les vibrations de nature sonore générées par les mouvements des

cellules ciliées externes sont appelées émissions otacoustiques et sont mesurables grâce à un microphone placé dans le conduit auditif externe ⁷¹.

Les CCEs sont disposées sur trois rangées et n'interviennent que très peu dans la transmission synaptique de l'information vers le système auditif central. Cependant, elles reçoivent les axones terminaux des neurones efférents descendants du complexe olivaire médian, libérant de l'acétylcholine et activant ainsi les récepteurs cholinergiques des CCE. Une boucle de rétroaction se met en place et module l'activité des CCEs, qui agissent directement sur les CCI par stimulation mécanique ^{69,70}.

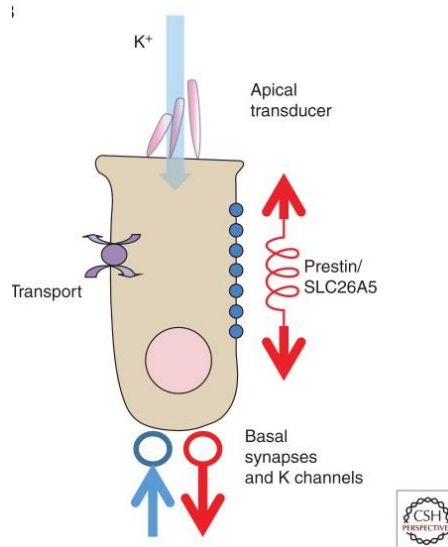


Figure 11 : Électromotilité des cellules ciliées externes.

À la suite de la stimulation sonore, la déflexion des stéréocils entraîne un afflux massif de cations. La prestine dans la membrane se contracte réduisant ainsi la longueur de la cellule.

Au retour à la normale, la prestine reprend sa forme de base, ce qui augmente la longueur de la CCE.

Les cations sont recyclés, et une augmentation d'anion se liant à la prestine augmente sa longueur ce qui entraîne l'allongement de la cellule.

Source : extrait d'un article par Jonathan Ashmore, 2019

ii. Les cellules ciliées internes

Les cellules ciliées internes (CCI) assurent la transmission de l'information vers nerf auditif. Chez l'être humain elles sont disposées en une seule rangée le long de la membrane Basilaire ⁷²⁻⁷⁴. Près de 90% de l'innervation afférente du système auditif central provient des CCI. Les stéréocils des CCI sont organisés en trois rangées de taille croissante. Lorsqu'une vibration atteint la membrane basilaire, les stéréocils vont être défléchi du fait de leur contact avec la membrane tectoriale. Cette déflexion va entraîner une augmentation de la tension dans les liens interstéréociliaires, notamment le lien de bout de cil, appelé tip-link ^{75,76}. A la base de ce lien se localisent les canaux mécanosensibles de transduction mécano-électrique. L'entrée d'ions potassium depuis l'endolymphe dépoliarise les CCI.

1.2.3.3 La transduction mécano-électrique

La transduction mécano-électrique permet la conversion d'une information mécanique en information électrique (nerveuse) au niveau des CCI⁷⁷ (Figure 12).

Celles-ci baignent dans l'endolymphe qui est extrêmement concentré en ions potassiques (K^+). Des ions sodium sont également présents dans l'endolymphe, en moins grande quantité. La différence de composition des liquides (intra et extracellulaire) permet d'établir un potentiel membranaire spécifique de part et d'autre. Au repos, le potentiel membranaire des cellules ciliées varie de -70 à -55 mV. Lorsqu'une onde sonore atteint l'oreille interne, elle provoque le déplacement de la membrane basilaire, ce qui génère une flexion des stéréocils. Cette flexion ouvre des canaux ioniques permettant l'entrée d'ions dans les CCI. L'entrée d'ions potassium dans la cellule ciliée provoque un changement de potentiel membranaire, entraînant une dépolarisation et la génération d'un potentiel d'action. Cette cascade de réactions entraîne l'ouverture des canaux calciques dépendants à la base des CCI. L'entrée d'ions calcium entraîne ensuite la libération de neurotransmetteurs^{78,79}.

Dans les systèmes sensoriels des vertébrés, il existe une spécificité des vésicules qui libèrent les neurotransmetteurs et qui forment la synapse. C'est ce qu'on appelle, les synapses à ruban ou rubans synaptiques. Les synapses à ruban répondent à des variations graduelles du potentiel de membrane, une propriété qui les distingue des synapses conventionnelles.

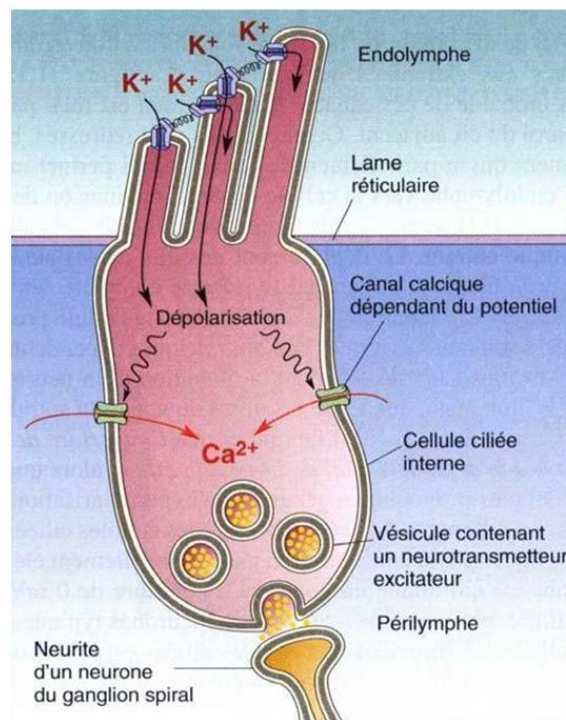


Figure 12: Mécanisme de mécano-transduction

Source : extrait d'un cours sur un site internet, Thème 4 : son et musique, porteurs d'informations - Cours et ressources en SVT (svt-imberty.fr)

1.2.4 Le nerf auditif, pont entre le système périphérique et le système central

1.2.4.1 Description du nerf

Le nerf auditif est rejoint à la sortie de la cochlée par les neurones du système vestibulaire pour former le nerf vestibulocochléaire⁸⁰, ou huitième nerf crânien⁸¹, qui permet la transmission de l'information du système auditif périphérique vers le système auditif central. Le nerf auditif émet des décharges spontanées⁸², qui ne sont pas synchronisées entre elles. Cependant, lors d'une stimulation sonore, le déclenchement des décharges neuronales se synchronise avec les fluctuations périodiques lentes de l'onde sonore. : c'est ce qu'on appelle le verrouillage de phase ou « phase locking » en anglais⁸⁰. Le phase locking permet de coder la fréquence via la tonotopie⁸³.

1.2.4.2 Les différentes voies d'innervation

La voie afférente du système auditif est composée par deux types de neurones : les neurones de type I et de type II (Figure 13). Ils entrent dans l'organe de Corti par une ouverture, l'habenula perforata, et vont ramifier les cellules ciliées. L'innervation afférente est différente entre les CCI et les CCEs. Les fibres de type I représentent 90 à 95 % des neurones afférents et sont myélinisées^{84,85}. Il existe trois sous-types de neurones de type-I définis sur la base de leur activité spontanée et de leur seuil d'activation.

- 1) Les neurones à haute activité spontanée (>20 spikes par seconde) et avec un seuil d'activation bas (donc sensibles à de faibles intensités) représentent 60% des neurones de type I. Ceux-ci forment des connections synaptiques sur les parties latérales des CCI (côté abneural)⁸⁶.
- 2) Les neurones à activité spontanée moyenne avec des seuils intermédiaires représentent 25% des neurones de type I. Ils innervent la partie centrale des CCI.
- 3) Les neurones à basse activité spontanée et avec un seuil d'activation élevé représentent 15% des neurones de types I. Ils se connectent aux rubans synaptiques présents en face médiale des CCI (côté neural).

Enfin Chaque sous-type remplit un rôle bien précis. En effet, si les fibres qui ont un seuil d'activation faible sont saturées à partir de 40dB, les neurones avec un seuil d'activation moyen prennent le relais puisqu'elles s'activent dès 30dB. Enfin, les neurones à haut seuil d'activation vont s'activer à partir de 60dB^{80,86}.

Les neurones de type II représentent seulement 5 à 10 % de la population totale des afférences^{87,88}. Les neurones de type II sont pseudo-unipolaires, c'est-à-dire que leur axone va se diviser en deux branches. Une branche va innerver une quinzaine de CCEs et l'autre va innerver le noyau cochléaire. En revanche, une CCE ne sera en contact qu'avec une seule fibre de type II. Les synapses qu'elles forment sont excitatrices, le neurotransmetteur qu'elles libèrent est le glutamate⁸¹.

Les voies efférentes, principalement inhibitrice, viennent du complexe olivaire supérieur du tronc cérébral^{89,90}. Les neurones diffèrent selon qu'ils innervent les CCI ou les CCEs. Pour les CCI, les fibres efférentes sont non myélinisées et vont exercer un rétrocontrôle négatif sur les fibres afférentes de type I. Elles vont jouer un rôle de protection contre la toxicité spécifique de certains produits, appelés ototoxiques. Les fibres efférentes innervant les CCEs sont myélinisées et se connectent médialement aux CCEs.

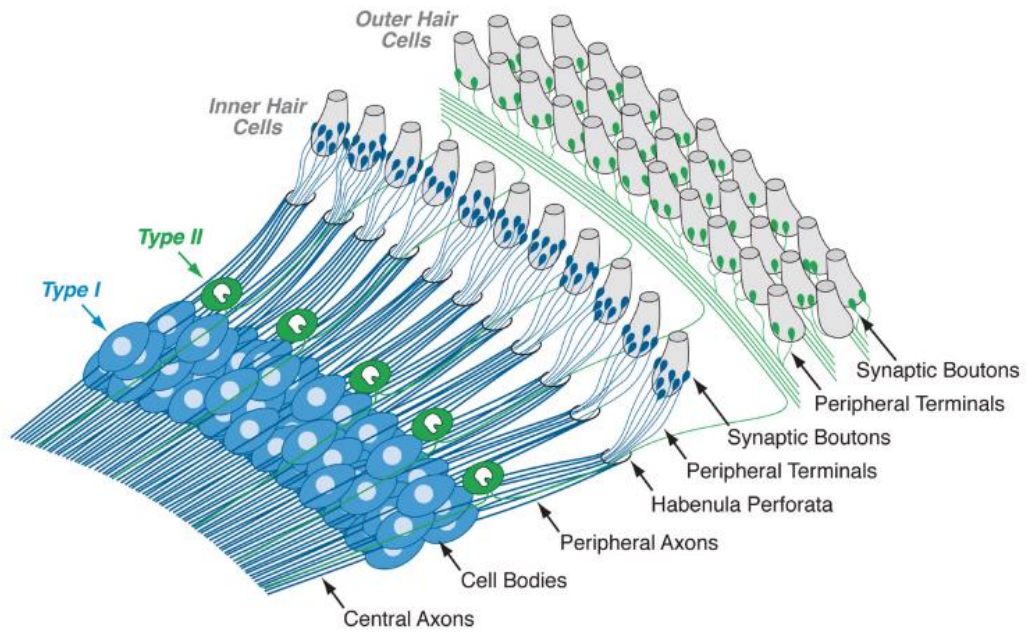


Figure 13: Innervation des fibres du nerf auditif de type I et de type II sur les cellules ciliées internes et externes, respectivement.

Source : extrait d'un article M Charles Liberman, 2017

1.2.5 Tronc cérébral et mésencéphale

A l'instar du système visuel central⁹¹, le système auditif central est un ensemble complexe de noyaux qui ont en charge la transmission, le décodage et l'analyse de l'information sonore provenant de la cochlée.

L'information transite dans le tronc cérébral via les noyaux cochléaires et le complexe olivaire supérieur, puis dans le mésencéphale via le lemnisque latéral et le colliculus inférieur. La tonotopie est conservée dans la voie principale dite « lemniscale » traversant les différents relais nerveux auditifs.

Une autre caractéristique de ces voies auditives est l'échange d'informations auditives entre les deux oreilles, qui est capital pour la localisation sonore ainsi que pour la compréhension dans le bruit (Figure 14).

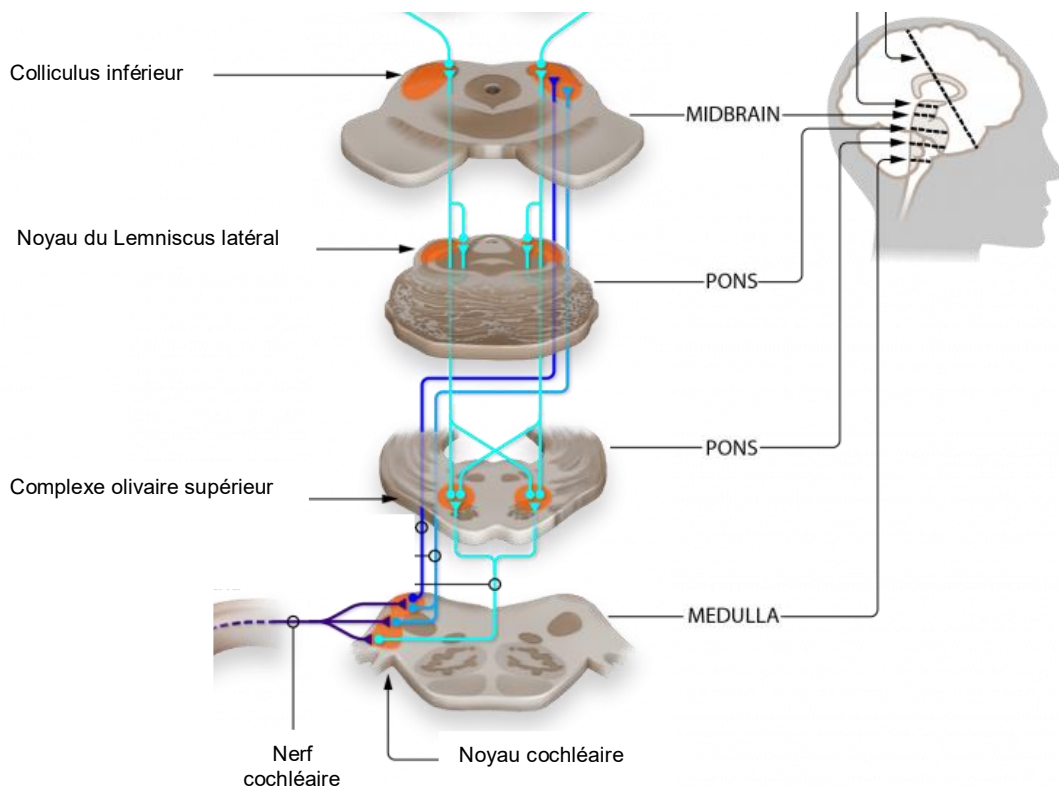


Figure 14: Représentation de la voie neuronale auditive qui commence par le noyau cochléaire, puis le complexe olivaire supérieur, le colliculus inférieur. L'information est intégrée, décodée et/ou recodée par chaque noyau relais.

Source : extrait du chapitre 57, par Isaac L. Aristidou et al. 2023

1.2.5.1 Première escale : Le noyau cochléaire

Le noyau cochléaire est le premier relais qui reçoit les fibres afférentes de type I et II qui véhiculent les informations auditives (Figure 15). Celui-ci est composé de la région dorsale (DCN) et la région ventrale (VCN) qui regroupe la partie antérieure ventrale (AVCN) et postérieure ventrale (PVCN)⁹². Dans chacune des régions, les hautes fréquences sont traitées au niveau dorsal alors que les basses fréquences sont prises en charges au niveau ventral. Les types cellulaires composant le noyau cochléaire permettent par leur variété morphologique et fonctionnelle de présenter une diversité de réponses, même face à des stimuli simples tels qu'un son pur⁹³.

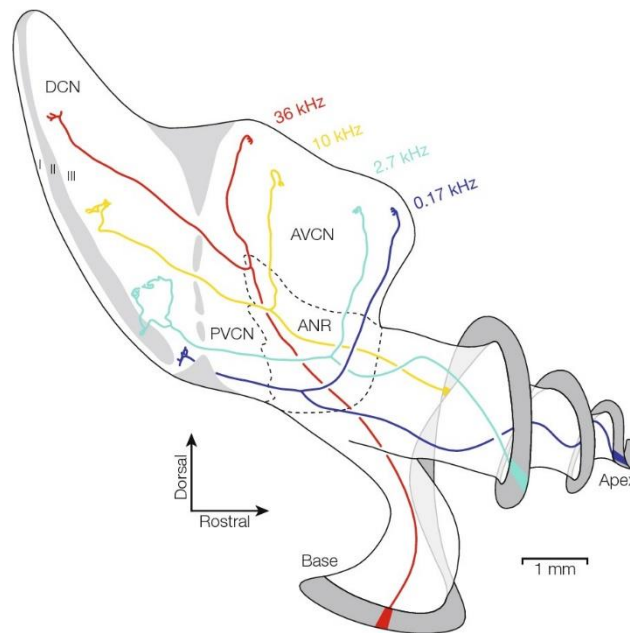


Figure 15 : Illustration en vue dorsolatérale du nerf auditif et du noyau cochléaire chez le chat. Les projections des neurones du nerf auditif de type I sont mises en évidence. Chaque neurone se divise en une branche qui rejoint l'aire ventrale du noyau cochléaire antéroventral (AVCN) et postéroventral (PVCN) et le noyau cochléaire dorsal (DCN). La position le long de cette trajectoire varie en fonction de la fréquence.

ANR, racine du nerf auditif

Source : Adapté de l'article par Michael A. Muniak et al. 2015

La région dorsale du noyau cochléaire (DCN) est composée de cellules granulaires sensibles à des stimulations de faible intensité, des cellules décrites comme géantes, et des cellules fusiformes, qui intègrent des signaux multisensoriels. En effet, les noyaux cochléaires reçoivent aussi des projections de structures sensorielles non auditives, telles que les noyaux gracieux et cunéiformes, qui transmettent des informations somatosensorielles et proprioceptives du corps. De plus, le noyau trigéminal, innervé par le nerf trijumeau, envoie des informations sensorielles des structures vocales et du visage, y compris des informations tactiles, aux noyaux cochléaires.

La région antéro ventral (AVCN), est surtout impliquée dans la localisation du son. On y rencontre des cellules satellites T ou D (T/D-Stellate en anglais, ST) , qui transmettent les informations fréquentielles des ondes sonores et pourraient jouer un rôle dans le contrôle du gain central (voir section XXX) dans des conditions physiologiques normales ⁹⁴. Les cellules en buisson sont sphériques (CBs) et globulaires (CBg) ont des rôles connus dans la localisation de la source sonore et le codage temporel de la réponse à un stimuli, puisqu'elles vont émettre des potentiels d'action à des phases spécifiques de l'onde sonore ⁹⁵.

Les cellules en pieuvres composent la région postéro ventral (PVCN), du noyau cochléaire. Il a été montré que ces cellules codent les sons avec des fluctuations temporelles comme dans les vocalisations par exemple ^{96,97}.

1.2.5.2 Le complexe olivaire supérieur

Le complexe olivaire supérieur (SOC), est le premier relais auditif qui reçoit des informations binaurales, c'est-à-dire provenant des noyaux cochléaires contralatéral et ipsilatéral ⁹⁸, ainsi que des projections descendantes depuis des structures supérieures comme le cortex auditif (Figure 16).

Le SOC se compose de noyaux suivants : l'olive supérieure latérale (LSO) et médiale (MSO), les noyaux du corps trapézoïde médial (MNTB), ainsi que les noyaux périolivaires et paraolivaires ^{99,100}. Les noyaux du corps trapézoïde latéral et ventral (LNTB et VNTB) sont périolivaires.

Caractérisé par sa forme en S ou W bien distinctes chez de nombreux mammifères (félins, rongeurs...), le complexe olivaire supérieur latéral (LSO) possède des neurones fusiformes multipolaires, qui répondent essentiellement à des stimulations binaurales ¹⁰⁰.

Le LSO compare les intensités provenant des deux oreilles et participe de ce fait à la localisation de la source sonore. Sa principale source d'entrée d'informations provient du noyau cochléaire antéro-ventral (AVCN) du côté ipsilatéral qui exerce une action excitatrice, alors qu'elles sont décrites comme inhibitrices lorsqu'elles proviennent du côté contralatéral ¹⁰¹.

Dans le complexe olivaire supérieur médial (MSO), des neurones multipolaires, fusiformes, reçoivent des informations binaurales. Ce noyau démontre une sensibilité au délai entre les deux oreilles ^{101,102}.

Le noyau du corps trapézoïde médian (MNTB) agit comme la source principale d'inhibition des autres noyaux auditifs. Il est innervé par les cellules en buisson du AVCN, et permet, via le calice de Held (la plus grande synapse connue dans le cerveau humain), la détection de l'infime décalage des informations temporelles des sons entre les deux oreilles ^{103,104}.

Les noyaux péri et para-olivaires sont composés de neurones spécialisés dans la détection du début et de la fin du stimulus sonore ^{101,105}.

Le complexe olivaire supérieur (SOC) possède des efférences qui vont i) moduler le fonctionnement de certaines structures périphériques comme les cellules ciliées et ii) contrôler le réflexe stapédien.

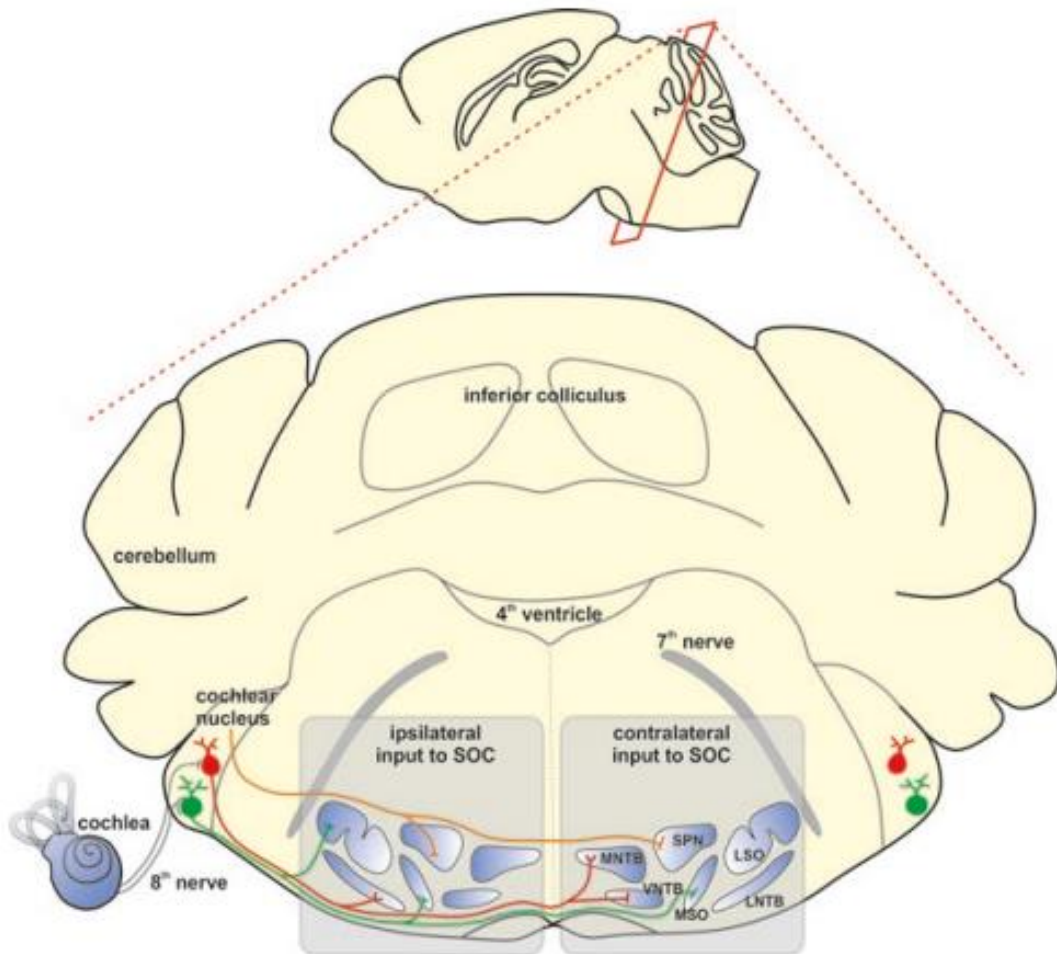


Figure 16: Le complexe olivaire supérieur (SOC) est représenté en haut, dans une vue sagittale du cerveau d'un rongeur, illustrant la coupe coronale. Le SOC reçoit des entrées à la fois ipsilatérales et controlatérales. Les différentes cellules colorées du noyau cochléaire représentent les cellules en buisson sphériques (vertes) et les cellules en buisson globulaires (rouges), ainsi que leurs projections respectives vers le SOC. On retrouve ici, les différents composants du SOC. LNTB, noyau latéral du corps trapézoïde ; LSO, olive supérieure latérale ; MNTB, noyau médial du corps trapézoïde ; MSO, olive supérieure médiale ; SPN, noyau paraolivaire supérieur ; VNTB, noyau ventral du corps trapézoïde)

Source: extrait d'un chapitre par Conny Kopp-Scheinpflug and Ian D. Forsythe.
 Livre The Mammalian Auditory Pathways Synaptic Organization and Microcircuits, 2018

1.2.5.3 Le lemnisque latéral

Le lemnisque latéral (LL) est subdivisé en deux parties distinctes : le noyau du lemnisque latéral ventral (NLLV) et le noyau du lemnisque latéral dorsal (NLLD)⁴³. Une troisième partie a été découverte il y a un peu plus d'une dizaine d'années, il s'agit du noyau paralemniscal médian (PLM).

Le NLLV se compose de neurones Gabaergiques et glycinergiques inhibiteurs. Le rôle du NLLV est de préciser et reconnaître le spectre sonore complexe, comme une vocalisation^{106,107}. Le NLLD agit comme un filtre en supprimant l'écho lors d'une conversation grâce à un mécanisme d'inhibition continue, en réponse à des sons répétés de différentes localisations^{43,108}.

Les noyaux reçoivent des informations différentes : typiquement le NLLD capte les informations des deux oreilles, tandis que le NLLV les reçoit d'une seule oreille¹²⁰.

1.2.5.4 Le colliculus inférieur

Le colliculus inférieur (IC) est l'une des plus importantes structures du mésencéphale des mammifères¹³¹ (Figure 17). La grande majorité des informations auditives vont converger vers ce noyau¹⁰⁹. Le IC est composé du colliculus inférieur central (ICc) et d'une partie dorsale (ICd). La tonotopie est conservée uniquement dans la partie centrale du IC¹¹⁰. Le IC ne joue pas un rôle unique, mais assure un grand ensemble de traitements spectro-temporels. Il est également impliqué dans la perception sensorielle multimodale, et le réflexe du sursaut^{109,109}. Le IC reçoit enfin des informations de la couche V du cortex auditif (AC), qui vont permettre une rétroaction, c'est-à-dire une modulation/correction de la réponse¹¹¹.

Le ICc est la subdivision principale, recevant la majorité des fibres ascendantes. Certaines projections comme celles du noyau cochléaire dorsal ou celles provenant du complexe olivaire médian sont exclusivement excitatrices, d'autres provenant en partie du noyau sous-jacent, le lemnisque latéral (NLLD et NLLV) sont spécifiquement inhibitrices. Cette partie centrale du colliculus est impliquée dans la sélectivité spatiale, et dans le traitement spectro-temporel des sons.

Le ICd correspond à la voie auditive non primaire et reçoit des afférences du colliculus controlatéral principalement, ainsi que de structures thalamiques corticales¹³¹. Les neurones composant le ICd semblent répondre à des sons nouveaux plutôt que récurrents^{112,113}.

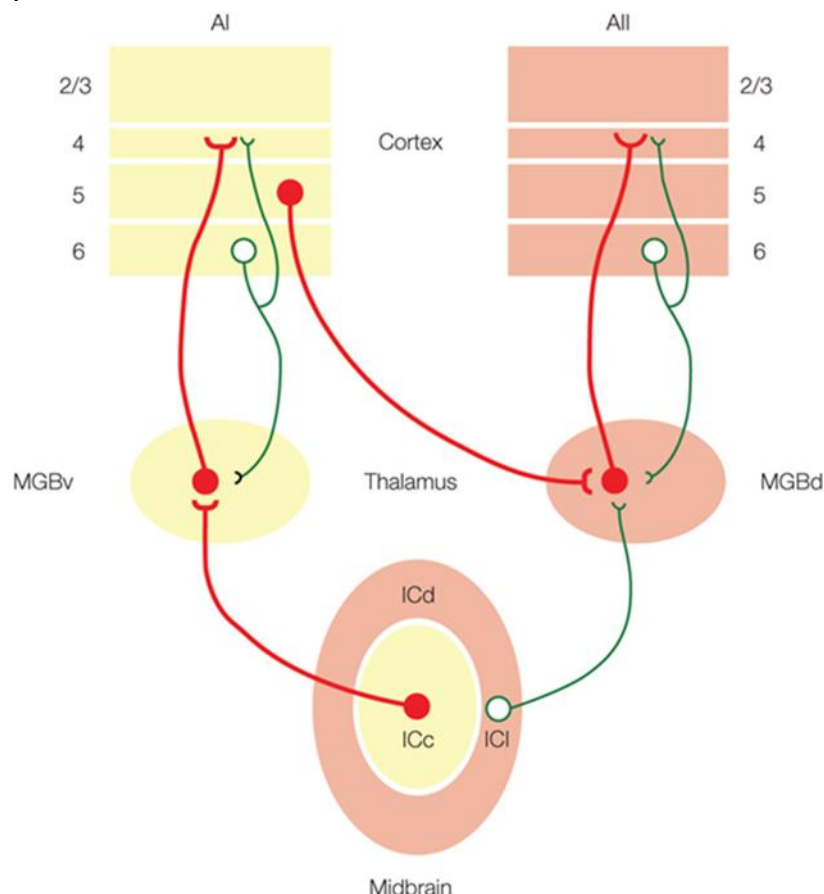


Figure 17: Schéma illustrant le flux d'informations auditives, provenant du colliculus inférieur (IC) vers le corps géniculé médian (MGB) et le cortex auditif (aire primaire AI et secondaire AII). Les voies excitatrices (en rouge) représentent les principales voies de transmission de l'information, tandis que les voies modulatrices (en vert) agissent pour modifier l'information transmise.

Source : extrait d'un article par Charles C. Lee et al., 2010

1.2.5.5 Thalamus

Le thalamus auditif, ou corps genouillé médian (MGB) comporte trois noyaux : le ventral (MGBv), le dorsal (MGBd) et le médial (MGBm). Le MGB envoie ses projections vers le cortex auditif dont il reçoit certaines afférences, vers l'hypothalamus, mais également vers l'amygdale, et reçoit des afférences du système de modulation de la vigilance^{114,115}.

Le MGBv est la principale division du noyau auquel on attribue une fonction de relai auditif. Il est composé de neurones denses, filamenteux, et il intègre des informations venant du colliculus inférieur, majoritairement du côté ipsilatéral, mais également du noyau du lemnisque médian. Il est organisé de manière tonotopique.

Le MGBv envoie ses projections neuronales dans les couches III et IV du cortex auditif primaire¹¹⁵.

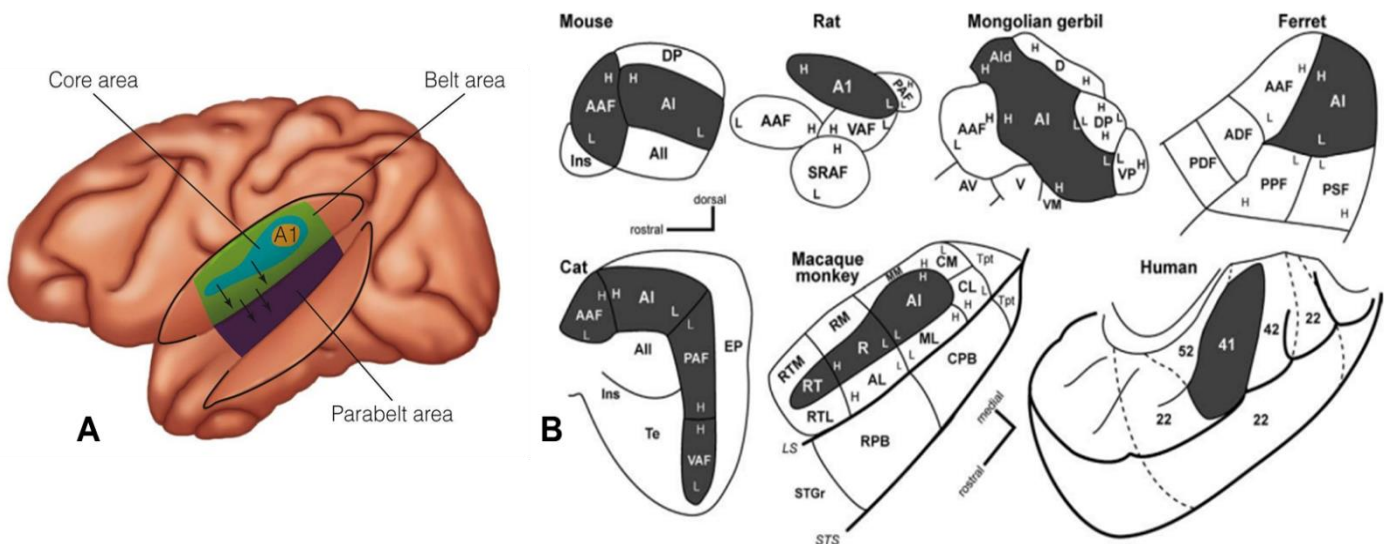
Le MGBm, lui, est composé de neurones dont les axones sont très fins. Il ne possède pas d'organisation tonotopique, et envoie ses projections neuronales vers les couches I et VI du cortex auditif primaire. Cette partie du thalamus auditif est hyperconnectée avec d'autres noyaux qui ne font pas partie du tractus auditif. Cela permet une intégration multisensorielle des informations¹¹⁶. La division médiale (MGBm) du corps genouillé médian, envoie ses projections vers l'amygdale et toutes les aires du cortex auditif.

Les neurones du MGBd reçoivent des signaux en provenance du cortex dorsal de l'IC et du système somatosensoriel, et ils projettent exclusivement vers les aires corticales secondaires.

1.2.5.6 Cortex auditif primaire

i. Anatomie

Situé dans la partie supérieure du lobe temporal de chaque hémisphère, plus précisément dans le gyrus temporal, le cortex auditif est considéré comme le centre de traitement des informations auditives pures ou associées aux fonctions cognitives (mémoire, attention) et multisensorielles (toucher, vision) ¹¹⁷. Chez tous les mammifères, le cortex auditif est divisé en aires de caractéristiques anatomiques, physiologiques et cellulaires diverses. Certaines de ces aires présentent une organisation tonotopique précise. Chaque cortex auditif comprend une aire primaire (et parfois une aire antérieure) définissant le noyau ou « core », une ceinture d'aires (« belt ») comprenant principalement l'aire auditive secondaire, et une deuxième ceinture (« parabelt ») comprenant des aires plus associatives ^{118,119} (Figure 18). Les neurones du « core » sont alignés selon une organisation tonotopique, et présentent une latence de réponse très courte avec la majorité du réseau myélinisé, contrairement aux deux autres ceintures d'aires ^{117,120,121}.



Source: A- extrait d'un site internet par Troy A. Hackett, 2015

Le cortex auditif primaire (AI) (Figure 19), comme toutes les aires du néocortex, est organisé de manière laminaire, en six couches, de la couche I en surface, à la couche VI en profondeur ^{121,122}. Les couches II et IV sont formées par des cellules granulaires, tandis que les couches III et V sont fondées à partir de neurones pyramidaux. Les afférences du thalamus auditif vont se projeter sur les cellules en étoiles des couches III et IV du cortex auditif primaire, elles vont ensuite se propager aux autres couches et rencontrer les cellules pyramidales de la couche V ¹²³⁻¹²⁵.

Les neurones pyramidaux sont excitateurs et utilisent le glutamate comme neurotransmetteur. Ils tirent leur dénomination de leur corps cellulaire à la forme particulière en pyramide et permettent l'innervation sur de longues distances (plusieurs couches corticales). Leur action est régulée localement par de petits interneurons inhibiteurs GABAergiques ¹²⁶. La classification des interneurons inhibiteurs est complexe tant ils sont diversifiés au niveau morphologique, taux de décharge ou marquage cellulaire (parvalbumine, somatostatine, Vip) ¹²⁷⁻¹²⁹.

En tant que centre intégrateur, le cortex auditif primaire reçoit également des informations des aires secondaires et non auditives. Il envoie des fibres descendantes vers le colliculus inférieur mais également le thalamus auditif.

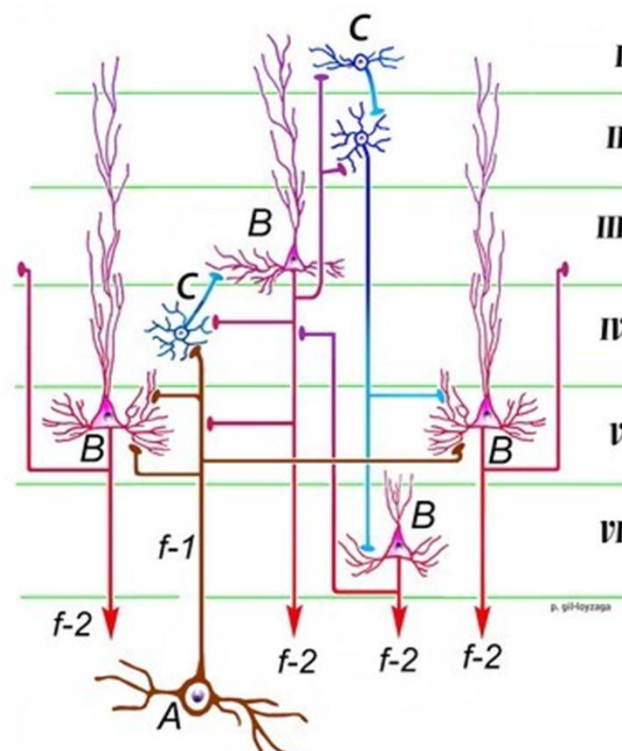


Figure 19: Chaque neurone du corps géniculé médian (CGM) qui envoie des projections vers le cortex auditif (f-1), établissant des contacts avec les neurones pyramidaux (B) et les cellules granulaires (C). Les neurones de la couche IV projettent vers les neurones pyramidaux de la couche III. Ensuite l'information est redistribuée aux autres couches (I, II, IV et V) du cortex ipsilatéral et controlatéral via le corps calleux. Les neurones de la couche I envoient des projections vers la couche II, qui à leur tour communique vers les couches V et VI. Des efférences (f-2) projettent vers le CGM ; ceux de la couche V envoient également des projections directes vers le colliculus inférieur.

Source : extrait du site www.cochlea.eu

ii. Propriétés et fonctions

Les aires primaires sont responsables de l'analyse des caractéristiques temporelles spectrales des sons. Elles seraient aussi impliquées dans le mécanisme d'attention liés à la cohérence des sons complexes.¹³⁰

Il existe des différences hémisphériques. L'hémisphère gauche répond de façon plus prononcée à l'écoute d'un son nouveau, il est aussi impliqué dans le traitement temporel de l'information^{131,132}. La réponse à la musique est typiquement plus importante dans l'hémisphère droit. Une étude montre des contributions modifiées des hémisphères chez l'enfant durant l'adolescence et chez les adultes, ce qui prouve qu'au moins une partie de ces spécialisations s'acquiert au cours du temps¹³².

1.2.6 Aires cérébrales secondaires et associatives

Les aires de la ceinture « belt » interagissent étroitement avec les aires primaires auditives tandis que les aires de la deuxième ceinture « parabelt » interagissent davantage avec les aires de la ceinture « belt ». Ces aires secondaires et associatives sont largement impliquées dans la compréhension du langage, dans la mémoire auditive, dans la perception musicale et la reconnaissance des sons. Elles participent également au mécanisme d'attention dit sélectif, par exemple la compréhension dans un environnement bruyant^{133,134}.

1.3 Pertes d'audition et d'intelligibilité

Il existe trois principales catégories de pertes auditives :

- Les surdités de transmission sont liées soit à une atteinte de l'oreille externe (en général conduit qui est bouché : ex. bouchon de cérumen), soit à une atteinte de l'oreille moyenne (otites, lésion des osselets, ...).
- Les surdités neurosensorielles (ou surdités de perception) sont dues au dysfonctionnement de l'oreille interne (cochlée) et traduisent généralement des lésions des cellules ciliées ou du nerf auditif. Ce type de perte auditive est généralement permanent et peut être causé par le vieillissement, l'exposition à des substance ototoxique ou à des bruits de forte intensité.
- Les surdités mixtes sont une combinaison de surdité de transmission et neurosensorielle. Dans ce cas on observe un dysfonctionnement de l'oreille externe ou moyenne et dans l'oreille interne ou les voies auditives centrales.

Les atteintes auditives peuvent être congénitales ou progressives, notamment au cours du vieillissement, dont la perte auditive associée est appelée presbyacousie ¹³⁵. Plus de la moitié des personnes de plus de 70 ans en sont atteintes ¹³⁶. Des facteurs génétiques peuvent aussi être à l'origine de perte auditive. Mais ce qui va nous intéresser, c'est la perte auditive causée par une exposition sonore intense ou prolongée¹³⁶. Nous verrons dans le chapitre suivant comment la surexposition peut générer les troubles auditifs permanents ou temporaires.

1.3.1 Relation entre intensité et danger

Le risque lié au bruit repose sur deux principaux facteurs : l'intensité du son, également appelée niveau sonore, et la durée d'exposition. Il convient de noter que même si ce modèle est très imparfait, les dommages auditifs sont généralement considérés comme proportionnels à l'énergie acoustique reçue par l'oreille : les mêmes dommages sont induits si on diminue de moitié la durée d'exposition et qu'on augmente l'intensité sonore de 3dB. Le risque peut généralement être réparti en trois catégories (Figure 20).

La première catégorie concerne l'exposition au bruit "traumatique", qui est courante, par exemple, dans l'industrie lourde (>105 dB(A) pendant une heure) ou qui est associée au bruit des armes à feu (>130 dB(A) pendant quelques secondes), et dont on sait depuis longtemps qu'elle entraîne des niveaux significatifs de perte auditive permanente à cause d'e dommages structurels aux cellules ciliées de la cochlée (voir section suivante).

La deuxième catégorie est celle des niveaux sonores "menaçants", compris entre 90 dB(A) et 105 dB(A), avec des durées d'exposition de 2 heures ou plus, que l'on rencontre couramment dans les concerts ou les boîtes de nuit. Les personnes qui assistent à ces événements subissent souvent une perte auditive temporaire pendant quelques heures (voir section 1.3.3). Des données récentes suggèrent que la perte auditive temporaire, autrement considérée comme inoffensive, induit une dégénération du nerf auditif, qui, au cours de la vie, pourrait entraîner une perte auditive plus sévère et plus rapide liée à l'âge. Notons d'ailleurs que le seuil de douleur (120 dB) est bien au-dessus de ces niveaux de perte auditive temporaire.

La troisième catégorie est celle des niveaux "sûrs", inférieurs à 80 dB(A), qui, jusqu'à présent, ont été considérés comme inoffensifs pour le système auditif, quelle que soit la durée d'exposition. D'ailleurs, dans la plupart des pays, la législation du travail considère qu'une exposition à 80 à 85 dB(A) pendant huit heures est acceptable, ce qui signifie implicitement que ces niveaux sont actuellement considérés comme "sûrs" pour le système auditif. Ainsi,

sur la base de l'abondante littérature épidémiologique sur ce sujet, les rapports de l'Organisation internationale de la santé et la norme ISO 1999 :2013 indiquent qu'il n'y a pas de déficience auditive due au bruit pour 8 heures d'une exposition quotidienne (et à vie !) à 75 dB(A) (OMS, 1980) ou 80 dB(A) (SCENIHR, 1998). Leurs résultats de Li et al.¹³⁷ montrent qu'une exposition sonore à 85 dB normalisée sur une journée de travail de 8 heures pendant 10 ans entraîne une perte auditive permanente de 4 dB. Si l'exposition au bruit atteint une intensité quotidienne de 95 dB, la perte auditive après 10 ans sera plus importante, soit 17 dB¹³⁷. Cependant, des études récentes chez le chat suggèrent que sans être traumatique, une surexposition sonore passive même à 80 dB SPL peut induire de profondes réorganisations dans le cortex auditif, même chez l'adulte^{138,139}. Le traitement des sons est alors modifié, même si le caractère délétère de ces réorganisations reste à établir.

Par ailleurs, l'étendue des risques liés aux expositions sonores va bien au-delà du système auditif. Ainsi, dans son rapport sur les directives relatives au bruit dans l'environnement publié en 2018, l'OMS recommande de réduire l'exposition moyenne annuelle résultant de toutes les sources de bruit liées aux loisirs à moins de 70 dB selon l'indicateur LAeq,24h, considérant qu'un niveau sonore supérieur à cette valeur est associé à des effets néfastes sur la santé. Le dépassement de ces seuils peut entraîner de la fatigue auditive, ainsi que des effets extra-auditifs sur le risque d'accident, les troubles cardiovasculaires et du sommeil, le stress et la diminution des performances cognitives.

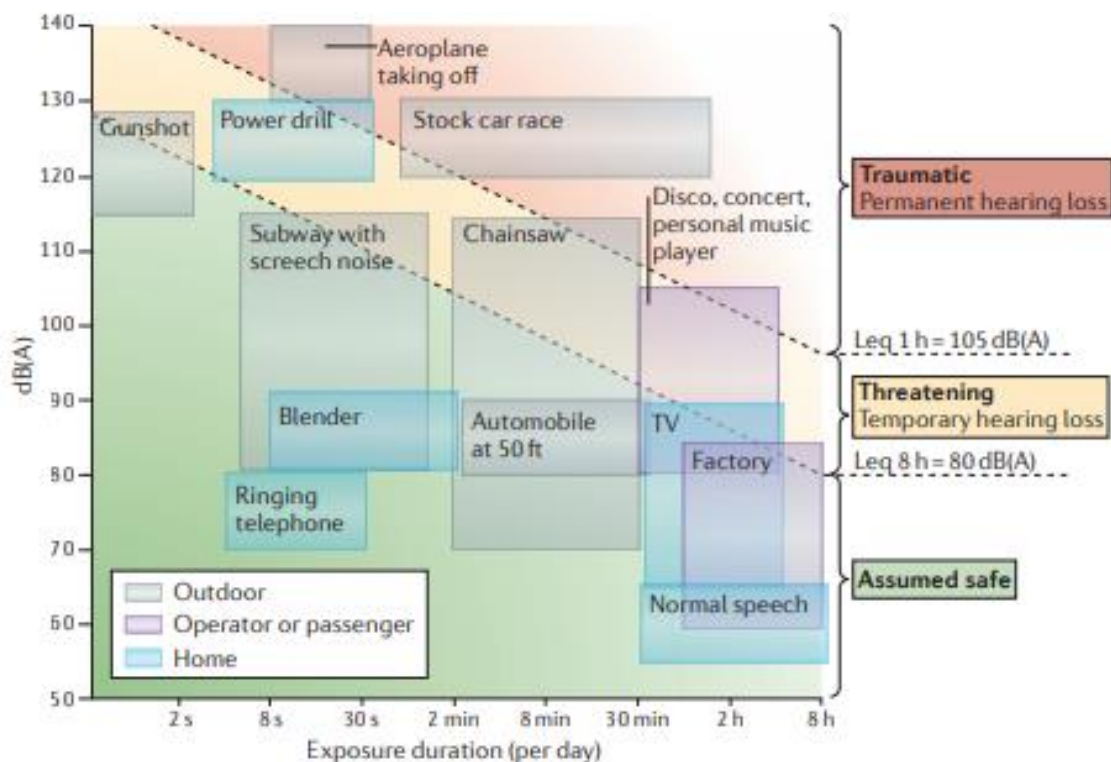


Figure 20: Ces différents profils d'exposition donnent une plage des niveaux sonores équivalents (Leq) pour chaque source de bruit. La plupart des études supposent qu'un niveau de Leq 8h=80dB(A) est sans danger pour le système auditif au cours d'une vie. Alors qu'un niveau sonore de Leq 1h=105dB(A) est actuellement considéré comme traumatisant - c'est-à-dire induisant une perte permanente des cellules ciliées.

Ainsi, dans ce diagramme qui met en relation le niveau et la durée logarithmique d'exposition, les lignes correspondant à Leq 1 h = 105 dB(A) et Leq 8h=80dB(A), qui définissent les zones décrivant les effets sur le système auditif.

Source : extrait d'un article par Boris Gourévitch et al., 2014

1.3.2 Atteintes périphériques : Perte auditive permanente (PTS)

1.3.2.1 Qu'est-ce qu'une perte auditive permanente ?

La perte auditive permanente peut-être définie comme une différence irréversible de sensibilité auditive avec la courbe de sensibilité « normale » de la population. La différence doit être d'au moins 20 dB, sur plusieurs fréquences de mesures (OMS). Cette limite repose sur le faible handicap généré par une perte auditive inférieure à 20 dB. Ainsi, une enquête sur la distribution des appareils auditifs a montré que seulement 2,7 % d'entre eux étaient destinés à des personnes dont la perte auditive était inférieure à 20 dB ¹⁴⁰. L'OMS décrit six catégories d'atteintes auditives bilatérales ainsi qu'une catégorie pour les désordres unilatéraux. Les pertes auditives sont classées par ordre de gravité, présentées dans la Tableau 1: classification de gravité des pertes auditive.

Perte auditive (dB)	Degré/gravité
20-34,9 dB	légère
35-49,9 dB	modérée
50-64,9 dB	Modérément sévère
65-79,9 dB	sévère
80-94,5 dB	profonde

Tableau 1: classification de gravité des pertes auditive

Une perte auditive permanente a trois causes principales :

- 1) Elle peut être due au vieillissement, ou presbyacousie, et résulte dans ce cas des effets cumulés du vieillissement sur le système auditif ^{135,136}.
- 2) Elle peut aussi provenir d'une mutation génétique entraînant une perte auditive congénitale ou anormale avec l'âge. Par exemple, l'absence de la protéine de jonction gap connexine30 (Cx30) chez les souris Cx30 / conduit à une incapacité de la strie vasculaire à générer un potentiel endocochléaire, ce qui est principalement responsable de la grave déficience auditive congénitale observée chez ces souris ¹⁴¹. De manière similaire, chez l'homme, le syndrome d'Usher (USH) ¹⁴² est caractérisé par une perte auditive congénitale associée à une rétinite pigmentaire. Au cours des dernières décennies, une accélération de la recherche génétique dans le domaine de l'audition a pu être observée ¹⁴³. On doit notamment cet élan d'intérêt au professeur Christine Petit, qui a découvert le premier gène de surdité (Myosin VIIa) via l'étude de familles consanguines dans le pourtour méditerranéen en 1995. Il existe actuellement plus de 140 gènes impliqués dans l'apparition de pertes auditives et de surdité dont la déficience en Otoferline et les pertes d'audition liées au gène GJB2.
- 3) Elle peut enfin être consécutive à une exposition traumatique au bruit, comme nous l'avons vu ^{30,144,145}. La gravité dépend de la durée d'exposition, de la régularité ainsi que de l'intensité à laquelle on est exposé ¹⁴⁶. Certaines expositions au bruit qui entraînent des pertes auditives réversibles, peuvent par répétition induire une irréversibilité ¹³⁹.

1.3.2.2 Mécanismes impliqués

Des études histologiques sur les animaux ou l'être humain ont mis en évidence la défaillance de certaines structures auditives comme la dégénérescence des cellules ciliées, du nerf auditif

ou des diminutions significatives de la fonction métabolique dans l'oreille. Au cours du vieillissement, ces mécanismes apparaissent progressivement.

i. Désordres mécaniques

Une perte auditive causée par un problème mécanique est appelée perte auditive de transmission. Elle peut être due à une lésion de l'os, ou du tympan.

Pour les expositions sonores les plus intenses, l'impact mécanique peut induire des dommages structurels graves et irréversibles de l'oreille, comme la rupture du tympan ou même la dislocation de la chaîne des osselets^{147,148}. La rupture des parois des canaux contenant l'endolymphe et la périlymphe peut aussi être causée par une exposition au bruit¹⁴⁶. Cette rupture empêche le fonctionnement de l'organe de Corti puisque le milieu dans lequel il baigne est compromis.

L'intégrité des cellules ciliées peut également être endommagée puisqu'elles sont intégrées physiquement à la membrane tectoriale, qui répond aux forces de cisaillement de l'exposition sonore¹⁴⁶.

ii. Atteintes cellulaires et biochimiques

La production d'espèces réactives à l'oxygène (ERO, Figure 21), est impliquée dans l'endommagement et la perte des cellules ciliées. Ces ERO sont naturellement produites en conditions physiologiques normales, mais sous l'effet d'un stress important généré par des toxines ou une exposition sonore intense¹⁴⁹, elles vont être produites en trop grande quantité. L'équilibre entre les molécules produites à la suite du stress (apoptotiques, BAX ou BAD) et les molécules de survie (anti-apoptotiques, BCL) est brisé^{150,151}. La voie apoptotique est alors engagée, les mitochondries vont y répondre en relarguant des protéines, les cytochromes c, qui vont potentialiser la signalisation de l'apoptose. Une cascade de réaction se met en place activant les caspases, une famille de protéine qui va être à l'origine de la dégradation de l'ADN cellulaire menant à la mort de la cellule ciliée¹⁵². L'ERO le plus nocif pour les cellules ciliées est le peroxy-nitrite qui est hautement réactif à l'oxygène. Non seulement la surproduction des espèces réactives à l'oxygène se fait pendant et immédiatement après l'exposition au bruit mais aussi les jours suivants. Les dommages sont ainsi progressifs. Les molécules de survie, antioxydantes ou anti-apoptotiques sont très importantes dans la lutte des dommages générés par le stress. Elles peuvent être endogènes comme le glutathion peroxydase et exogènes telles que la méthionine et la vitamine C^{150,151,153}.

L'apoptose et la surproduction d'EROs déclenchent une réaction inflammatoire qui se traduit par une production massive de cytokines (TNF-alpha) et de chimiokines. Ce mécanisme potentialise l'attraction des cellules inflammatoires vers la cochlée. ^{146,150,151,154}.

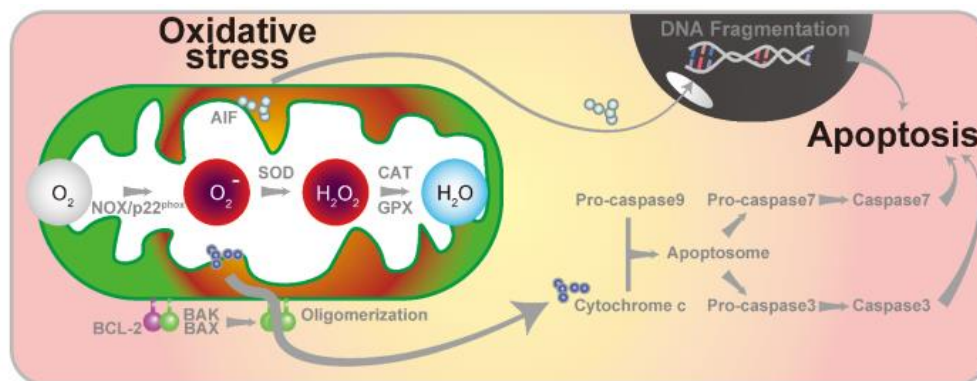


Figure 21: Voies de signalisation apoptotiques. Des facteurs tels que les médicaments ototoxiques, le vieillissement et l'exposition au bruit, entraînent une perte auditive. Les dommages aux protéines intracellulaires induits par les espèces réactives de l'oxygène (ROS) peuvent provoquer un stress du réticulum endoplasmique, ce qui peut conduire à l'apoptose.

Source : extrait d'un article par Megumi Kishimoto-Urata et al., 2022

1.3.2.3 Traitements et prise en charge

En cas de surdité avérée, on propose au sujet de porter une aide auditive ou prothèse auditive : elle peut être intra-auriculaire ou maintenue grâce à un contour d'oreille. Elle est composée d'un microphone qui va recevoir les sons, d'un amplificateur, et d'un écouteur. Ces appareils ont également une fonction de réducteur de bruit, permettant de réduire les sons indésirables ^{146,155}.

En cas de surdité sévère ou congénitale, on peut proposer une solution d'implants cochléaires (Figure 22)¹⁵⁶. L'implantation peut être sur une oreille ou les deux, et permet un rétablissement partiel des fonctions auditives suffisant pour comprendre le langage et ainsi améliorer la qualité de vie. Ce dispositif est mis en place lors d'une chirurgie. Un processeur externe transforme l'information sonore enregistrée en signal électrique. L'information est ensuite transmise à un faisceau de microélectrodes directement inséré dans le limaçon de la cochlée et qui va transmettre l'activité électrique au nerf auditif ¹⁵⁷. C'est une procédure bien plus invasive que les aides auditives, c'est pourquoi elle n'est pas la première option en cas de PTS. Il existe un risque non négligeable de complications d'environ 15% ^{158,159}.

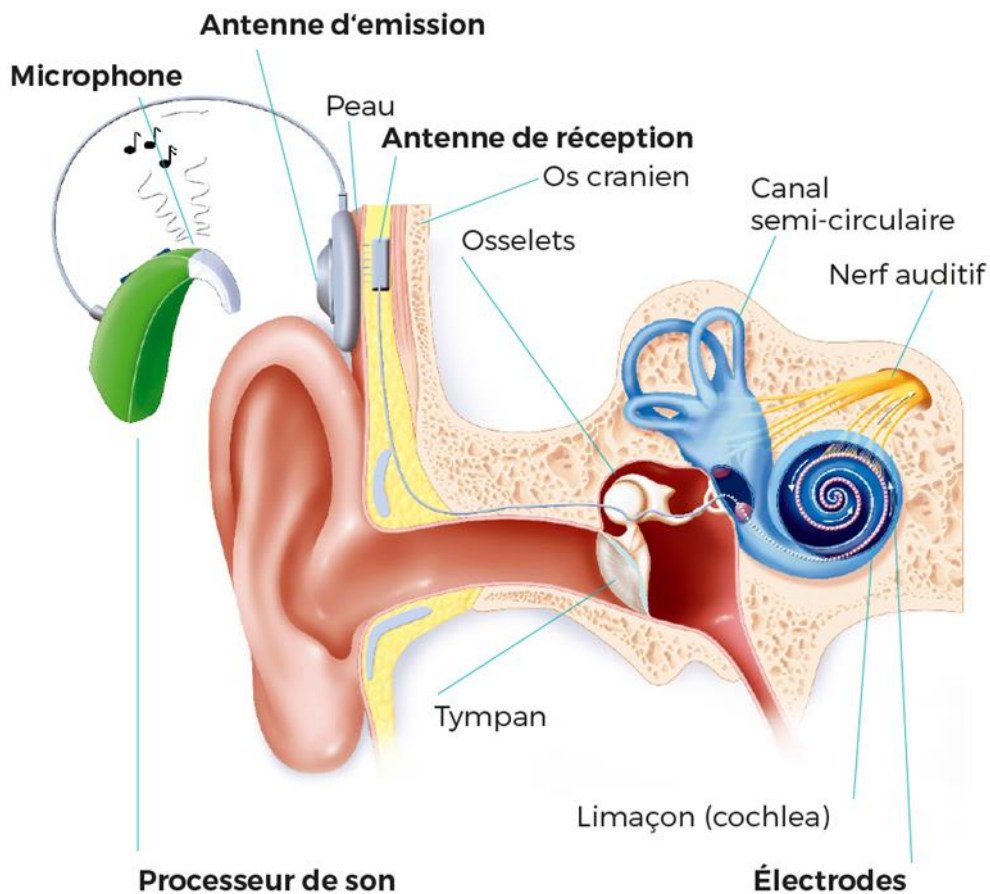


Figure 22: Fonctionnement d'un implant cochléaire.
 Le son est capté par le processeur externe, puis converti en signaux numériques. Dans la cochlée, l'implant transforme ces informations en signaux électriques et les transmet aux électrodes le long de la cochlée. Les réponses du nerf auditif aux stimulations électriques sont ensuite envoyées au cerveau.

Source : extrait d'un site internet, cochlear-fr

1.3.3 Troubles périphériques : Perte auditive temporaire (TTS)

1.3.3.1 Qu'est-ce qu'une perte auditive temporaire ?

Une perte auditive temporaire (TTS) est une diminution partielle des capacités auditives à un moment défini, celles-ci se rétablissant en quelques heures à quelques jours ^{160,161}. Ce type de perte auditive peut avoir lieu chez l'Homme et chez l'animal à la suite d'une exposition sonore de forte ou moyenne intensité ¹⁶²⁻¹⁶⁴. Elle peut également survenir comme effet secondaire de certains médicaments ¹⁶⁵. La susceptibilité individuelle au TTS et la récupération auditives peuvent dépendre de l'âge du sujet, de son sexe et de ses antécédents en matière d'expositions sonores et de maladies associées ^{160,161}. Cependant, le niveau de TTS dépend principalement de l'intensité de l'exposition au bruit et de sa durée. D'après le modèle de Miller (1974) (Figure 23), une exposition à 90dB à 4kHz pendant 7 jours provoque un TTS de 51dB (graph 1) qui commence à récupérer environ 2h après l'exposition (graph 2) et nécessite 7 jours pour récupérer totalement. On voit qu'à partir de 100dB, la récupération n'est pas totale, induisant de fait une perte auditive permanente.

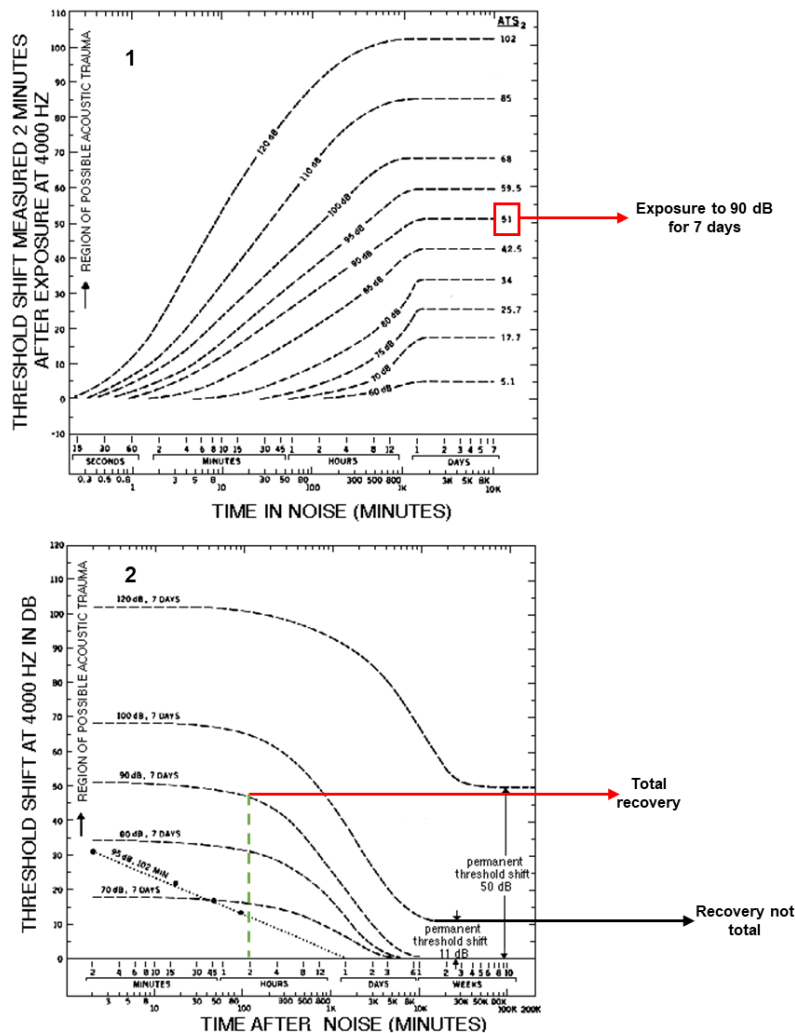


Figure 23: Ces courbes représentent la perte et la récupération potentielles des seuils auditifs à la suite de différentes expositions, sur du court ou long terme, à un bruit concentré à 4 kHz. Ces prédictions s'appuient sur des données disponibles et concernent les jeunes adultes qui ont une audition normale.

Source : extrait de l'article par Miller, 1974

Le choix d'un modèle animal constitue un défi majeur pour les chercheurs s'intéressant aux lésions auditives au stade préclinique, surtout dans un contexte où les individus sont continuellement exposés à des bruits forts, que ce soit dans leur travail ou leurs loisirs. Le rongeur en raison de ses caractéristiques telles que son adaptabilité, sa robustesse et son intelligence, s'est avéré être un choix précieux pour l'étude de nombreux phénomènes médicaux, biologiques, génétiques et comportementaux ¹⁶⁶. Sa similitude anatomique et physiologique avec les humains en ce qui concerne le système auditif en fait un modèle idéal pour explorer les effets de la surexposition au bruit. Ainsi, les rongeurs (souris et rats) ont été largement utilisés pour étudier les effets du bruit sur le plan morphologique, physiologique, biochimique et moléculaire ¹⁶⁷. En plus de servir de modèle pour la perte auditive traditionnelle, ils permettent également d'explorer les altérations neuronales dans le système nerveux central après une lésion auditive, ainsi que la synaptopathie cochléaire induite par le bruit. Les progrès réalisés dans ce domaine, notamment en ce qui concerne la dose de bruit et les types de bruit expérimentaux, soulignent l'importance du modèle rongeur dans la compréhension des effets du bruit sur les aspects structurels, anatomiques, physiologiques et perceptuels de l'audition ¹⁶⁷.

1.3.3.2 Mécanismes impliqués

i. Désordres mécaniques

Pendant longtemps, le TTS a été décrit comme étant la conséquence de désordres mécaniques impliquant la membrane tympanique, l'oreille moyenne, dont le réflexe stapédien, ainsi qu'une partie de l'oreille interne ¹⁶¹.

Rappelons que le réflexe stapédien est un réflexe activé par rétroaction musculaire négative sur la chaîne des osselets, qui va réduire la transmission de l'énergie sonore vers les relais auditifs du tronc cérébral ¹⁶⁸⁻¹⁷⁰. Lors d'une surexposition sonore prolongée, ce réflexe peut être diminué et perdre partiellement sa fonction de protection de l'oreille interne.

Un autre mécanisme contribuant au TTS concernerait le découplage entre la membrane tectoriale et les stéréocils des cellules ciliées externes. Une étude menée par Nordmann et al sur des chinchillas a ainsi observé ce découplage à la suite d'une exposition sonore à 4 kHz à 86 dB pendant 24 heures. La strie vasculaire ainsi que l'apparence des stéréocils des cellules ciliées ne présentaient quant à eux aucun dommage ¹⁷¹.

ii. Désordres cellulaires et biochimiques

Il a été montré qu'une exposition au bruit induisant une TTS entraînait une modification structurale de la longueur des radicelles, l'enchevêtrement d'actine qui permet la solidification de l'ancrage du stéréocil dans la touffe ciliaire ^{67,172}. La longueur de cette structure se raccourcit peu après le début de l'exposition sonore et peut ainsi modifier la rigidité de la touffe ciliaire, perturber la fonction des cellules ciliées, comme celle d'amplification des CCEs. L'exposition induit aussi une libération massive de glutamate dans l'espace synaptique des CCI ¹⁷³.

L'accumulation de neurotransmetteurs ouvre de manière prolongée les récepteurs postsynaptiques situés sur les neurones afférents du ganglion spiral (nerf cochléaire). Le glutamate active les récepteurs AMPA, induisant ainsi une excitotoxicité qui peut conduire à la formation de vacuoles dans l'espace dendritique, bloquant ainsi la transmission neurosensorielle ¹⁷².

Si l'exposition est prolongée, les vacuoles peuvent alors rompre et entraînent des dommages du mécanisme de neurotransmission entre les cellules ciliées et les neurones afférents. Ce processus d'atteinte des synapses s'appelle synaptopathie (Figure 24).

La synaptopathie induite par exposition sonore peut alors se traduire par une perte de 50% des terminaisons nerveuses sans perte auditive mesurable, comme l'ont montré Kujawa et Liberman en 2009 ^{164,174-176}.

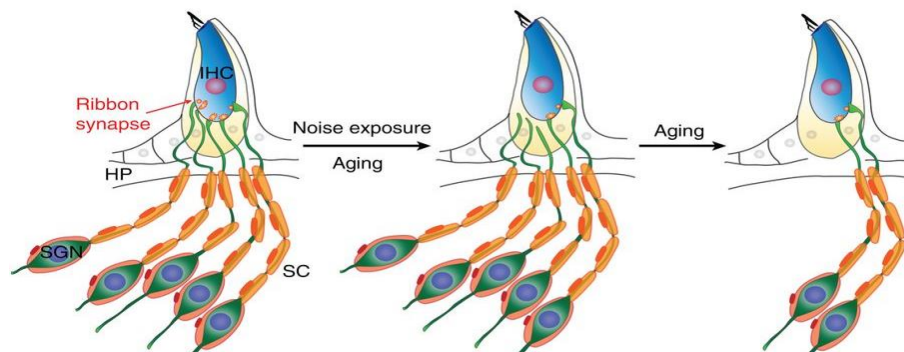


Figure 24: Modèle de perte auditive temporaire causée par la synaptopathie cochléaire. L'exposition au bruit ou le vieillissement entraînent une disparition des synapses entre des neurones à haut seuil d'activation et les CCl (indiquées comme IHCs sur le schéma). Avec le temps, cette disparition va évoluer vers une dégénérescence de neurones du ganglion spiral (SGN).

Source : extrait d'un article par David C. Kohrman et al., 2020

L'Excès de glutamate

Le glutamate agit comme le principal neurotransmetteur exciteur pour diverses structures auditives, y compris les cellules ciliées, les fibres nerveuses auditives et les neurones de projection clés dans la voie auditive ascendante. La recapture du glutamate par les membranes présynaptiques prévient sa toxicité en condition normale. Cependant, lors d'un traumatisme sonore excessif, le glutamate peut s'accumuler dans la fente synaptique, submergeant le mécanisme de recapture et entraînant la dégénérescence et le gonflement des synapses à ruban. Cet excès de glutamate déclenche une réaction inflammatoire ¹⁷⁷.

Les astrocytes, jouent un rôle essentiel dans une multitude de fonctions, y compris le soutien neurotrophique, le maintien de l'homéostasie synaptique et la régulation du métabolisme du glutamate. Ils forment également une barrière anatomique et fonctionnelle qui limite le débordement du glutamate dans l'espace extrasynaptique ¹⁷⁷.

Lors d'une activation aiguë déclenchée par des conditions telles que l'ischémie ou un traumatisme sonore, les astrocytes peuvent se transformer en cellules inflammatoires, présentant une activité phagocytaire et libérant des cytokines telles que le TNF et l'IL-1 β . Les changements inflammatoires affectent également la morphologie des astrocytes, réduisant leur capacité à contenir le glutamate dans la synapse, ce qui entraîne un débordement dans l'espace extrasynaptique. Cet excès de glutamate active les récepteurs ionotropiques intra synaptiques, contribuant potentiellement à l'excitotoxicité ¹⁷⁸.

Cette réaction provoque un gonflement des synapses, ce qui peut entraîner des dommages à ces dernières, potentiellement conduisant à une synaptopathie.

iii. Atteintes du nerf auditif

L'exposition au bruit provoquant un TTS entraîne des altérations structurelles, telles qu'une modification de la longueur des radicelles et un enchevêtrement de l'actine, qui renforcent l'ancrage des stéréocils dans la touffe ciliaire^{67,172}. Ces modifications, qui surviennent rapidement après le début de l'exposition sonore, peuvent perturber la fonction d'amplification des CCEs en modifiant la rigidité de la touffe ciliaire. De plus, cette exposition entraîne une libération massive de glutamate dans l'espace synaptique des CCl, ce qui peut induire une excitotoxicité et conduire à la formation de vacuoles dans l'espace dendritique, perturbant ainsi la transmission neurosensorielle¹⁷³.

Jusqu'à récemment, les TTS étaient considérés comme sans danger pour des expositions inférieures à environ 105 dB sur deux heures, du fait de leurs effets temporaires. Cependant, des études récentes ont remis en question cette notion. Les recherches de Pujol en 1998¹⁷⁹, et Liberman¹⁶⁴ ont révélé des changements structurels entre les cellules ciliées et les neurones afférents dès le lendemain d'une exposition causant un TTS^{160,180,181}. Ces modifications, telles que des gonflements des terminaisons post-synaptiques, pourraient être induites par une augmentation du potassium extracellulaire due au bruit, entraînant ainsi un gonflement des synapses des cellules ciliées internes (CCIs) et une désynchronisation de la synapse. Bien que certains dommages puissent être réversibles avec le temps, tous ne se rétablissent pas entièrement, ce qui peut entraîner une dégénérescence des neurones afférents, comme l'ont montré les recherches de Fernandez en 2015¹⁸² ou Liberman et Kujawa en 2017. Ces études ont révélé que même une seule exposition induisant un TTS peut accélérer le vieillissement de l'audition.

La détérioration des neurones auditifs suite à une exposition sonore excessive est susceptible de se manifester de manière similaire chez les humains, ce qui pourrait compromettre la capacité à traiter efficacement les signaux lorsque le rapport signal sur bruit est faible. En d'autres termes, cela pourrait altérer les performances auditives dans des environnements bruyants et contribuer au développement d'autres problèmes auditifs, tels que l'hyperacousie. Cette forme de "surdité cachée" résulte d'une atteinte sélective à une catégorie spécifique de fibres du nerf auditif.

1.3.4 Les neuropathies auditives

Les neuropathies auditives, regroupent des troubles auditifs associés à une fonction présynaptique cochléaire préservée, et sont caractérisées par des mesures de seuils auditifs normaux ce qui indique un dysfonctionnement neuronal.

Elle peut affecter les personnes de tous âges, de la petite enfance à l'âge adulte. Le nombre de personnes touchées par la neuropathie auditive n'est pas connu, mais les informations actuelles suggèrent que les neuropathies auditives jouent un rôle important dans les déficiences auditives et la surdité¹⁸³. Les estimations de la fréquence à laquelle une déficience auditive est causée par une neuropathie auditive varient considérablement, de $\leq 1\%$ à près de 10% des individus atteints de déficience auditive. Une partie de cette variance est attribuée à l'inclusion, dans ces études, de populations présentant différents types de déficience auditive¹⁸³. Les chercheurs rapportent plusieurs causes de neuropathie auditive. Dans certains cas, la cause peut impliquer des lésions des neurones auditifs qui transmettent les informations sonores des CCIs au cerveau^{183 184}. D'autres causes possibles peuvent inclure l'héritage de gènes avec des mutations ou des lésions du système auditif, qui peuvent toutes deux entraîner des connexions défectueuses entre les cellules ciliées internes et le nerf auditif (le nerf reliant l'oreille interne au cerveau), ou des lésions du nerf auditif lui-même. Par exemple la mutation du gène OTOF, à l'origine d'un modèle unique de neuropathie auditive autosomique récessive à progression variable¹⁸⁵.

Les individus concernés éprouvent des difficultés significatives à comprendre la parole, surtout en présence de bruit de fond, qui dépassent largement leurs seuils de détection des sons purs. Des désordres dans le traitement des caractéristiques temporelles des stimuli acoustiques semblent être le principal mécanisme sous-jacent responsable de ces difficultés. Ces désordres pourraient également expliquer les bénéfices souvent limités des aides auditives acoustiques¹⁸⁴.

1.3.5 Détection des déficits auditifs

1.3.5.1 Les seuils auditifs

Afin de diagnostiquer les atteintes auditives, que ce soit chez l'être humain ou chez l'animal, il existe des tests dits « subjectifs », centrés sur la perception du sujet, comme l'audiométrie tonale et vocale, et d'autres fonctionnels dit objectifs, qui seront présentés par la suite et vont quantifier des marqueurs du bon fonctionnement de l'audition.

i. L'audiométrie tonale et vocale

L'audiométrie tonale mesure les seuils auditifs à des fréquences données. En clinique, la gamme de fréquence utilisée varie entre 125 Hz et 8 kHz, ce qui correspond à la gamme fréquentielle que nous utilisons pour le langage. En réponse à des sons purs présentés au patient grâce à un casque audio, celui-ci détermine l'intensité minimale à laquelle le son est toujours perçu. L'intensité va diminuer généralement de 10 dB jusqu'à la disparition de la perception, puis réaugmenter de 5 dB afin que celle-ci réapparaisse. La mesure va être répétée plusieurs fois afin de générer des données reproductibles et précises.

Dans la Figure 25 sont représentés les différents profils de pertes auditives détectés lors d'un audiogramme comme la perte auditive liée au vieillissement, à une exposition prolongée au bruit ou associée à un neurinome. Alors que la perte liée au vieillissement affecte généralement l'ensemble du spectre auditif, avec une attention particulière aux hautes fréquences, une perte auditive due au bruit se manifeste généralement de manière plus spécifique aux fréquences dans et au-dessus de celles du bruit.

L'audiométrie vocale est associée à l'audiométrie tonale et va estimer l'aptitude à reconnaître la parole. L'audiométrie vocale peut être plus sensible à la détection de certaines surdités brusques. Le patient va devoir au cours de cet examen répéter des mots et des items entendus. Si une discordance entre les deux audiométries tonales et vocales apparaît, des examens supplémentaires pour explorer le trouble auditif comme la neuropathie sont alors proposés ¹⁸⁶

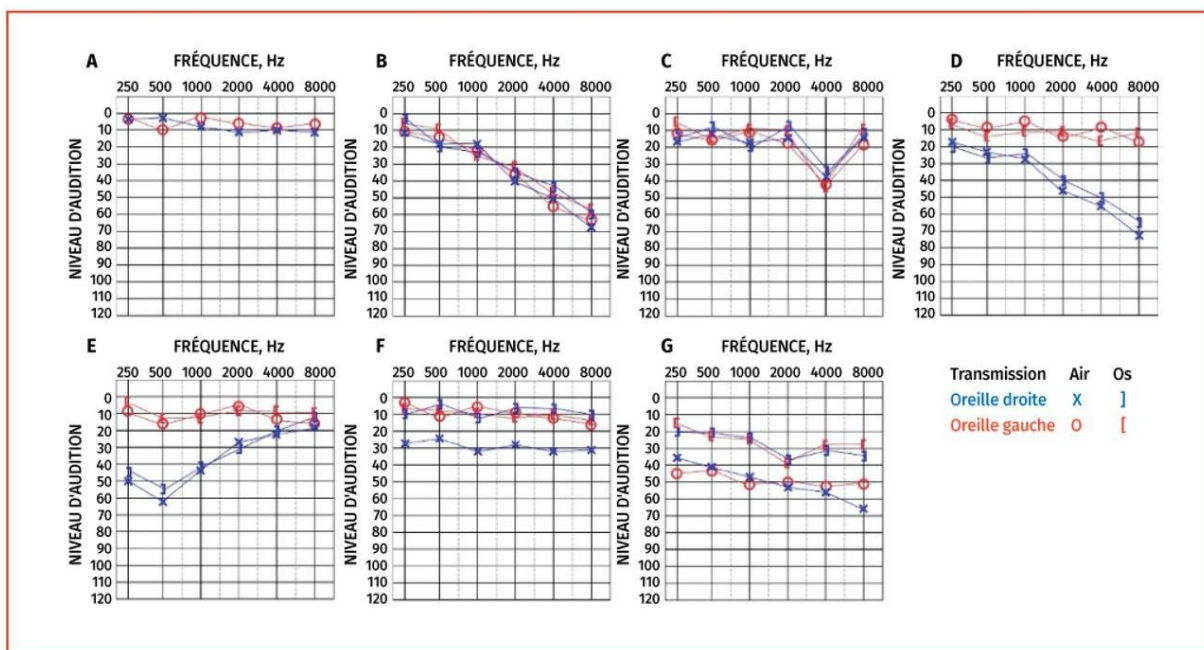


Figure 25: Audiogrammes illustrant différentes atteintes auditives : A) Audiogramme normal ; B) Presbycusis (perte neurosensorielle bilatérale à haute fréquence, due au vieillissement) ; C) Perte auditive induite par le bruit (perte neurosensorielle bilatérale) ; D) Neurinome de l'acoustique (perte neurosensorielle unilatérale à haute fréquence) ; E) Maladie de Ménière (perte neurosensorielle à basse fréquence) ; F) Épanchement dans l'oreille moyenne (perte de transmission unilatérale) ; G) Otosclérose (perte mixte bilatérale).

Source : extrait d'un article par Daniel Newsted et al., 2020

ii. Les potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral (ABRs)

L'enregistrement des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral est une technique utilisée chez l'homme et chez l'animal. L'acronyme anglais ABR (Auditory Brainstem Response) est couramment utilisé en français pour les désigner. La mesure repose sur trois électrodes placées directement en contact avec la peau^{187,188}. La première électrode de référence est placée sur le vertex du crâne, l'électrode de mesure est placée sur la mastoïde de l'oreille de mesure et la dernière sert de masse. Pendant le test, le sujet reçoit des stimulations sonores sous forme de clics ou de sons purs dans ses écouteurs ou casque avec une moyenne de 20 impulsions par seconde. L'enregistrement présente une succession d'ondes, chacune d'elle caractérisant l'activité des relais successifs des voies auditives^{189,190}. Les ABRs permettent de déterminer les seuils auditifs du patient (qui sont généralement en accord avec ceux obtenus par audiométrie tonale) et, grâce à la présence des ondes successives, nous renseignent aussi sur le fonctionnement des noyaux sous-corticaux impliqués dans le traitement auditif¹⁹¹. Lors de la mesure chez l'animal, les électrodes sont placées en sous-cutané et la mesure se déroule sous anesthésie dans la majorité des cas. Les fréquences utilisées pour déterminer les seuils auditifs sont choisies en fonction de l'espèce. Pour la souris on privilégiera la gamme de fréquence entre 5 kHz et 32kHz^{192,193}.

iii. Les ondes des ABRs

Les cinq ondes des ABRs sont chacune déterminées par une amplitude et une latence. La localisation de la source des ondes ABRs peut être différente selon les espèces^{187,194} (Figure

26). Chez l'homme le nerf cochléaire, le noyau cochléaire, le complexe olivaire supérieur, le lemnicus latéral et le colliculus inférieur sont généralement acceptés comme correspondant aux ondes I, II, III, IV et V, respectivement ¹⁹⁴.

Chez la souris, l'onde I est due à l'activité du nerf, l'onde II résulte de l'activité du noyau cochléaire ventral, enfin l'onde V représente l'activité accumulée du colliculus inférieur et du lemnicus latéral ^{187,194}. L'analyse de l'amplitude de ces ondes et de leur latence apporte une information complémentaire aux mesures des seuils auditifs ¹⁹⁵ en permettant de détecter des atteintes spécifiques d'un noyau sous-cortical (par exemple une lésion ou tumeur) ^{196,197 198}.

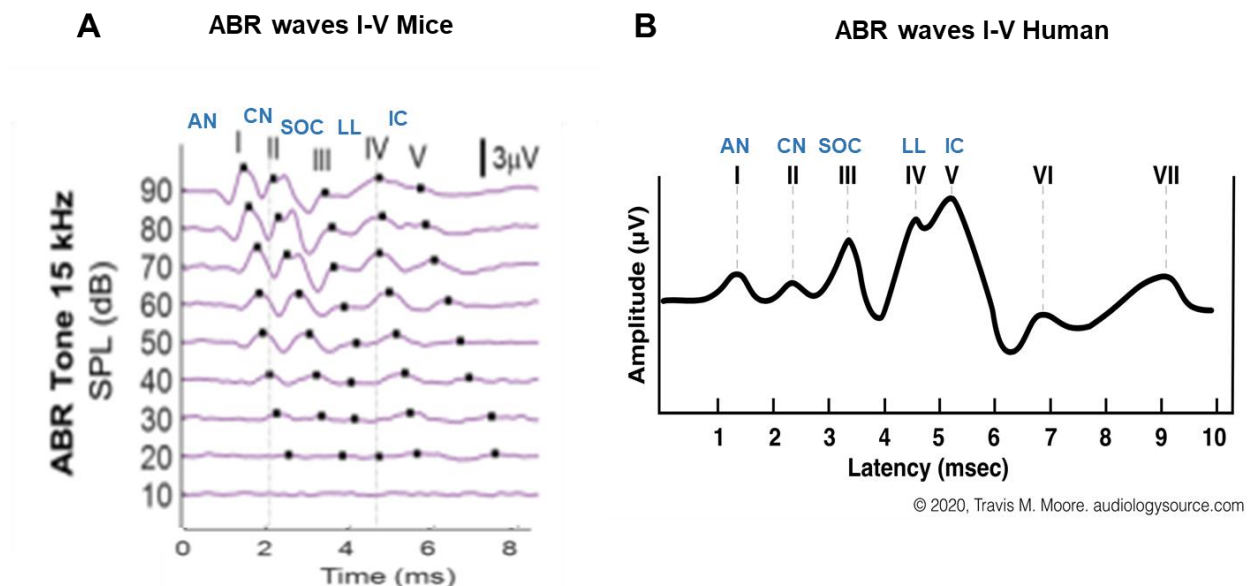


Figure 26: Enregistrements auditifs typiques du tronc cérébral (ABR) après stimulation par des sons purs, où l'on voit les ondes apparaître.

Source: A – extrait de Dejean et al., 2023
B- extrait de Xie et al., 2018

iv. Les Otoémissions acoustiques et leurs produits de distorsion

Les otoémissions acoustiques (OEA) sont produites par le mouvement de la membrane basilaire à la suite de la contraction des CCEs. Lorsque l'on combine deux sons purs proches en fréquence f_1 et f_2 , la non-linéarité de la cochlée crée une réponse à une autre fréquence combinaison des deux premières ($2f_1-f_2$ par exemple) et connue sous le terme de produit de distorsion (DPOAEs). Les sons f_1 et f_2 sont présentés par deux émetteurs distincts dans le conduit auditif. Un microphone permet l'enregistrement de l'OEA à la fréquence $2f_1-f_2$. Ces produits de distorsion permettent de vérifier l'état fonctionnel des cellules ciliées externes ^{191,199}.

v. Tympanométrie et impédancemétrie, l'étude du réflexe stapédien

La tympanométrie est une méthode objective indolore qui analyse l'état de l'oreille moyenne, c'est-à-dire la mobilité du tympan et des osselets en créant des variations de pression d'air dans le conduit auditif. Un son de 226 Hz est émis par le tympanomètre dans le conduit auditif, où il atteint le tympan. Une partie de ce son est réfléchi et détecté par l'appareil. Les problèmes d'oreille moyenne entraînent souvent une rigidité du tympan et de la chaîne des osselets, ce qui se traduit par un renvoi accru du son. La tympanométrie permet de faire la distinction entre la perte auditive neurosensorielle et la perte auditive de conduction.

1.3.5.2 Synaptopathie

L'établissement d'outils qui permettraient le diagnostic de synaptopathie est un enjeu majeur, car celle-ci pourrait être la clé d'autres pathologies auditives touchant à l'intelligibilité de la parole dans le bruit, à la présence d'acouphènes ou d'hyperacousie. A ce jour, il n'existe aucun outil sur lequel toute la communauté scientifique et médicale s'est accordée.

i. Histologie

Les synapses afférentes endommagées, c'est-à-dire la synaptopathie cochléaire, peuvent être quantifiées à l'aide de l'histologie.

Cette méthode est employée afin d'examiner la structure et l'intégrité des connexions synaptiques dans le système nerveux. Elle implique souvent la coloration d'échantillons de tissus avec des anticorps ciblant spécifiquement les protéines ou les marqueurs synaptiques. Par exemple, l'utilisation d'anticorps dirigés contre des marqueurs protéiques tels que la protéine de liaison C-terminal 2 (CtBP2), les récepteurs post-synaptiques au glutamate (GluR), et les neurofilaments (NF) dans le tissu cochléaire fixé permet de visualiser les synapses et d'évaluer leur état ²⁰⁰.

Les altérations observées au niveau des synapses suite à une exposition excessive au bruit ou à l'administration de médicaments ototoxiques incluent la perte ou le dysfonctionnement des récepteurs au glutamate et des protéines de densité postsynaptique au niveau des terminaisons afférentes, ainsi que la dissociation ou la migration des terminaisons présynaptiques le long de la membrane basolatérale des CCI ²⁰¹. De plus, les dommages synaptiques induits par le bruit semblent aggraver le déclin des neurones du ganglion spiral qui survient avec l'âge ²⁰¹.

En combinant l'analyse histologique avec d'autres techniques expérimentales, telles que l'électrophysiologie, les chercheurs peuvent mieux comprendre la relation entre la synaptopathie et les changements sous-jacents dans la structure et la fonction des tissus.

ii. Les ABRs ré-émergents

La perte de synapses, préférentiellement celles des neurones à haut seuil qui sont sensibles à la surexposition sonore, n'affectera en rien la détection des sons de moyenne et basse intensité lors de la mesure des ABRs classique. Une deuxième mesure a donc été récemment proposée : c'est la mesure des ABRs ré-émergents.

Pour cette technique mise au point par Paul Avan, on augmente le niveau de bruit de fond jusqu'à supprimer la réponse ABR à un son pur à 70dB SPL ²⁰². On suppose alors que l'on a saturé les neurones à bas et moyen seuil. On fait ensuite « réémerger » la réponse ABR en augmentant à nouveau l'intensité du son pur et en maximisant ainsi la contribution des neurones à haut seuil. Cette technique n'a pour le moment été appliquée que chez le rongeur.

ii. Onde I des ABRs

Dans de nombreuses études précliniques, une diminution de l'amplitude de l'onde I est observée à la suite d'une exposition au bruit induisant une TTS. Celle-ci exprime la perte d'influx dans les neurones du nerf cochléaire à la suite de leur dégénérescence. Cependant, la corrélation entre la synaptopathie et la diminution de l'onde 1 est une condition difficile à vérifier chez l'humain.

iii. Réponse du nerf auditif par la technique PSTR (temps de réponse péri-stimulus)

L'activité spontanée ou évoquée du nerf auditif ne peut être évaluée chez l'homme de manière non invasive. Récemment, l'équipe de J. Bourien (INM, Montpellier) a mis au point sur l'animal la technique PSTR, qui permet d'établir un profil des populations de fibres qui s'activent selon la région stimulée de la cochlée ²⁰³. Typiquement, l'activité du nerf auditif montre une augmentation forte du nombre de potentiels d'action en début de stimulation (pic « onset »), suivie d'une diminution progressive de l'activité nerveuse (adaptation) pour une stabilisation à un taux de décharge constant (plateau) ²⁰⁴.

En mesurant l'activité neuronale grâce à une électrode placée sur la fenêtre ronde et grâce à des algorithmes de traitement du signal, il a été possible de reconstituer la réponse « populationnelle » du nerf auditif (PSTR) ^{205 203} en établissant une corrélation entre les résultats trouvés pour la mesure du nerf et de la fenêtre ronde. L'équipe de J. Bourien a ensuite montré par simulations et pharmacologie que la force de l'onset reflétait principalement la contribution des fibres à bas seuil (et haute activité spontanée) tandis que le plateau reflétait la contribution des fibres à haut seuil (et basse activité spontanée). Un changement du rapport entre réponse onset et réponse au niveau du plateau traduit alors une modification de la répartition des types de fibres actives dans le nerf auditif

Huet et collaborateurs montrent en 2023 avec cette technique que la perte de 30% des synapses dans la région de 16 kHz entraîne une augmentation du rapport pic/plateau de 30%, suggérant que les fibres endommagées sont principalement celles à basse activité spontanée ²⁰⁵. Cette technique a été validée chez l'animal et est en cours de développement chez l'homme, où les premiers résultats se sont avérés très encourageants.

1.3.5.3 Troubles centraux

L'audiométrie vocale dans le bruit ou test d'intelligibilité

L'audiométrie vocale s'effectue dans le bruit afin de mesurer la compréhension et l'intelligibilité de la parole dans un milieu bruyant. On fait varier le rapport signal/bruit qui représente la différence entre le niveau de bruit et celui de la parole. Les bruits utilisés simulent la parole humaine. L'intérêt de ce test est le dépistage précoce de la presbycusie, mais il est également utilisé dans le diagnostic de la perte auditive « cachée » ou des neuropathies auditives ²⁰⁶⁻²⁰⁸.

1.4 Désordres perceptifs : Les acouphènes

1.4.1 Qu'est-ce qu'un acouphène ?

1.4.1.1 Définition

Le premier article décrivant les acouphènes est paru en juin 1880 dans « the british medical journal »²⁰⁹. Le terme acouphène tire son origine du grec « akouein » qui signifie entendre, et de « phaïnen » qui signifie paraître. C'est un bruit qui va être perçu dans l'une ou dans les deux oreilles de la personne atteinte, sans qu'il n'y ait aucun son extérieur qui puisse être la source de celui-ci. Un acouphène peut se déclencher à n'importe quel âge, même si le nombre de personnes atteintes autour de 60 ans semble plus important²¹⁰. L'acouphène est souvent accompagné d'une perte auditive permanente, ou précédé d'une perte auditive temporaire. L'association d'événements comme une infection de l'oreille, une perte auditive, une hypertension augmentent sa prévalence.

Il est décrit dans plus de 40% des cas comme un sifflement. Mais l'acouphène peut également s'apparenter à un bourdonnement ou un grésillement (bruit de cigale ou grillon)^{210,211}.

L'acouphène peut être temporaire : environ 80% de la population en a déjà souffert à un moment de la vie. C'est le cas lorsqu'une personne rentre de concert et qu'elle perçoit un son qui ressemble à des basses pendant les heures qui suivent, par exemple²¹². On le dit chronique, si sa présence est permanente²¹³, dans ce cas on en distingue deux types.

i. Acouphènes objectifs

L'acouphène objectif ou somatosensoriel est un cas très rare puisqu'il représente moins de 5% des cas d'acouphènes. Dans cette configuration, c'est le patient lui-même qui est la source de l'acouphène qu'il perçoit^{214,215}. Différentes malformations, ou affections peuvent en être à l'origine : contraction anormale des muscles au niveau de l'oreille, des chocs au niveau des articulations temporo-mandibulaires et des désordres au niveau de la trompe d'Eustache^{216,217}, ou bien et c'est la majorité des cas, des troubles vasculaires^{214,218}. Parmi ces cas, on peut citer les acouphènes pulsatiles (vasculaires) veineux ou artériels. Leur diagnostic est souvent rapide, car bon nombre de patients décrivent une sensation de « battement de cœur » dans leur oreille. L'acouphène pulsatile (AP) veineux et artériel est souvent décrit comme un sifflement qui fluctue de manière synchrone avec les pulsations cardiaques (Figure 27).

L'hypertension intracrânienne idiopathique est une cause avérée dans la plupart des cas d'AP veineux. Le rétrécissement permanent du diamètre du vaisseau sanguin (sténose), à l'embouchure du sinus sigmoïde et transverse est également une des causes principales de l'apparition de l'AP veineux^{217,219}. L'acouphène pulsatile (AP) artériel, quant à lui, est souvent causé par une sténose de l'artère carotide ou un anévrisme²¹⁹. Dans 90 à 100% des cas, un traitement par chirurgie sera proposé, permettant, dans de nombreux cas, la disparition de l'acouphène²¹⁵.

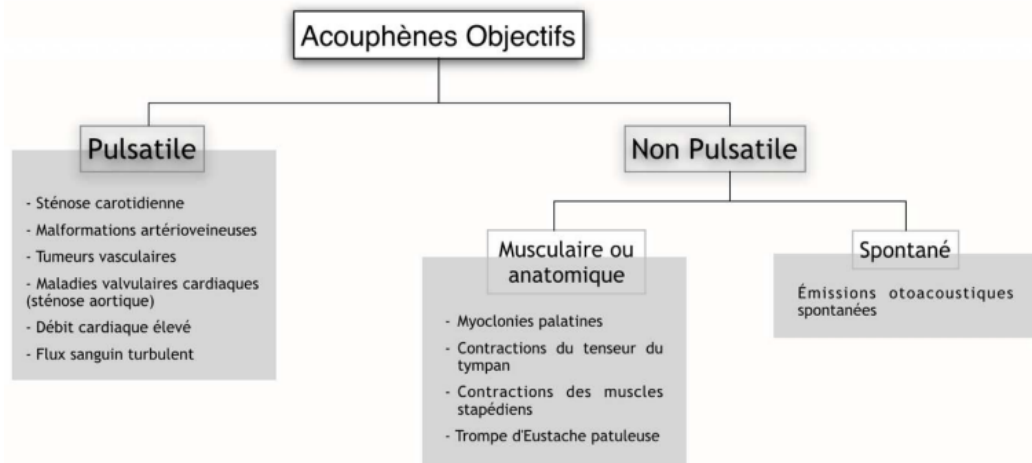


Figure 27: Les acouphènes objectifs catégorisés et leur origine
 Source : extrait d'un article par Lockwood et al., 2002

ii. Acouphènes subjectifs

Dans plus de 95% des cas, les acouphènes sont dits subjectifs ou neurosensoriels, et se traduisent par une perception d'un bruit fantôme qui n'est hélas pas mesurable et n'est perceptible que par le patient. L'origine de la survenue de ce type d'acouphène peut provenir de tous les niveaux de la voie auditive, ce qui complique évidemment le développement de traitements (Figure 28). On classera en premier lieu les acouphènes selon qu'ils sont unilatéraux ou bilatéraux. Les acouphènes unilatéraux incluent principalement des lésions ou tumeurs à la périphérie du système auditif, ou bien la maladie de Ménière²²⁰. Celle-ci se caractérise par une augmentation du volume de l'endolymphe (liquide de l'oreille interne). Bien que les mécanismes ne soient pas totalement compris, les symptômes comprennent des épisodes de vertiges, une perte auditive progressive et des acouphènes^{220,221}.

Parmi les acouphènes unilatéraux, on distinguera ceux avec ou sans perte auditive associée. Parmi les causes avérées d'acouphènes bilatéraux sans perte auditive, l'automédication. Il a été démontré que certains médicaments sont toxiques pour l'oreille, on dit qu'ils sont ototoxiques (Aspirine)²²²⁻²²⁴.

Les acouphènes subjectifs peuvent également être bilatéraux et peuvent être classés en trois groupes. Ceux qui sont accompagnés de perte auditive, dans ce cas on distinguera les pertes auditives de conduction (lésion de l'oreille moyenne, otite) et les pertes auditives sensorielles (induites par le bruit, par l'utilisation de produit ototoxique). On notera tout de même que les atteintes TTS qui implique une perte auditive dite cachée se classe dans les pertes auditives sensorielles.

Ils peuvent être dus à une pathologie sous-jacente, comme la dépression, le dysfonctionnement de la thyroïde et ne pas s'accompagner de perte auditive. Enfin, ils peuvent être somatiques et être la conséquence d'un traumatisme crânien par exemple.

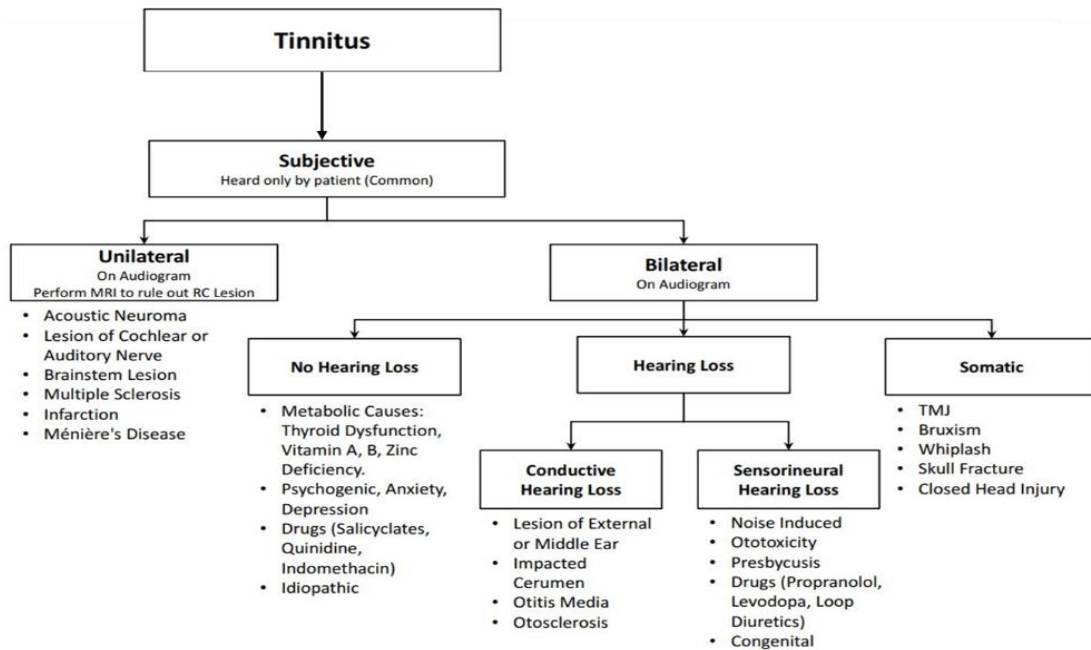


Figure 28: Classifications des acouphènes subjectifs et les possibles causes

Source: extrait d'un site internet, <https://blackbook.ucalgary.ca>

1.4.1.2 Impact social

Une fois chronique, l'acouphène va apparaître dans la majorité des cas comme une gêne importante et être la cause d'une dégradation de la qualité de vie ²²⁵. Il devient omniprésent dans la vie du patient causant un véritable handicap, souvent responsable de l'isolation sociale. Les acouphènes peuvent engendrer des douleurs, du stress, de la fatigue, des insomnies, des dépressions et pour les cas les plus graves des suicides ²²⁶.

1.4.1.3 Prévalence

Oiticica et al ont étudié la prévalence de l'acouphène chez les adultes de 18 ans et plus, au Brésil. Le critère utilisé pour inclure les personnes dans le groupe « acouphène » était une simple réponse à la question « Avez-vous des bourdonnements d'oreille ? ». Cette étude montre que la prévalence selon l'âge, par rapport à la prévalence moyenne, ainsi que la prévalence selon le sexe sont bien différentes. En effet, pour les personnes de plus de 65 ans, elle est de 36 %, contre 12 % pour les 18 à 25 ans. Aussi, les femmes semblent plus touchées que les hommes, puisqu'on a une prévalence de 26 % contre 17 % ¹ (Figure 29).

D'après une autre étude épidémiologique réalisée aux Etats-Unis en 2016, 9,6% des Américains souffraient d'acouphènes. Contrairement à l'étude faite au Brésil, la prévalence chez les hommes, de 10,5%, est plus importante que chez les femmes, à 8,8% ²²⁷.

Une méta analyse sortie en 2022, a analysé 767 publications qui traitaient de la prévalence des acouphènes dans les populations. Après une sélection, 113 articles ont été identifiés, ce qui a permis de définir une prévalence de 14,4% dans la population mondiale ².

Table 3 Prevalence of the reported symptom "tinnitus" according to the different age groups in the population of the city of São Paulo.

Do you have tinnitus in your ears?	Total		Age											
			18-25 years		26-35 years		36-45 years		46-55 years		56-65 years		>65 years	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Yes	430	22	33	12	54	13	60	17	86	26	79	29	117	36
No	1530	78	245	88	350	87	289	83	239	74	194	71	211	64
Sample base	1960		278		404		349		325		273		328	
Qui-squared tests														
			Value				df				p			
Pearson's chi-squared			86.416 ^a				6				0.000			
Likelihood ratio			13.822				6				0.000			
Linear by Linear Association			1.275				1				0.000			

n, sample size; %, sample percentage; df, difference; *p*, statistical significance (two-tailed).
^a Two cells (14.3%) expect a score <5. The minimum expected count is 66.

Figure 29: Ce tableau nous montre l'augmentation progressive de la prévalence en fonction de l'âge, passant de 12% pour les 18-25 ans à 36% pour les personnes âgées de plus de 65 ans. Les tests statistiques présentés, mettent en évidence une corrélation positive entre le fait que la prévalence augmente et le vieillissement.

Source : extrait d'un article par Jeanne Oiticica et al., 2015z

La grande différence de prévalence d'un pays à l'autre relève de la difficulté qu'ont les spécialistes à classifier les acouphènes et à en quantifier leur gravité.

1.4.2 Mécanismes neurophysiologiques à l'origine des acouphènes

Bien que les acouphènes aient été décrits pour la première fois à la fin du XIX^{ème} siècle, les mécanismes qui en sont à l'origine ne sont pas complètement élucidés.

On peut distinguer trois types d'acouphènes sur la base des mécanismes impliqués : i) des acouphènes purement périphériques induits par atteinte mécanique ou cellulaire de l'oreille interne ; ii) des acouphènes avec des manifestations centrales correspondant au profil audiolgique du patient (seuils ABRs/audiogramme) ; iii) des acouphènes d'origine centrale qui ne sont pas associés à un désordre cochléaire.

1.4.2.1 De l'origine périphérique

i. Désordre mécanique

Un dysfonctionnement au niveau des cellules sensorielles, principalement des CCEs qui sont affectées par une exposition sonore avant les CCIs pourrait expliquer l'apparition d'acouphènes. Les radicules des stéréocils des CCEs endommagées entraînent des changements de position de la membrane tectoriale qui est rattachée à ces stéréocils. Ces modifications de positionnement pourraient augmenter la sensibilité des CCIs et donc leur excitabilité ²²⁸.

ii. Désordres cellulaires et synaptiques

- **Le potentiel endocochléaire**

Le potentiel endocochléaire (PE) est associé à l'activité spontanée de la cochlée. Il est principalement généré par la strie vasculaire. Dans le processus, le potassium présent dans la périlymphe est capté par les fibrocytes de la strie vasculaire, puis libéré par le ligament spiral pour être absorbé par les cellules intermédiaires striales via le canal KCNJ10²²⁹. Dans l'espace intrastrial, le K⁺ est absorbé par les cellules marginales striales et sécrété dans l'endolymphe contribuant ainsi à la formation du potentiel endocochléaire.

Une augmentation du potentiel endocochléaire peut provoquer la dépolarisation des CCIs, ce qui ouvre les canaux calciques voltage dépendants et conduit à la libération de glutamate. Cette libération de neurotransmetteurs, ainsi que la dépolarisation des fibres nerveuses cochléaires, peut contribuer à la phase aiguë des acouphènes²³⁰.

Les CCE jouent un rôle central dans la modulation du potentiel endocochléaire grâce à leurs canaux de transduction mécano-électrique, qui sont activés par le mouvement des stéréocils. Lorsque l'oreille est exposée à des stimuli acoustiques intenses, elle subit un stress qui perturbe le cycle du potassium²³¹. En réponse à ce stress, de l'ATP est libéré dans l'endolymphe et la périlymphe. L'ATP va permettre l'activation des récepteurs P2X qui sont des canaux perméables aux cations tels que le sodium (Na⁺), le potassium (K⁺), et parfois le calcium (Ca²⁺). Leur activation va potentialiser les communications entre cellules ainsi que dans la transduction sensorielle et peut donc être impliqué dans l'apparition d'acouphènes²³².

- **La synaptopathie**

Une perte auditive est cliniquement mesurable chez 80% des patients acouphéniques. 20% présentent donc des seuils auditifs normaux. Des études animales montrent qu'il est possible d'obtenir des seuils auditifs normaux (sans perte des cellules ciliées) concomitants avec une perte de synapses entre les fibres nerveuses et les CCIs, c'est ce qu'on appelle la synaptopathie.

Nous avons vu que la libération massive de glutamate dans la synapse en réponse à une exposition sonore aiguë agit comme un agent toxique à forte concentration.

Cette libération massive induit le gonflement des dendrites, ce qui entraîne une perte auditive importante à une fréquence particulière en raison d'une déconnexion partielle entre les CCIs et les neurones afférents¹⁷⁹ aussi communément appelée « perte auditive cachée ».

Dans certains cas, la reconnexion des terminaisons nerveuses peut être incomplète, entraînant un couplage synaptique insuffisant²³³. Cela peut être dû à une diminution du nombre de rubans synaptiques ou à une réduction du nombre d'entités pré- et post-synaptiques appariées.

Récemment, dans une étude publiée en 2017²³⁴, Wan et Corfas ont identifié un autre processus lié à la synaptopathie. Leur recherche a révélé que la disparition temporaire des cellules de Schwann entraîne une perturbation permanente de la connexion entre le nerf auditif et les cellules sensorielles de l'organe de Corti dans la cochlée, appelée héminodes. Il est intéressant de noter que ces déficits auditifs ne sont pas attribuables à une perte de synapses, mais à une altération des premiers héminodes au niveau du terminal périphérique du nerf auditif. Cette étude ouvre de nouvelles perspectives sur les mécanismes, les causes et les conséquences à long terme de la perte auditive cochléaire.

Il est encore incertain dans quelle mesure la synaptopathie cochléaire contribue aux acouphènes chez les animaux et les humains.

iii. Le nerf cochléaire

Des acouphènes pourraient se déclencher à la suite d'une atteinte directe du nerf auditif selon deux processus principaux. La myéline qui recouvre fibres du nerf cochléaire leur permet d'être isolées des autres nerfs adjacents. Or, il est possible que cette gaine de myéline protectrice soit endommagée, à cause de pathologies diverses (sclérose en plaque) ou d'un neurinome²³⁵. Ces dommages provoquent une augmentation de la probabilité d'excitation des fibres nerveuses par d'autres, ce qui pourrait expliquer l'apparition de certains acouphènes.

D'autre part, Moller et al démontrent que certains cas d'acouphènes sont dus à une compression des nerfs crâniens, dont fait partie le nerf cochléaire. Cette compression peut être provoquée par un vaisseau sanguin adjacent ou l'apparition d'une tumeur. Les chercheurs ont ainsi mis au point une technique de décompression microvasculaire qui s'est révélée être efficace pour une sélection de patients²³⁶. Dans ces différentes études, 40% des personnes opérées rapportent une diminution significative de leur acouphène ou même sa disparition²³⁷.

Fonctionnellement, une association entre acouphènes et activité du nerf auditif a été rapportée. Dans une étude faite au Portugal en 2022, Haúla F. Haider et al mesurent les ABRs chez une population acouphénique et non acouphénique. Ils révèlent que l'amplitude de l'onde I est significativement diminuée chez les personnes avec acouphènes (caractéristique de la synaptopathie et désafférentation). Ils montrent aussi que l'amplitude de l'onde V, qui représente l'activité du colliculus inférieur, est similaire ou améliorée²³⁸.

Dans une autre étude réalisée sur trente-trois femmes, dont quinze souffraient d'acouphènes et dix-huit constituaient le groupe contrôle, Schaette et al en 2011, ont révélé une amplitude réduite de l'onde I chez les sujets atteints d'acouphènes par rapport au groupe contrôle (Figure 30).

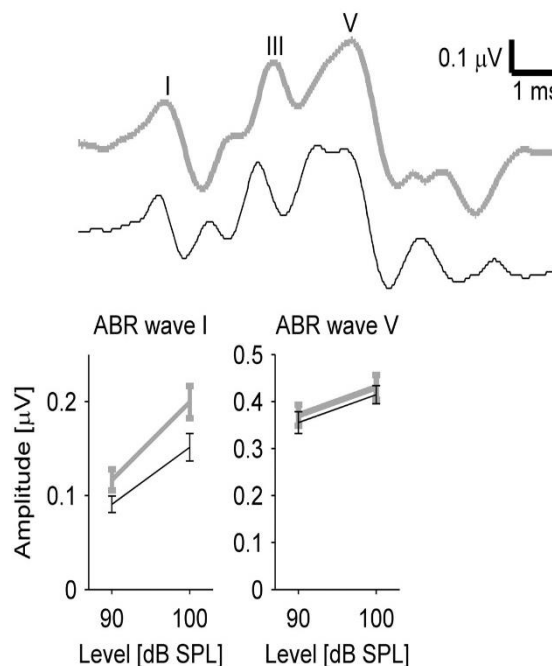


Figure 30: Forme des ondes ABR d'un groupe de patient acouphénique (ligne noire) et d'un groupe de sujets sains (ligne grise). Les amplitudes moyennes de l'onde I de l'ABR sont significativement plus faibles dans le groupe acouphénique (noir), tandis que les amplitudes de l'onde V ne diffèrent pas significativement.

Source : extrait d'un article par Roland Schaette et al., 2011

1.4.2.2 Vers des désordres d'origine centrale

i. Notion de gain central ou bruit central

Le système auditif maintient une activité neuronale spontanée moyenne pour assurer une efficacité d'encodage des signaux auditifs. En cas de privation sensorielle, comme dans la désafférentation ou la synaptopathie, une hyperactivité se développe dans le système auditif central pour compenser cette perte. Cette augmentation du gain, ou du bruit central, est nécessaire pour maintenir une activité neuronale moyenne dans le système nerveux central, mais peut également être associée à l'apparition des acouphènes.

Le processus par lequel les neurones auditifs ajustent leurs connexions synaptiques dans ce cas est la plasticité homéostatique (Figure 31).

Cette plasticité recouvre deux processus : i) une augmentation de l'efficacité synaptique malgré la perte d'influx nerveux et ii) une modulation de l'excitabilité intrinsèque des neurones²³⁹.

- **Augmentation de l'efficacité synaptique**

Un mécanisme adaptatif va induire des modifications de la structure et de la composition des compartiments pré- et postsynaptique tels qu'une augmentation du nombre de vésicules.

Par exemple, les transporteurs vésiculaires de glutamate (VGLUT) sont impliqués dans la libération du glutamate, un neurotransmetteur, dans les fibres auditives et sensorielles en général²⁴⁰. On compte trois types de VGLUT dont VGLUT2 qui est abondamment exprimé dans le thalamus, le mésencéphale et le tronc cérébral.

Après une exposition sonore traumatique, on observe une augmentation de l'expression des VGLUT2, ce qui peut entraîner une excitabilité excessive et donc potentiellement des acouphènes²⁴⁰.

Middleton et ses collègues ont proposé une hypothèse alternative de désinhibition : ils ont en effet observé suite à un traumatisme sonore une diminution des neurotransmetteurs inhibiteurs de type GABA²⁴¹ dans le DCN. De plus, des études ont mis en évidence une diminution de l'inhibition corticale consécutive à une exposition au bruit, ainsi qu'une baisse de la régulation des gènes inhibiteurs tels que GABRA1 dans le CN et l'ICC, respectivement, après un traumatisme acoustique²⁴².

- **Modulation de l'excitabilité intrinsèque**

Elle consiste en une modification de l'expression des canaux ioniques, ce qui entraîne une augmentation de la sensibilité de réponse des neurones pour préserver un niveau d'activité cohérent²⁴³.

Par exemple, les canaux potassiques KCNQ connus sous les noms de KCNQ1 à KCNQ5, s'ouvrent à des niveaux de potentiel membranaire inférieurs au seuil, jouant ainsi un rôle crucial dans la modulation de l'excitabilité neuronale. Chez les souris présentant des symptômes comportementaux d'acouphènes, on observe une réduction des courants KCNQ2/3 dans les cellules fusiformes²⁴⁴. Ce dysfonctionnement des canaux KCNQ est dû à une altération de leur sensibilité au potentiel membranaire, les rendant moins susceptibles de s'ouvrir à des niveaux de potentiel membranaire inférieurs au seuil. Cette diminution de l'activité des canaux KCNQ2/3 est responsable de l'augmentation des taux de déclenchement spontané des cellules fusiformes associés aux acouphènes²⁴⁵.

Ces ajustements visent à maintenir une activité neuronale moyenne, mais peuvent être la clé de l'augmentation de l'activité spontanée.

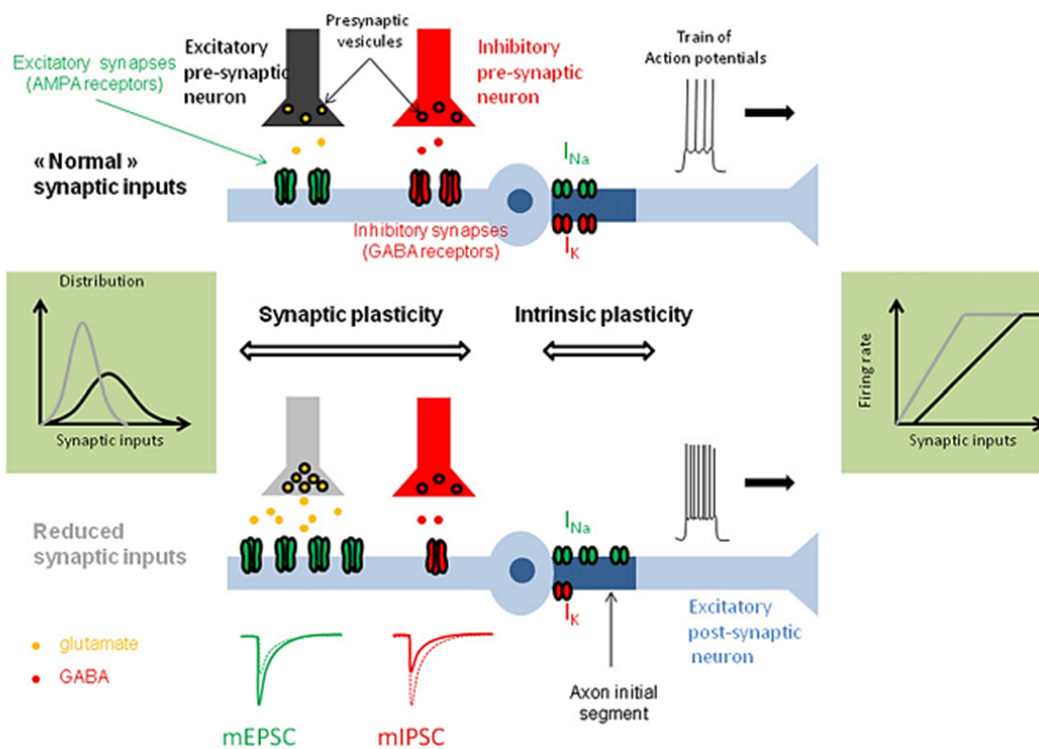


Figure 31: Mécanisme de la plasticité homéostatique à la suite d'une privation comme la désafférentation. Des ajustements dans les mécanismes pré et post-synaptiques pour maintenir l'activité neuronale sont observés. On peut citer, une diminution de l'expression des canaux GABA ou encore une augmentation de la probabilité de libération des neurotransmetteurs.

On observe également une homéostasie de l'excitabilité intrinsèque, avec une augmentation des canaux sodiques dépendants du voltage et une diminution des canaux potassiques dépendants du voltage.

Source : extrait d'un article par Arnaud J. Noreña, 2013

ii. Activité spontanée neuronale

L'augmentation de l'activité neuronale spontanée est souvent considérée dans la littérature comme l'origine la plus probable de l'apparition des acouphènes. En effet, une augmentation de l'activité spontanée est observée au niveau du nerf auditif ainsi que dans le DCN, l'IC et le AC après une exposition au bruit ou une injection de salicylate, une substance ototoxique. Cependant, cette augmentation se met en place quelques heures ou même quelques jours après l'exposition au bruit.

Les chercheurs A.J. Norena et J.J. Eggermont ont étudié ce mécanisme chez des chats exposés à un son de 5-6 kHz à 115-120 dB pendant une heure ²⁴⁶.

Ils ont observé (Figure 32) une augmentation de l'activité spontanée des neurones répondant aux fréquences largement inférieures ou supérieures à celles de l'exposition au bruit. Alors que l'activité spontanée des neurones qui codent pour les fréquences proches du trauma est restée stable ²⁴⁶. Ce phénomène a été observé dans les quelques heures suivant l'exposition au bruit, la mesure faite à la fin de l'exposition ne révèle aucune différence. A contrario, on observe une augmentation de présence de « bursts » neuronaux, c'est-à-dire de groupes successifs de potentiels d'action, rapidement après l'exposition au bruit, avant un retour à la normale quelques heures après.

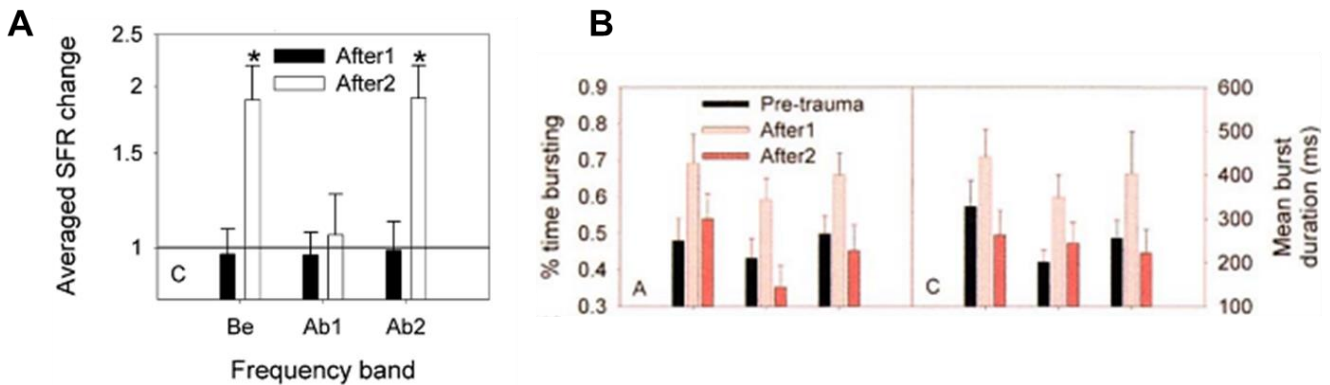


Figure 32: A- Modification du taux de décharges spontanées moyennes par rapport à la mesure avant exposition sur trois groupes de neurones directement après l'exposition (After1) et quelques heures après (After2)
 B- De gauche à droite on retrouve, le pourcentage du temps passé par les neurones à émettre des burst, la durée moyenne du burst sur trois groupes de neurones avant (Pre-trauma) directement après l'exposition (After1) et quelques heures après (After2).

Source : extrait d'un article Norena et Eggermont, 2003

Cependant d'autres études utilisant l'exposition au bruit (TTS ou PTS) ou l'utilisation de salicylate trouvent des résultats opposés, c'est-à-dire une diminution ou une stabilité du taux de décharges dans différents noyaux (Figure 33). Les différences observées pourraient provenir de divers facteurs comme le dosage des médicaments, l'exposition au bruit utilisée, l'espèce étudiée ou l'instant où sont réalisées les mesures qui semble être un élément critique ²⁴⁷.

SFR and burst-firing, central gain, and tinnitus.

Structure	Agent	PTS	TTS	SFR	Behavior
ANF	Noise	*		↓ ≈ ¹	
ANF	Salicylate		*		⊙ ²¹
VCN	Noise	*		↑ ^{23,30}	⊙ ³⁰
DCN	NoiseNoise	*	*	↑ ² ↑ ^{4,27}	⊙ ^{4,27}
DCN	Salicylate		*	↑ ¹³	⊙
ICC	NoiseNoise	*	*	↑ ⁵ ↑ ^{6,7,24}	⊙ ⁵ ⊙ ⁶
ICC	Salicylate		*	↓ ⁷	⊙ ¹⁹
ICX	Salicylate		*	↑ ⁸	⊙ ⁸
MGBv	NoiseNoise	*	**	↑ ⁹ ≈ ¹⁴	⊙ ^{9,12} ⊙ ¹⁴
MGBv	Salicylate		*	≈ ²⁹	⊙ ^{21,28,29}
A1	Noise		*	≈ → ↑ ¹⁰	⊙ ²⁰
A1	Noise	*		↑ ^{11,25,26}	⊙ ²⁵
A1	Salicylate		*	↓ ²² ≈ ²⁹	⊙ ^{19,21,28,29}

↑, increase; ↓, decrease; ≈ → ↑ change from no effect to increase; ↑ → ≈ change from increase to no effect; *, indicates type of trauma, ⊙, behavioral signs of tinnitus.

Figure 33: Résumé de données bibliographiques (1-30) sur les modifications des décharges spontanées après exposition au bruit ou utilisation de salicylate dans les différents éléments constituant la voie auditive.

Source : extrait d'un article par Koops et Jos J. Eggermont, 2021

Ces résultats suggèrent en tous les cas que l'augmentation du taux de décharges spontanées ne peut pas expliquer la phase aiguë des acouphènes.

iii. Synchronisation des décharges

La synchronisation des décharges neuronales fait référence à la cohérence temporelle de décharges entre plusieurs neurones plus ou moins proches. La synchronisation des décharges d'une population de neurones augmente la probabilité de décharge d'un neurone post-synaptique. La synchronisation neuronale est donc à l'origine de la propagation de l'activité neuronale.

En 1990, Eggermont montre que la synchronisation des neurones est à l'origine d'une augmentation du taux de décharges spontanées²⁴⁸. Il est intéressant de noter que cette étude fait état d'une augmentation de la synchronisation neuronale immédiatement après l'apport excessif de calcium. Une autre étude montre également qu'après un traumatisme sonore, une augmentation de la synchronisation neuronale est enregistrée, alors même que l'augmentation des décharges spontanées n'était pas encore apparue²⁴⁹.

L'augmentation de la synchronisation neuronale dans le système auditif est susceptible de favoriser la *propagation* de l'activité spontanée dans les régions correspondant à la fréquence du traumatisme. Ces changements se produisent rapidement avant même une augmentation des taux de décharges spontanés. Ils pourraient favoriser la perception de sons fantômes.

Les oscillations neuronales jouent aussi un rôle crucial dans le fonctionnement du cerveau, reliant l'activité synchronisée de réseaux de neurones aux fonctions cérébrales. La synchronisation des neurones peut être répartie en plusieurs bandes de fréquences. C'est Berger, neurologue allemand, qui a identifié et nommé ces bandes en 1929. La première découverte a été la bande alpha (8-12 Hz), puis la bande bêta (13-30 Hz), les autres bandes étant identifiées plus tard. On connaît maintenant la bande delta (1-4 Hz), la bande thêta (4-8 Hz), la bande gamma (30-80 Hz) et la gamme haute gamma (>80 Hz)²⁵⁰. Elles peuvent être spécifiques à des processus neurologiques, comme les oscillations bêta qui sont dominantes durant la préparation du mouvement²⁵¹.

Weisz et al analysent en 2005 la présence d'oscillations dans des groupes de patients qui ont des acouphènes (Figure 34)²⁵². Ils observent une réduction de la bande alpha chez les acouphéniques. Les oscillations de la bande alpha, qui remplissent des rôles d'inhibition, sont étroitement associées aux fonctions d'attention et de sélection²⁵³. Cependant une étude de Lau et ses collègues en 2018 sur l'activité cérébrale oscillatoire de 88 sujets, dont 46 avec des acouphènes chroniques, montrent des résultats différents. Une augmentation de l'activité dans la bande delta chez les patients atteints d'acouphènes est relevée. Néanmoins, aucune différence des oscillations n'a été trouvée entre les groupes d'acouphènes et contrôle après l'exclusion des sujets avec des comorbidités de santé mentale²⁵⁴. A ce jour, l'implication des oscillations dans les acouphènes reste donc incertaine.

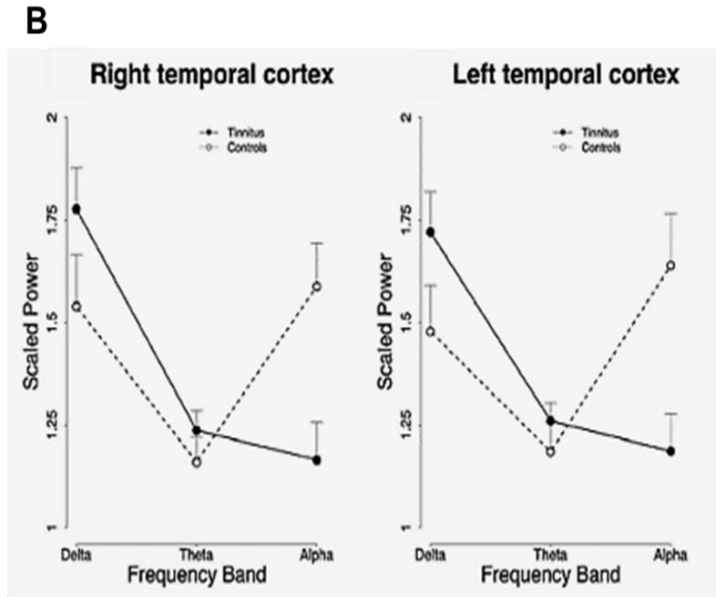
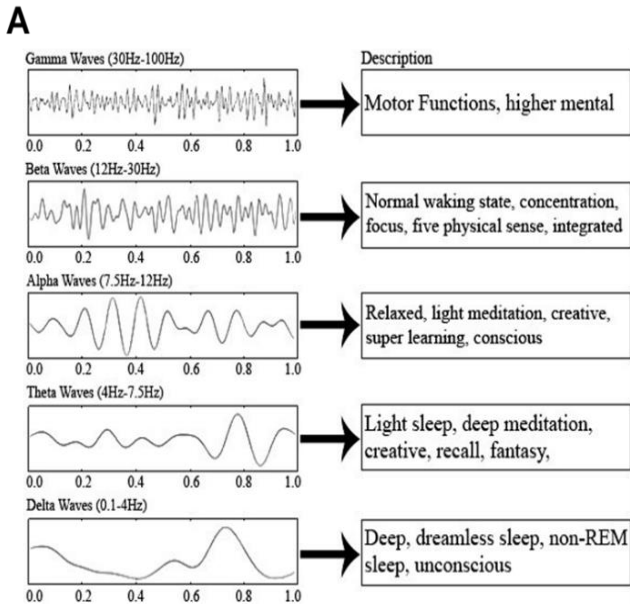


Figure 34: A- Répartition des bandes de fréquences et leur rôle chez l'homme
 B- Puissance des bandes de fréquences dans le cortex temporal droit et gauche de sujets sains et acouphéniques.

Source : A - extrait d'un article par Srimaharaj, 2018
 B - extrait d'un article par Weisz et al., 2005

iv. Réorganisation tonotopique

Une équipe allemande en 1997, a mis en évidence qu'il existait une réorganisation du cortex somatosensoriel en réponse à une amputation ²⁵⁵. La perception de la douleur d'un membre fantôme et la perception d'un acouphène suggèrent un parallèle entre la réorganisation somatosensorielle et la réorganisation établie dans le cortex auditif ²⁵⁶.

Une équipe allemande menée par Muhl nickel utilise la technique **MEG** afin de mesurer les réponses des neurones à des sons purs de fréquences 1kHz, 2 kHz, 4 kHz et 8 kHz chez des sujets sains et acouphéniques. Chez le sujet sain, les emplacements des dipôles qui correspondent à l'enregistrement des quatre fréquences, forment une trajectoire linéaire et représentent une carte tonotopique ²⁵⁶.

Chez les patients acouphéniques dont la fréquence moyenne de leur acouphène se situe à 4.5 kHz, aucune réponse n'est enregistrée à 4 kHz ²⁵⁶. De plus, la trajectoire formée par l'emplacement des dipôles répondeurs est modifiée avec un élargissement de la carte tonotopique (Figure 35).

Ces résultats suggèrent que la réorganisation du cortex auditif due à un acouphène peut provoquer une migration de la représentation de la fréquence de l'acouphène vers des plages de fréquences adjacentes (supérieure ou inférieure) dans la carte tonotopique.

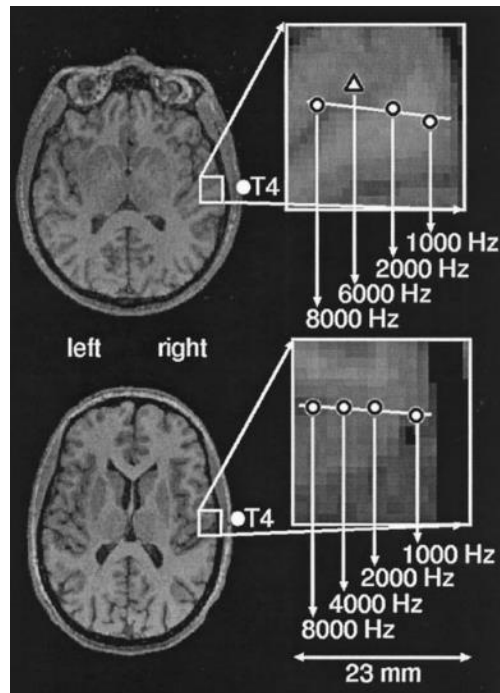


Figure 35: Enregistrements MEG qui mesure la carte tonotopique pour un acouphénique (en haut) et un sujet sain (en bas). Le triangle représente l'emplacement de la fréquence de l'acouphène (6 000 Hz dans ce cas).

Source : extrait d'un article par Muhl nickeln 1998

Une autre étude d'IMR fonctionnelle publiée dans The Journal of Neuroscience en 2020, a également révélé un décalage tonotopique significatif entre des patients sans perte auditive et des patients avec perte auditive, sans ou avec acouphènes ²⁵⁷ (Figure 36).

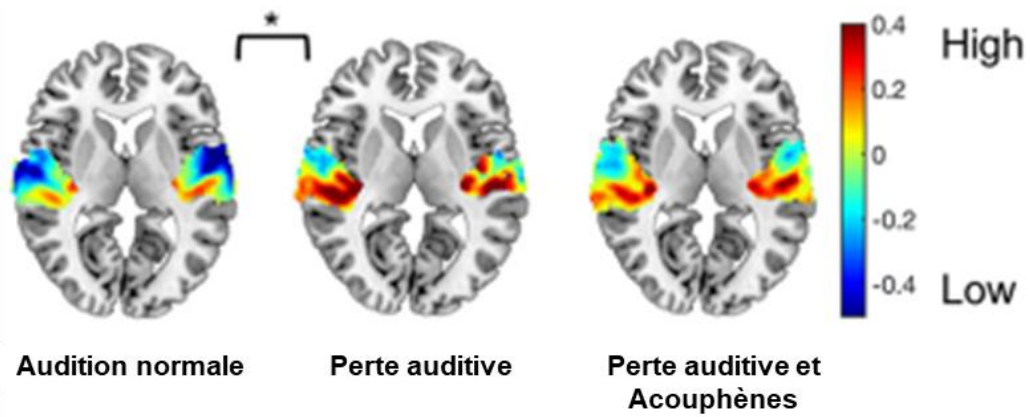


Figure 36: Organisation tonotopique du cortex auditif de trois groupes de patients, avec audition normale, et perte auditive sans et avec acouphènes. Les cartes sont établies en fonction de la sensibilité accrue aux hautes fréquences (en rouge) par rapport aux basses fréquences (en bleu). Un test statistique de Hotelling a permis de comparer les groupes. L'étude a montré une différence significative entre le groupe de malentendants sans acouphènes et ceux du groupe avec une audition normale ($p = 0,012$).

Source : extrait d'un article par Elouise A. Koops et al., 2020

v. Plasticité synaptique de type STDP

La plasticité fonction du temps d'occurrence des impulsions (Spike-Timing-Dependent Plasticity, STDP), est une forme bidirectionnelle de plasticité synaptique découverte il y a environ 30 ans et basée sur la synchronisation relative de l'activité pré- et post-synaptique avec une précision de l'ordre de la milliseconde²⁵⁸. Elle fait partie des mécanismes expliquant des processus comme la LTP (potentialisation à long terme), qui est une augmentation progressive de la transmission synaptique entre deux neurones^{259 260}.

Lorsqu'un signal présynaptique arrive quelques millisecondes avant un signal postsynaptique, cela renforce la synapse. Au contraire, lorsqu'un signal postsynaptique est généré quelques millisecondes avant un signal présynaptique cela affaiblit la synapse. La STDP peut être induite dans divers centres auditifs par une stimulation synchrone des neurones présynaptiques et postsynaptiques, comme dans d'autres systèmes sensoriels.

Dans une étude de 2016, Calvin Wu et al montrent que le DCN est préparé à un tel processus plastique²⁶¹. Le noyau cochléaire génère en effet des signaux nerveux hypersynchrones durant lesquels l'influx nerveux se synchronise en réponse à la stimulation.

Un haut degré de plasticité synaptique est trouvé dans les principaux neurones de sortie : les cellules fusiformes (CFs)²⁴⁴. Ces cellules sont très impliquées dans l'intégration d'informations multisensorielles. Les CFs^{262,263} qui composent ce noyau reçoivent des afférences nerveuses provenant de la cochlée au niveau de leurs dendrites basales pré-synaptique^{263,264}. Elles reçoivent également des messages nerveux non auditifs par le biais des cellules granulaires au niveau de leurs dendrites post-synaptiques, les plus éloignées du corps cellulaire. L'activité de ces cellules est doublement modulée par des informations auditives et somatosensorielles. Grâce à cette propriété qui les rend dépendantes de la stimulation, les CFs font partie des premiers groupes de neurones responsables de l'intégration d'informations auditives et somatosensorielles.

Koehler et Shore ont conçu en 2013 une étude pour évaluer la plasticité synaptique en présence d'acouphènes. Des cochons d'Indes ont été soumis à des tests comportementaux deux fois par semaine avant et après une exposition sonore, pour détecter leur acouphène. Une électrode de stimulation a été placée par stéréotaxie dans le noyau trigéminal spinal (Sp5) pour établir une stimulation somatosensorielle postsynaptique. Un écouteur a été placé dans l'oreille de l'animal pour induire une stimulation sonore pré-synaptique. Une seconde électrode a été placée sous la surface du DCN proche des cellules fusiformes, afin d'enregistrer l'activité spontanée (Figure 37).

Les résultats de cette étude démontrent la mise en place d'un mécanisme de STDP chez des animaux ayant développé des acouphènes. On observe une augmentation du taux de décharge spontanée lorsqu'une stimulation présynaptique (sonore) est suivie d'une stimulation somatosensorielle postsynaptique. Dans cet ordre une LTP est induite, alors qu'à l'inverse aucune LTP n'a été induite quand le signal présynaptique a été précédé d'un message postsynaptique. La LTP a entraîné une augmentation de 20% des décharges spontanées dans le groupe avec acouphènes, alors que dans le groupe exposé au bruit sans acouphènes, aucune augmentation n'a été observée.

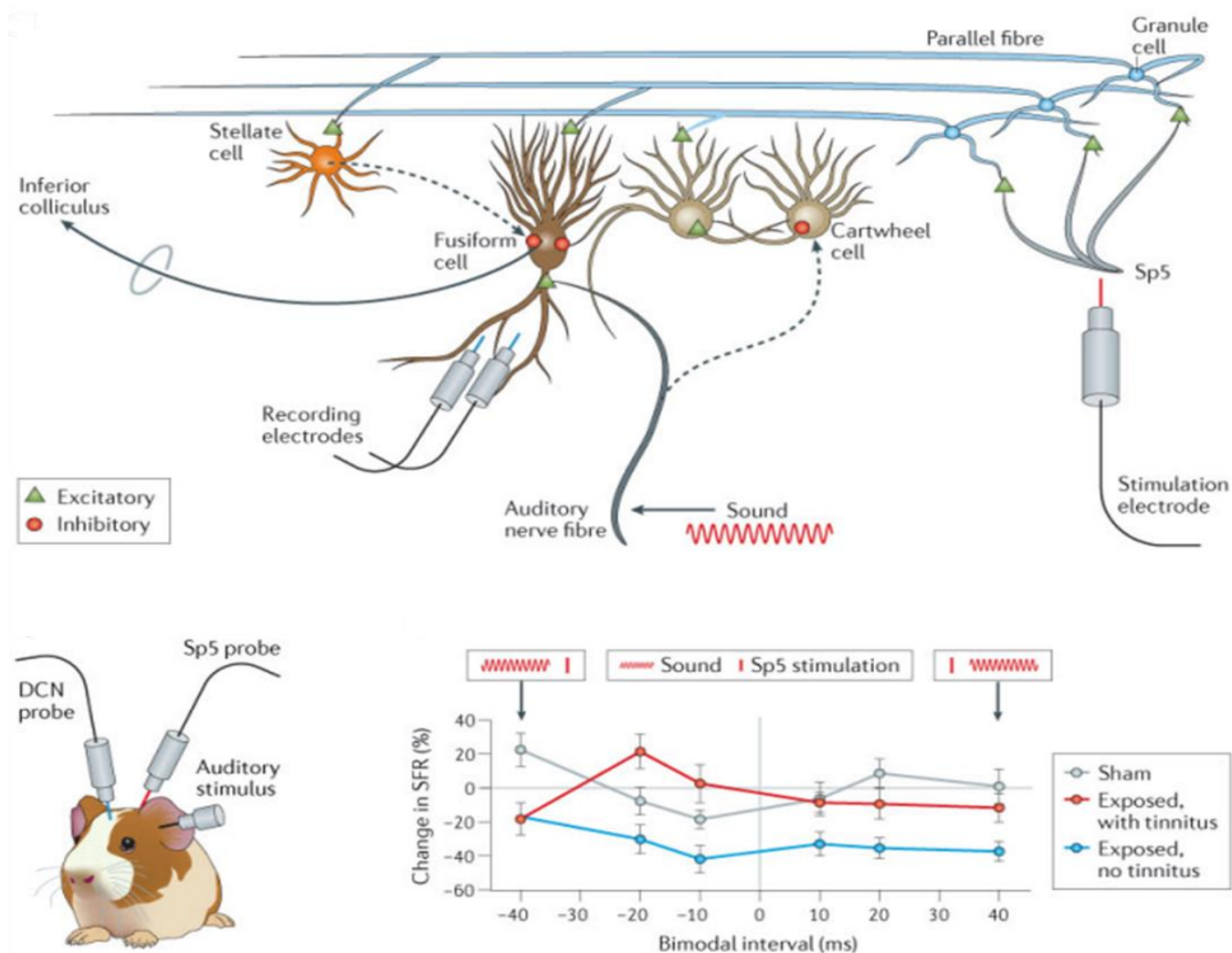


Figure 37: Schémas d'étude de la plasticité bimodale en fonction de l'ordre de présentation du stimulus sonore et somatosensoriel.

Source : extrait d'un article par Koehler, 2013

La STDP est impliquée dans d'autres systèmes sensoriels, tels que le cortex visuel et le cortex somatosensoriel, dans lesquels elle est associée à une activité spontanée accrue et à une restructuration corticale après la privation sensorielle. Cette observation suggère que la STDP pourrait jouer un rôle similaire dans les changements neuronaux associés aux acouphènes.

1.4.2.3 Impact du réseau émotionnel

Les plaintes les plus fréquentes associées aux acouphènes ont révélé que la plupart des patients rencontrent des difficultés d'attention, de sommeil, de concentration dans des environnements calmes. De nombreux individus souffrent d'anxiété et de dépression soulevant la question de savoir si ce sont les acouphènes qui sont la cause de la dépression ou l'inverse. Le système autonome, notamment via le cortex cingulaire antérieur, et le système limbique et paralimbique vont répondre à des stimuli désagréables ou agréables et vont permettre d'établir une réaction qui sera dirigée vers le bien-être²⁶⁵. Chez les personnes qui ont des acouphènes, l'activité de ces deux systèmes est exacerbée et inappropriée donnant une signification négative à l'acouphène. Un cercle vicieux va se mettre en place entre le système auditif et les deux systèmes limbique et autonome²⁶⁶⁻²⁶⁸. Le processus d'inhibition des sons non pertinents peut être défectueux chez les personnes ayant des acouphènes, ce qui expliquerait le fait qu'une attention particulière soit observée à cet égard²⁶⁵.

Le système limbique et paralimbique, qui contrôle les émotions, est étroitement lié à tous les systèmes sensoriels, tels la vision et le système auditif. Les structures limbique et paralimbique ont une action inhibitrice à la réponse à des sons, persistants, et non pertinents dans le MGB²⁶⁹. Ce processus est dit de « gating ». Des données récentes suggèrent que le complexe amygdalo-hippocampique pourrait jouer un rôle central dans la détection de la pertinence des stimuli sonores et avoir une importance cruciale dans le processus de gating²⁷⁰ (Figure 38). L'amygdale et l'hippocampe sont deux parties du système limbique et ont des fonctions principales liées aux souvenirs et aux réactions aux aspects émotionnels. L'amygdale est étroitement connectée au noyau réticulaire thalamique, un ensemble principalement constitué de neurones inhibiteurs (GABA), qui serait largement impliqué dans le mécanisme de "gating". Des recherches en imagerie par scanner IRM ont ainsi révélé une atrophie de l'amygdale chez les individus souffrant d'acouphènes, suggérant un déficit de modulation du traitement émotionnel lié aux acouphènes²⁷¹. Chez ces mêmes patients, une hypertrophie du thalamus auditif a été observée, pouvant résulter d'une inhibition perturbée du signal d'acouphène.

D'autre part, la diversité de perception des acouphènes serait explicable par le fait que l'hippocampe jouerait un rôle de mémorisation et d'intégration d'un souvenir indésirable, qui se traduit par l'acouphène²⁷²⁻²⁷⁴. Une équipe chinoise, menée par Zhang, a également démontré une altération structurelle de l'hippocampe au niveau de l'activité neuronale à la suite d'une exposition au bruit²⁷⁵.

1.4.3 Diagnostic et prise en charge du patient

L'ORL (oto-rhino-laryngologiste) est spécialisé dans le diagnostic et le traitement des troubles auditifs, y compris les acouphènes. La consultation se déroule en deux étapes : d'abord une anamnèse pour identifier le type d'acouphène ²²¹, puis un examen clinique comprenant une otoscopie pour exclure des causes telle que l'otite. Des examens audiométriques, tels que l'audiogramme tonal et vocal, sont pratiqués pour évaluer la perte auditive et la compréhension dans le bruit ²⁷⁶⁻²⁷⁸. Une acouphénométrie est réalisée pour déterminer le son correspondant à l'acouphène du patient. Des examens complémentaires, comme l'IRM en cas d'acouphène soudain sans cause apparente, ou un bilan vestibulaire en cas de vertiges accompagnant les acouphènes, peuvent être prescrits. Enfin, des questionnaires évaluent l'impact des acouphènes sur la vie quotidienne et la qualité de vie du patient (voir annexe page 204).

1.4.4 Traitements

À ce jour, les seules thérapies et techniques qui existent visent à améliorer de la vie du patient, car aucun traitement curatif ayant une efficacité significative et universelle ne fait consensus ^{279,280}. Le point de départ d'un accompagnement adapté, avant toute chose, est la discussion avec le patient ²⁸¹. Les différentes approches proposées et testées sont de trois type : 1) des aides auditives qui rééquilibrent les entrées auditives ; 2) des thérapies cognitives visant à faire accepter l'acouphène au sujet et à lui apprendre à vivre avec ; 3) des rééducations visant à induire de la plasticité cérébrale afin de compenser le déséquilibre des entrées auditives centrales ; 4) des traitements médicamenteux. Le détail de ces approches est proposé en annexe.

1.4.4.1 Les aides auditives

Les acouphènes sont très souvent associés à des pertes auditives, qui peuvent être très légères, et se dégrader au cours du temps ²⁸². Étonnamment, les personnes souffrant d'acouphènes n'ont pas toujours conscience qu'elles peuvent subir une perte auditive. Pour illustrer cette situation, nous pouvons nous baser sur une étude faite en 2018, par l'équipe de Kimball S. et al. Ils ont rapporté que près de 67% des personnes qui ont consulté pour des acouphènes à la clinique des acouphènes et de la sensibilité sonore, souffraient également de perte auditive. La majorité d'entre eux n'en était pas consciente, et venait consulter principalement pour leur acouphène ²⁸³. De même, Kochkin et ses collègues ont révélé à la suite de l'étude MarkeTrak VIII, que près de 44% des personnes qui se plaignaient d'acouphènes, ne pensaient pas être touchés par la perte d'audition ²⁸⁴.

i. Les prothèses auditives

Les prothèses auditives vont avoir pour but, dans le cadre des acouphènes, de détourner l'attention du patient, ou de permettre l'habituation.

Selon le type d'aide auditive utilisé (avec ou sans générateur de bruit), une amélioration de 67 à 82 % a été observée sur le score du THI.

ii. Les implants cochléaires

Bien que la prévalence des acouphènes dans les cas de perte auditive sévère ou de surdité soit faible, l'efficacité de cette technique est avérée ¹⁵⁶. Non seulement la perception de l'acouphène a été diminuée, mais les patients ont décrit au travers des différents questionnaires une meilleure qualité de vie ^{285,286}.

1.4.4.2 Les thérapies d'habituation

Le patient concentre une grande partie de ses ressources mentales sur l'appréhension de son acouphène et de l'impact qu'il pourra avoir dans sa vie ²⁸⁷. Le cercle vicieux qui ne fait qu'accroître la fatigue, l'isolement social, le stress se met en place et va aboutir à des distorsions cognitives, donnant à ces ressentis négatifs une dimension véritable ^{288,289}. Des processus d'apprentissage cognitifs peuvent être mis en place, afin d'apprendre au patient à s'habituer à son acouphène, et de reporter son attention sur autre chose que celui-ci.

1.4.4.3 Thérapie cognitive et comportementale (TCC)

La thérapie cognitive et comportementale pour les acouphènes vise à transformer la perception du patient et à améliorer sa qualité de vie ²⁸¹, en remplaçant les pensées négatives par des réactions positives grâce à des méthodes d'apprentissage cognitif. Le thérapeute peut utiliser diverses approches, comme les jeux de rôle, pour aider le patient à mieux gérer ses acouphènes, et la thérapie peut être associée à des médicaments, notamment pour les problèmes de sommeil.

1.4.4.4 Thérapie de rééducation de l'acouphène – Tinnitus retraining therapy (TRT)

Fondée sur le modèle de Jastreboff ²⁹⁰, la thérapie TRT repose sur le principe de l'habituation des acouphènes, utilisant un générateur de bruit pour présenter un son continu, tel que du bruit blanc ou des sons naturels, à une intensité légère tout au long de la journée ²⁹¹. Cependant, des études ont révélé que l'utilisation prolongée de bruits blancs peut potentiellement causer une perte auditive, ce qui soulève des préoccupations quant à l'utilisation de cette méthode à long terme.

1.4.4.5 Thérapie avec bruit « rose »

L'utilisation de sons "rose" ou fractals constitue une technique émergente dans le traitement des acouphènes, offrant une expérience auditive plaisante avec une concentration sur les fréquences basses et moyennes. Les patients ajustent eux-mêmes l'intensité et la tonalité du son pour masquer partiellement ou totalement les acouphènes sans perturber leur environnement sonore ²⁹². Cette approche, soutenue par des aides auditives à générateur de bruits, requiert une exposition régulière de quelques heures par jour pour des résultats optimaux, améliorant ainsi la qualité de vie et réduisant l'anxiété, bien que ses effets soient modestes comparativement à d'autres méthodes ²⁹² (Figure 39).

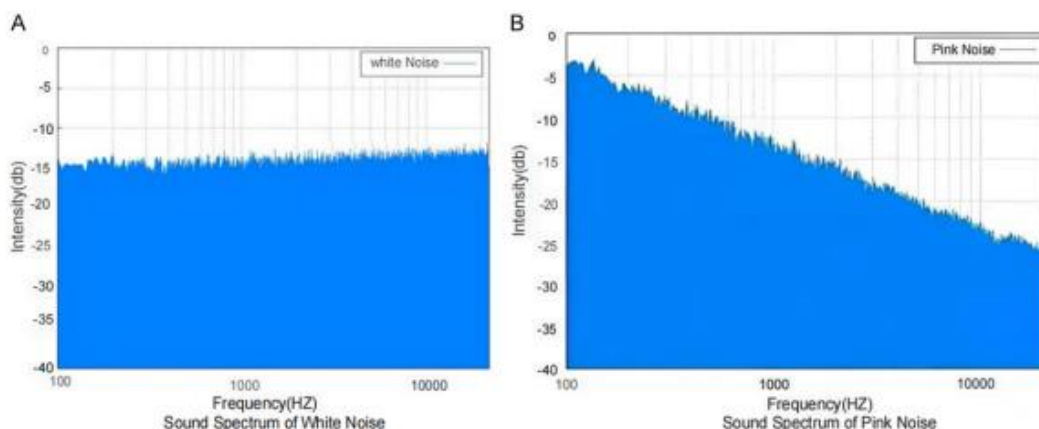


Figure 39: Pink noise description du bruit rose

Source : extrait d'un article par Hongbo Laiet al. , 2023

1.4.4.6 La théorie sonore

Les méthodes de thérapie sonore pour les acouphènes ont généralement deux objectifs distincts : réduire la sensation d'acouphène (TRT et bruit rose) ou réduire les effets émotionnels et fonctionnels des acouphènes (TCC). Cette théorie implique la modulation des modifications centrales par le port de générateurs de bruit chez des patients avec acouphènes ²⁹³.

Une approche thérapeutique adaptée aux personnes souffrantes d'acouphènes tonaux dite « thérapie à encoche » consiste à atténuer la perception de l'acouphène. Un son adapté à la fréquence de l'acouphène va être spécialement créé pour un individu. La thérapie consiste à écouter ce son afin de réduire l'énergie sonore autour de cette fréquence au niveau centrale et donc de réduire la perception. Après une exposition prolongée à un signal acoustique, une inhibition résiduelle de l'acouphène se produit, se traduisant par une diminution transitoire ou une suppression de ses symptômes ²⁹³. Cependant, bien qu'elle puisse procurer un soulagement immédiat, son efficacité à long terme reste incertaine.

1.4.4.7 Traitements médicamenteux

Même si à ce jour, il n'existe aucun traitement dont l'efficacité a été prouvée pour supprimer les acouphènes, il existe des médicaments, efficaces pour certaines pathologies associées aux acouphènes, comme la dépression, les troubles du sommeil ²⁹⁴.

En 2021, une revue analyse près de 2041 études sur les effets de plusieurs familles de médicaments ainsi que leur mécanisme d'action en lien avec les acouphènes. On peut retrouver ainsi les anticonvulsifs, qui sont utilisés pour renforcer l'activité inhibitrice dans le système nerveux central. L'hypothèse définie est qu'ils permettent l'augmentation de la libération et de l'activité GABA, inhibiteur de l'hyperactivité neuronale qui se met en place en présence d'acouphène ²⁹⁵. Ces médicaments pourraient également réduire la transmission du glutamate, neurotransmetteur excitateur, en bloquant la disponibilité des récepteurs ²⁹⁶. Cependant, leur efficacité n'a pas été démontrée scientifiquement.

L'effet possible des anxiolytiques décrits se rapproche de celui décrit pour les anticonvulsifs, à savoir l'augmentation de la libération et de l'activité GABA. L'utilisation de médicaments tels que les anxiolytiques pose néanmoins un problème de dépendance.

1.4.4.8 La modulation neuronale

La neuromodulation est une méthode non invasive utilisant des stimulations électriques ou magnétiques pour modifier l'activité neuronale d'un réseau spécifique. Initialement utilisée pour traiter les douleurs chroniques, elle a été appliquée pour atténuer les acouphènes depuis les années 2000.

La neuromodulation serait donc utile pour réduire l'hyperactivité pathologique du système auditif ²⁹⁷. La stimulation magnétique transcrânienne répétitive génère un champ électrique dans le cerveau en ciblant des régions spécifiques alors que la stimulation magnétique modifie la polarité des neurones corticaux ²⁹⁸.

1.4.4.9 Thérapies Manuelles

Physiothérapie

Une association entre les troubles musculosquelettiques de l'articulation temporo-mandibulaire et cervico-thoracique et la présence d'acouphènes somatosensoriels est parfois observée. Pour ce type d'acouphène, une intervention chirurgicale peut être nécessaire, mais une méthode moins invasive, telle que la physiothérapie, gagne en popularité (Figure 40). La physiothérapie implique une manipulation manuelle des cervicales, de la mâchoire et parfois du thorax, combinée à des exercices de renforcement musculaire pour corriger la posture, ce

qui entraîne une détente musculaire et articulaire, ainsi qu'une réduction de l'activité neuronale.^{216,299}

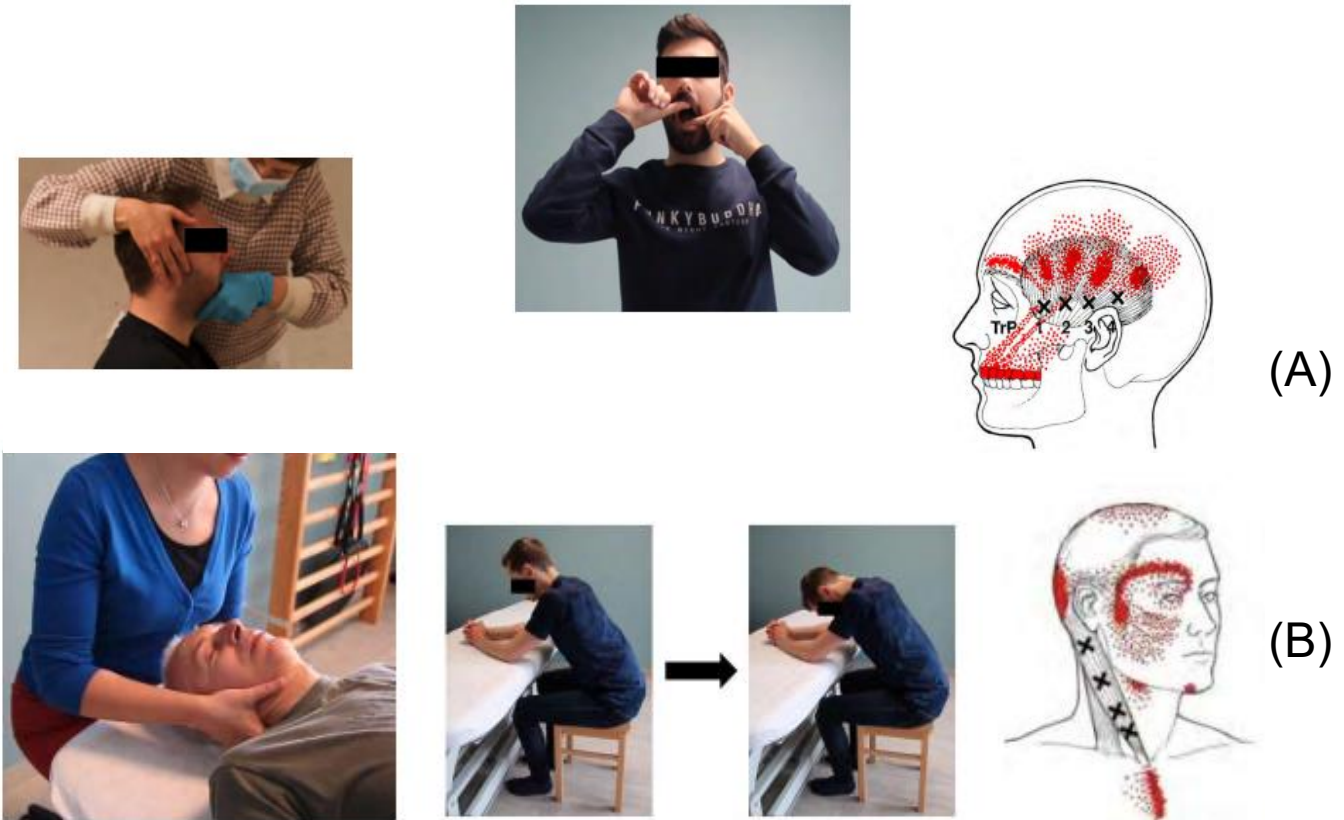


Figure 40:Présentation de techniques utilisées en physiothérapie pour le traitement d'acouphènes somatosensoriels.
(A) Traitement temporo-mandibulaire.
(B) Traitement cervical et de la posture

Source : extrait d'une présentation par Sarah Michiels, 2023

1.4.5 Modèles animaux pour l'étude des acouphènes

Deux modèles principaux d'induction des acouphènes chez l'animal ont été proposés, en se basant sur l'expérience humaine, l'un pharmacologique et l'autre par surexposition au bruit. Des tests comportementaux et physiologiques évaluent ensuite de manière respectivement subjective et objective, la présence et la force de l'acouphène. Jusqu'ici, la principale difficulté des modèles animaux consiste en la validité de l'évaluation subjective, autrement dit : comment être sûr que les animaux perçoivent un acouphène ?

1.4.5.1 Salicylate de sodium

Le salicylate de sodium et les molécules apparentées, tels que l'acide acétylsalicylique (aspirine), sont bien connus pour leur capacité à produire un acouphène transitoire dépendant de la dose lorsqu'ils sont administrés de manière exogène chez l'homme. Selon la technique de l'inhibition du sursaut (voir Le test de l'inhibition du réflexe de sursaut par un silence (gap) ou un préstimulus (prépulse) : modèle de Turner), une dose de 150 mg/kg suffirait chez le rat à induire des acouphènes ³⁰⁰.

Chez les rongeurs, les acouphènes induits par l'injection sont réversibles puisqu'ils disparaissent dans les 72 heures après l'injection ³⁰¹. Ils produisent généralement selon la dose utilisée, une perte auditive temporaire, et se manifestent à des fréquences comprises entre (10-16 kHz). Le salicylate modifie la perméabilité et la forme de la membrane des CCEs, réduisant leur capacité d'électromotilité (Figure 41), ce qui se traduit par une baisse de l'émission otoacoustique des produits de distorsion ³⁰². Il agit comme un antagoniste à des sites de liaison permettant l'activation de la prestine.

L'utilisation à long terme de salicylate libère un grand nombre de vésicules présynaptiques ce qui induit une augmentation de la densité de récepteur post-synaptique NMDA. Les neurones GABAergiques semblent également affectés par l'injection de salicylate. La potentialisation du réseau excitateur avec l'augmentation de la disponibilité des récepteurs NMDA ainsi que l'affaiblissement du réseau inhibiteur pourraient être à l'origine de l'hyperactivité qui définit les acouphènes.

Le salicylate affecte également les taux de décharges spontanés ³⁰³, puisque des études ont montré une activité aberrante dans des noyaux tel que l'hippocampe, très étroitement lié à la voie auditive ⁶.

Les avantages de ce modèle sont la rapidité de l'induction des acouphènes et la fiabilité de ce processus. Néanmoins les effets sont temporaires contrairement aux acouphènes chroniques chez l'homme.

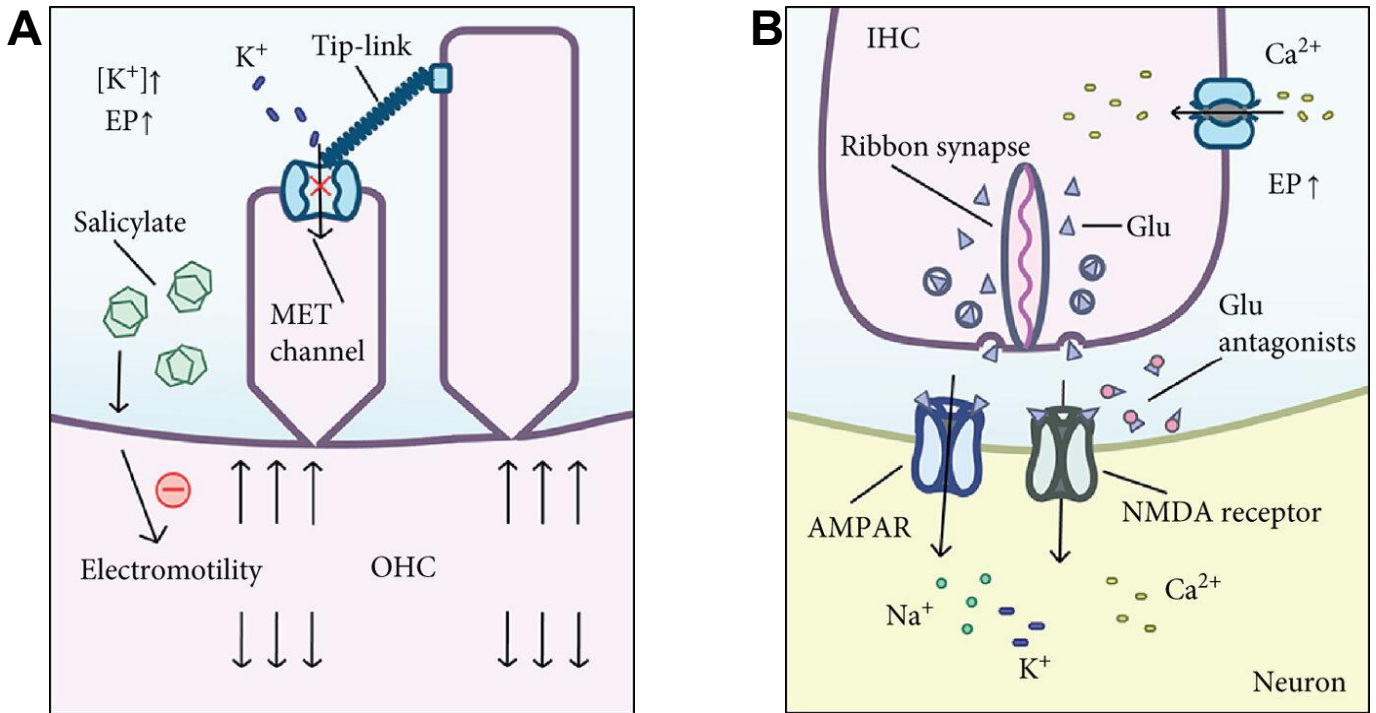


Figure 41: A- Le salicylate peut réduire l'électromotilité des CCE, induisant une diminution de la probabilité d'ouverture des canaux de transduction mécano-électriques. Une diminution l'influx de K^+ qui à son tour va augmenter le potentiel endocochléaire. Les trois flèches vers le bas et trois flèches vers le haut représentent l'électromotilité des CCEs. B- L'augmentation du potentiel endocochléaire (EP) est suivie par l'ouverture des canaux Ca^{2+} dépendant du voltage, puis par la fusion du ruban synaptique et la libération de glutamate, ce qui entraîne une dépolarisation anormale des fibres cochléaires et l'apparition d'acouphènes.
 IHC: cellule ciliée interne ; OHC : cellule ciliée externe ; EP : potentiel endocochléaire ; MET : transduction mécano-électrique ; récepteur NMDA : récepteur de l'acide N-méthyl-D-aspartique ; AMPAR : récepteur α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionique

Source: extrait d'un article par Wang et al., 2020

1.4.5.2 Exposition sonore traumatique

Dans la littérature, pour induire des acouphènes, une exposition produisant une perte auditive (temporaire ou permanente) est privilégiée, et sera obtenue le plus souvent en utilisant des intensités comprises entre 95 et 120 dB pour une durée d'exposition de 1 à 4 heures.

Dans les chapitres précédents sur les pertes auditives, nous avons vu les conséquences d'une exposition au bruit en termes de dommages cellulaires, nerveux et central. Brièvement, le mécanisme conduisant à l'apparition d'acouphènes serait le suivant (Figure 42): les dommages liés au trauma sonore se traduisent par une augmentation de libération du glutamate par les CCI, et une inflammation réversible des dendrites des nerfs cochléaires. La toxicité du glutamate à grande concentration peut activer la voie de mort cellulaire, et entraîner une perte massive de synapses entre les CCI et les fibres nerveuses^{304,305}. Les fibres nerveuses sont déconnectées des CCI, et perdent leur fonctionnalité de transmission de l'influx nerveux. Cette diminution de l'activité nerveuse cible essentiellement les fibres répondant à des hauts seuils d'activation. La réduction de communication des CCI vers le nerf auditif s'accompagne d'une baisse des entrées auditives au niveau de la voie centrale. Comme nous l'avons vu, des mécanismes se mettent alors en place : augmentation du bruit central, de la synchronisation des décharges, du taux de décharges spontanées, réorganisation tonotopique du cortex auditif et plasticité du système nerveux central^{8,244,257}.

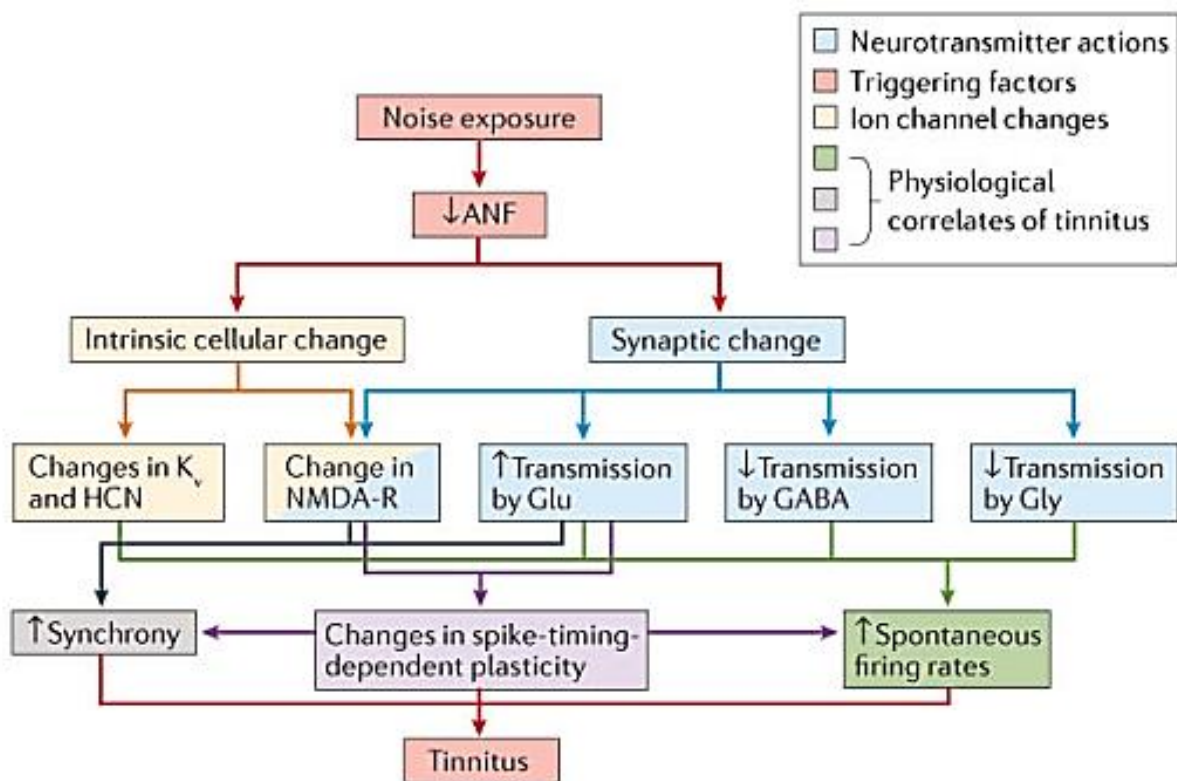


Figure 42: Mécanismes contribuant à l'apparition d'acouphènes avec l'augmentation de la plasticité dépendante de la synchronisation des décharges, du taux de décharges spontanées et de la synchronie dans le DCN.

ANF : fibres du nerf auditif, HCN : nucléotide cyclique activé par l'hyperpolarisation, NMDA-R : récepteur du Nméthyl-D-aspartate, Glu : glutamate ; GABA : acide gamma-aminobutyrique, Gly : glycine, KV : canal potassique

Source: extrait d'un article par Koehler, 2013

1.4.6. Détection des acouphènes

1.4.5.3 Tests comportementaux (subjectifs)

i. Le premier modèle animal des acouphènes : Le modèle Jastreboff

Le premier modèle comportemental de l'acouphène chez l'animal, développé par Jastreboff et al, a utilisé un paradigme de conditionnement de suppression du léchage chez les rats ³⁰⁶. Les rats ont été entraînés à lécher le biberon pour obtenir de l'eau pendant un bruit de fond et à supprimer le léchage pendant les périodes de silence (la punition induisant le conditionnement était un choc au pied).

L'induction d'acouphènes chez les rats à l'aide de salicylate de sodium a entraîné un comportement spécifique : les rats ont commencé à boire pendant les intervalles silencieux. Des contrôles ont confirmé la spécificité auditive, excluant les effets non auditifs du salicylate. Cependant, le paradigme est limité pour les études à long terme en raison de l'extinction du comportement.

ii. Le modèle du Bauer et Brozoski

Bauer et Brozoski ont mis au point un paradigme comportemental à long terme pour évaluer les acouphènes chez les rats, à partir du modèle de suppression par léchage de Jastreboff. Les rats ont été entraînés à distinguer le son du silence, et à exercer une pression du levier (renforcement positif avec des boulettes de nourriture) pendant la présentation du son, et à supprimer cette action pendant les périodes de silence ³⁰⁷. Les acouphènes induits par le salicylate ont entraîné une augmentation de la pression sur le levier pendant le silence ce qui suggère une perception des sons. Un traumatisme sonore unilatéral a également induit des acouphènes, persistant jusqu'à 17 mois après l'exposition. Le paradigme a fourni des informations sur la détermination de la hauteur des acouphènes.

iii. Le modèle de Heffner

Heffner et ses collègues se sont basés sur le test de Bauer et Brozoski mais ont intégré une procédure de localisation des sons. Les animaux ont été entraînés à localiser les sons et ont été récompensés pour les réponses correctes, avec des intégrations de silence. Un acouphène a été induit en exposant une seule oreille à un son fort. Les animaux qui avaient des acouphènes unilatéraux ont modifié leur comportement en associant un son au silence et à la localisation de la récompense correspondante à celui-ci. Ce paradigme a permis de détecter des réponses qualitativement différentes entre les animaux avec et sans acouphènes. Il ne peut pas cependant pas être utilisé pour évaluer les acouphènes bilatéraux induits par des médicaments ou les expositions à des bruits.

iv. Le test de l'inhibition du réflexe de sursaut par un silence (gap) ou un préstimulus (prépulse) : modèle de Turner

Pendant la session du test d'inhibition du réflexe de sursaut par un silence, un bruit de fond de 45-50 dB SPL est envoyé et des sons de forte intensité (en général 110 ou 115 dB SPL) sont aléatoirement présentés à l'animal précédés ou non d'un gap dans le bruit de fond. Ce qui est généralement mesuré, c'est la différence d'intensité du sursaut sans et avec gap, en d'autres termes l'inhibition du sursaut grâce au gap.

Lorsqu'on est en condition normale, le réflexe de sursaut décroît si l'on présente un gap, qui joue le rôle d'une alerte, quelques millisecondes avant le son fort.

Cependant, de nombreuses études démontrent que, suite à une injection de salicylate ou à une exposition au bruit, induisant des acouphènes, on constate peu ou pas de diminution du

sursaut. L'animal ne semble plus percevoir le gap, ce qui ne l'alerte pas de la survenue du stimulus (Figure 43).

L'hypothèse qui est faite est que le silence dans le bruit de fond est masqué par l'acouphène. Ce test est ainsi largement utilisé dans les études d'acouphènes ³⁰⁸⁻³¹⁰.

Cependant, une perte auditive peut générer des résultats faux positifs lors de ce test, c'est pourquoi il est important de l'effectuer avec des animaux qui n'ont pas subi un traumatisme induisant un PTS ³¹¹.

Le circuit qui est impliqué dans l'inhibition du réflexe de sursaut est une interaction entre le système limbique, les noyaux cochléaires et les motoneurones ³¹².

Chez l'homme ce test est également utilisé mais au lieu d'avoir une réaction de tout le poids du corps, c'est le clignement d'yeux qui est analysé. Cela peut ainsi induire des discordances d'interprétation, puisque les voies engagées ne sont pas identiques.

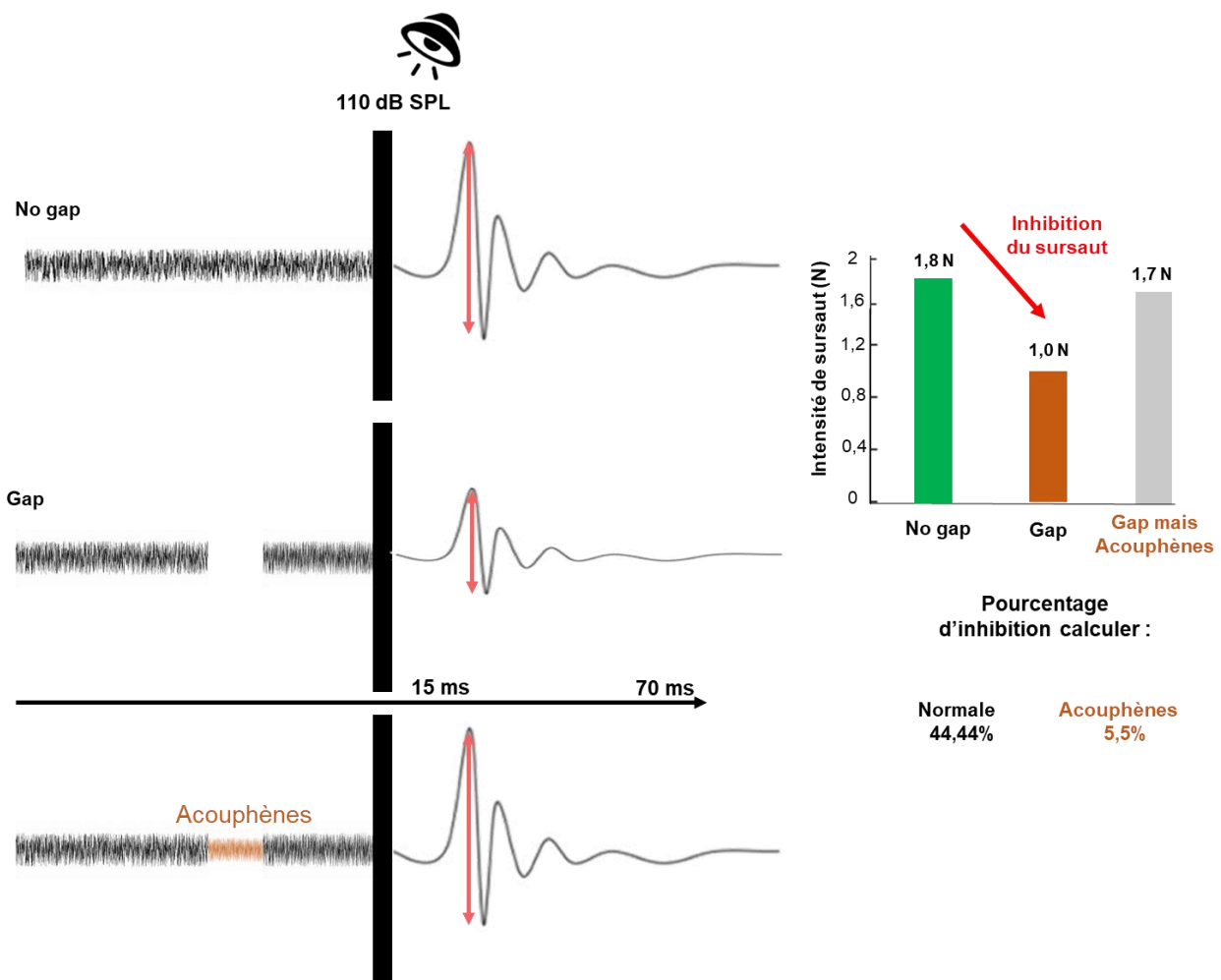


Figure 43: Principe du test d'inhibition du réflexe de sursaut par un silence (gap)

v. Le test de comportement opérant : modèle de Stolzberg

Le test se base sur le principe de conditionnement Pavlovien. On va apprendre à l'animal à avoir une réponse spécifique en fonction des différents stimuli. Les différents stimuli utilisés seront des sons, soit un bruit blanc, soit un son avec une fréquence donnée, soit un silence 313,314.

L'animal doit apprendre à mettre son museau dans le nose poke, puis aller à l'une des mangeoires (droite ou gauche) afin d'obtenir une récompense alimentaire, les stimuli auditifs sont envoyés à chaque fois que l'animal initie le test. Ils s'arrêtent lorsqu'il récupère la récompense. L'animal doit répondre en fonction du stimulus envoyé, par exemple pour son pur ou un silence il devra se diriger vers la mangeoire de droite, pour un bruit de fond il devra aller à gauche Figure 44.

Le taux de réussite est calculé à chaque session pour chaque stimulus. Après induction d'un acouphène, par injection de salicylate ou traumatisme sonore, le silence ne sera plus perçu, l'animal se dirigera du mauvais côté pour récupérer la récompense.

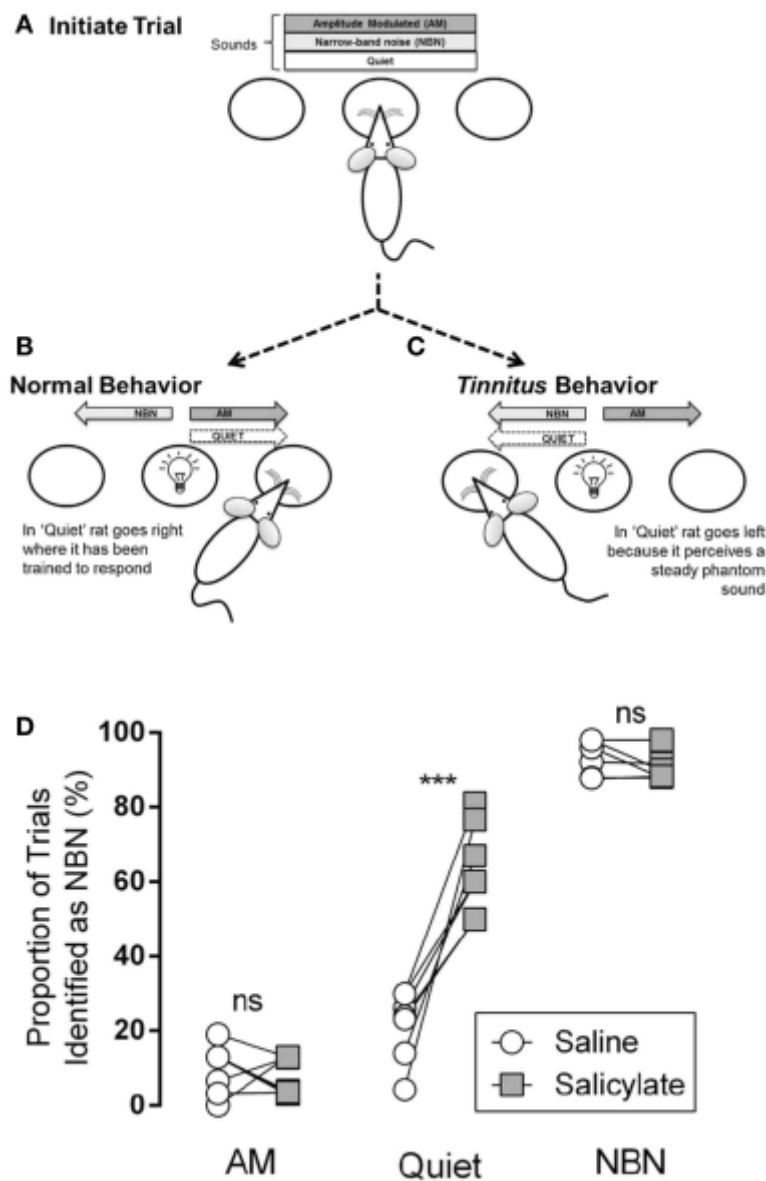


Figure 44: Principe du test comportement opérant

Source : extrait d'un article par Hayes et al., 2014

1.4.5.4 Tests fonctionnels (objectifs)

Dans les modèles animaux, les corrélats électrophysiologiques potentiels de l'acouphène comprennent comme nous l'avons vu en section (Vers des désordres d'origine centrale) une augmentation des taux de décharge spontanée des neurones, une synchronisation accrue des décharges neuronales, une augmentation du gain central et des altérations dans les cartes tonotopiques du système auditif. Ces analyses sont effectuées par des mesures électrophysiologiques utilisant souvent des électrodes implantées dans les zones d'intérêts, comme le cortex auditif, le colliculus inférieur.

Ces mesures sont largement utilisées chez le rongeur.

Les électrodes in vivo peuvent être divisées en deux types principaux : pénétrantes et non pénétrantes (pour l'électroencéphalographie (EEG)). Les électrodes pénétrantes (microélectrodes) sont les plus intéressantes car elles fournissent plus d'informations. Ce type de microélectrode est implanté dans une zone cible, généralement le cerveau, et enregistre l'activité neuronale : potentiels d'action reflétant l'activité (évoqué et spontanée) et potentiels de champ locaux³¹⁵.

L'EcochG est une méthode d'enregistrement des potentiels cochléaires et du nerf auditif en réponse au son³¹⁶. Elle comprend différents potentiels de base dont le potentiel de sommation, le potentiel d'action composé. Ces potentiels peuvent aider au diagnostic de la synaptopathie cochléaire, un facteur contribuant aux acouphènes³¹⁶. L'EcochG peut être réalisée de manière trans-tympanique. Bien que l'EcochG soit progressivement remplacée par l'ABR pour les tests auditifs non invasifs, elle reste préférée pour mesurer l'audiométrie de manière objective sous anesthésie. Elle offre des perspectives dans le diagnostic de la maladie de Ménière et la recherche sur la synaptopathie/neuropathie auditive, mais son lien avec les acouphènes nécessite davantage d'études.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de mesure objective de la présence d'acouphènes qui fasse consensus.

1.5 Désordres perceptifs : L'hyperacousie

1.5.1 Qu'est-ce qu'une hyperacousie ?

1.5.1.1 Définition

Le terme "hyperacousie" a été introduit pour la première fois en 1824 par Perlman, qui l'a décrit comme une perception variée de sons différents partageant une caractéristique commune : ils sont plus ou moins désagréables, voire douloureux, en raison de leur caractère extrêmement aigu et fort. Un autre terme, "oxyacousie", est utilisé pour décrire une sensibilité douloureuse de l'organe auditif. En 1870, la combinaison de ces deux termes a conduit à une définition de l'hyperacousie comme une capacité auditive supérieure à la moyenne, puis décrite par le médecin américain Francis Xavier Dercum en 1895 comme une augmentation de l'acuité auditive, pouvant atteindre un état de grande rareté ³¹⁷.

Ce n'est qu'en 1916, avec des publications médicales de George Frederick Shrady et Thomas Lathrop Stedman, que l'hyperacousie a cessé d'être considérée comme une capacité auditive pour être perçue comme une perturbation de la perception de l'intensité des sons. Un an plus tard, la composante émotionnelle et l'aspect de pénibilité ont été ajoutés à la description. En 1999, une définition plus contemporaine a été proposée, décrivant l'hyperacousie comme une hypersensibilité aux sons entraînant un malaise perçu à des niveaux de volume inférieurs à la normale ³¹⁸. Au XXI^e siècle, les recherches se sont intensifiées, axées sur une meilleure compréhension de l'activité des voies auditives, décrite comme anormalement amplifiée par Margaret et Pawel Jastreboff ^{319,320}.

1.5.1.2 Classification

On distingue typiquement l'hyperacousie de la phonophobie et la misophonie, qui sont en réalité des troubles psychologiques distincts et non des troubles du système auditif.

La misophonie se caractérise par une aversion intense envers certains sons courants souvent internes, tels que la mastication ou la respiration, et entraînant des réactions émotionnelles négatives telles que la colère ou l'irritation ^{321,322}. La phonophobie est une pathologie psychiatrique qui se manifeste par une peur extrême d'un bruit spécifique ³²³.

La classification de l'hyperacousie est complexe en raison des multiples descriptions et des différentes méthodes de diagnostic. Cela entraîne une sous-estimation potentielle du nombre de cas réels et peut affecter la prise en charge appropriée. Une classification a été établie selon quatre aspects de sensibilisation aux sons ^{317,324}.

Deux types d'hyperacousie font appel à l'aspect émotionnel, psychologique du patient :

- L'hyperacousie de gêne, caractérisée par une réaction émotionnelle négative face au bruit environnant, pouvant entraîner de l'anxiété et de l'irritabilité.
- L'hyperacousie de peur, où l'individu appréhende les bruits du monde extérieur, souvent associée à des comportements de surprotection et d'isolement.

Deux autres types d'hyperacousie mettent en jeu des mécanismes neurophysiologiques et impliquent des désordres fonctionnels de l'organisme :

- L'hyperacousie d'intensité sonore, qui se manifeste par une perception anormale des sons modérés, pouvant être perçus comme très intenses ^{317,324}.
- L'hyperacousie de douleur, caractérisée par l'apparition de douleurs au niveau de l'oreille, qui peuvent irradier vers d'autres parties du visage et du cou ^{325,326}.

1.5.1.3 Impact social

Quel que soit le type d'hyperacousie, elle résulte en une sensibilité exacerbée au bruit. Dans un monde où le bruit est omniprésent (ville, circulation), l'hyperacousie entraîne généralement une détérioration de la qualité de vie du patient. Cette condition, caractérisée par une hypersensibilité au bruit, peut susciter incompréhension et frustration au sein de la famille, étant donné que chaque individu perçoit le bruit différemment.

³²⁷.

La souffrance causée par l'hyperacousie peut engendrer du stress, qui est transitoire dans certains cas, mais peut devenir chronique et entraîner des troubles neuropsychologiques^{328,329} d'anxiété et de dépression. Des activités simples comme aller au théâtre ou se rendre au travail peuvent devenir des défis majeurs^{1,330}. Dans les cas les plus extrêmes, la douleur induite par les sons oblige les personnes à utiliser des bouchons d'oreille pour se protéger, entraînant ainsi un isolement social important.

1.5.1.4 Prévalence

Chez les jeunes enfants et les adolescents la prévalence est évaluée entre 3% à 17% en fonction des pays^{3,4,331,332}. Chez les adultes, celle-ci est évaluée entre 8% et 15%, avec une répartition non homogène selon le pays. Par exemple, une étude regroupant des données collectées entre 2010 et 2015, sur plus de 5000 personnes âgées de 40 à 70 ans et vivant à Busselton, en Australie, a estimé la prévalence de l'hyperacousie à 15%³³³. En revanche, une autre étude, basée sur les résultats de questionnaires classés dans les dossiers médicaux de 5 744 670 vétérans de l'armée Américaine, a montré un taux extrêmement bas de 0,06 % d'hyperacousie³³⁴.

Cette prévalence est également très hétérogène au sein d'une même population, variant selon la profession ou les conditions de santé de celle-ci.

Chez les musiciens, par exemple, la prévalence a été évaluée entre 0.2% et 67%^{3,335}. Dans les pathologies de spectre autistique, elle peut atteindre 95%³³⁶. Chez les sujets atteints du syndrome de Williams, qui est une maladie génétique affectant le développement neurologique et induisant des troubles du comportement, la prévalence de l'hyperacousie a été mesurée entre 77 et 100%³³⁷.

Il est probable que le nombre de personnes souffrant d'hyperacousie soit sous-estimé, car certaines s'adaptent à leur condition ou ne sont pas pleinement conscientes de leur sensibilité accrue au son.

Aussi, les acouphènes et l'hyperacousie sont fréquemment associés³³⁸ : la prévalence de l'hyperacousie chez des personnes acouphéniques est de l'ordre de 80% et la prévalence des acouphènes chez les personnes hyperacousiques est de l'ordre de 40%^{339,340}.

1.5.2 Mécanismes neurophysiologiques à l'origine de l'hyperacousie

L'hyperacousie a longtemps été négligée dans le domaine de la recherche, mais a commencé à susciter un intérêt croissant à partir des années 2000. Avant cette période, seuls quelques articles (19) faisaient référence à ce trouble, et la plupart ne le considéraient pas comme un sujet principal^{341,342}. Ce n'est que récemment, en mars 2013, qu'a eu lieu la première conférence réunissant une communauté internationale de scientifiques autour de l'hyperacousie³⁴³. Cette rencontre a rassemblé des chercheurs renommés pour leurs travaux dans le domaine de l'audition, notamment des acouphènes, tels que Richard Salvi, Deepak Prasher, Margaret Jastreboff et Pawel Jastreboff³⁴³.

Les mécanismes sous-jacents de l'hyperacousie, tout comme ceux des acouphènes, ne font pas encore consensus. Cependant, il existe des hypothèses suggérant des mécanismes communs entre ces deux pathologies, sous la forme de déficits périphériques et susceptibles d'entraîner des dysfonctionnements centraux.

1.5.2.1 Origine périphérique

i. Dysfonctionnement mécanique

La perte ou le dysfonctionnement du réflexe stapédien ne protège plus la transmission du signal excessif vers le système auditif central.

Sans ce mécanisme, l'oreille interne de l'individu plus précisément les cellules ciliées pourraient être endommagées induisant des pertes auditives et des mécanismes centraux de compensation qui les accompagnent, parmi lesquels l'hyperacousie³⁴⁴.

Ce réflexe stapédien peut être endommagé par des pathologies sous-jacentes, comme les paralysies faciales périphériques dont la plus fréquente est la paralysie de Bell. Celle-ci se caractérise par une abolition ou une suppression de la motricité du visage. Elle survient brutalement et touche généralement totalement un côté du visage. L'atteinte du nerf facial peut engendrer la paralysie du nerf du muscle de l'étrier et bloquer le réflexe stapédien.

Une autre voie potentielle périphérique à l'origine de l'hyperacousie réside dans une défaillance des cellules ciliées externes (CCEs), qui sont responsables de l'électromotilité. Des études ont révélé qu'une exposition excessive au bruit peut entraîner une diminution de l'inhibition par le GABA, augmentant ainsi l'excitabilité et l'électromotilité des CCEs. La surstimulation des CCEs par les CCEs hypersensibles en réponse à des vibrations anormales de la membrane basilaire serait un des mécanismes à l'origine de l'hyperacousie³¹⁷.

ii. Synaptopathie et désafférentation

Le lien entre la désafférentation et l'apparition des acouphènes accompagnés d'hyperacousie a largement été étudié chez l'Homme et l'animal⁵. Comme décrit précédemment,³⁴⁵ Kujawa et Liberman ont montré en 2009 que le bruit peut entraîner une lente dégénérescence des fibres nerveuses cochléaires qui s'additionne aux pertes synaptiques. Cette conséquence à long-terme s'observe même si les cellules ciliées internes paraissent intactes.

Cette dégénérescence des fibres nerveuses, sans perte d'audition significative, peut contribuer à l'apparition d'acouphènes, d'hyperacousie ainsi que des difficultés à entendre dans un environnement bruyant. Ce type de dégénérescence synaptique est également observé au cours du vieillissement chez les animaux et les humains.

Il a été suggéré qu'un niveau élevé de désafférentation était à l'origine de l'apparition d'acouphènes alors qu'un niveau de désafférentation plus modérée était associé à de l'hyperacousie⁵. Ainsi, Hickox et Liberman ont publié en 2014 une étude dans laquelle ils ont exposé deux groupes d'animaux à deux intensités sonores différentes (94 et 100 dB SPL, bande de fréquence 8-16 kHz pendant 2 heures). Les souris atteintes d'une neuropathie cochléaire (100 dB SPL) présentaient une hyperréactivité au son, mise en évidence par une augmentation de l'intensité du sursaut, alors que l'évaluation de l'inhibition du sursaut par le gap (test utilisé pour la détection des acouphènes) ne montrait pas de différences entre les groupes²⁴³.

iii. Le rôle du système olivocochléaire

Le système efférent médian représente 40% des fibres efférentes totales, et module directement l'activité des CCEs par le biais de synapses cholinergiques. Il aurait un effet inhibiteur sur la contraction des CCEs, ce qui réduirait l'amplification de ces cellules. Ce mécanisme inhibiteur permet de réduire la perception du bruit de fond, améliorant de la sorte la discrimination de la parole dans le bruit ³⁴⁶. Toutes les fibres efférentes contactant les cellules ciliées proviennent du complexe olivaire supérieur. Elles sont subdivisées en deux groupes, en fonction de leur provenance médiale ou latérale du SOC (Figure 45).

Une étude réalisée sur des adultes souffrant d'hyperacousie suggère que le système efférent médian pourrait être perturbé, voire avoir un effet inverse en amplifiant les mécanismes cochléaires actifs, plutôt qu'en les inhibant. C'est le cas des patients atteints du syndrome de Williams et présentant une hyperacousie, qui ont un dysfonctionnement du système efférent médian ³³⁷.

Le système efférent latéral représente quant à lui 60% des fibres efférentes du complexe olivaire supérieur. Il innerve les synapses des fibres nerveuses afférentes de type I associées aux CCIs. Ce système utilise plusieurs neurotransmetteurs, notamment l'acétylcholine, le GABA, la dopamine et la sérotonine. Ces fibres du complexe olivaire supérieur régulent l'activité des fibres afférentes en modulant la libération de glutamate dans la synapse entre les CCIs et la fibre afférente. En cas d'exposition sonore intense, l'exocytotoxicité du glutamate peut ainsi être réduite par ce mécanisme.

L'évaluation de ce mécanisme de suppression de l'amplification par les CCEs, s'effectue de manière non invasive en mesurant leurs otoémissions ³⁴⁷.

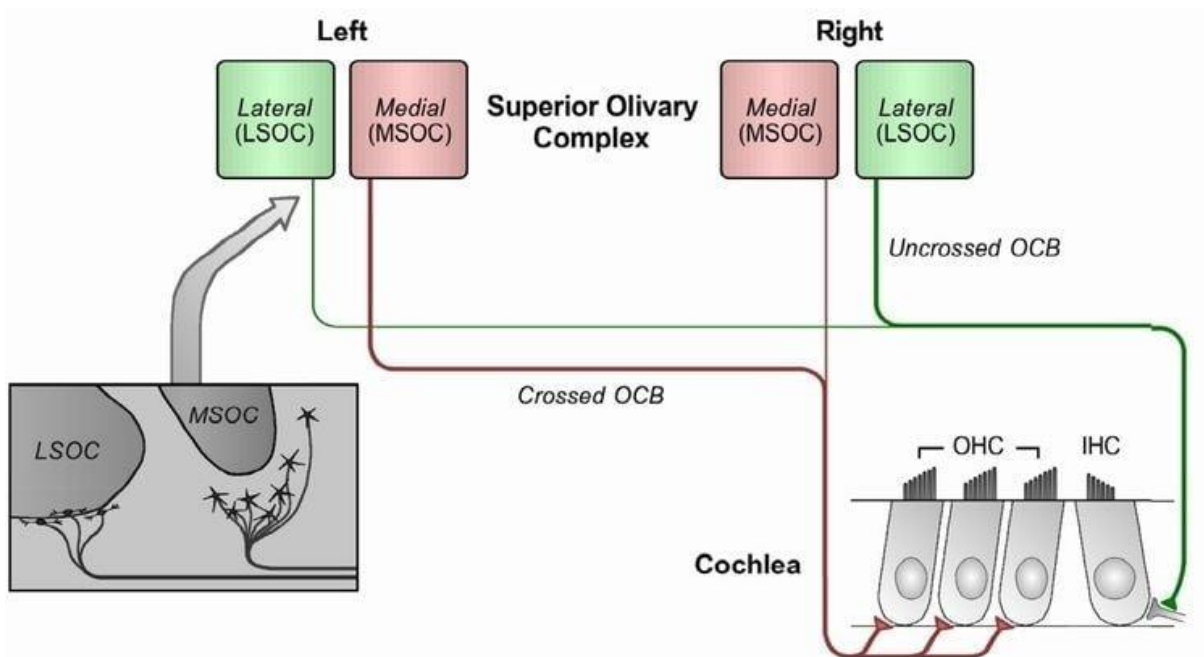


Figure 45: Le système olivocochléaire efférent, une composante cruciale du système auditif, joue un rôle dans le contrôle descendant de la cochlée. Ses fibres nerveuses, regroupées sous le nom de faisceau olivocochléaire (OCB), font partie du nerf vestibulocochléaire (nerf auditif vestibulaire), et s'étendent du complexe olivaire supérieur vers la cochlée.

Source: extrait d'un site internet, Olivocochlear-system, 2020

1.5.2.2 Vers des désordres centraux

i. Gain central

Une augmentation du bruit central, et donc de l'**activité spontanée**, se met en place dans une condition d'acouphènes probablement en raison d'une hyperexcitabilité des circuits. Dans une condition d'hyperacousie, c'est une augmentation de l'**activité évoquée** par les sons qui est observée et recherchée.

De nombreuses études animales ont mis en lumière une augmentation du gain central ou une hyperactivité déclenchée par le son consécutivement à une perte auditive temporaire provoquée par le bruit ou des médicaments ototoxiques (Figure 46) ⁸. Par exemple, une injection de salicylate induit une augmentation de réponse évoquée mesurée dans le colliculus inférieur, le cortex auditif ou encore dans l'hippocampe ^{343,348,349}.

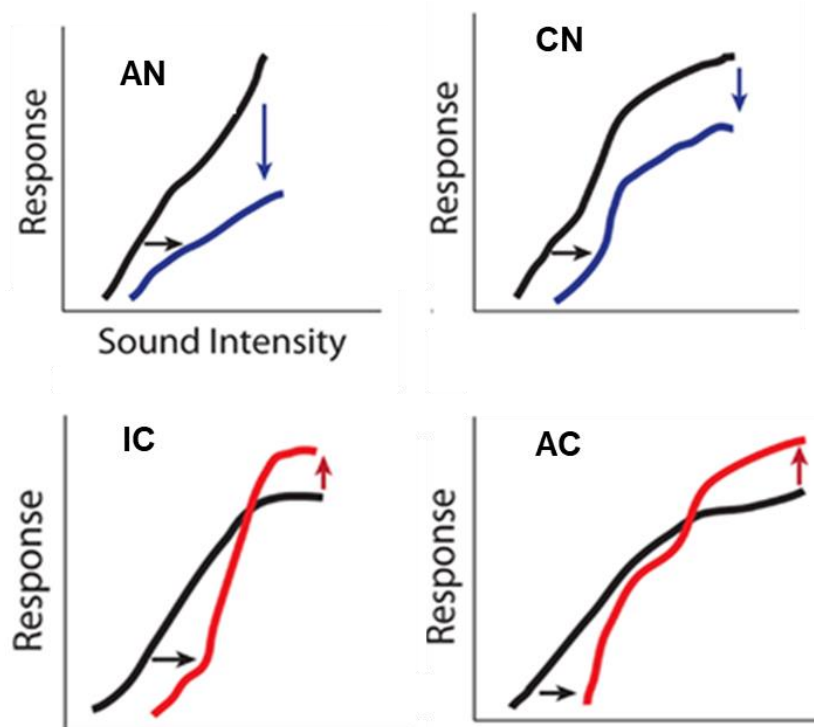


Figure 46: Installation du gain central dans le système auditif

Les lignes noires représentent les intensités de réponse et l'activité des différents noyaux en condition physiologique normale. L'impact d'une exposition au bruit ou à des médicaments ototoxiques est représenté par les lignes bleues et rouges.

Une diminution de l'intensité de réponse est observée dans les premiers relais de la voies auditive centrale (AN et CN), et une augmentation de l'activité au niveau du IC et du AC.

Pour tous les noyaux on note un décalage de la réponse vers la droite.

Source : extrait d'un article par Auerbach et al., 2014

ii. Hyperexcitabilité du Noyau accumbens (NAc)

Le NAc, est une structure clé impliquée dans la médiation du traitement émotionnel. Il reçoit de nombreuses projections des noyaux centraux dont le thalamus auditif via l'amygdale. À son tour, le NAc va envoyer des projections sérotoninergiques sur le noyau réticulaire thalamique qui va moduler l'activité du thalamus auditif. Le NAc contribuerait à réguler les interactions entre les systèmes limbiques et auditifs. Liu et al ont montré que le degré de sévérité des acouphènes et de l'hyperacousie était lié à l'état d'excitabilité neuronale anormale du NAc qui provoque des changements émotionnels intenses en présence de son ³⁵⁰.

Un déséquilibre dans la modulation neuronale entre le NAc et le thalamus auditif pourrait également être impliqué. Liu et al ont ainsi exposé des jeunes rats à du bruit et mesuré l'effet de l'exposition au bruit sur le temps de réaction, et donc la perception de l'intensité sonore ³⁵⁰. Ils ont constaté que les animaux exposés avaient un temps de réaction plus court que les animaux non exposés, phénotype typique de l'hyperacousie. Ils présentaient une augmentation significative de l'expression de c-Fos (un marqueur de l'activité neuronale) dans le MGN et le NAc (Figure 47). Les résultats de leur étude suggèrent que l'exposition au bruit à un âge précoce entraîne une hyperactivité de circuits limbiques, associée à une perception accrue de l'intensité sonore.

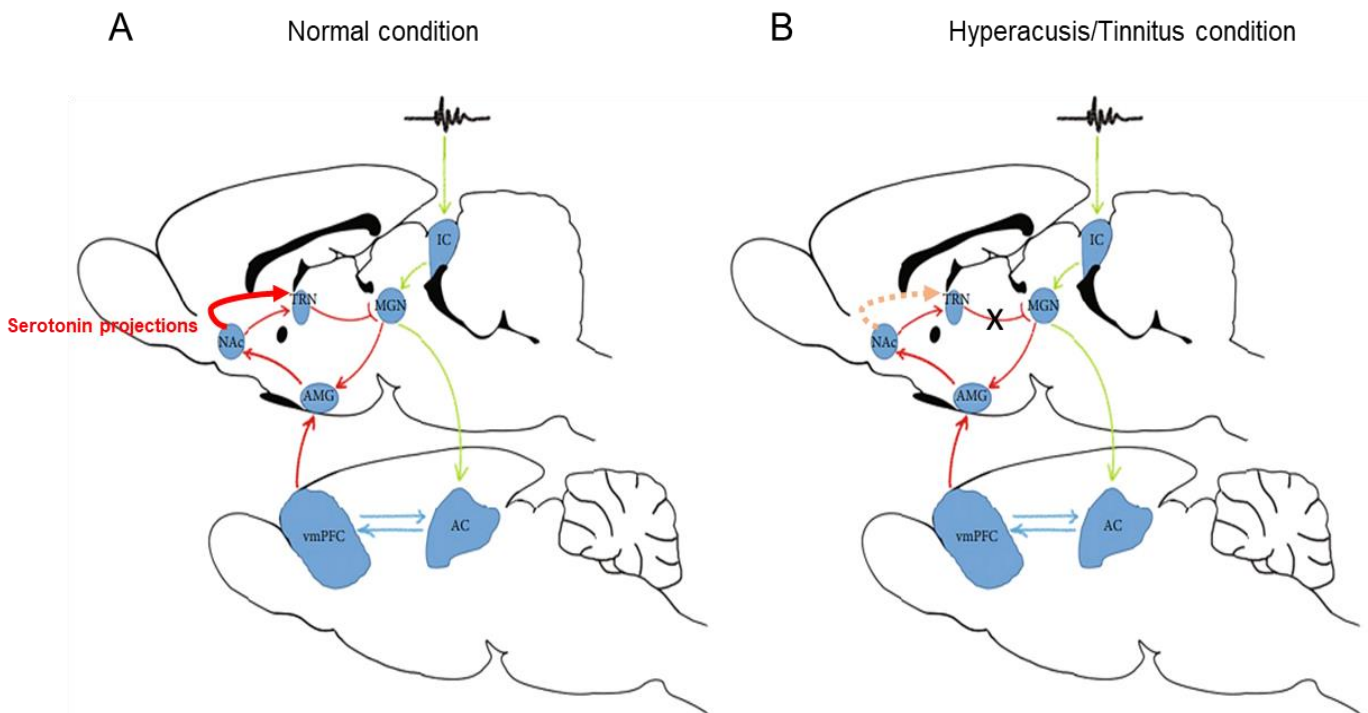


Figure 47: Schémas des interactions entre le système limbique et le système auditif.

A- Le Nac a en condition normale une fonction inhibitrice sur l'activité du thalamus auditif via ses projections sur le noyau réticulaire thalamique.

B- En condition pathologique, cette fonction n'est plus assurée.

AC : cortex auditif ; vmPFC : cortex préfrontal ventromédial ; NAc : noyau accumbens ; AMG : amygdale ; IC : colliculus inférieur ; MGN : noyau géniculé médian, TRN : noyau réticulaire thalamique

Source : modifié de Liu et al., 2020

iii. Dysfonctionnement du système sérotoninergique

La sérotonine, un neurotransmetteur principalement présent dans le système nerveux central, peut induire une excitation via les récepteurs 5-HT₂ ou une inhibition via les récepteurs 5-HT₁. Des fibres sérotoninergiques ont été identifiées dans tous les noyaux auditifs, des noyaux cochléaires au colliculus inférieur, y compris les noyaux du lemnisque latéral.

Des études antérieures suggèrent que les niveaux de sérotonine influencent la tolérance au son. Par exemple, une étude menée en 1980 par David et al a mesuré le temps de réaction des rats à une impulsion sonore intense (115 dB) et a observé une réduction du sursaut lorsque les niveaux de sérotonine dans le cerveau étaient élevés. Des essais cliniques ont également montré que la prise d'inhibiteurs de recapture de la sérotonine améliore l'humeur et la tolérance au son et à la lumière ³⁵¹.

Ces observations suggèrent qu'un dysfonctionnement du système sérotoninergique pourrait contribuer à certains cas d'hyperacousie ³⁵².

iv. Dysfonctionnement du système Gabaergique

L'activation neuronale par les neurotransmetteurs glutamatergiques représente la voie excitatrice principale dans le système auditif central, une activation constamment équilibrée par des influx synaptiques inhibiteurs ³⁵³.

Dans le SNC, l'inhibition est principalement médiée par deux neurotransmetteurs : l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et la glycine. Ce neurotransmetteur joue le rôle prépondérant de neurotransmetteur synaptique inhibiteur dans tout le cerveau, notamment dans les systèmes sensoriels tels que l'audition et la vision et est présent dans au moins 30% des synapses du cerveau. Un déséquilibre entre le circuit excitateur et inhibiteur pourrait être impliqué dans l'apparition des acouphènes et de l'hyperacousie ³⁵⁴.

En 2011, Lobarinas et al évaluent le rôle de l'inhibition médiée par le GABA dans l'hyperactivité de l'AC induite par le salicylate ³⁵⁵. L'administration de salicylate entraîne une augmentation de l'activité neuronale (mesurée par des électrodes dans le cortex auditif) et du sursaut. L'administration locale de baclofène, un agoniste de ces récepteurs, inhibe ces augmentations (Figure 48).

Ces résultats suggèrent que la réduction de l'activité des interneurons inhibiteurs pourrait potentiellement accroître l'activité sonore induite dans le cortex auditif. L'hyperactivité observée dans ce noyau et dans les autres noyaux centraux à la suite d'une exposition sonore ou d'une injection de salicylate pourrait découler d'une diminution de l'inhibition médiée par le GABA ³⁵⁵.

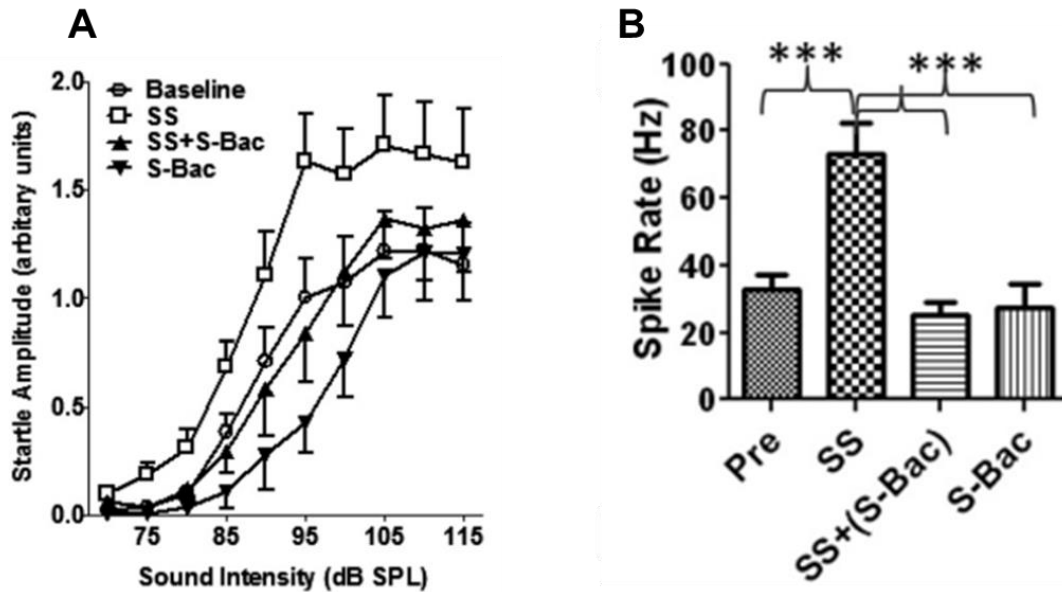


Figure 48: Mesures des effets des agonistes (S-Bac) des récepteurs GABA sur l'hyperexcitabilité induite par le Salicylate (SS) dans l'AC et sur les réponses au réflexe de sursaut
 A – Mesure de l'amplitude du réflexe de sursaut
 B- Mesure l'amplitude des potentiels de champ CA en réponse au son
 Avant injection locale (Pre) et après salicylate en locale (SS, 2 mM), SS+ S-Bac et S-Bac seul (1 mg/ml)

Source : extrait d'un article par Lobarinas, 2011

v. Stress et nociception

Par ailleurs, une activation conjointe de l'amygdale et du locus coeruleus pourrait renforcer l'association entre inconfort et présence de bruit. Ce phénomène a pu être observé chez les patients souffrant de douleur chronique ³⁵⁶. Des similitudes existent d'ailleurs entre l'hyperacousie et la douleur chronique, avec deux types de douleur associés : l'allodynie, une douleur déclenchée par une stimulation normalement anodine, et l'hyperalgésie, une douleur plus intense provoquée par une stimulation nociceptive.

Le locus coeruleus, situé dans le tronc cérébral et structure productrice de noradrénaline dans le système nerveux central, joue un rôle crucial dans la régulation de la douleur. Il pourrait être impliqué dans le traitement altéré des stimuli auditifs ^{356,357} car il possède des projections excitatrices vers les centres auditifs et reçoit également des projections excitatrices des structures auditives en réponse à un stress. Conjointement à l'action de la sérotonine, ces projections inhibent la transmission des signaux douloureux, réduisant ainsi la sensibilité à la douleur. La suractivation du locus coeruleus est documentée dans des pathologies telles que la migraine et la douleur chronique. Des études suggèrent que la noradrénaline libérée par ces projections nerveuses pourrait jouer un rôle dans l'intensification de la sensibilité au traitement acoustique et dans l'aggravation de l'inconfort auditif.

1.5.2.3 Système autonome :

Les personnes souffrant d'hyperacousie (et d'acouphènes) sont très susceptibles de développer de l'anxiété et une dépression en raison de fortes connexions entre les centres auditifs et limbiques. Chez l'homme, il a été montré par Polley et al, en 2023, que les personnes souffrant de sensibilité aux sons présentaient des expressions faciales diminuées ainsi qu'une augmentation de la dilatation de la pupille par rapport aux personnes sans hyperacousie ³⁵⁸. De plus, ces réductions étaient corrélées à la gravité de la sensibilité aux sons, ce qui suggère que ces caractéristiques pourraient servir d'indicateurs de l'intensité de l'aversion. Chez l'animal, des études commencent également à mettre en relation le comportement facial de l'animal et l'indice de sensibilité auditive. Ainsi, l'étude de Clayton et al, en 2023, examine le rapport entre les mouvements faciaux et l'orientation vers la source de bruit et sa perception ³⁵⁹.

Ces résultats suggèrent que l'importance du système autonome et limbique dans le maintien de l'hyperacousie et des acouphènes a peut-être été sous-estimée jusqu'à récemment.

1.5.3 Hyperacousie de douleur

L'hyperacousie de douleur est sans doute la moins étudiée. Les patients décrivent une douleur provoquée par des sons à des niveaux normalement inoffensifs.

L'équipe de Richard Salvi a établi des protocoles pour associer douleur et audition. Dans une de leur expérience, ils ont placé la queue de leurs rats dans une eau chauffée à 52 degrés dans un milieu bruyant dont l'intensité varie de 80 à 120 dB. Ils ont mesuré la vitesse à laquelle le rat retire sa queue de l'eau. Ils ont observé une diminution significative de ce temps de réaction à partir de 90 dB³⁶⁰. Ils montrent également que le temps de réaction dans un environnement silencieux diminue chez des animaux ayant une perte auditive. Cette étude permet de faire le lien entre le circuit de la douleur et le circuit auditif (Figure 49).

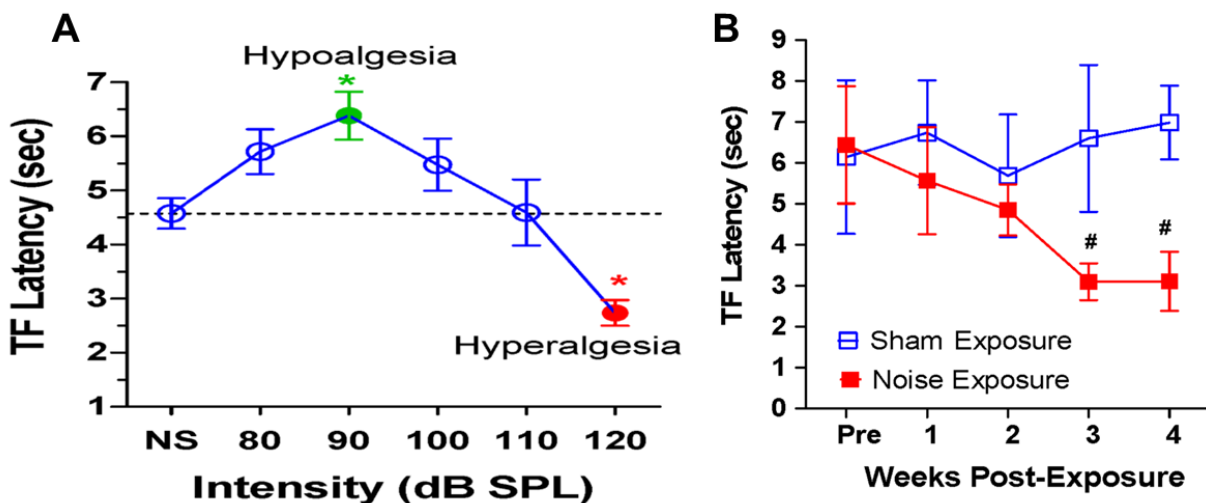


Figure 49: A - Le temps de réaction de retrait de la queue en l'absence de stimulus (NS) ou avec un BBN de 80 à 120 dB SPL. Le temps de réaction est significativement diminué en présence de l'intensité 120 dB, qui est le seuil de douleur.

B - La sensibilité à la douleur thermique de la queue augmente à la suite d'une perte auditive sévère due au bruit. Les latences du temps de réaction diminuent significativement au cours des 3 à 4 semaines suivant l'exposition au bruit dans le groupe exposé. Dans cette expérience-là, les animaux sont dans un environnement silencieux.

Source : extrait d'un article par Manohar et al.

1.5.4 Hyperacousie sous-jacente à d'autres pathologies

Les troubles de la tolérance sonore sont observés dans un large éventail de conditions neurologiques, notamment les troubles neurodéveloppementaux comme le syndrome de Williams, les troubles psychiatriques comme la dépression et le syndrome de stress post-traumatique (SSPT). Parmi les troubles neurodégénératifs, la sclérose en plaques, qui affecte la myéline et perturbe la transmission de l'information, peut entraîner une hyperacousie en l'absence de déficience auditive. L'origine viendrait des lésions démyélinisantes au niveau de la voie auditive centrale³⁶¹. Les troubles du spectre autistique (TSA) sont également associés à des anomalies du traitement auditif, allant de la surdité à l'hyperacousie, liées à un dysfonctionnement au niveau du tronc cérébral. La prévalence de l'hyperacousie dans ce genre de pathologie varie de 15 à 100%^{336,362}.

Certains patients atteints de TSA présentent également des anomalies du réflexe stapédien, caractérisées par des seuils plus bas et des temps de latence plus longs pour le déclenchement de ce réflexe.

La migraine, ou céphalée, se distingue comme une forme spécifique de mal de tête, caractérisée par des crises pouvant persister de quelques heures à plusieurs jours, touchant environ 14 % de la population³⁶³.

La douleur induite par la migraine est déclenchée par une activation des afférences innervant les méninges. La migraine est considérée comme un syndrome douloureux d'origine neurovasculaire avec modification de processus neuronaux centraux (activation de noyaux du tronc cérébral, hyperexcitabilité corticale) et atteinte du système vasculaire des fibres sensorielles du nerf trijumeau (libération de neuropeptides, qui provoquent une inflammation douloureuse des vaisseaux intracrâniens).

Pendant ces épisodes, la prévalence de l'hypersensibilité aux bruits (et à la lumière) peut atteindre 60 à 100 % des cas³⁶⁴. Les fibres sensorielles du nerf trijumeau se terminent dans la strie vasculaire. La libération de neuropeptides pourrait modifier la composition de l'endolymphe, modifiant le potentiel endocochléaire responsable des troubles auditifs et de l'hyperacousie.

1.5.5 Théorie génétique de l'Hyperacousie

Le syndrome de l'X fragile (SXF) est une condition héréditaire liée à une mutation du gène FMR1, entraînant une déficience intellectuelle et des troubles du spectre autistique (TSA). L'absence de la protéine FMRP, due à cette mutation, contribue à divers symptômes neurocomportementaux chez les patients, tels que des symptômes autistiques, une anxiété accrue et l'hyperacousie. Des interactions directes entre FMRP et la sous-unité KCNMA1 des canaux BKCa principaux composants des synapses en ruban dans les CCI ont été documentées. La déficience de FMRP observée chez les modèles animaux de SXF a entraîné une réduction de l'activité des canaux BKCa induisant une hyperexcitabilité neuronale, évaluée indirectement par le test de réflexe de sursaut acoustique.

Ferraguto et al investiguent le rôle de la mutation du gène FMR1, sur des souris mutantes, *Fmr1*-KO, à l'âge de 3 et 6 mois. Ils observent que le phénotype d'hyperacousie apparaît dès 3 mois mais que les déficiences auditives sont plus tardives. L'activité des canaux BKCa, est réduite dans ce modèle animal. Ils utilisent sur ces mêmes animaux une molécule agoniste des BKCa pour traiter le dysfonctionnement acoustique dans le SXF. La molécule utilisée dans cette étude est CHLOR, et a montré des effets positifs sur les anomalies comportementales observées dans les modèles précliniques, suggérant une voie prometteuse pour le traitement de l'hyperacousie associée au SXF ³⁶⁵.

Ils démontrent ainsi qu'il existe un lien étroit entre la mutation *Fmr1* et les fonctions de la BKC. Il convient de rappeler que les canaux BKCa sont essentiels à la repolarisation rapide des CCI et à la synchronisation précise de la transmission synaptique au niveau des fibres du nerf auditif ³⁶⁵.

Les canaux potassiques activés par le calcium à grande conductance (BKCa) émergent comme des cibles potentielles pour le traitement de l'hyperacousie dans le SXF.

Une autre étude très récente, menée par Sakano et al en 2024, montre également que les mutations génétiques peuvent être à l'origine de l'hyperacousie.

Grâce à une technique de transcriptomique, qui est l'étude de l'ensemble des ARNs issus de la transcription du génome d'un tissu particulier, ils ont découvert que la mutation de FMRP mène à la surexpression de gènes ou réduction d'expression de gènes. Ainsi, ils observent que la perte de FMRP peut affecter l'expression de gènes dans le noyau cochléaire qui sont importants pour la signalisation neuronale. Ils retrouvent les mêmes résultats que l'étude précédente à savoir que la sous-unité KCNMA1 des canaux BKCa est exprimée à un niveau anormalement bas dans le noyau cochléaire *Fmr1*-KO³⁶⁶ (Figure 50).

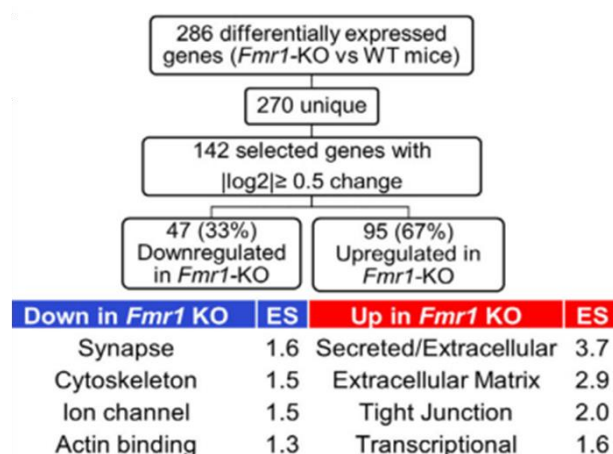


Figure 50: Modification de l'expression des gènes dans le noyau cochléaire *Fmr1*-KO par rapport au noyau cochléaire WT, regroupement des gènes réalisé selon leur fonctionnalité

Source : extrait d'un article par Sakano et al., 2024

1.5.6 Diagnostique et prise en charge du patient

La prise en charge d'un patient hyperacousique, se rapproche fortement de la prise en charge d'un patient acouphénique et doit dans un premier temps commencer par une consultation médicale et un bilan auditif ³⁶⁷.

Une anamnèse permet de retracer les circonstances d'apparition de l'hyperacousie au cours du premier examen. Un test de seuils d'inconforts va permettre de mesurer l'intensité pour lequel un son est perçu comme gênant pour le patient. Des questionnaires évaluent également l'impact de l'hyperacousie sur la qualité de vie et la perception du patient à son environnement ^{368,369}. Le détail de ces tests est disponible en annexe page 206.

1.5.6.1 L'hyperacousie sonore, un profil auditif spécifique ?

Pendant longtemps, l'analyse du profil auditif des personnes souffrant d'hyperacousie ou d'acouphènes s'est limitée à comparer leur perte auditive à celle des personnes avec une audition normale. Il apparaît pourtant que l'étude du profil auditif détaillé des individus peut prédire le risque de développer de l'hyperacousie. Ainsi, une étude de Jahn et Polley en 2023 sur 626 patients, souligne qu'une asymétrie des seuils auditifs entre les deux oreilles est un facteur de risque assez significatif d'hyperacousie (20%) ³⁷⁰. Dans cette même étude, il apparaît que 15% des personnes atteintes présentent une perte auditive dite « à encoche » c'est-à-dire qu'elle se caractérise par une baisse significative de l'audition à une fréquence spécifique, le reste de l'audiogramme étant normal.

Cette étude démontre l'importance d'une analyse approfondie des audiogrammes et met en avant une méthode qui pourrait être utilisée chez l'animal afin d'apporter des informations complémentaires.

1.5.7 Traitement

À ce jour, aucun traitement efficace et universel n'a été identifié pour l'hyperacousie tout comme pour les acouphènes, soulignant ainsi le besoin continu de recherches approfondies dans ce domaine pour développer des interventions thérapeutiques individualisées ³⁷¹.

1.5.7.1 Thérapie d'habituation au son

Pour la majorité des personnes atteintes, l'approche la plus couramment utilisée est l'utilisation de protections auditives réductrices de bruits. Cependant la privation sonore peut être à l'origine de l'augmentation du gain central et exacerber la sensibilité au son ³³⁵. Fromby et al montrent ainsi en 2003 qu'une privation sonore a entraîné une augmentation de 5 à 7 dB l'intensité sonore perçue ³⁷².

L'approche opposée est une désensibilisation au son, à l'aide d'un générateur de bruit, souvent rose (cf chapitre « acouphènes »). Un son est présenté avec une intensité qui augmente progressivement. Les sons présentés visent à réhabituer le patient aux sons, et plus généralement à un environnement qui peut être parfois bruyant. Comme pour les acouphènes le modèle de stimulation sonore dans la perte auditive vise également à réduire l'hyperactivité centrale et diminuer la sensibilité au son ³⁷³.

Ce type de thérapie a montré une efficacité non négligeable pour les patients souffrants d'hyperacousie. En effet, Norena et Chery-Croze, en 2007 publient une étude qui évalue l'effet d'une stimulation sonore régulière (3 heures par jour pendant 2 semaines) sur la perception et l'hypermotilité aux sons. Chaque son était conçu pour correspondre à la bande de fréquence de la région de la perte auditive. Au cours du traitement, une réduction impressionnante de la sensibilité pour chacun des patients traités a été observée ³⁷⁴.

1.5.7.2 Traitements médicamenteux

De manière similaire aux acouphènes, les patients hyperacousiques se voient parfois prescrire des anxiolytiques et des antidépresseurs, mais leur prescription reste surveillée en raison du risque élevé de dépendance. D'autre part, il semble que l'utilisation de dérivés du GABA pourrait réduire l'hyperactivité dans les noyaux centraux tels que le colliculus inférieur en activant les voies inhibitrices ^{127,343}.

Cependant, jusqu'à présent, aucun traitement curatif n'a été pleinement validé. Néanmoins, la recherche dans ce domaine est en plein essor.

1.5.8 Modèles animaux pour l'étude de l'Hyperacousie

1.5.8.1 Modèle d'induction

i. Salicylate de sodium

Les doses de salicylate pour induire de l'hyperacousie sont similaires à celles utilisées pour l'induction des acouphènes ³⁰¹. Comme nous l'avons décrit dans le chapitre « acouphènes », on sait que le salicylate provoque une perte temporaire d'audition, ainsi que des perturbations au niveau de la mobilité des CCEs et de l'hyperactivité des CCI.

Les études électrophysiologiques relèvent en général des signes d'hyperactivité au niveau central ³⁷⁵. Salvi et al ont ainsi montré qu'après une injection de salicylate, les mesures électrophysiologiques par microélectrodes montraient une augmentation des seuils d'activation de 20 dB du nerf auditif jusqu'au cortex auditif. En outre, on observe une diminution d'amplitude de la réponse auditive dans le nerf auditif et le CN, et au contraire une augmentation dans l'IC, le MGB et l'AC (Figure 51). Cette augmentation intervient à des seuils relativement modérés (50-60dB) ³⁰¹. Ces résultats ont été confirmés par une étude d'IRMf dans le MGB et l'AC ⁶.

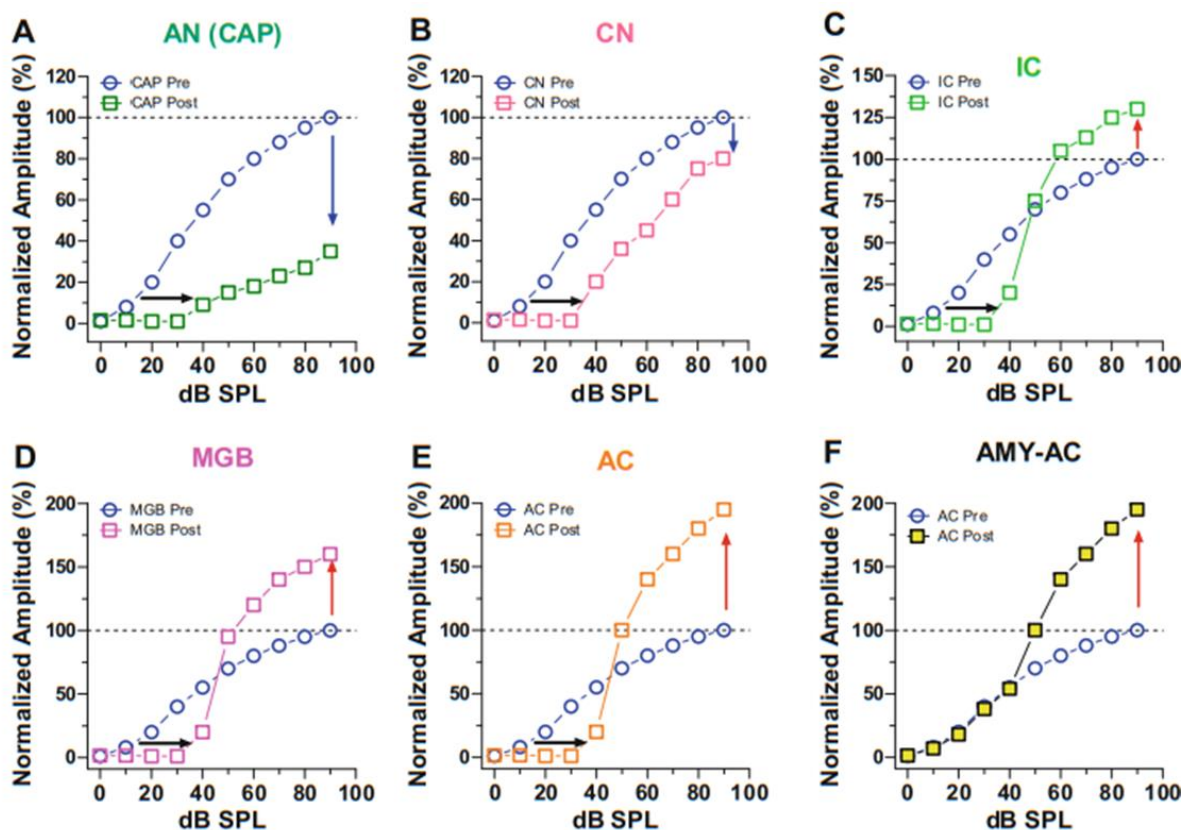


Figure 51: Mesure par des microélectrodes des décharges dans la cochlée et le système nerveux central avant et après l'administration d'une forte dose de salicylate.

Source : extrait d'un article par Richard Salvi, 2020

ii. Exposition sonore

Les conditions d'expositions au bruit pour induire de l'hyperacousie sont similaires à celles utilisées pour l'induction des acouphènes³⁰¹. Comme nous l'avons décrit dans le chapitre « acouphènes », on sait que l'exposition au bruit qui va induire une perte temporaire d'audition, va également entraîner des perturbations périphériques dans un premier temps qui vont être à l'origine d'une perte auditive dite cachée. Ces désordres périphériques vont engendrer des perturbations au niveau central qui vont se traduire par une hyper-réactivité des noyaux aux stimulations sonores.

L'équipe dirigée par Richard Salvi a enregistré les réponses neuronales de la population de la cochlée, du cortex auditif et de l'amygdale latérale deux mois après l'exposition. Les réponses neuronales brutes du cortex auditif et de l'amygdale étaient significativement plus importantes proportionnellement par rapport à celles de la cochlée³⁷⁶.

Ces résultats ont été confirmés par une revue publiée en 2022 qui décrit la littérature sur les outils cliniques et expérimentaux qui ont été utilisés pour diagnostiquer et surveiller l'hyperacousie³²⁷.

1.5.8.2 Diagnostic de l'hyperacousie

i. Le test de mesure du sursaut acoustique pour l'hyperacousie sonore

Utilisé pour la détection de l'hyperacousie induite par surexposition au bruit, par injection de médicaments ou tout simplement induite à cause du vieillissement, il s'agit d'un test comportemental décrit comme fiable et ne nécessitant aucun apprentissage. Le réflexe de sursaut est mesuré en réponse à des sons de plus ou moins forte intensité, en général de 70 à 110 dB (Figure 52). La réponse est évaluée différemment en fonction de l'espèce. Chez les animaux de laboratoire notamment, la souris ou le rat, il correspond au sursaut général à une impulsion sonore brève (quelques millisecondes), tandis que chez l'être humain, il va être mesuré par clignement des yeux. On va comparer l'intensité du sursaut d'un animal avant et après exposition au bruit, par exemple pour mesurer un changement de perception selon l'intensité de stimulation^{377,378}. Une augmentation de l'amplitude du sursaut (ou du clignement d'œil) est considérée comme une diminution de la tolérance au son et donc un contexte possible d'hyperacousie.

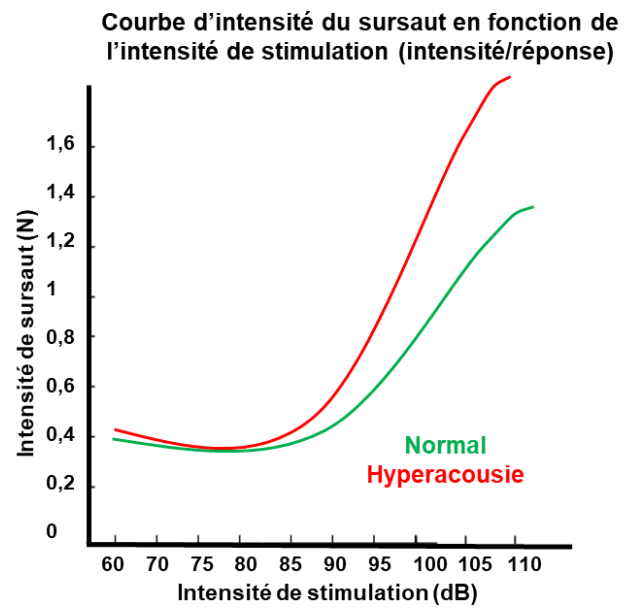
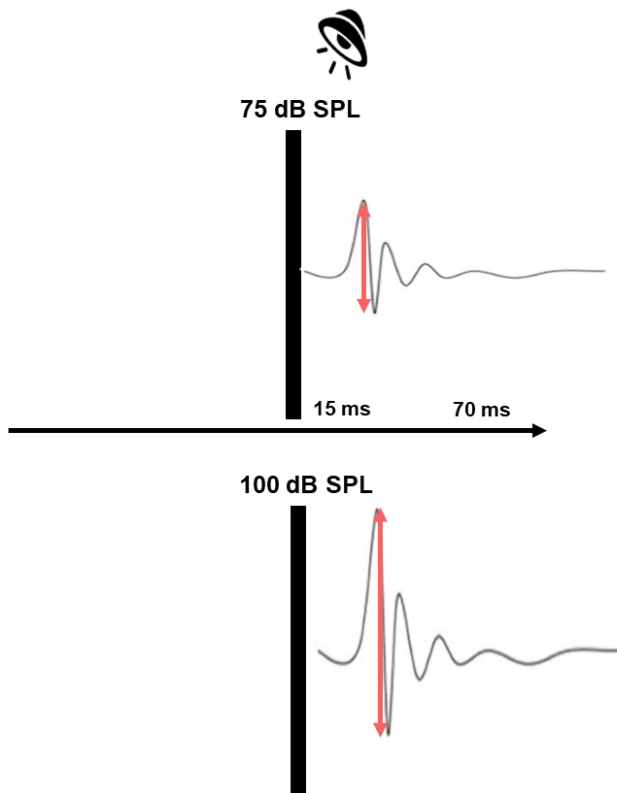


Figure 52: test de mesure du sursaut acoustique pour l'hyperacousie sonore

ii. Test conditionnement opérant avec mesure du temps de réaction (TR) pour l'hyperacousie sonore

Le temps de réaction est fortement lié à la perception de l'intensité sonore chez l'homme, ce qui en fait une mesure couramment utilisée dans les études animales chez des sujets normaux ou hyperacousiques³⁷⁹. Les méthodes traditionnelles d'autoévaluation, habituellement employées chez l'homme, ne conviennent pas aux animaux, car ils ne peuvent pas fournir de réponses objectives. Cependant, en 2007, Lauer et Dooling ont été les premiers à développer la mesure du temps de réaction comme indicateur de la perception de l'intensité sonore chez l'animal. Ils ont mené leurs travaux chez le canari, démontrant un temps de réaction plus court à mesure que l'intensité sonore augmente. Pour leur étude, ils ont utilisé deux souches de canaris : l'une avec une audition normale et l'autre présentant une perte auditive héréditaire, le Belgian Waterslager. Les animaux ont été entraînés à déclencher un son en appuyant sur un bouton gauche et à l'arrêter pour obtenir une récompense en appuyant sur un bouton droit dans un délai imparti (2 secondes). Ils ont observé que, à faible intensité, les deux souches présentaient des temps de réaction similaires, mais à forte intensité, la souche présentant une perte auditive avait des temps de réaction significativement plus courts que les canaris normaux. Des sons de fréquences 1000, 2000, 2860 et 4000 Hz ont été utilisés lors de ces tests, dont les résultats sont présentés dans la Figure 53³⁸⁰.

D'autres équipes, telles que celle dirigée par Richard Salvi, ont adapté ce test en le modifiant légèrement. Des rats ont été entraînés à détecter des bruits à large bande dans une chambre silencieuse, en utilisant un paradigme de conditionnement opérant de type Go/no-go. Les temps de réponse (TR) ont été mesurés depuis le début du bruit jusqu'à la réponse du rat, seuls les TR pour les "succès" (lorsque l'animal a correctement détecté le stimulus) ont été considérés³⁸¹.

Bien que les tâches de conditionnement opérant Go/no-go fournissent des mesures fiables et stables chez les animaux et les humains, elles nécessitent chez l'animal des semaines d'entraînement, et les animaux doivent être privés de nourriture ou d'eau pour accomplir la tâche.

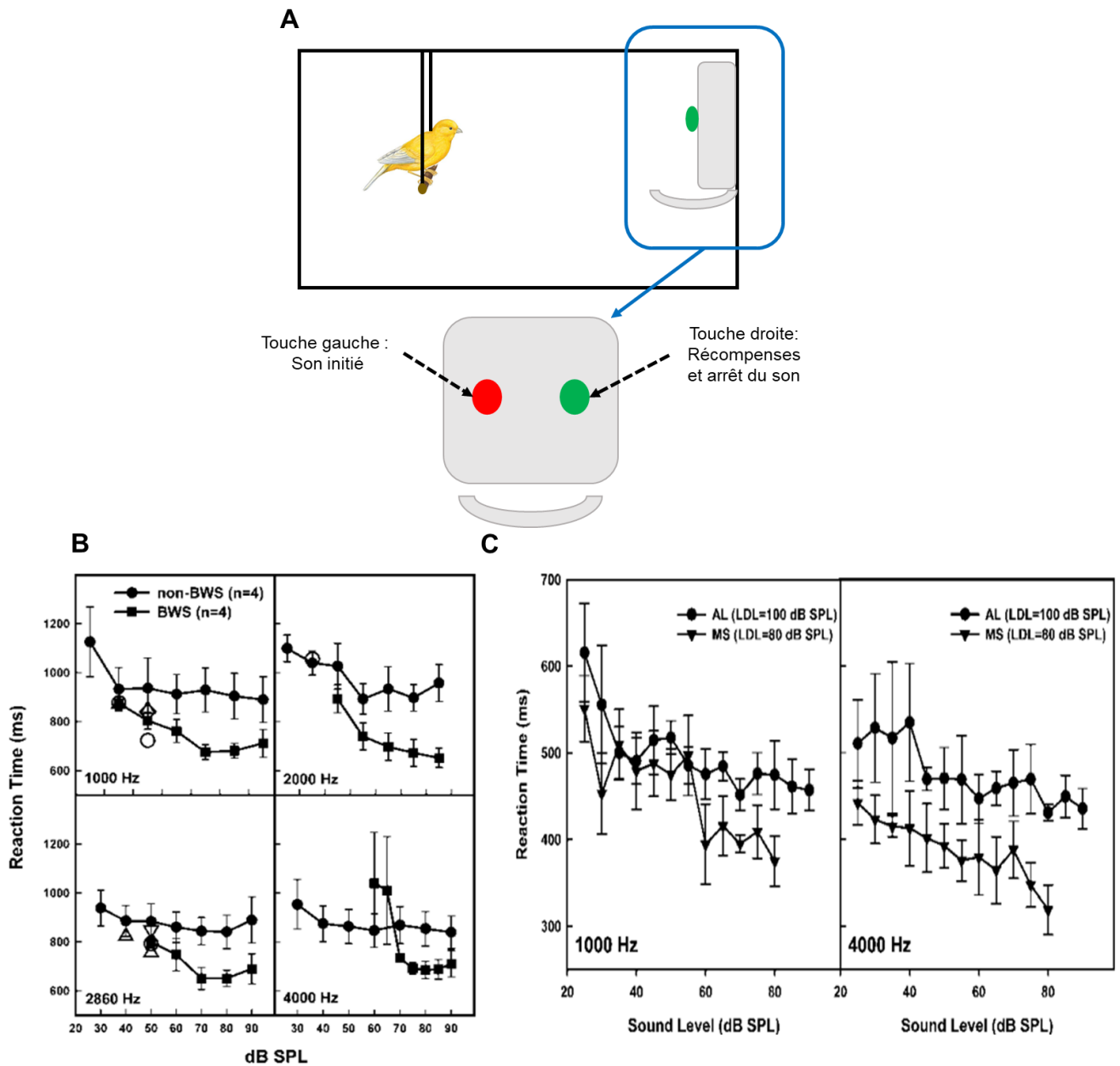


Figure 53: Test du temps de réaction (TR) pour l'hyperacousie sonore

A – Schémas du test de mesure du temps de réaction chez le canari

B- Temps de réaction moyen des deux groupes de canaris pour des tonalités de 1000, 2000, 2860, et 4000 Hz

C - Temps de réaction d'un auditeur humain normal (AL) et d'un auditeur ayant une tolérance réduite à l'intensité sonore (MS)

Source: extrait Lauer et al. XXX

iii. Test d'évitement pour l'hyperacousie de gène

Chez l'homme un entretien et des questionnaires aident à diagnostiquer ce type d'hyperacousie. Chez l'animal, des chercheurs ont mis au point une mesure de l'évitement³⁸². L'animal est placé dans une boîte sombre équipée d'un haut-parleur, avec un champ ouvert lumineux (Figure 54). La préférence de place de l'animal est alors étudiée, sachant que les rongeurs sont des animaux qui sont plus à l'aise dans des environnements sombres. Jones et al, observent que lorsque l'environnement est silencieux, l'animal passe 95% de son temps dans l'espace sombre, mais lorsque des sons de fortes intensités sont présentés le temps passé dans la boîte sombre diminue significativement proportionnellement à l'intensité du bruit.

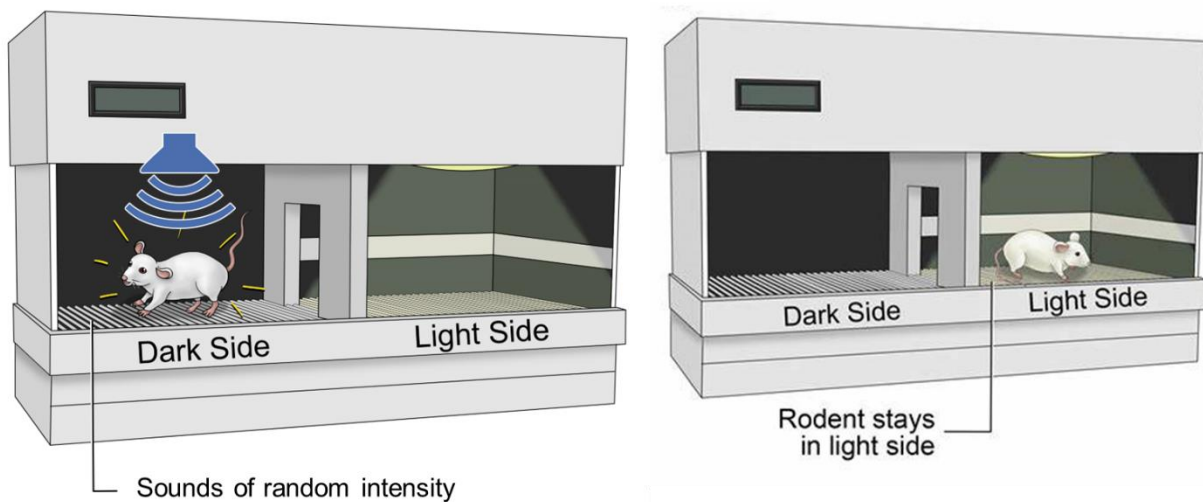


Figure 54: Schémas du test d'évitement pour l'hyperacousie de gène

Source : extrait d'un site universitaire, Keri Jones and Augusta University

iv. Test tail-flick test pour l'hyperacousie de douleur

Le test tail-flick, ou test du réflexe de retrait de la queue, est utilisée en recherche préclinique pour évaluer la sensibilité à la douleur chez les animaux de laboratoire, notamment les rongeurs tels que les rats et les souris. Dans ce test, l'animal est placé dans une boîte avec sa queue exposée à une source de chaleur, généralement une lumière infrarouge ou un rayonnement thermique. Lorsque la queue est exposée à cette source de chaleur, l'animal réagit instinctivement en retirant sa queue pour éviter la sensation de brûlure.

Le temps écoulé entre l'application de la chaleur et le retrait de la queue est mesuré et utilisé comme indicateur de la sensibilité à la douleur de l'animal. Une réponse plus rapide est généralement interprétée comme une sensibilité accrue à la douleur, tandis qu'une réponse plus lente peut indiquer une tolérance accrue à la douleur ou un effet analgésique.

Dans les études portant sur l'hyperacousie douloureuse, la température de la surface reste constante tandis que des stimuli sonores de diverses intensités sont ajoutés ³⁶⁰. Le temps de réaction est ensuite mesuré en fonction de l'intensité du son (Figure 55Figure 107).

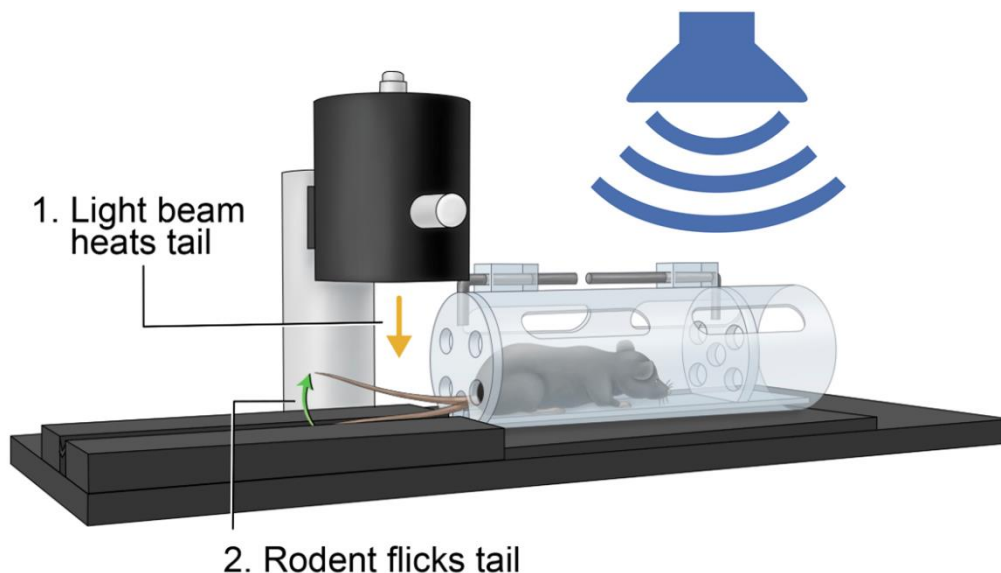


Figure 55: Schémas du test tail-flick pour l'hyperacousie de douleur

Source : extrait d'un site universitaire, Keri Jones and Augusta University

v. Les mesures électrophysiologiques

Tout comme pour les acouphènes les mesures électrophysiologiques sont également utilisées pour l'étude de l'hyperacousie. Cependant alors que celles utilisées pour l'étude des acouphènes se concentrent en partie sur la périphérie (ABRs onde I, activité spontanée nerf auditif...) celles concernant l'étude de l'hyperacousie se concentrent sur les altérations au niveau centrale. Comme Salvi et al qui par microélectrodes montraient augmentation dans l'IC, le MGB et l'AC après injection de salicylate induisant de l'hyperacousie ³⁰¹. Ou encore Radziwon et al. qui vont même s'orienter vers les noyaux du système limbique (amygdale) pour évaluer les modifications électrophysiologiques après exposition au bruit induisant de l'hyperacousie ³⁷⁶.

Matériels et méthodes

2.1 Objectifs de thèse

Mon projet de thèse avait pour principal objectif d'identifier un ou plusieurs biomarqueurs fiables et mesurables de la survenue d'acouphènes et/ou de l'hyperacousie. Comme nous venons de le voir, les mécanismes neurophysiologiques impliqués dans l'induction et le maintien des acouphènes et de l'hyperacousie sont nombreux et certains sont communs, rendant leur étude complexe^{383,384}.

Pour relever ce défi, j'ai élaboré un protocole sophistiqué chez l'animal éveillé, afin de minimiser les distorsions liées à l'anesthésie. Celui-ci offre la possibilité de surveiller en continu les paramètres auditifs ainsi que les mesures électrophysiologiques, tout en établissant des critères comportementaux permettant de valider la présence de ces atteintes.

J'ai travaillé durant cette thèse au sein de deux entités qui développent des techniques et expertises complémentaires. L'équipe du Dr. Nicolas Michalski maîtrise les mesures électrophysiologiques chez l'animal anesthésié. Un des objectifs de ma thèse était de valider ces mêmes techniques chez l'animal éveillé. Au sein de l'entreprise Cilcare, mon expertise repose sur les tests de comportements utilisés pour le diagnostic des acouphènes et de l'hyperacousie. Cette thèse collaborative a permis le partage des savoirs, la mise au point et l'installation du matériel jusqu'à la vérification de son fonctionnement sur les deux sites, et la caractérisation du modèle animal d'intérêt pour la détection d'acouphènes et d'hyperacousie.

Ma thèse est divisée en trois axes principaux :

Axe1 : Le développement d'un processus de suivi rapide et efficace des paramètres auditifs et neurophysiologiques chez l'animal éveillé.

Afin de faciliter l'identification de marqueurs auditifs centraux d'acouphènes et d'hyperacousie dans notre modèle animal, j'ai dû tout d'abord optimiser les techniques utilisées actuellement en m'affranchissant de l'anesthésie. Cette approche était nécessaire en particulier pour établir une translation des études faites chez l'homme. Une publication parue en 2023 dont je suis premier auteur met en lumière cette méthode innovante :

Detecting Central Auditory Processing Disorders in Awake Mice

Camille Dejean, †, Typhaine Dupont †, Elisabeth Verpy, Noémi Gonçalves, Sabrina Coqueran, Nicolas Michalski, Sylvie Pucheu, Thomas Bourgeron and Boris Gourévitch
Article publié dans : Brain Science, 2023

Axe2 : La sélection d'un modèle d'exposition sonore approprié pour reproduire les conditions de développement des acouphènes et de l'hyperacousie

L'objectif était d'obtenir un modèle animal qui puisse développer ces deux pathologies dans des conditions qui se rapprochent des conditions chez l'homme et qui s'affranchisse de pertes auditives périphériques permanentes. En me basant sur différents travaux de la littérature, j'ai mis au point une condition d'exposition sonore réunissant toutes les caractéristiques adéquates^{385,386}.

Axe3 : L'identification de mesures électrophysiologiques associées aux acouphènes et à l'hyperacousie chez ce modèle animal exposé au bruit.

L'objectif était de corréliser les mesures comportementales et neurophysiologiques chez l'animal.

2.2 Protocole général

Nous avons choisi de mesurer le réflexe de sursaut et l'inhibition du réflexe de sursaut par un « gap » chez un animal comme tests comportementaux rapides (sans conditionnement) pouvant refléter respectivement des phénotypes d'hyperacousie et d'acouphènes comme décrit dans le chapitre précédent.

La littérature est moins claire en ce qui concerne les candidats à d'éventuels marqueurs d'hyperacousie et d'acouphènes. Nous disposons avec les ABRs de la fonction amplitude/intensité du stimulus pour plusieurs noyaux sous-corticaux, qui pourrait révéler la présence d'hyperacousie. Afin d'évaluer cette même fonction au niveau du cortex, nous avons choisi de mesurer les CAEPs. Afin d'évaluer les capacités temporelles de traitement auditif, nous avons choisi d'enregistrer la réponse à des cadences de clics plus ou moins rapides à deux niveaux du système auditif : le colliculus inférieur et le cortex auditif. Enfin, la relation entre les bandes de fréquence et la présence d'acouphènes étant encore incertaine dans la littérature, nous avons enregistré la réponse EEG spontanée dans le cortex auditif et le colliculus inférieur.

Le protocole expérimental est présenté ci-dessous en Figure 56.

J'ai effectué les mesures comportementales et électrophysiologiques avant l'exposition au bruit afin de pouvoir utiliser les animaux exposés comme leur propre contrôle dans nos analyses. J'ai ensuite réalisé les mesures électrophysiologiques le jour suivant l'exposition pour vérifier que les animaux avaient bien été sensibles au traumatisme. Les mesures ont ensuite été reproduites 5-6 semaines, 10-11 semaines après l'exposition pour valider la perte auditive temporaire et établir un suivi de développement des pathologies sur le long terme.

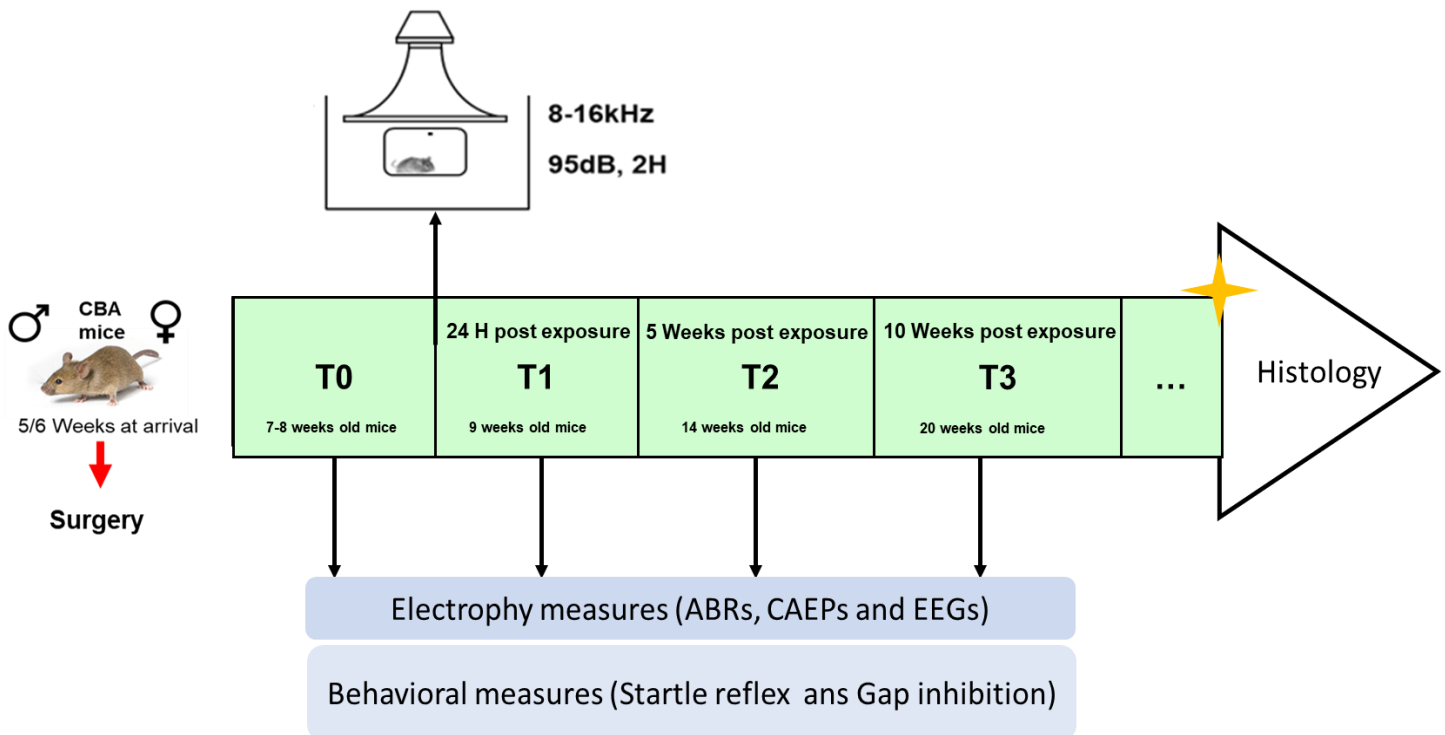


Figure 56: Schéma du design expérimental de l'étude

2.3 Animaux

Les expérimentations animales ont été effectuées en suivant la réglementation française et européenne concernant le bien-être animal (directive européenne 2010/63 et décret français 118 du 1er février 2013). Pour les expérimentations réalisées à Cilcare, la saisine rédigée par mes soins avec la validation du responsable de laboratoire Charles Vincent a été enregistrée sous le numéro de projet APAFIS#32316-202170618166739.

Les expérimentations effectuées à l'IDA ont obtenu l'accord du comité d'éthique de l'Institut Pasteur (Institut PasteurDAP170051 et Institut PasteurDAP200061).

A Cilcare, nous avons utilisé des souris **C57BL/6JRj** (n = 30) âgées entre 5 et 6 semaines venant du fournisseur agréé Janvier Labs pour mettre au point les équipements de mesure.

Pour l'étude proprement dite à l'IDA et à Cilcare, nous avons utilisé des souris **CBA/J** (n = 75) âgées entre 5 à 6 semaines à leur arrivée (Janvier Labs). Par rapport à des souris classiques de type C57, les souris CBA ne subissent pas de perte auditive progressive à partir de l'âge de trois mois et sont aussi un peu plus calmes et grosses, ce qui est un avantage pour le comportement et la chirurgie.

Une période d'acclimatation de 7 jours en animalerie précède toute expérimentation. Les animaux ont été pesés tout le long des expérimentations pour le suivi de leur courbe de poids. L'identification des animaux s'est faite par puce électronique (T-IS 8010 FDX-B, DATAMARS, Suisse).

2.4 Chirurgie préparatoire aux enregistrements électrophysiologiques éveillés

Cette technique de chirurgie stéréotaxique sur des animaux éveillés en vue des enregistrements de l'activité neuronale dans des aires auditives a été mise au point à l'Institut de L'Audition. Celle-ci correspond à la disposition d'électrodes de surface de 0.6 mm de diamètre (EcoG, 8 mm de long, provenant d'un connecteur classique à broches mâles, RS Components, Corby, Royaume-Uni). Les enregistrements se faisant « tête fixe », nous avons mis au point une pièce de maintien sur le crâne des animaux en collaboration avec un autre étudiant en thèse, le Dr. Olivier Postal, à l'IDA. Cette procédure étant une chirurgie avec réveil, une fiche de suivi a été complétée pour chaque animal, afin de suivre les soins pré et post-opératoires qui leur étaient prodigués.

2.4.1 Préparation de l'animal

L'animal est pesé et prémédiqué à l'aide d'un mélange de Buprénorphine (0,1 mg/kg) et de Médétomidine (0,1 mg/kg) injecté par voie intrapéritonéale (IP) ou sous-cutanée (SC) 30 minutes avant le début de la chirurgie. Celle-ci vise à soulager la douleur de l'animal avant, pendant et après l'intervention chirurgicale ainsi qu'à faciliter l'anesthésie.

La zone d'intérêt est ensuite rasée et l'animal placé sur un tapis chauffant dans le cadre stéréotaxique avec la barre de gueule et le masque d'isoflurane. Les signes vitaux (température corporelle et respiration) de la souris sont surveillés pendant toute la chirurgie. De la lidocaïne (anesthésique local) est administrée localement en SC au niveau du crâne, en particulier dans les futures zones d'incision cutanée et de craniotomie. La zone chirurgicale est ensuite désinfectée de manière circulaire en alternant l'application de Vétédine et d'Alcool 70°.

2.4.2 Anesthésie durant la chirurgie

En raison de contraintes techniques différentes d'un site à l'autre, deux anesthésies différentes sont réalisées pour la chirurgie.

Une anesthésie chimique est pratiquée à Cilcare par un mélange « MMF » (Midazolam, 5 mg/ml ; Médétomidine, 0.85 mg/ml ; Fentanyl, 0.05mg/ml).

La Médétomidine a des effets similaires à ceux de la Xylazine (diurèse et hyperglycémie), mais c'est un agoniste alpha-2 beaucoup plus spécifique et est donc censé avoir de moindres effets secondaires. Le fentanyl peut produire une sédation modérée et une analgésie profonde. Le fentanyl et la Médétomidine peuvent être combinés pour produire une anesthésie chez les chiens, les lapins, les cobayes et les rats. Ce mélange est adapté à une bonne anesthésie (sédation, analgésie et myorelaxation) et au maintien de la profondeur de l'anesthésie plus d'une heure chez la souris.

Une anesthésie gazeuse est pratiquée sur les animaux de l'IDA, à partir d'une concentration de 3% d'isoflurane pour l'induction, et ensuite maintenue tout le long de l'expérience à une concentration de 2% d'isoflurane pour un débit de 0,2 l/min d'O₂ à 95%.

2.4.3 Procédure chirurgicale

L'épiderme au niveau du crâne est incisé à l'aide d'un scalpel, puis retiré sur la partie supérieure du crâne. La localisation des zones cérébrales est déterminée à l'aide de coordonnées stéréotaxiques calculées à partir des atlas cérébraux correspondants à l'espèce étudiée, par exemple : <https://labs.gaidi.ca/mouse-brain-atlas/> (Figure 57).

Pour l'AC, les coordonnées utilisées sont (par rapport au bregma) : 2500µm en latéral et 4500µm en caudal. Pour l'IC, les coordonnées sont (par rapport au lambda) : 1000µm en latéral et 1000µm en caudal.

Une craniotomie est effectuée dans une zone non auditive pour implanter, en épidual, une électrode de référence, souvent positionnée du côté controlatéral au cortex auditif à implanter et en position rostrale. Cette même procédure est répétée pour les zones d'intérêt afin de créer des fenêtres crâniennes au niveau de l'AC et de l'IC (Figure 57).

Afin de positionner et maintenir la pièce de maintien, du ciment dentaire est préparé et une première couche est déposée sur le crâne de l'animal. Le reste de ciment dentaire est utilisé pour recouvrir tout le crâne. En fin de procédure, une injection SC de Métacam (1mg/ml) et de glucose à 5% sont administrées et l'animal est ensuite placé sur un tapis chauffant dans une cage de réveil.

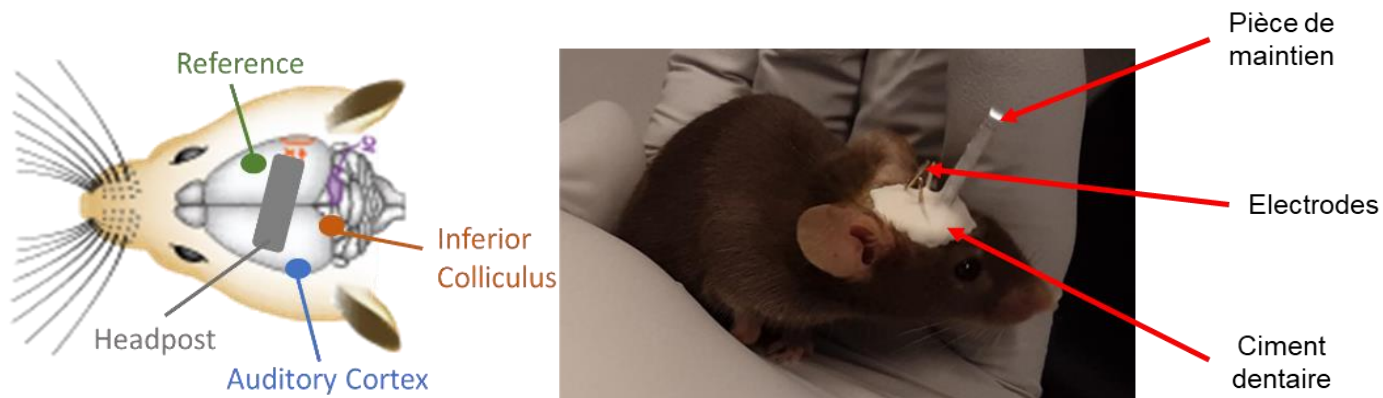


Figure 57: Schéma montrant l'emplacement des électrodes EcoG de mesures chez l'animal éveillé

2.4.4 Suivi post opératoire

Un traitement post-opératoire de Métacam (1mg/ml) et de glucose 5% est administré en SC, une fois par jour pendant les 3 jours suivant l'opération jusqu'à la reprise/stabilisation du poids de l'animal. Les informations sur l'état de l'animal (poids, score de douleur, état général) sont reportées sur la fiche de suivi.

2.5 Mesures électrophysiologiques chez l'animal

2.5.1 ABRs préalables chez l'animal anesthésié

Des mesures électrophysiologiques préliminaires sur des souris anesthésiées ont été réalisées chez Cilcare pour mesurer les pertes auditives après exposition au bruit. Pour une anesthésie durant au minimum 45 minutes, une injection IP d'un mélange de Kétamine (100 mg/kg) et Xylazine (10 mg/kg) a été administrée suivant les quantités suivantes :

1 ml de Kétamine à 100 mg/ml, 0.5 ml de Xylazine à 20 mg /ml et 8.5 ml de NaCl à 0.9% pour une injection de 0.1 ml du mélange pour 10 g de poids de souris. Après l'expérience et pour faciliter le réveil, l'animal est hydraté avec une injection de 0.4 ml de NaCl 0.9% chauffé, en SC.

Les ABRs ont été enregistrés chez des souris anesthésiés en réponse à des stimulations de fréquences de 8, 16, 24, 32, 40 et 45 kHz, à des intensités décroissantes de 90 dB à 10 dB par pas de 10 dB. L'enregistrement nécessitait l'utilisation de trois électrodes placées en SC au niveau du crâne : l'électrode de masse était positionnée dans le dos, l'électrode de référence sur le front, et l'électrode de mesure au niveau de la mastoïde ipsilatérale. Les sons

ont été présentés à l'aide d'un écouteur inséré dans le conduit auditif. Chaque oreille a été mesurée successivement.

2.5.2 Mesures électrophysiologiques chez l'animal éveillé

2.5.2.1 Mise en place

Les enregistrements sont réalisés dans un caisson acoustique, isolant le dispositif interne des bruits électriques et acoustiques extérieurs. Le matériel et l'organisation des systèmes utilisés sont similaires à l'IDA et à Cilcare. Toutes les mesures électrophysiologiques (ABR, CAEP et EEG) sont effectuées sur animal éveillé, pour une session d'enregistrement d'environ une heure. Les trois composantes électrophysiologiques sont mesurées les unes à la suite des autres sur un même animal. Après la mesure, un suivi post-expérimental est effectué et l'animal reçoit une injection SC de glucose 5%.

L'animal est d'abord immobilisé grâce à la fixation de sa pièce de maintien dans le cadre stéréotaxique dans une chambre acoustique. Un préamplificateur TDT RA4 et une station d'enregistrement Tucker-Davis Technologies (TDT) RZ6 sont utilisés pour effectuer les mesures électrophysiologiques de cette étude. La fréquence d'échantillonnage du signal analogique est de 24 kHz pour les ABRs et les CAEPs et de 5 kHz pour l'EEG. Les signaux sont filtrés et affichés avec le logiciel TDT Biosigz (v5.7.4) (ABRs) ou Matlab 2022a (Mathworks).

Les différents stimuli sonores sont présentés à l'aide d'un haut-parleur TDT ES1 (bande passante 2-100 kHz) placé à 10 cm en face de la tête de l'animal. La présentation des sons est donc faite en condition champ libre.

2.5.2.2 Sédation pour les mesures électrophysiologiques chez les animaux éveillés

Les animaux sont sédatés avec une dose de Médétomidine (Domitor à 0.1 mg/kg) pour limiter les artefacts de mouvement lors des enregistrements et minimiser l'altération de la qualité du signal. Cela permet également de diminuer la phase d'habituation et d'entraînement de l'animal à la manipulation et la fixation de sa tête pour les acquisitions.

2.5.2.3 Mesure des réponses auditives du tronc cérébral (ABRs)

Nous utilisons les électrodes implantées à demeure pendant la chirurgie décrite précédemment : l'électrode de mesure sur cortex auditif, l'électrode de référence placée en frontal et l'électrode de masse en SC au niveau du dos. Les ABRs sont enregistrés à 6 fréquences : 5, 10, 15, 20, 32 et 40 kHz. Les signaux sont filtrés entre 300 Hz et 3 kHz, et moyennés sur 300 stimulations³⁸⁷.

L'activité générée en réponse au son est enregistrée sur 10 ms et retranscrite sur le logiciel BioSigRZ. Pour une fréquence donnée, le seuil auditif est déterminé comme étant la plus basse intensité à laquelle une réponse auditive est visible sur le tracé obtenu. (Figure 58)

2.5.2.4 Mesure des potentiels évoqués auditifs corticaux (CAEPs pour **C**ortical **A**ctivity **E**voaked **P**otential)

Les CAEPs correspondent aux ondes tardives des ABRs et sont générées par le système thalamo-cortical (Figure 58). La même configuration de positionnement des électrodes que celle des mesures ABRs est donc utilisée.

Les courbes CAEP sont obtenues après un moyennage de 400 stimulations correctes selon la qualité du rapport signal/bruit. La cadence de stimulation est de 2/s. Les signaux sont filtrés entre 300 Hz et 1kHz et chaque enregistrement dure 95 ms (car on vise des latences de réponse plus longues dans le système auditif central). Les intensités de la stimulation par bruit blanc sont comprises entre 90 dB et 30 dB par pas de 5 dB.

Le logiciel BioSigRZ a été adapté afin de recueillir ces ondes plus tardives. Les (ABRs) sont identifiables au début de la courbe, caractérisés par leur faible amplitude, tandis que deux grandes ondes représentent les Potentiels Evoqués Auditifs Corticaux (CAEPs) ³⁸⁸. La première (P14-N23) correspond à l'activité dans le thalamus auditif et la deuxième (P35-N61) à l'activité dans le cortex auditif (Figure 58). Cette terminologie provient d'une précédente étude de l'équipe ³⁸⁸.

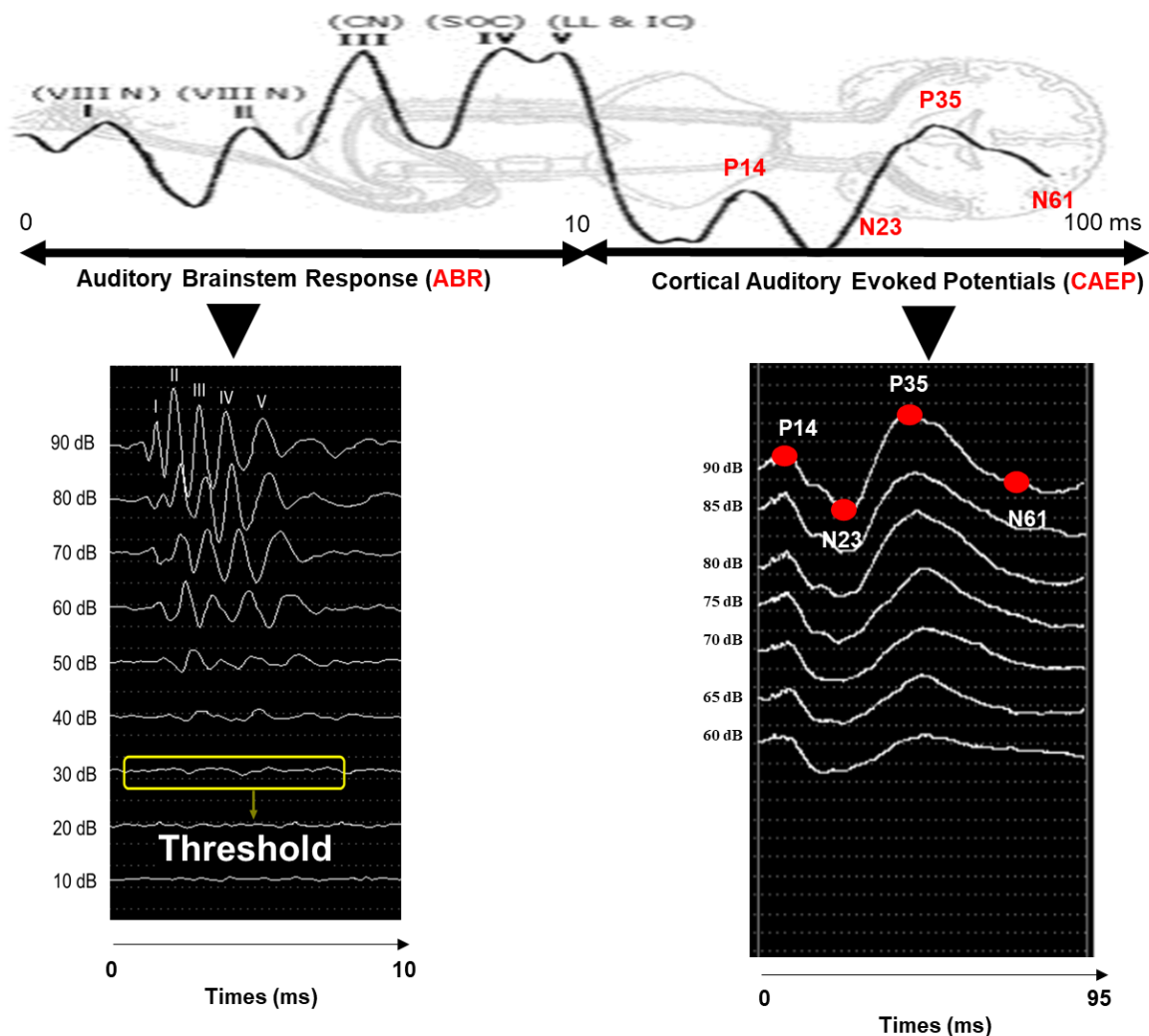


Figure 58: Exemple de mesures ABRs et CAEPs faites chez l'animal éveillé.

2.5.2.5 Mesure de l'activité EEG spontanée et évoquée

Cette mesure est effectuée à l'IDA uniquement pour des raisons matérielles. J'utilise la même configuration de positionnement des électrodes que celle employée pour les ABRs et les CAEPs afin de mesurer l'EEG, mais j'ai ajouté une deuxième électrode de mesure au niveau du colliculus inférieur (Figure 59).

L'activité neuronale spontanée est enregistrée pendant une période de 5 minutes au niveau de l'AC et de l'IC.

J'e mesure ensuite l'activité évoquée en réponse à des trains de clics à des cadences comprises entre 2 et 1920 clics par seconde. Ces stimuli sont présentés huit fois pour chaque fréquence, dans un ordre pseudo-aléatoire et avec un intervalle interstimulus de 2 s. Les sons sont générés avec Matlab (Mathworks).

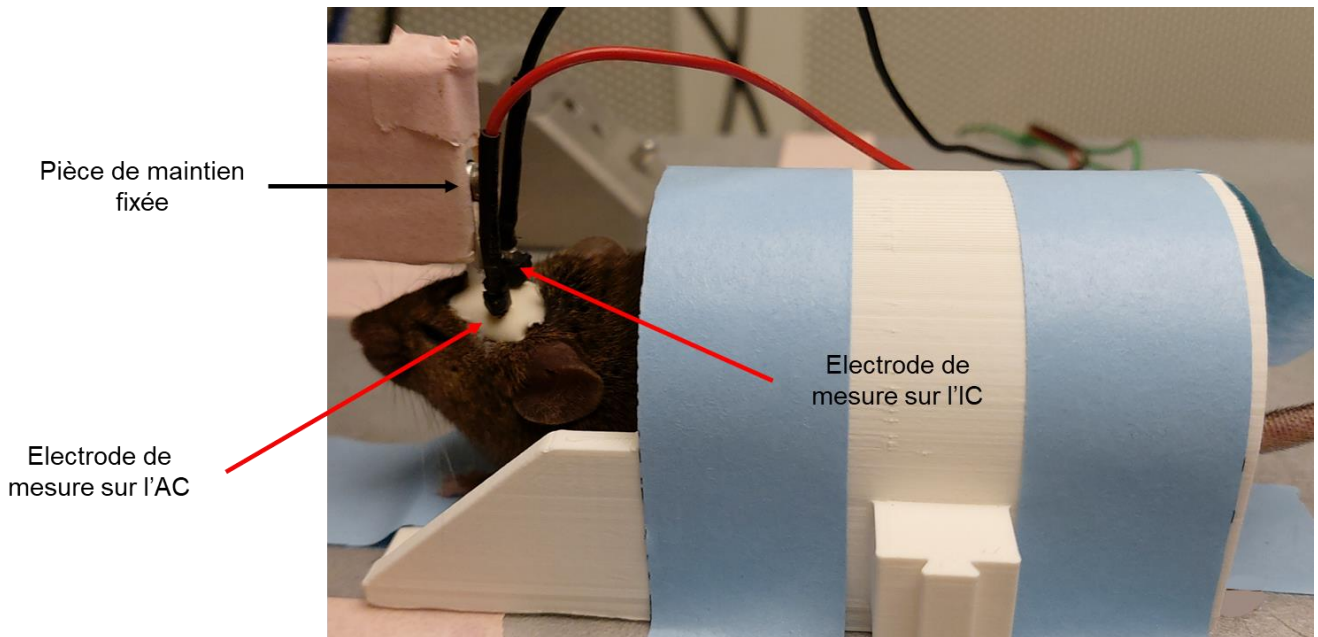


Figure 59: Dispositif pour les mesures électrophysiologiques « tête fixe » chez un animal éveillé

2.6 Etudes comportementales

- Les tests comportementaux à Cilcare sont réalisés à l'aide du matériel et du logiciel Kinder Scientific (Behavioral System Core - BSC100). Deux haut-parleurs situés au plafond de la chambre de test à 15 cm au-dessus de la tête de l'animal génèrent respectivement un bruit blanc et des sons purs. La cage de contention est fixée sur un piézoélectrique et permet de mesurer la force de sursaut. Celle-ci est assez grande pour permettre à l'animal de se retourner librement tout en minimisant les mouvements excessifs (Figure 60).
- Les tests comportementaux à l'IDA sont réalisés grâce au système SR-LAB, (San Diego Instruments Inc). J'ai effectué l'installation complète de ce système à l'IDA. Dans ce système, les souris sont placées dans un tube de contention en plastique dont la base plate repose sur un accéléromètre piézoélectrique (ou piézotransducteur) permettant de mesurer l'intensité du réflexe de sursaut des souris (Figure 60). Un haut-parleur situé au plafond de la chambre de test génère le son.

J'ai réalisé deux tests sur les deux sites, il s'agit de :

- la mesure du réflexe de sursaut acoustique.
- la mesure de l'inhibition du sursaut par un court intervalle de silence dans un bruit de fond (le gap).

Système de mesure pour les tests comportementaux

- Réflexe du sursaut acoustique
- Inhibition du sursaut pas le silence (gap)

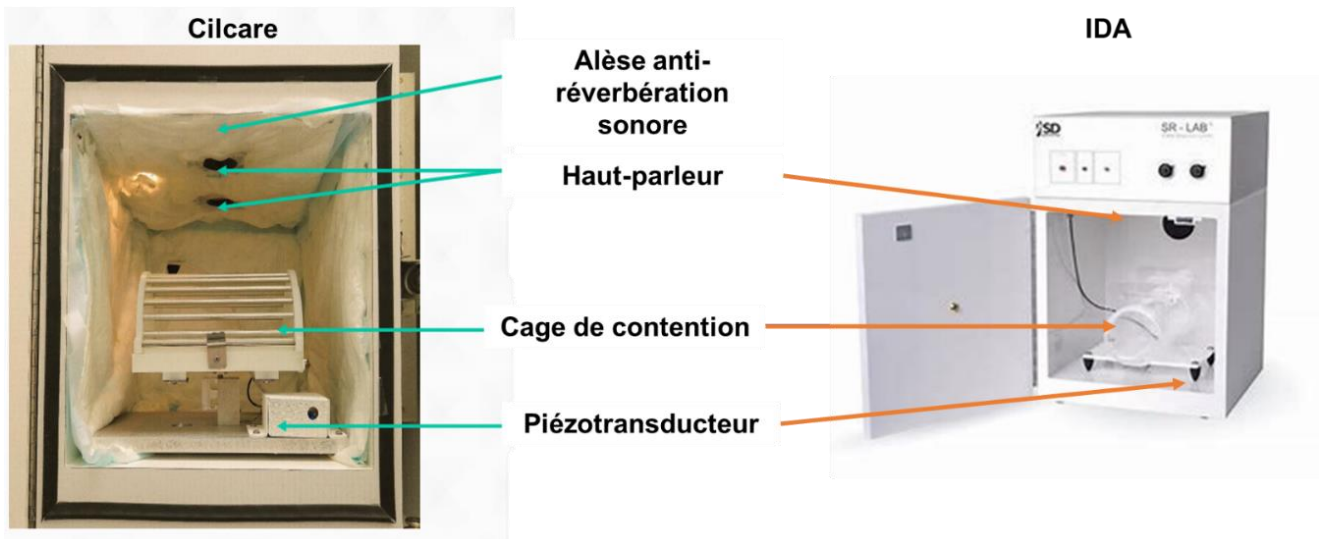


Figure 60: Dispositifs permettant les mesures comportementales sur les deux sites.

2.6.1 Mesure du réflexe de sursaut acoustique (détection de l'hyperacousie)

Pour ce protocole, une période d'acclimatation de 3 minutes permet à l'animal de s'acclimater à son nouvel environnement.

On présente ensuite aléatoirement de courts bruits blancs à des intensités comprises entre 70 dB et 110 dB. Les stimuli acoustiques étaient du bruit à large bande (BBN, contenant des indices binauraux et spectraux complets).

Chaque stimulus est présenté 30 fois, pour une durée totale qui ne dépasse pas 30 minutes. L'intervalle entre les présentations sonores varie de 2 à 5 secondes.

2.6.2 Inhibition du réflexe de sursaut par un gap (détection des acouphènes)

J'ai utilisé deux types de conditions dans ce protocole : 1) présentation d'une stimulation BBN sonore de forte intensité (110 dB) dans un bruit de fond d'environ 45 dB ; 2) un gap est inséré dans le bruit de fond 50 ms avant la stimulation de forte intensité. Le protocole a une durée de 25 minutes.

L'intensité du sursaut est évaluée en absence ou en présence de ce gap. La différence de l'intensité du sursaut due à la présence du gap par rapport à l'intensité sans le gap nous permet de calculer un pourcentage d'inhibition.

Le temps d'intervalle entre chaque présentation de la stimulation sonore est aléatoire et varie entre 2 et 5 secondes (Figure 61).

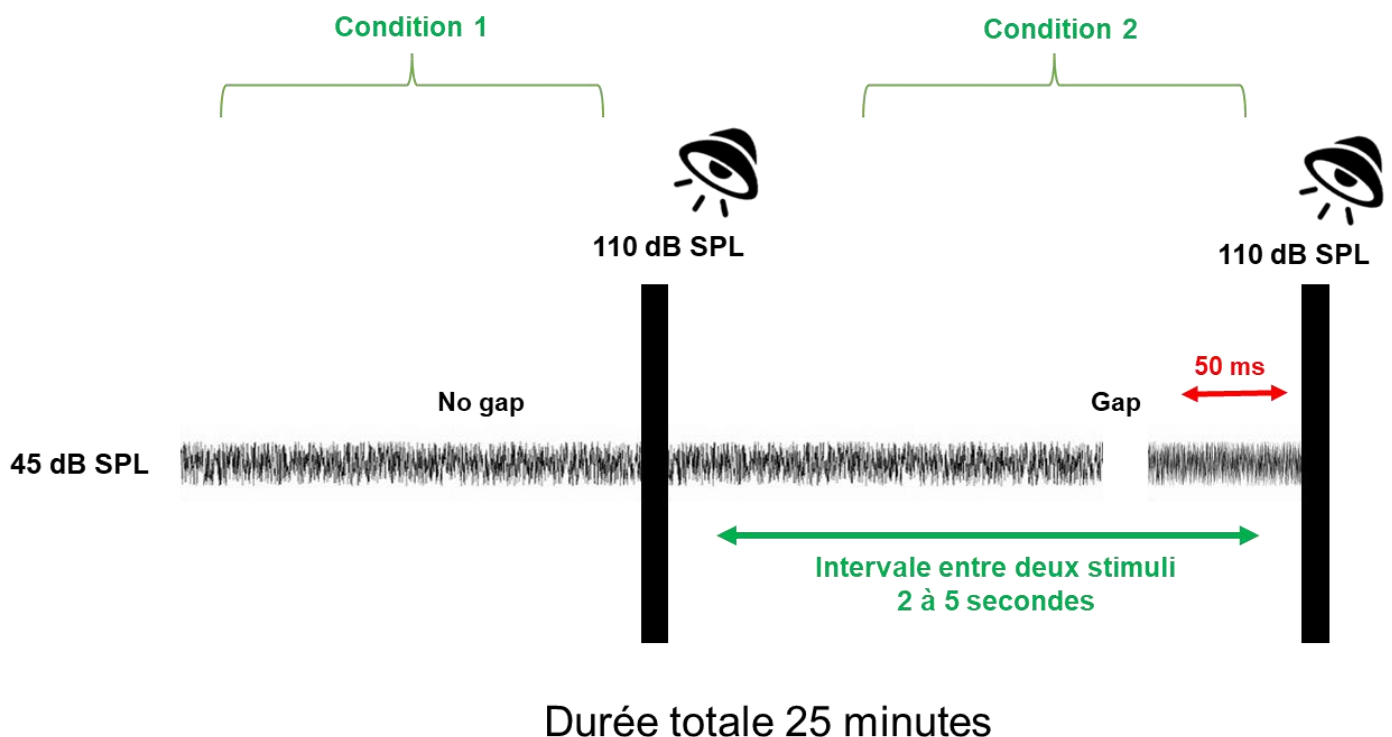


Figure 61: Protocole du test de mesure d'inhibition du réflexe de sursaut par un gap

2.7 Exposition au bruit

Les équipements utilisés pour l'exposition au bruit sont légèrement différents d'un site à l'autre.

A Cilcare, l'animal est placé dans une cage ouverte laissant passer les ondes sonores, un haut-parleur (JBL + Pavillon JBL) est positionné au-dessus de quatre cages (Figure 62).

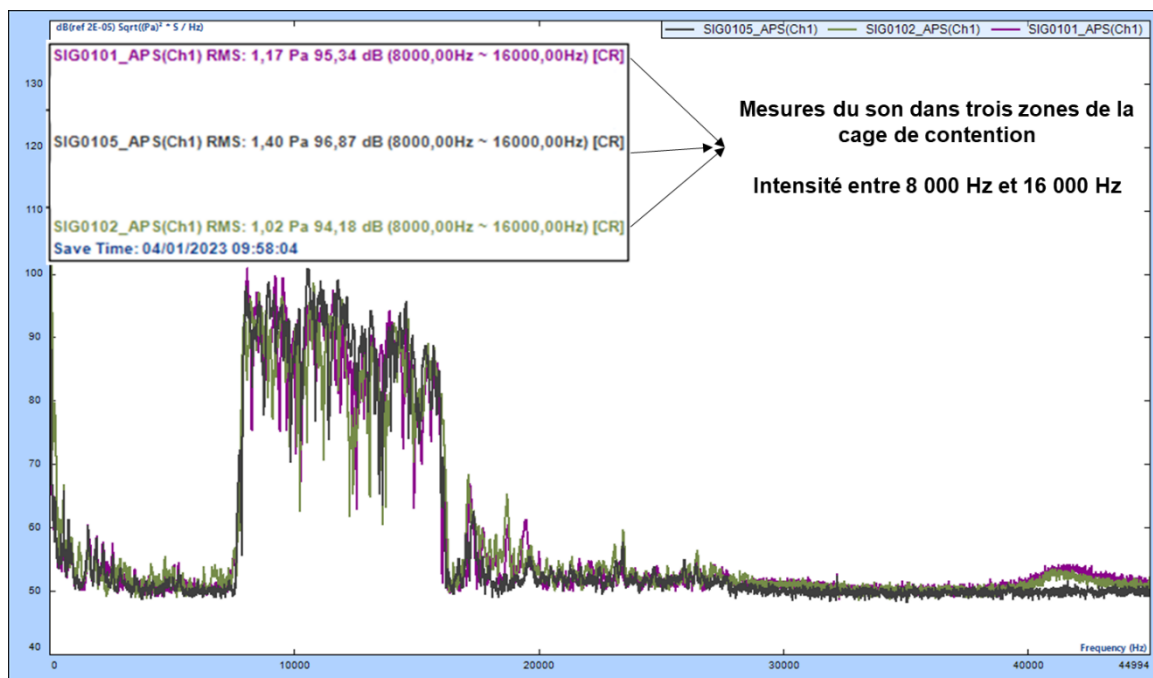
Pour les expositions faites à l'IDA, chaque animal est placé dans un cylindre individuel en plexiglas avec un haut-parleur (Vifa, Avisoft) positionné au-dessus.

Les souris ont été exposées à un bruit induisant une perte auditive temporaire dans une bande sonore comprise entre 8 et 16 kHz à 95 dB SPL (Sound Pressure Level ou niveau de pression acoustique en décibels) pendant 2 heures dans des conditions d'éveil et libre de tout mouvement ^{389,390}.

Le haut-parleur était calibré avec un analyseur de spectre avant le début du processus (Figure 63).



Figure 62: cages utilisées pour l'exposition au bruit d'animaux éveillés (Cilcare).



1.5. Analyses Histologiques

Figure 63: Exemple de calibration. Trois mesures de son réalisées avec l'analyseur de spectre dans une cage d'exposition

L'objectif était ici de vérifier la présence de dégradations des synapses après notre exposition sonore, c'est-à-dire la présence de synaptopathie.

2.7.1. Dissection et immunomarquage des organes de Corti

Les souris âgées de 300 jours sont euthanasiées par dislocation cervicale et les cochlées extraites dans du PBS1X froid sur glace. Les cochlées sont nettoyées et percées à leur apex avant fixation dans la PFA 4% pendant 1 heure dans la glace et sous agitation. Après lavage dans du PBS 1X froid, les cochlées sont décalcifiées dans l'EDTA 0,5M toute une nuit en chambre froide et sous agitation. Une fois décalcifiées, les cochlées sont lavées puis microdisséquées pour en extraire les organes de Corti.

2.7.1 Immunomarquage des organes de Corti :

Les organes de Corti sont incubés 1 heure à température ambiante dans une solution de blocage GSDB contenant du PBS 1X supplémenté de 20% de sérum de chèvre, de 10% Triton X-100, d'un tampon phosphate 240mM et de NaCl 4M.

Les organes de Corti sont ensuite incubés toute la nuit à 4°C dans la solution de blocage contenant les anticorps primaires anti-CtBP2 (de lapin ; 1/200 ; BD Biosciences, 612044), anti-PSD95 (de souris ; 1/200 ; Sigma-Aldrich, P246-100UL) et anti-VGlut3 (de cochon d'inde ; 1/500 ; Synaptic System 135 204). Après 3 lavages, les organes de Corti sont incubés 1 heure, dans l'obscurité et sous agitation dans la solution de blocage contenant les anticorps secondaires anti-IgG de souris, couplés au fluorophore Alexa Fluor 488 (âne ; 1/500 ; Abcam, ab150105), anti-IgG de lapin couplé à l'Alexa Fluor 555 (chèvre ; 1/500 ; Abcam, ab150078) et anti-IgG de cochon d'inde couplé à l'Alexa Fluor 647 (chèvre ; 1/500 ; Abcam, ab150187). Après 3 lavages dans l'obscurité, les noyaux des cellules sont marqués au DAPI (1/500, Sigma-Aldrich, MBD0015) pendant 10 minutes dans l'obscurité et les lames sont montées avec le milieu de montage Fluorsave (Calbiochem).

2.7.2 Microscopie et Quantification des marquages

Les données d'imagerie sont recueillies à l'aide d'un microscope confocal Nikon Eclipse Ti2 (Nikon, USA), utilisant les lasers d'excitation à 405, 488, 550 et 640 nm et l'objectif Plan Achromat 1.1 d'ouverture numérique 40x à immersion à huile. Les images sont projetées en Z, ajustées en contraste et luminosité et converties au format RGB grâce au logiciel Fiji-ImageJ (NIH) et mises en forme avec Photoshop (Adobe ; San José, USA). La quantification des marqueurs pré (CtBP2) et post-synaptiques (PSD95) est effectuée sur le logiciel Imaris 9.9 (Oxford, USA).

2.8 Analyses statistiques

Dans tout le manuscrit, les statistiques sont présentées sous la forme de nombre d'animaux (=n), de moyennes \pm l'écart-type de la moyenne (SEM, pour Standard Error of the Mean). Les analyses de données électrophysiologiques (ABRs, CAEPs et EEGs) ont été traitées avec les logiciels GraphPad Prism et Matlab (the Mathworks). Des tests de variance ANOVA à deux facteurs ont été effectués pour comparer les groupes exposé et non exposé aux sons. Un test Post-Hoc Student : * $p > 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ a été utilisé pour l'analyse des paramètres électrophysiologiques et comportementaux.

Un test post-hoc de Tukey-Kramer a été utilisé pour sélectionner et distinguer les traumatismes associés aux animaux (acouphènes et/ou hyperacousie).

Résultats

Cette partie est divisée en trois axes principaux correspondant aux objectifs de thèse en section 2.1 :

Axe 1 (mise au point) : Mesures sur l'animal éveillé au niveau périphérique et central (article publié joint) et vérification de la cohérence des résultats entre les deux sites d'expérimentation (IDA et Cilcare) ;

Axe 2: En utilisant des critères comportementaux, les animaux exposés ont été divisés en sous-groupes d'animaux ayant (potentiellement) développé des acouphènes et/ou de l'hyperacousie. Pour évaluer la perception des animaux, nous avons étudié le réflexe de sursaut ainsi que l'inhibition du sursaut par le silence.

Axe 3 : Suivi des paramètres électrophysiologiques et comportementaux de deux groupes d'animaux, l'un ayant subi une exposition sonore, l'autre non, et des sous-groupes d'animaux ayant potentiellement de l'hyperacousie et des acouphènes. Parmi les techniques électrophysiologiques utilisées, nous avons enregistré les ABRs, les CAEPs ainsi que l'EEG. Les résultats électrophysiologiques sont examinés à la lumière des sous-groupes afin de vérifier s'il existe une corrélation avec les résultats comportementaux, et en déduire ainsi des biomarqueurs d'hyperacousie et d'acouphènes

Dans ce chapitre les mesures sont présentées à quatre temps différents :

- **T0** : mesure de référence avant exposition ;
- **T1** : un jour après exposition ;
- **T2** : 5 - 6 semaines après exposition ;
- **T3** : 10 -11 semaines après exposition.

3.1 Axe 1 : mise au point des protocoles de mesures électrophysiologiques et d'exposition sonore


3.1.1 Détection de troubles centraux auditifs chez l'animal éveillé : Exemple chez un modèle de souris des troubles du spectre autistique

Les troubles auditifs centraux ont longtemps été mis de côté car ils étaient masqués par des problèmes d'audition périphériques ou mal identifiés. Ils se retrouvent être actuellement au centre de nombreuses recherches car des pathologies neurodégénératives ou neurologiques comme Alzheimer, ou encore des troubles du spectre autistique (TSA) ^{391,392} induisent les troubles auditifs centraux. Les mécanismes ne sont pas encore totalement compris.

De nombreux modèles murins existent pour ces pathologies et reproduisent certains troubles auditifs centraux qu'il convient donc de détecter. Nous avons mis au point une technique de mesure et suivi chronique des réponses auditives centrales chez l'animal éveillé. Cette technique a été présentée dans l'article ci-dessous³⁹³ et testée sur un modèle de souris Shank3 Δ 11/ Δ 11 âgés de 6 à 25 semaines. Cette souche comporte une mutation du gène Shank3 qui est fortement associée au développement des troubles du spectre autistique (TSA). Une étude chez le rat avait montré que la mutation de ce gène peut induire des déficits du traitement temporel des sons ³⁹⁴.

Brief Report

Detecting Central Auditory Processing Disorders in Awake Mice

Camille Dejean ^{1,2,3,†}, Typhaine Dupont ^{1,†}, Elisabeth Verpy ⁴, Noémi Gonçalves ¹, Sabrina Coqueran ⁴, Nicolas Michalski ¹, Sylvie Pucheu ², Thomas Bourgeron ⁴ and Boris Gourévitch ^{1,5,*} 

¹ Institut Pasteur, Université Paris Cité, INSERM, Institut de l'Audition, Plasticity of Central Auditory Circuits, F-75012 Paris, France

² Cilcare Company, F-34080 Montpellier, France

³ Sorbonne Université, Ecole Doctorale Complexité du Vivant, F-75005 Paris, France

⁴ Institut Pasteur, Université Paris Cité, CNRS, IUF, Human Genetics and Cognitive Functions, F-75015 Paris, France

⁵ CNRS, F-75016 Paris, France

* Correspondence: boris@pi314.net

† These authors contributed equally to this work.

Abstract: Mice are increasingly used as models of human-acquired neurological or neurodevelopmental conditions, such as autism, schizophrenia, and Alzheimer's disease. All these conditions involve central auditory processing disorders, which have been little investigated despite their potential for providing interesting insights into the mechanisms behind such disorders. Alterations of the auditory steady-state response to 40 Hz click trains are associated with an imbalance between neuronal excitation and inhibition, a mechanism thought to be common to many neurological disorders. Here, we demonstrate the value of presenting click trains at various rates to mice with chronically implanted pins above the inferior colliculus and the auditory cortex for obtaining easy, reliable, and long-lasting access to subcortical and cortical complex auditory processing in awake mice. Using this protocol on a mutant mouse model of autism with a defect of the *Shank3* gene, we show that the neural response is impaired at high click rates (above 60 Hz) and that this impairment is visible subcortically—two results that cannot be obtained with classical protocols for cortical EEG recordings in response to stimulation at 40 Hz. These results demonstrate the value and necessity of a more complete investigation of central auditory processing disorders in mouse models of neurological or neurodevelopmental disorders.

Keywords: central auditory processing disorders; autism spectrum disorders; awake mice; auditory steady-state response



Citation: Dejean, C.; Dupont, T.; Verpy, E.; Gonçalves, N.; Coqueran, S.; Michalski, N.; Pucheu, S.; Bourgeron, T.; Gourévitch, B. Detecting Central Auditory Processing Disorders in Awake Mice. *Brain Sci.* **2023**, *13*, 1539. <https://doi.org/10.3390/brainsci13111539>

Academic Editors: Gaoxiang Ouyang and Jing Li

Received: 4 September 2023

Revised: 24 October 2023

Accepted: 28 October 2023

Published: 31 October 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Functional tests for auditory dysfunction traditionally target the periphery because, in the vast majority of cases, losses of auditory sensitivity involve alterations to sound processing within the cochlea. For example, the distortion products of otoacoustic emissions reveal outer hair cell (OHC) dysfunction; tympanometry can be used to detect middle ear conductive hearing loss; auditory brainstem response (ABRs) recordings assess the normality of neural response amplitude and latency for each auditory nucleus between the auditory nerve and the inferior colliculus [1–3]. These methods have been widely used in both humans and animal models, mostly mammals, in which the physiology of the peripheral organs closely resembles that in humans.

However, recent years have seen a shift in focus from peripheral auditory disorders to auditory disorders with a possible central origin, i.e., from the cochlear nucleus in the brainstem to the auditory cortex (AC). In particular, issues with listening comprehension and poor performance in auditory processing tasks (such as understanding degraded speech) despite a normal audiogram broadly define what are referred to as *central auditory processing disorders* (CAPDs) [4]. Improvement in our understanding of CAPDs is

required, given the high frequency of these disorders in elderly populations [5,6] and their presence in 2–5% of school-aged children [7], even though this diagnosis remains controversial [8]. CAPDs have also recently been associated with acquired neurological and neurodevelopmental conditions. The prevalence of CAPDs is high in patients with early Alzheimer’s disease or mild memory impairment [9,10], autism spectrum disorders (ASD) [11–13], and schizophrenia [14,15]. Mouse models reproducing human phenotypes now exist for all these conditions and many others [16–20], and new models appear every year. Large cohorts of mice can therefore be tested for CAPDs, potentially with follow-ups over time. However, we need to determine what to test, where to collect data, and under what conditions.

Currently, there is no “gold standard” test for CAPDs, and it is not clear whether these disorders really exist as independent entities separate from other neurodevelopmental disorders with overlapping symptoms [8,21]. However, periodicity coding, and auditory temporal processing more generally, are atypical or degraded in neurodevelopmental disorders [22,23] and acquired neurologic disorders [24,25]. In conditions such as autism, schizophrenia, and Alzheimer’s disease, an altered auditory steady-state response (ASSR) to specific stimulation at 40 Hz is thought to reveal dysfunctions of circuits supporting gamma activity and predict clinical outcome [26–30], even if this hypothesis remains to be confirmed in animal models. A degradation of the auditory temporal processing is also prevalent in elderly populations, and may contribute to a poor understanding of speech [31–33]. Dysfunctions in the brainstem or midbrain are thought to be overcompensated in the auditory cortex, in which enhanced responses are typically observed in both elderly humans and aging rodents [33–35]. The onset of the response is therefore of particular interest, together with auditory temporal processing, for the development of screening tests for CAPDs.

The collection of neural correlates of CAPDs in large cohorts of animals may also be challenging. The use of micro-electrodes involves heavy surgery that is both tricky and invasive and, therefore, not very compatible with the rapid screening and follow-up of large cohorts. Several noninvasive methods, such as middle-latency responses and cortical auditory evoked potentials (CAEPs), are already widely used in human studies to assess pharmacodynamics, cortical lesions, sensory processing, and clinical outcomes for auditory cortical function [11,36–41]. In rodents, particularly mice, in which CAEPs are recorded subcutaneously [42] or, more often, epidurally, only a few studies have measured middle- or long-latency CAEPs [43–46]. CAEPs are most frequently obtained using very simple stimuli such as pure tones, clicks, or noise bursts. However, like ABRs, CAEPs are typically obtained under anesthesia in animals, with a greater impact on central than peripheral processes [47]. This issue is particularly problematic for the measurement of CAPDs in genetic models of neurological or psychiatric diseases, as anesthesia disrupts top-down pathways [48] and neural oscillations [49], increases latencies [50], and depresses cortical responses [51–53], all of which may also be affected by the diseases under investigation. The mice, therefore, need to be awake during testing.

In this brief report, we present a provisional protocol for following ABRs, response onset, and temporal processing in both the inferior colliculus and auditory cortex over a period of weeks in awake mice, following a short surgical intervention. We used this method to investigate central auditory processing in mice lacking the major isoforms of SHANK3 (SH3 and multiple ankyrin repeat domains protein 3), a scaffolding protein of the glutamatergic synapse, whose deficit is associated with ASD in humans [54,55] and synaptic dysfunction and altered behaviors in mutant mice [56–61].

2. Materials and Methods

All aspects of this study were approved by the Institut Pasteur animal research ethics committee.

2.1. Animals

We used 17 *Shank3*^{Δ11/Δ11} (11 females, 6 males) and 30 *Shank3*^{+/+} animals (15 females, 15 males). *Shank3*^{Δ11/Δ11} mice were generated by Genoway (Lyon, France), with 129S1/SVImJ ES cells. The *Shank3* mutation, a deletion of exon 11, was then transferred into the C57BL/6J background, with introgression over more than 15 backcrosses [62]. In this model, certain minor isoforms of the protein are expressed [62]. The animals were 6 to 25 weeks old at surgery and weighed between 12 g and 34 g. The control and *Shank3*^{Δ11/Δ11} animals were of similar age (82 ± 35 d vs. 80 ± 40 d). In this age range, generally, peripheral auditory processing is yet to be affected by the C57BL/6J genetic background [63] or by the *Shank3* mutation (manuscript in preparation). The animals were placed in standard housing in 12-h light/dark cycle conditions, with a background noise of <40 dB sound pressure level (SPL). They had unlimited access to food and water and were housed in cages containing five mice each.

2.2. Surgery

Each animal underwent a 1.5-h surgical procedure with sterilized instruments. The animal was first sedated by subcutaneous injection of a mixture of medetomidine (0.1 mg/kg) and buprenorphine (0.1 mg/kg), and then anesthetized with isoflurane (4% for induction and then 2%, with 95% oxygen). The animal's head was shaved, and an ophthalmic lubricant was applied to the eyes. Lidocaine (10 mg/kg) was injected subcutaneously directly above the skull. The skin was carefully cleaned with betadine and ethanol.

A clean incision was made on the skull, large enough for placement of three pins (two for recording and one for reference) and a holding headpost. The excess skin was removed and skin edges were glued to the skull with surgical glue. The vasodilator properties of lidocaine made it possible to observe the vessels under the skull and, thus, locate the areas of interest: the left AC and left inferior colliculus (IC). A hole was drilled above the AC with a compact milling machine (burr diameter 1.2–1.5 mm). A 0.6 mm pin (tin, 8 mm long, from a classical male pin header connector, RS Components, Corby, United Kingdom) was inserted into the hole in contact with the dura and was glued to the skull. The same method was applied for the pin above the IC and the reference pin was positioned above the right frontal area. Finally, the headpost was fixed to the skull with dental cement (Figure 1A).

2.3. Post-Surgery

We injected meloxicam (Metacam, 5 mg/kg, sc) before the animals woke up and then once daily (1 mg/mL) for three days. In case of infection, sulfadoxine-trimethoprim (Borgal, 20 mg/kg, sc) was injected. The weight of the animals had typically increased or stabilized by day 3 post-surgery. Buprenorphine injections were administered (1 mg/kg, sc), when necessary, after pain score evaluation. Animals were acclimated to head fixation for a few days before the experiments.

2.4. Electrophysiology Recordings

The animals were placed in a stereotaxic frame with the headpost fixed to the frame (Figure 1A) in an acoustically and electromagnetically isolated chamber. The epidural pins of the animal were connected to a TDT RA4 preamplifier and a Tucker–Davis Technologies (TDT) RZ6 recording station. The RZ6 also transmitted the sounds to a free-field (TDT ES1) transducer. Electrophysiological responses were recorded from epidural pins at a sampling rate of 24 kHz for ABRs and 5 kHz for EEG. Signals were subjected to a Butterworth filter between 3 Hz and 3 kHz and were displayed with TDT Biosigz (v5.7.4) software (ABRs) or Matlab 2022a (Mathworks). For ABRs, the sound stimuli were 5 ms pure tones with a 1 ms rising and falling ramp and frequencies between 5 kHz and 32 kHz. The rate of stimulation was 15 Hz, and each stimulus was typically presented 100–200 times. Only the pin located above the AC was used for ABRs. For EEG, spontaneous neural activity was recorded from the IC and AC for 5 min. We then presented 100 μs trains of 1 s clicks, at click rates

between 2 Hz and 480 Hz, eight times for each rate, in a pseudorandom order and with an interstimulus interval of 2 s. Sounds were generated with Matlab (Mathworks).

For a given animal, the session lasted about 1.5 h, after which the animal was returned to its cage. Recordings were conducted three to four times for each animal, over a period of 10–40 days. For ABRs, all animals were suitable for use as they all had a threshold below 50 dB at 10 kHz. We therefore selected the session with the best average thresholds. For EEG, a few animals of both genotypes displayed no significant onset response to clicks (defined as an onset amplitude greater than four times the standard deviation of the spontaneous EEG response) in the AC or IC and were therefore excluded from the analysis. We recorded EEGs in the AC and/or IC in 12 *Shank3*^{+/+} animals and 12 *Shank3*^{Δ11/Δ11} animals. For each animal, we selected the best session (the session with the largest onset amplitude) from those recorded.

2.5. Statistical Tests

Estimation of neural response onset and the amplitude of the auditory steady-state response (ASSR) are described in the legend to Figure 1. The significance thresholds for ASSR (and for the other measurements of phase-locking used) were determined by calculating the 97.5th percentile of 1000 values simulated from pink noise with the same length and number of repetitions as the recorded data. Phase-locking was also measured by the cerebro-acoustic coherence (CAC) [64,65]. CAC measures the spectral coherence between the stimulus (the click train) and the neural response at the modulation rate of the click train. It is calculated for individual trials and is, therefore, less sensitive than other methods to the intertrial variability of signal shape, noise, and latency.

We analyzed the data by two-factor ANOVAs (genotype and frequency/SPL) and post-hoc *t*-tests. For all the tests reported here, readability was improved by inserting a reference (a small letter in subscript) linking to the full details of the test in Appendix A.

3. Results

3.1. Monitoring Central Auditory Processing in Head-Fixed Awake Animals

We designed a protocol for testing central auditory processing with a limited number of stimuli and a simple analysis at two sites involved in different auditory stages (IC and AC) and in awake conditions. We imposed the additional constraints that the surgery had to be minimal and cheap, for compatibility with the testing of large cohorts of animals over long periods of time. We chose to implant standard electronic pins at the surface of the IC and AC, together with a homemade headpost, to make it possible to record from head-fixed animals in awake conditions (Figure 1A). This experimental design, with only pure tones and click trains as stimuli, can be used to measure ABRs (Figure 1B–D), auditory onset properties in the IC/AC (Figure 1C,D), and the phase-locking abilities of the IC/AC in awake mice by monitoring the auditory steady-state response to click trains (Figure 1C,E). Evoked responses can be monitored over periods of days or weeks, even if there are changes in the emotional state of the animal or in the experimental context (Supplementary Figure S1).

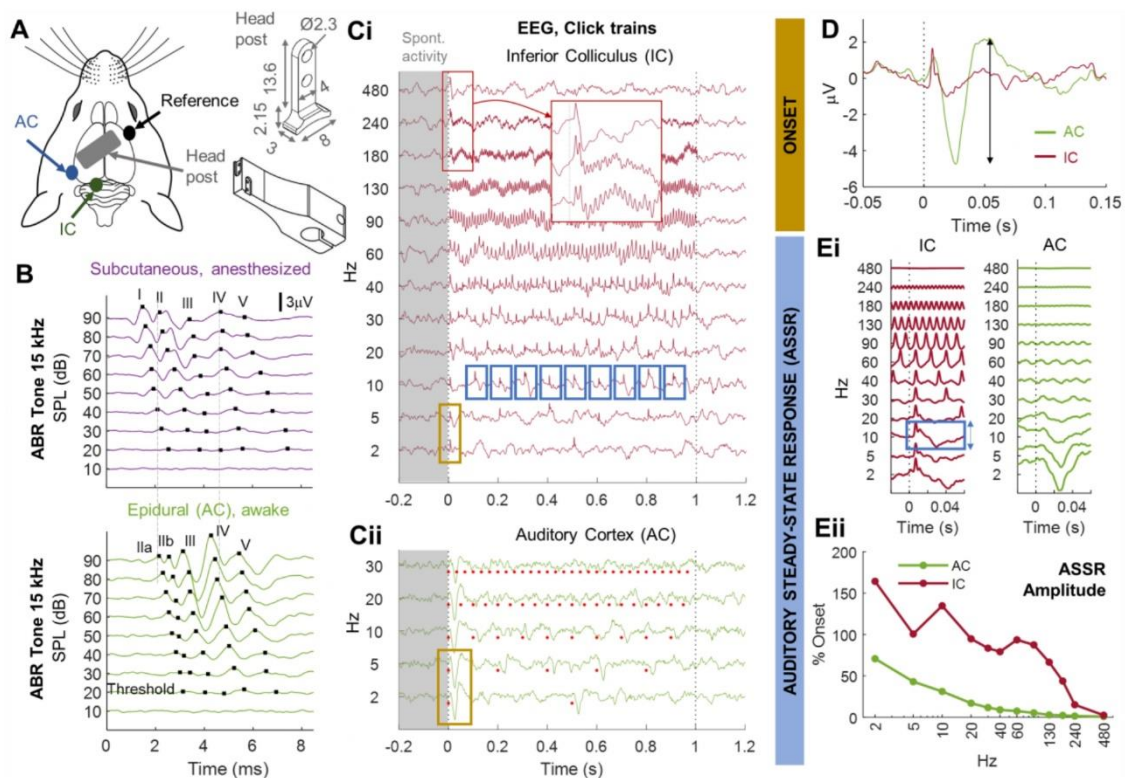


Figure 1. Overview of the method for monitoring central auditory processing in head-fixed awake animals. (A) Three pins were implanted epidurally through the skull above the left auditory cortex (AC), the left inferior colliculus (IC), and the right prefrontal cortex for reference (left scheme). A headpost (top right, dimensions in mm) was cemented on the surface of the skull and attached to the stereotaxic frame with a holding piece (bottom right). (B) Typical auditory brainstem recordings (ABRs) following stimulation with pure tones (here, 15 kHz). Waves II, III, IV, and V correspond to successive activations of the cochlear nucleus (CN), superior olivary complex (SOC), lateral lemniscus (LL), and IC, respectively. ABRs are typically recorded subcutaneously with an electrode located at the mastoid and in anesthetized animals in response to tones of different frequencies and different levels of intensity (purple, top). The lowest level of intensity eliciting a visible response was the auditory threshold for the tone frequency used (here, 20 dB SPL). The ABR thresholds of each animal were obtained at several frequencies across the animal's hearing range. The same waves are visible on the AC pin implanted in (A) in awake conditions (green, bottom). Note that the midbrain waves (IV, V) are stronger than those measured subcutaneously at the mastoid. (C,D) Assessment of auditory onset and steady-state responses. (C) Click trains at rates between 2 Hz and 480 Hz elicited phase-locked responses up to hundreds of Hz in the IC (C)(i) and up to only 30–40 Hz in the AC (C)(ii). (D) Onset response to the first click averaged across repetitions of 2 Hz and 5 Hz click trains (yellow rectangles in (C)(i) and (C)(ii)). The responses of the IC and AC were tightly correlated for times < 10 ms. The range (black arrow) of the evoked response is defined as follows: (E)(i) averaged response to each click repetition (excluding the first one, see example for 10 Hz, blue squares in (C)(i)). This extended averaging provides an excellent signal-to-noise ratio for very high click rates and, therefore, a reliable estimate of the amplitude (blue arrow) of the auditory steady-state response (ASSR). (E)(ii) Amplitude of ASSR relative to the onset as a function of click rate. This function is also called the neural temporal modulation transfer function [66].

3.2. Central Auditory Processing of *Shank3*^{Δ11/Δ11} Animals

We used the protocol described in Figure 1 to investigate central auditory processing in a mouse model of autism: mice with a deletion of exon 11 of the *Shank3* gene.

The ABR thresholds of awake *Shank3* ^{$\Delta 11/\Delta 11$} mice were slightly degraded^a (by about 10 dB up to 20 kHz^{b,c,d}) relative to those of *Shank3*^{+/+} mice, but they remained very good (Figure 2A). We also plotted ABR wave latencies as a function of SPL for the tone frequency 10 kHz (best frequency in mice) and for all SPL for which we had a significant response in all animals, i.e., between 50 dB and 90 dB SPL (Figure 2B). As explained in the Figure 1 legend, wave I was not reliably identified in our epidural ABRs. Wave latencies (II, III, IV, V) were similar between control and *Shank3* ^{$\Delta 11/\Delta 11$} animals^e.

We then recorded spontaneous EEGs for both the IC and AC. The EEG spectrum was qualitatively different between the two areas, with a greater proportion of energy in high-frequency bands for the AC rather than for the IC (Supplementary Figure S2C). No difference in energy between the two groups of animals^f was observed for any of the frequency bands, for either the AC or the IC (Supplementary Figure S2B). The spectral coherence of the IC and AC signals was also similar in the two groups of animals^g, suggesting that there was no alteration of the transfer function between the IC and the AC (Figure 2C).

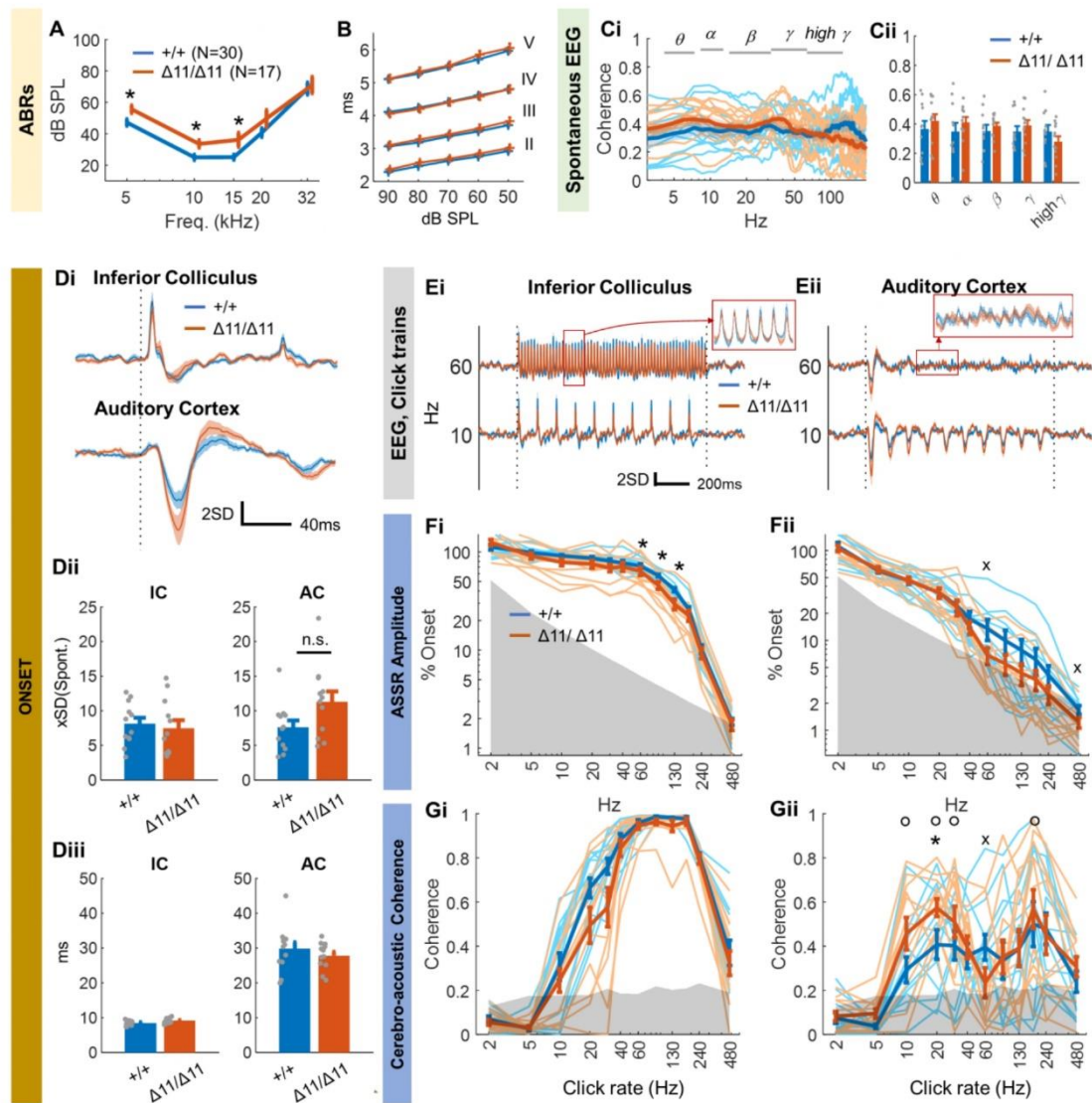


Figure 2. Central auditory processing in *Shank3* ^{$\Delta 11/\Delta 11$} animals. (A) ABR thresholds and (B) ABR wave II-V latencies as a function of SPL for control (blue) and *Shank3* ^{$\Delta 11/\Delta 11$} (orange) animals. *: *t*-test

p value < 0.05. (C)(i) Coherence between spontaneous EEG in the left inferior colliculus (IC) and the left auditory cortex (AC). Thick lines indicate the mean values, whereas thin lines are individual curves. (C)(ii) Mean coherence per frequency band. (D) Onset response to the first click. (D)(i) Time response averaged over all animals. We normalized data between animals before averaging, by dividing the time signal for a given animal by the standard deviation (SD) from the spontaneous EEG taken for the 500 ms preceding the stimulus. The units for the y axis are, therefore, SD. (D)(ii) Amplitude range of the onset response. (D)(iii) Latency of the peak onset response. (E) EEG evoked by click trains at 60 Hz and 10 Hz and averaged over all animals in (E)(i) the IC and (E)(ii) the AC. (F) ASSR amplitude in (F)(i) the IC and (F)(ii) the AC relative to the onset response. (G) same as (F) for cerebroacoustic coherence (CAC). (F,G) Thick lines indicate the mean values and thin lines are individual curves. The gray area corresponds to the 97.5th percentile of the ASSR calculated for simulated data (see Section 2.5). “*”: t -test control vs. mutant animals p value < 0.05. “x”: proportion test for significant measurements, p value < 0.05. “o”: t -test for a given rate vs. 60 Hz for mutant animals, p value < 0.05. (A–F) The error bar or the shaded area around the mean indicates the standard error of the mean.

We then recorded the EEG in response to click trains at rates between 2 Hz and 480 Hz. The response to the first click, i.e., the onset range (peak minus trough), as calculated in Figure 1D did not differ significantly between control and *Shank3* ^{Δ 11/ Δ 11} animals in either area^{h,i} (Figure 2D(i,ii)). Onset latencies were also similar between the two groups of animals for both areas^{j,k} (Figure 2D(iii)).

However, ASSR amplitude (relative to the onset, as in Figure 1) was lower in the IC of *Shank3* ^{Δ 11/ Δ 11} animals than in the IC of control animals for click rates between 60 Hz and 130 Hz^{l,m,n,o} (Figure 2E(i),F(i)). The difference between the groups observed in the AC (Figure 2F(ii)) at such frequencies was not significant but was intriguing, particularly as ASSR amplitudes above 60 Hz barely emerged from the baseline amplitude for *Shank3* ^{Δ 11/ Δ 11} animals (gray area in Figure 2F(ii)). Indeed, the proportion of animals with a significant ASSR amplitude at 60 Hz was significantly higher for control animals than for *Shank3* ^{Δ 11/ Δ 11} animals^p (42% vs. 83%, “x” in Figure 2F(ii)). To confirm this result, we measured phase-locking in the AC with a very different method: cerebro-acoustic coherence (CAC) (see Section 2.5). Like the popular vector strength measurements applied to spike trains in studies relating to temporal modulation transfer functions [67] and the intertrial coherence widely adopted in studies of neurological disorders [68,69], CAC measurements are not reliable for short-duration recordings evoked by click trains at low rates. In such situations, the small number of cycles within 1 s of recording are overwhelmed by the large amount of neural “noise” at low frequencies, resulting in an artificial bandpass-shaped function for the CAC (Figure 2G(i)). Nevertheless, the measurement of CAC was pertinent in our context because our results for ASSR amplitude suggested deficits for rates above 10 Hz. As the IC can follow fast click rates in the 60–200 Hz range perfectly, the CAC almost reached 1 in this frequency range in this auditory region, whereas this was not the case in the AC (Figure 2G(i,ii)). Indeed, we found a clear trough in the click–rate–CAC function at about 60 Hz in the AC of *Shank3* ^{Δ 11/ Δ 11} animals that was not observed in control animals (Figure 2G(ii)). In *Shank3* ^{Δ 11/ Δ 11} animals, the CAC measurement at 60 Hz was significantly lower than those at 10, 20, 30, or 180 Hz^q (“o” in Figure 2G(ii)). In addition, the proportion of significant CAC measurements was lower in *Shank3* ^{Δ 11/ Δ 11} animals than in control animals only at 60 Hz^r (42% vs. 83%, “x” in Figure 2G(ii)). Finally, the CAC measurement at 20 Hz in the AC was higher in *Shank3* ^{Δ 11/ Δ 11} animals than in controls^s. Note that these trends on ASSR and CAC remain true for the subset of youngest and oldest animals (Supplementary Figure S3). These findings are also similar to those obtained using the classical intertrial coherence measurement, except that the intertrial coherence method is subject to sensitivity problems [70] and yields higher significance thresholds with simulated data than the CAC method (compare Figure 2G and Supplementary Figure S4A). Overall, these results suggest that the neural response to click trains between 60 Hz and 130

Hz is lower in the IC, but there is a strong deficit in phase-locking to the specific frequency of 60 Hz in the AC in a large proportion of *Shank3*^{Δ11/Δ11} animals.

4. Discussion

4.1. Technical Advantages and Limitations

In mice, as opposed to other rodents widely used in the laboratory, such as guinea pigs, gerbils, and rats, the IC is located at the surface of the brain and is, therefore, accessible to epidural pin electrodes. This makes it possible to record populational signals, such as the ECoG signal, simultaneously in the IC and AC—two areas separated by two synapses—with minimal surgery and in awake animals. The protocol described in Figure 1 can be used for the rapid screening of certain common CAPDs, such as degraded temporal processing (via the ASSR) [22–25,31–33], 40 Hz-related dysfunctions [26–29], and changes in central gain (via the comparison of onset between the IC and AC) [33–35]. Beyond developmental abnormalities, CAPDs also occur in various conditions, such as tumors, strokes, head trauma, epilepsy, and metabolic disorders [10]. We also recorded spontaneous EEG signals because abnormal *spontaneous* oscillations have been observed in the AC of mouse models of neuropsychiatric conditions, such as fragile X syndrome [71] and schizophrenia [72,73]. The epidural pins also made it possible to record ABRs in awake animals, which can be used as a control for normal peripheral auditory function up to the IC, as shown here in *Shank3* mutant mice.

In epidural ABRs, we labeled the early waves as IIa/b, III, IV, and V because their latencies corresponded roughly to those of the corresponding waves of classical subcutaneous ABRs in mice (see Figure 1C and [74,75]). We reasoned that with a subcutaneous electrode at the mastoid, as in ABRs, there might be a conduction time for late waves, such as waves IV and V, which would therefore probably occur slightly earlier if recorded locally in the brainstem/midbrain. This is, indeed, what we observed in our epidural recordings, in which the large late waves occurred slightly earlier than in subcutaneous recordings (and under anesthesia). However, it remains to be confirmed whether this correspondence is real; alternatively, our wave IIa may actually be a delayed wave I.

We were surprised to observe ABR-related waves in AC epidural signals, as, to our knowledge, this phenomenon has never been reported or used in studies of epidural CAEPs. It is likely that early ABR waves are invisible for the typical sampling rate < 1 kHz and low-pass filtering < 300 Hz used in EEG recordings. One study recorded the local field potential with microelectrodes in the IC and observed the presence of the early waves (I–V) only with wide-band (30–3000 Hz) filtering [74]. Stimuli must also be presented many times, as illustrated by the absence of visible ABRs in the click-evoked onset response in the AC in Figure 1D, which was obtained with only 16 repetitions (using 2 Hz and 5 Hz click trains, see Figure 1D legend). If our putative wave II is not a delayed wave I, as suggested above, then wave I of classical subcutaneous ABRs, accounting for auditory nerve activity, is not reliably observed in our epidural ABRs. However, the putative waves III, IV, and V of epidural ABRs have a larger amplitude than those obtained with a subcutaneous mastoid electrode (Figure 1B).

We considered the possibility that the EEG response in the AC might be contaminated by activity from the IC, as electrical conduction could potentially occur between the two implanted pins, which are located close to each other. However, we are confident that such contamination is negligible because the response to click rates > 30 Hz disappeared for the AC pin but not for the IC pin. Conversely, one obvious advantage of our system is that the fixed location of the electrodes reduces the positional bias observed for subcutaneous recordings made over periods of days, increasing the reliability of longitudinal studies. Provided that bone growth or inflammatory processes in the animal do not intrinsically degrade the contact between the pin and the brain surface, we are confident that these pin implantations will prove very useful for the long-term follow-up of animals with progressive CAPD as is the case for those occurring during aging. Mismatch negativity

or oddball paradigms could also be included in our battery of stimuli, as they are also frequently used for the diagnosis of CAPD during childhood [7].

Finally, we felt that it was important to test a wide range of click rates as, in many studies, ASSR assessments are limited to the 20–50 Hz range [72,76–78]. We found that genotype had an effect only on phase-locking to click rates at and above 60 Hz, with no effect observed at 40 Hz, the click rate typically used for testing.

4.2. *Shank3*^{Δ11/Δ11} Mice as a Model of ASD

We used our protocol design to study CAPD in an awake mouse model of ASD. ASD is a heterogeneous pervasive developmental disorder of high prevalence (~14.7/1000 in children under the age of eight years). It is characterized by abnormal repetitive and stereotypic behaviors, restricted interests in early childhood, and a deficit in social communication [11]. Most children with ASD have some degree of sensory dysfunction [79].

SHANK3 is a scaffolding protein located in the postsynaptic density of excitatory synapses and crucial for synapse development and plasticity [80]. SHANK3 mutations cause many neuropsychiatric disorders, including the Phelan–McDermid syndrome (which arises from a deletion or point mutation in one copy of the SHANK3 gene), ASD, and schizophrenia [81]. SHANK3 mutations are detected in 1–2% of patients with autism and intellectual disability, identifying the deletion or inactivation of one copy of this gene as a major cause of neurodevelopmental disorders [54]. Epilepsy is also a common comorbidity [81,82]. However, the mechanisms underlying these symptoms remain largely unknown. Interestingly, children with the Phelan–McDermid syndrome have a poorer neural response to communicative vocal sounds than children with idiopathic ASD [83]. This finding suggests that SHANK3 could be targeted in screening for deficits in neural representations of acoustic cues related to speech, such as the temporal envelope.

Mice with SHANK3 deficiency display various behavioral deficits such as enhanced self-grooming, novelty-induced anxiety, and learning and memory deficiencies [16,58–61,84,85]. These issues are typically more pronounced in homozygotes than in heterozygotes [80,84]. In our genetic model (deletion of exon 11 of *Shank3*), mice have also been shown to display repetitive and stereotyped behaviors, impaired social activity, and altered vocalization burst structures [56,57,61,80].

4.3. Spontaneous and Evoked EEG Signals in the Auditory Pathways of *Shank3*^{Δ11/Δ11} Mice

The neural correlates of these behavioral alterations have been little explored. Synaptic dysfunction seems to be consistently observed: *Shank3* mutant mice have low basal levels of glutamatergic neurotransmission in the hippocampus, altered striatal postsynaptic function, and impaired long-term potentiation (LTP), but not long-term depression (LTD) in corticostriatal circuits [58,60]. However, neural response studies in *Shank3* mutant mice remain scarce. In humans, SHANK3 mutations increase the likelihood of epilepsy and of atypical absence seizures in particular [86,87]. ASD has been studied in greater detail and consistent functional disorders have been described in humans: low ASSR at 40 Hz [29] and in the gamma band [88,89] (but see [90]) in the primary AC of children, anomalies of high-frequency gamma-band oscillations (30–80 Hz) in the core auditory areas [91], delayed auditory evoked potentials (in response to pure tones) for the N100 wave [92] but not for P300 [93]. In mouse models of ASD, a delayed auditory evoked potential and a lower coherence between trials (i.e., a decrease in evoked response reliability) have been consistently reported in the gamma band [88].

At odds with published results, many of the measurements investigated here did not distinguish between groups of animals. *Shank3*^{Δ11/Δ11} mice did not reproduce the phenotype of prolonged ABR wave V latency found in infants and children with autism [94]. The putative wave V in our ABR data did not differ between mutant and control mice (Figure 2B), and the onset response latency in the IC, the putative source of wave V [74], was also similar across genotypes (Figure 1D). We also found no delayed or prolonged cortical onset responses in *Shank3*^{Δ11/Δ11} animals. The onset response was also of similar

amplitude between groups, for both the IC and AC (Figure 2E(i)). The resting EEG did not show the increase in gamma power reported in some other ASD mouse studies [95], including studies on *Shank3b* models [96]. The coherence between the IC and AC, which measures a linear subcortical contribution to AC field potential, was also similar between groups. There have been reports of low levels of (spontaneous) gamma band activity in the AC in ASD, but we observed no such deficit in either the AC or IC (Supplementary Figure S2). However, these results are not altogether surprising. Indeed, for the auditory function only baseline auditory startle responses have been found to be impaired in various *Shank3* exon deletion models [97]. Despite conflicting evidence for somatosensory function, other senses, such as vision, olfaction, and vestibular function, have been reported to be unaffected in rodent models based on *Shank3* variants [97].

4.4. ASSR in *Shank3*^{Δ11/Δ11} Animals

However, we observed one striking difference between control and mutant mice: the neural response to click rates between 60 Hz and 130 Hz was degraded in both the IC and the AC of *Shank3*^{Δ11/Δ11} mice relative to control mice. More precisely, we found that the strength of the evoked response (Figure 2F(i)) to such clicks was lower in the IC and that, possibly due to this, there was a phase-locking deficit at 60 Hz in the AC (Figure 2F(ii),G(ii)). To our knowledge, only one study has examined the neural representation of periodic sounds in the AC of rats heterozygous for a *Shank3* mutation [98]. The authors reported lower discharge rates in the neurons of several tonotopic AC areas in response to repeated noise bursts presented at equivalent rates of 7–13 Hz. Indeed, spontaneous activity and evoked responses to tones or speech sounds were typically weaker in mutant rats, despite the normal auditory thresholds of these animals. The authors suggested that these findings might reflect difficulties experienced by the rats when dealing with rapid speech stream processing or perception, but they did not test faster presentation rates. Our results point in a different direction that is more consistent with observations in human autism studies. Indeed, in humans, a dysregulation of neural oscillations, particularly for high-frequency gamma-band oscillations (30–80 Hz), has also been reported across the visual, auditory, and somatosensory domains in ASD [29]. Specifically, in response to click trains, at least three studies on ASD and one case study on a patient with a *SHANK3* defect reported a decrease in ASSR at around 40 Hz [89,99–101], at least in late childhood [102].

The leading hypothesis concerning the underlying mechanisms would be that changes in activity at 60 Hz reflect an atypical excitation–inhibition balance. Indeed, gamma-band activity depends on synchronized interactions between GABAergic parvalbumin-positive interneurons and pyramidal cells via the NMDA receptors of the interneurons [103–106]. However, SHANK proteins are present principally at excitatory synapses, rather than inhibitory ones, and SHANK3 deficiency decreases the neuronal excitability of pyramidal neurons [97]. Our results, therefore, likely reflect defaults in circuitries composed of excitatory pyramidal cells and inhibitory parvalbumin-positive basket cells (pyramidal-interneuron network gamma model, PING, [107,108]) rather than reciprocal inhibitory interactions between inhibitory cells. In contrast with the deficit at 60 Hz, we observed a better phase-locking at 20 Hz, only in the AC, at least with CAC, Intertrial Coherence and Vector Strength measures (see Figure 2G and Supplementary Figure S4). It is, therefore, possible that neural circuits with time constants compatible with 20 Hz firing are more active than in control animals, for instance those involving somatostatin expressing interneurons [109]. Since the beta band range of oscillations at 20 Hz is rarely observed in the AC [110], these circuits would act at a global rather than local scale.

ASSR degradation above 60 Hz already occurs in the IC, which suggests that subcortical alterations may also be at work. Several results support this hypothesis. First, *Shank3* is expressed in the mouse midbrain, albeit not strongly [111]. Second, molecular studies have shown that there may be changes in the volume of auditory subcortical structures or the density of the neurons within them in various genetically or environmentally triggered rodent models of ASD [95]. In particular, SHANK3-defective rats have lower neocortex

and IC volumes [112]. Third, even if this is, to our knowledge, the only ASD model tested, the neural responses in the IC of *Cacna2d3*^{-/-} mice followed fast sound presentation (at rates around 100 Hz) poorly [113]. However, there is not yet a consensus concerning functional alterations to the subcortex in humans with ASD and rodent models of this condition. Measurements in children with autism have revealed a trend towards lower amplitudes and longer latencies for late ABR waves [95]. By contrast, most studies on rodent models of autism found no change in ABR P1 waves or latencies, except for late waves in *Cntnap2* Fragile X syndrome models, and, even then, only in young individuals [95]. ABRs in rodents are recorded under anesthesia, a state that may dramatically decrease and delay ABR waves [114] (and CAEPs [115,116]). We believe that the recording of ABRs and CAEPs/EEG in awake animals is a necessary breakthrough for functional investigations of central auditory processing in rodents.

The alterations observed in the IC in *Shank3* mutant mice also raise questions about the source of changes to the cortex. Indeed, the IC is a mandatory auditory relay that extracts and integrates temporal features of auditory signals from the periphery and auditory brainstem nuclei before projecting onto the auditory thalamus, which, in turn, projects onto the core AC. For this reason, AC responses are highly dependent on the responses of the IC. It seems likely that many studies have misinterpreted results observed in the cortex as originating from this region when similar alterations had already occurred but were not recorded at the subcortical level. Indeed, any alteration in the IC is likely to be either reflected or compensated in the AC. Our results suggest that further investigation into the synaptic properties of the IC and possibly also into the brainstem of *Shank3* mutant mice is required, ideally on a complete knock-out model [84,117].

5. Conclusions

We designed a protocol for assessing and monitoring changes in central auditory processing in awake animals. In doing so, we recorded the EEG response to various click rates at the subcortical and cortical levels in an awake mouse model of autism (*Shank3*^{Δ11/Δ11}) over weeks. We found that phase-locking at high sound repetition rates (above 60 Hz) was degraded in the AC, but that this alteration was already visible in the IC. These results suggest that alterations of the post-synaptic density of glutamatergic synapses in *Shank3* mutant mice may affect fast temporal processing and at more auditory stages than previously thought.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded from: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/brainsci13111539/s1>, Figure S1: Repeated recordings, over a period of 11 days, on the IC (top) and AC (bottom) of a single animal; Figure S2: Spontaneous EEG on the inferior colliculus (IC) and the auditory cortex (AC); Figure S3: Measurements of phase-locking of Figure 2F,G for animals younger and older than 90 days; Figure S4: Other measurements of phase-locking.

Author Contributions: Conceptualization, B.G.; data acquisition C.D., T.D. and N.G., animal preparation, E.V., T.D. and S.C.; formal analysis, B.G. and T.D.; resources, T.B., N.M. and B.G.; writing—original draft preparation, B.G. and C.D.; writing—review and editing, All authors; supervision, project administration and funding acquisition, S.P., B.G., N.M. and T.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by the ANR (French National Research Agency), grant number ANR-21-CE34-0012 to B.G.; Institut Pasteur, grant number PTR-520 to B.G.; LHW-376 Stiftung, to N.M.; *Fondation pour l'Audition*, grant number FPA-IDA03 to N.M. and B.G.

Institutional Review Board Statement: This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, the French and European regulations for the care and protection of laboratory animals (EC Directive 2010/63, French Law 2013-118), with authorization from the Institut Pasteur Ethics Committee for animal experimentation.

Data Availability Statement: The datasets generated for this study are available, on request, from the corresponding author.

Acknowledgments: The authors wish to thank the Animalerie Centrale of Institut Pasteur for assistance with this project.

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

Appendix A Statistical Tests

Reference Index	Test Description	Statistics	p Value
a	2-factor ANOVA, frequency and genotype with interaction, genotype effect	F(1;209) = 14.8	2×10^{-4}
b	Post-hoc <i>t</i> -test wave II 5 kHz, ctrl vs. <i>Shank3</i> ^{Δ11/Δ11}		0.01
c	Post-hoc <i>t</i> -test wave II 10 kHz, ctrl vs. <i>Shank3</i> ^{Δ11/Δ11}		8×10^{-3}
d	Post-hoc <i>t</i> -test wave II 15 kHz, ctrl vs. <i>Shank3</i> ^{Δ11/Δ11}		0.03
e	3-factor ANOVA, wave, SPL and genotype with genotype * wave interaction	F(3;912) = 2.89	0.15
f	3-factor ANOVA frequency band, cerebral area and genotype with frequency band x genotype interaction	F(4;214) = 0.33	0.86
g	2-factor ANOVA frequency band and genotype with frequency band x genotype interaction	F(4;105) = 0.79	0.54
h	<i>t</i> -test onset amplitude in the IC, ctrl vs. <i>Shank3</i> ^{Δ11/Δ11}		0.67
i	<i>t</i> -test onset amplitude in the AC, ctrl vs. <i>Shank3</i> ^{Δ11/Δ11}		0.054
j	<i>t</i> -test onset latency in the IC, ctrl vs. <i>Shank3</i> ^{Δ11/Δ11}		0.06
k	<i>t</i> -test onset latency in the AC, ctrl vs. <i>Shank3</i> ^{Δ11/Δ11}		0.38
l	3-factor ANOVA click rate, cerebral area and genotype with stimulus x genotype interaction	F(11;443) = 2.2	0.01
m	Post-hoc <i>t</i> -test, click rate 60 Hz, IC, ctrl vs. <i>Shank3</i> ^{Δ11/Δ11}		0.04
n	Post-hoc <i>t</i> -test, click rate 90 Hz, IC, ctrl vs. <i>Shank3</i> ^{Δ11/Δ11}		0.03
o	Post-hoc <i>t</i> -test, click rate 130 Hz, IC, ctrl vs. <i>Shank3</i> ^{Δ11/Δ11}		0.04
p	Proportion test on ASSR amplitude, click rate 60 Hz, AC, ctrl vs. <i>Shank3</i> ^{Δ11/Δ11}		0.04
q	<i>t</i> -test, click rate 60 Hz vs. 10, 20, 30, 180 Hz, AC, <i>Shank3</i> ^{Δ11/Δ11}		$p < 0.04$
r	Proportion test on CAC, click rate 60 Hz, AC, ctrl vs. <i>Shank3</i> ^{Δ11/Δ11}		0.04
s	Post-hoc <i>t</i> -test, click rate 20 Hz, AC, ctrl vs. <i>Shank3</i> ^{Δ11/Δ11}		0.04

References

- Ingham, N.J. Evoked Potential Recordings of Auditory Brainstem Activity in the Mouse: An Optimized Method for the Assessment of Hearing Function of Mice. *Bio Protoc.* **2019**, *9*, e3447. [[CrossRef](#)]
- Rüttiger, L.; Zimmermann, U.; Knipper, M. Biomarkers for Hearing Dysfunction: Facts and Outlook. *ORL* **2017**, *79*, 93–111. [[CrossRef](#)]
- Felix, R.A.; Gourévitch, B.; Portfors, C.V. Subcortical Pathways: Towards a Better Understanding of Auditory Disorders. *Hear. Res.* **2018**, *362*, 48–60. [[CrossRef](#)]
- Bellis, T.J.; Bellis, J.D. Chapter 30—Central Auditory Processing Disorders in Children and Adults. In *Handbook of Clinical Neurology*; Aminoff, M.J., Boller, F., Swaab, D.F., Eds.; The Human Auditory System; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2015; Volume 129, pp. 537–556.
- Atcherson, S.R.; Nagaraj, N.K.; Kennett, S.E.W.; Levisse, M. Overview of Central Auditory Processing Deficits in Older Adults. *Semin. Hear.* **2015**, *36*, 150–161. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Sardone, R.; Battista, P.; Panza, F.; Lozupone, M.; Griseta, C.; Castellana, F.; Capozzo, R.; Ruccia, M.; Resta, E.; Seripa, D.; et al. The Age-Related Central Auditory Processing Disorder: Silent Impairment of the Cognitive Ear. *Front. Neurosci.* **2019**, *13*, 619. [[CrossRef](#)]
- Bamiou, D.-E.; Musiek, F.E.; Luxon, L.M. Aetiology and Clinical Presentations of Auditory Processing Disorders—A Review. *Arch. Dis. Child.* **2001**, *85*, 361–365. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Moore, D.R. Auditory Processing Disorder (APD). *Ear Hear.* **2018**, *39*, 617–620. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

9. Idrizbegovic, E.; Hederstierna, C.; Dahlquist, M.; Kämpfe Nordström, C.; Jelic, V.; Rosenhall, U. Central Auditory Function in Early Alzheimer's Disease and in Mild Cognitive Impairment. *Age Ageing* **2011**, *40*, 249–254. [[CrossRef](#)]
10. Gates, G.A.; Anderson, M.L.; Feeney, M.P.; McCurry, S.M.; Larson, E.B. Central Auditory Dysfunction in Older Persons with Memory Impairment or Alzheimer Dementia. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **2008**, *134*, 771–777. [[CrossRef](#)]
11. Ocak, E.; Eshraghi, R.S.; Danesh, A.; Mittal, R.; Eshraghi, A.A. Central Auditory Processing Disorders in Individuals with Autism Spectrum Disorders. *Balk. Med. J.* **2018**, *35*, 367–372. [[CrossRef](#)]
12. Kozou, H.; Azouz, H.G.; Abdou, R.M.; Shaltout, A. Evaluation and Remediation of Central Auditory Processing Disorders in Children with Autism Spectrum Disorders. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* **2018**, *104*, 36–42. [[CrossRef](#)]
13. Gonçalves, L.F.; Paiva, K.M.; Patatt, F.S.A.; Stolz, J.V.; Haas, P. Association between Autism Spectrum Disorder and Changes in the Central Auditory Processing in Children. *Rev. Assoc. Med. Bras.* **2021**, *67*, 156–162. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Light, G.A.; Swerdlow, N.R.; Thomas, M.L.; Calkins, M.E.; Green, M.F.; Greenwood, T.A.; Gur, R.E.; Gur, R.C.; Lazzeroni, L.C.; Nuechterlein, K.H.; et al. Validation of Mismatch Negativity and P3a for Use in Multi-Site Studies of Schizophrenia: Characterization of Demographic, Clinical, Cognitive, and Functional Correlates in COGS-2. *Schizophr. Res.* **2015**, *163*, 63–72. [[CrossRef](#)]
15. Moschopoulos, N.; Nimatoudis, I.; Kaprinis, S.; Sidoras, C.; Iliadou, V. Auditory Processing Disorder May Be Present in Schizophrenia and It Is Highly Correlated with Formal Thought Disorder. *Psychiatry Res.* **2020**, *291*, 113222. [[CrossRef](#)]
16. Ferhat, A.-T.; Halbedl, S.; Schmeisser, M.J.; Kas, M.J.; Bourgeron, T.; Ey, E. Behavioural Phenotypes and Neural Circuit Dysfunctions in Mouse Models of Autism Spectrum Disorder. In *Translational Anatomy and Cell Biology of Autism Spectrum Disorder*; Schmeisser, M.J., Boeckers, T.M., Eds.; Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2017; pp. 85–101, ISBN 978-3-319-52498-6.
17. Zerbi, V.; Pagani, M.; Markicevic, M.; Matteoli, M.; Pozzi, D.; Fagiolini, M.; Bozzi, Y.; Galbusera, A.; Scattoni, M.L.; Provenzano, G.; et al. Brain Mapping across 16 Autism Mouse Models Reveals a Spectrum of Functional Connectivity Subtypes. *Mol. Psychiatry* **2021**, *26*, 7610–7620. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Yokoyama, M.; Kobayashi, H.; Tatsumi, L.; Tomita, T. Mouse Models of Alzheimer's Disease. *Front. Mol. Neurosci.* **2022**, *15*, 912995. [[CrossRef](#)]
19. Götz, J.; Bodea, L.-G.; Goedert, M. Rodent Models for Alzheimer Disease. *Nat. Rev. Neurosci.* **2018**, *19*, 583–598. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Winship, I.R.; Dursun, S.M.; Baker, G.B.; Balista, P.A.; Kandratavicius, L.; Maia-de-Oliveira, J.P.; Hallak, J.; Howland, J.G. An Overview of Animal Models Related to Schizophrenia. *Can. J. Psychiatry* **2019**, *64*, 5–17. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Neijenhuis, K.; Campbell, N.G.; Cromb, M.; Luinge, M.R.; Moore, D.R.; Rosen, S.; de Wit, E. An Evidence-Based Perspective on "Misconceptions" Regarding Pediatric Auditory Processing Disorder. *Front. Neurol.* **2019**, *10*, 287. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Abrams, D.; Kraus, N. BioMAP: A Neurodiagnostic Tool for Auditory Processing Disorders. *ASHA Leader* **2005**, *10*, 5. [[CrossRef](#)]
23. White-Schwoch, T.; Carr, K.W.; Thompson, E.C.; Anderson, S.; Nicol, T.; Bradlow, A.R.; Zecker, S.G.; Kraus, N. Auditory Processing in Noise: A Preschool Biomarker for Literacy. *PLoS Biol.* **2015**, *13*, e1002196. [[CrossRef](#)]
24. Vander Werff, K.R.; Rieger, B. Brainstem Evoked Potential Indices of Subcortical Auditory Processing After Mild Traumatic Brain Injury. *Ear Hear.* **2017**, *38*, e200. [[CrossRef](#)]
25. Kraus, N.; Thompson, E.C.; Krizman, J.; Cook, K.; White-Schwoch, T.; LaBella, C.R. Auditory Biological Marker of Concussion in Children. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 39009. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Grent-'t-Jong, T.; Gajwani, R.; Gross, J.; Gumley, A.I.; Krishnadas, R.; Lawrie, S.M.; Schwannauer, M.; Schultze-Lutter, F.; Uhlhaas, P.J. 40-Hz Auditory Steady-State Responses Characterize Circuit Dysfunctions and Predict Clinical Outcomes in Clinical High-Risk for Psychosis Participants: A Magnetoencephalography Study. *Biol. Psychiatry* **2021**, *90*, 419–429. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Shin, Y.-W.; O'Donnell, B.F.; Youn, S.; Kwon, J.S. Gamma Oscillation in Schizophrenia. *Psychiatry Investig.* **2011**, *8*, 288–296. [[CrossRef](#)]
28. Van Deursen, J.A.; Vuurman, E.F.P.M.; van Kranen-Mastenbroek, V.H.J.M.; Verhey, F.R.J.; Riedel, W.J. 40-Hz Steady State Response in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Neurobiol. Aging* **2011**, *32*, 24–30. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Seymour, R.A.; Rippon, G.; Gooding-Williams, G.; Sowman, P.F.; Kessler, K. Reduced Auditory Steady State Responses in Autism Spectrum Disorder. *Mol. Autism* **2020**, *11*, 56. [[CrossRef](#)]
30. Sugiyama, S.; Ohi, K.; Kuramitsu, A.; Takai, K.; Muto, Y.; Taniguchi, T.; Kinukawa, T.; Takeuchi, N.; Motomura, E.; Nishihara, M.; et al. The Auditory Steady-State Response: Electrophysiological Index for Sensory Processing Dysfunction in Psychiatric Disorders. *Front. Psychiatry* **2021**, *12*, 644541. [[CrossRef](#)]
31. Gordon-Salant, S.; Fitzgibbons, P.J. Temporal Factors and Speech Recognition Performance in Young and Elderly Listeners. *J. Speech Hear. Res.* **1993**, *36*, 1276–1285. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Phillips, S.L.; Gordon-Salant, S.; Fitzgibbons, P.J.; Yeni-Komshian, G. Frequency and Temporal Resolution in Elderly Listeners with Good and Poor Word Recognition. *J. Speech Lang. Hear. Res.* **2000**, *43*, 217–228. [[CrossRef](#)]
33. Anderson, S.; Karawani, H. Objective Evidence of Temporal Processing Deficits in Older Adults. *Hear. Res.* **2020**, *397*, 108053. [[CrossRef](#)]
34. Parthasarathy, A.; Herrmann, B.; Bartlett, E.L. Aging Alters Envelope Representations of Speech-like Sounds in the Inferior Colliculus. *Neurobiol. Aging* **2019**, *73*, 30–40. [[CrossRef](#)]

35. Parthasarathy, A.; Bartlett, E.L.; Kujawa, S.G. Age-Related Changes in Neural Coding of Envelope Cues: Peripheral Declines and Central Compensation. *Neuroscience* **2019**, *407*, 21–31. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Davies, P.; Chang, W.-P.; Gavin, W. Middle and Late Latency ERP Components Discriminate between Adults, Typical Children, and Children with Sensory Processing Disorders. *Front. Integr. Neurosci.* **2010**, *4*, 16. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Ibañez, V.; Deiber, M.P.; Fischer, C. Middle Latency Auditory Evoked Potentials in Cortical Lesions. Critical of Interhemispheric Asymmetry. *Arch. Neurol.* **1989**, *46*, 1325–1332. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Johnson, J.M. Late Auditory Event-Related Potentials in Children with Cochlear Implants: A Review. *Dev. Neuropsychol.* **2009**, *34*, 701–720. [[CrossRef](#)]
39. Litscher, G. Middle Latency Auditory Evoked Potentials in Intensive Care Patients and Normal Controls. *Int. J. Neurosci.* **1995**, *83*, 253–267. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Supp, G.G.; Higgen, F.L.; Hipp, J.F.; Engel, A.K.; Siegel, M. Mid-Latency Auditory Evoked Potentials Differentially Predict Sedation and Drug Level Under Opioid and Hypnotic Agents. *Front. Pharmacol.* **2018**, *9*, 1427. [[CrossRef](#)]
41. Winkler, I.; Denham, S.; Escera, C. Auditory Event-Related Potentials. In *Encyclopedia of Computational Neuroscience*; Jaeger, D., Jung, R., Eds.; Springer: New York, NY, USA, 2013; pp. 1–29, ISBN 978-1-4614-7320-6.
42. Postal, O.; Bakay, W.; Dupont, T.; Buck, A.; Daoud, É.; Petit, C.; Michalski, N.; Gourévitch, B. Characterizing Subcutaneous Cortical Auditory Evoked Potentials in Mice. *Hear. Res.* **2022**, *422*, 108566. [[CrossRef](#)]
43. Farley, B.J.; Morozova, E.; Dion, J.; Wang, B.; Harvey, B.D.; Gianni, D.; Wipke, B.; Cadavid, D.; Wittmann, M.; Hajos, M. Evoked Potentials as a Translatable Biomarker to Track Functional Remyelination. *Mol. Cell. Neurosci.* **2019**, *99*, 103393. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Metzger, K.L.; Maxwell, C.R.; Liang, Y.; Siegel, S.J. Effects of Nicotine Vary Across Two Auditory Evoked Potentials in the Mouse. *Biol. Psychiatry* **2007**, *61*, 23–30. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. O'Reilly, J.A.; Conway, B.A. Classical and Controlled Auditory Mismatch Responses to Multiple Physical Deviances in Anaesthetised and Conscious Mice. *Eur. J. Neurosci.* **2021**, *53*, 1839–1854. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Siegel, S.J.; Connolly, P.; Liang, Y.; Lenox, R.H.; Gur, R.E.; Bilker, W.B.; Kanes, S.J.; Turetsky, B.I. Effects of Strain, Novelty, and NMDA Blockade on Auditory-Evoked Potentials in Mice. *Neuropsychopharmacology* **2003**, *28*, 675–682. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Heinke, W.; Koelsch, S. The Effects of Anesthetics on Brain Activity and Cognitive Function. *Curr. Opin. Anesthesiol.* **2005**, *18*, 625–631. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Raz, A.; Grady, S.M.; Krause, B.M.; Uhrich, D.J.; Manning, K.A.; Banks, M.I. Preferential Effect of Isoflurane on Top-down vs. Bottom-up Pathways in Sensory Cortex. *Front. Syst. Neurosci.* **2014**, *8*, 191. [[CrossRef](#)]
49. Madler, C.; Keller, I.; Schwender, D.; Pöppel, E. Sensory Information Processing during General Anaesthesia: Effect of Isoflurane on Auditory Evoked Neuronal Oscillations. *Br. J. Anaesth.* **1991**, *66*, 81–87. [[CrossRef](#)]
50. Manninen, P.H.; Lam, A.M.; Nicholas, J.F. The Effects of Isoflurane and Isoflurane-Nitrous Oxide Anesthesia on Brainstem Auditory Evoked Potentials in Humans. *Anesth. Analg.* **1985**, *64*, 43–47.
51. Gaese, B.H.; Ostwald, J. Anesthesia Changes Frequency Tuning of Neurons in the Rat Primary Auditory Cortex. *J. Neurophysiol.* **2001**, *86*, 1062–1066. [[CrossRef](#)]
52. Huetz, C.; Philibert, B.; Edeline, J.M. A Spike-Timing Code for Discriminating Conspecific Vocalizations in the Thalamocortical System of Anesthetized and Awake Guinea Pigs. *J. Neurosci.* **2009**, *29*, 334–350. [[CrossRef](#)]
53. Noda, T.; Takahashi, H. Anesthetic Effects of Isoflurane on the Tonotopic Map and Neuronal Population Activity in the Rat Auditory Cortex. *Eur. J. Neurosci.* **2015**, *42*, 2298–2311. [[CrossRef](#)]
54. Durand, C.M.; Betancur, C.; Boeckers, T.M.; Bockmann, J.; Chaste, P.; Fauchereau, F.; Nygren, G.; Rastam, M.; Gillberg, I.C.; Anckarsäter, H.; et al. Mutations in the Gene Encoding the Synaptic Scaffolding Protein SHANK3 Are Associated with Autism Spectrum Disorders. *Nat. Genet.* **2007**, *39*, 25–27. [[CrossRef](#)]
55. Leblond, C.S.; Nava, C.; Polge, A.; Gauthier, J.; Huguet, G.; Lumbroso, S.; Giuliano, F.; Stordeur, C.; Depienne, C.; Mouzat, K.; et al. Meta-Analysis of SHANK Mutations in Autism Spectrum Disorders: A Gradient of Severity in Cognitive Impairments. *PLoS Genet.* **2014**, *10*, e1004580. [[CrossRef](#)]
56. De Chaumont, F.; Lemièrre, N.; Coqueran, S.; Bourgeron, T.; Ey, E. LMT USV Toolbox, a Novel Methodological Approach to Place Mouse Ultrasonic Vocalizations in Their Behavioral Contexts—A Study in Female and Male C57BL/6J Mice and in Shank3 Mutant Females. *Front. Behav. Neurosci.* **2021**, *15*, 735920. [[CrossRef](#)]
57. De Chaumont, F.; Ey, E.; Torquet, N.; Lagache, T.; Dallongeville, S.; Imbert, A.; Legou, T.; Sourd, A.-M.L.; Faure, P.; Bourgeron, T.; et al. Real-Time Analysis of the Behaviour of Groups of Mice via a Depth-Sensing Camera and Machine Learning. *Nat. Biomed. Eng.* **2019**, *3*, 930–942. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
58. Bozdagi, O.; Sakurai, T.; Papapetrou, D.; Wang, X.; Dickstein, D.L.; Takahashi, N.; Kajiwara, Y.; Yang, M.; Katz, A.M.; Scattoni, M.L.; et al. Haploinsufficiency of the Autism-Associated Shank3 Gene Leads to Deficits in Synaptic Function, Social Interaction, and Social Communication. *Mol. Autism* **2010**, *1*, 15. [[CrossRef](#)]
59. Peça, J.; Feliciano, C.; Ting, J.T.; Wang, W.; Wells, M.F.; Venkatraman, T.N.; Lascola, C.D.; Fu, Z.; Feng, G. Shank3 Mutant Mice Display Autistic-like Behaviours and Striatal Dysfunction. *Nature* **2011**, *472*, 437–442. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
60. Wang, X.; McCoy, P.A.; Rodriguiz, R.M.; Pan, Y.; Je, H.S.; Roberts, A.C.; Kim, C.J.; Berrios, J.; Colvin, J.S.; Bousquet-Moore, D.; et al. Synaptic Dysfunction and Abnormal Behaviors in Mice Lacking Major Isoforms of Shank3. *Hum. Mol. Genet.* **2011**, *20*, 3093–3108. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

61. Ferhat, A.-T.; Verpy, E.; Biton, A.; Forget, B.; De Chaumont, F.; Mueller, F.; Le Sourd, A.-M.; Coqueran, S.; Schmitt, J.; Rochefort, C.; et al. Excessive Self-Grooming, Gene Dysregulation and Imbalance between the Striosome and Matrix Compartments in the Striatum of Shank3 Mutant Mice. *Front. Mol. Neurosci.* **2023**, *16*, 1139118. [[CrossRef](#)]
62. Schmeisser, M.J.; Ey, E.; Wegener, S.; Bockmann, J.; Stempel, A.V.; Kuebler, A.; Janssen, A.-L.; Udvardi, P.T.; Shibani, E.; Spilker, C.; et al. Autistic-like Behaviours and Hyperactivity in Mice Lacking ProSAP1/Shank2. *Nature* **2012**, *486*, 256–260. [[CrossRef](#)]
63. Keithley, E.M.; Canto, C.; Zheng, Q.Y.; Fischel-Ghodsian, N.; Johnson, K.R. Age-Related Hearing Loss and the Ahl Locus in Mice. *Hear. Res.* **2004**, *188*, 21–28. [[CrossRef](#)]
64. Arnal, L.H.; Kleinschmidt, A.; Spinelli, L.; Giraud, A.-L.; Mégevand, P. The Rough Sound of Saliency Enhances Aversion through Neural Synchronisation. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 3671. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Peelle, J.E.; Gross, J.; Davis, M.H. Phase-Locked Responses to Speech in Human Auditory Cortex Are Enhanced During Comprehension. *Cereb. Cortex* **2013**, *23*, 1378–1387. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Joris, P.X.; Schreiner, C.E.; Rees, A. Neural Processing of Amplitude-Modulated Sounds. *Physiol. Rev.* **2004**, *84*, 541–577. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Van Hemmen, J.L. Vector Strength after Goldberg, Brown, and von Mises: Biological and Mathematical Perspectives. *Biol. Cybern.* **2013**, *107*, 385–396. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
68. Sullivan, E.M.; Timi, P.; Hong, L.E.; O'Donnell, P. Effects of NMDA and GABA-A Receptor Antagonism on Auditory Steady-State Synchronization in Awake Behaving Rats. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2015**, *18*, pyu118. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
69. Yu, L.; Wang, S.; Huang, D.; Wu, X.; Zhang, Y. Role of Inter-Trial Phase Coherence in Atypical Auditory Evoked Potentials to Speech and Nonspeech Stimuli in Children with Autism. *Clin. Neurophysiol.* **2018**, *129*, 1374–1382. [[CrossRef](#)]
70. Van Diepen, R.M.; Mazaheri, A. The Caveats of Observing Inter-Trial Phase-Coherence in Cognitive Neuroscience. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 2990. [[CrossRef](#)]
71. Lovelace, J.W.; Ethell, I.M.; Binder, D.K.; Razak, K.A. Translation-Relevant EEG Phenotypes in a Mouse Model of Fragile X Syndrome. *Neurobiol. Dis.* **2018**, *115*, 39–48. [[CrossRef](#)]
72. Nakao, K.; Nakazawa, K. Brain State-Dependent Abnormal LFP Activity in the Auditory Cortex of a Schizophrenia Mouse Model. *Front. Neurosci.* **2014**, *8*, 168. [[CrossRef](#)]
73. Hirano, Y.; Oribe, N.; Kanba, S.; Onitsuka, T.; Nestor, P.G.; Spencer, K.M. Spontaneous Gamma Activity in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* **2015**, *72*, 813–821. [[CrossRef](#)]
74. Land, R.; Burghard, A.; Kral, A. The Contribution of Inferior Colliculus Activity to the Auditory Brainstem Response (ABR) in Mice. *Hear. Res.* **2016**, *341*, 109–118. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
75. Scimemi, P.; Santarelli, R.; Selmo, A.; Mammano, F. Auditory Brainstem Responses to Clicks and Tone Bursts in C57 BL/6J Mice. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* **2014**, *34*, 264–271. [[PubMed](#)]
76. Shahriari, Y.; Krusienski, D.; Dadi, Y.S.; Seo, M.; Shin, H.-S.; Choi, J.H. Impaired Auditory Evoked Potentials and Oscillations in Frontal and Auditory Cortex of a Schizophrenia Mouse Model. *World J. Biol. Psychiatry* **2016**, *17*, 439–448. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
77. Li, Z.; Li, J.; Wang, S.; Wang, X.; Chen, J.; Qin, L. Laminar Profile of Auditory Steady-State Response in the Auditory Cortex of Awake Mice. *Front. Syst. Neurosci.* **2021**, *15*, 636395. [[CrossRef](#)]
78. Sivarao, D.V.; Chen, P.; Senapati, A.; Yang, Y.; Fernandes, A.; Benitez, Y.; Whiterock, V.; Li, Y.-W.; Ahljianian, M.K. 40 Hz Auditory Steady-State Response Is a Pharmacodynamic Biomarker for Cortical NMDA Receptors. *Neuropsychopharmacol.* **2016**, *41*, 2232–2240. [[CrossRef](#)]
79. Robertson, C.E.; Baron-Cohen, S. Sensory Perception in Autism. *Nat. Rev. Neurosci.* **2017**, *18*, 671–684. [[CrossRef](#)]
80. Vicidomini, C.; Ponzoni, L.; Lim, D.; Schmeisser, M.J.; Reim, D.; Morello, N.; Orellana, D.; Tozzi, A.; Durante, V.; Scalmani, P.; et al. Pharmacological Enhancement of mGlu5 Receptors Rescues Behavioral Deficits in SHANK3 Knock-out Mice. *Mol. Psychiatry* **2017**, *22*, 689–702. [[CrossRef](#)]
81. Guilmatre, A.; Huguet, G.; Delorme, R.; Bourgeron, T. The Emerging Role of SHANK Genes in Neuropsychiatric Disorders. *Dev. Neurobiol.* **2014**, *74*, 113–122. [[CrossRef](#)]
82. Vitrac, A.; Leblond, C.S.; Rolland, T.; Cliquet, F.; Mathieu, A.; Maruani, A.; Delorme, R.; Schön, M.; Grabrucker, A.M.; van Ravenswaaij-Arts, C.; et al. Dissecting the 22q13 Region to Explore the Genetic and Phenotypic Diversity of Patients with Phelan-McDermid Syndrome. *Eur. J. Med. Genet.* **2023**, *66*, 104732. [[CrossRef](#)]
83. Wang, A.T.; Lim, T.; Jamison, J.; Bush, L.; Soorya, L.V.; Tavassoli, T.; Siper, P.M.; Buxbaum, J.D.; Kolevzon, A. Neural Selectivity for Communicative Auditory Signals in Phelan-McDermid Syndrome. *J. Neurodev. Disord.* **2016**, *8*, 5. [[CrossRef](#)]
84. Drapeau, E.; Riad, M.; Kajiwar, Y.; Buxbaum, J.D. Behavioral Phenotyping of an Improved Mouse Model of Phelan-McDermid Syndrome with a Complete Deletion of the Shank3 Gene. *eNeuro* **2018**, *5*, 3. [[CrossRef](#)]
85. Amal, H.; Barak, B.; Bhat, V.; Gong, G.; Joughin, B.A.; Wang, X.; Wishnok, J.S.; Feng, G.; Tannenbaum, S.R. Shank3 Mutation in a Mouse Model of Autism Leads to Changes in the S-Nitroso-Proteome and Affects Key Proteins Involved in Vesicle Release and Synaptic Function. *Mol. Psychiatry* **2020**, *25*, 1835–1848. [[CrossRef](#)]
86. Holder, J.L.; Quach, M.M. The Spectrum of Epilepsy and Electroencephalographic Abnormalities Due to SHANK3 Loss of Function Mutations. *Epilepsia* **2016**, *57*, 1651–1659. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
87. Figura, M.G.; Coppola, A.; Bottitta, M.; Calabrese, G.; Grillo, L.; Luciano, D.; Gaudio, L.D.; Torniero, C.; Striano, S.; Elia, M. Seizures and EEG Pattern in the 22q13.3 Deletion Syndrome: Clinical Report of Six Italian Cases. *Seizure Eur. J. Epilepsy* **2014**, *23*, 774–779. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

88. Gandal, M.J.; Edgar, J.C.; Ehrlichman, R.S.; Mehta, M.; Roberts, T.P.L.; Siegel, S.J. Validating γ Oscillations and Delayed Auditory Responses as Translational Biomarkers of Autism. *Biol. Psychiatry* **2010**, *68*, 1100–1106. [CrossRef] [PubMed]
89. Wilson, T.W.; Rojas, D.C.; Reite, M.L.; Teale, P.D.; Rogers, S.J. Children and Adolescents with Autism Exhibit Reduced MEG Steady-State Gamma Responses. *Biol. Psychiatry* **2007**, *62*, 192–197. [CrossRef]
90. Edgar, J.C.; Fisk, C.L.; Liu, S.; Pandey, J.; Herrington, J.D.; Schultz, R.T.; Roberts, T.P.L. Translating Adult Electrophysiology Findings to Younger Patient Populations: Difficulty Measuring 40-Hz Auditory Steady-State Responses in Typically Developing Children and Children with Autism Spectrum Disorder. *Dev. Neurosci.* **2016**, *38*, 1–14. [CrossRef]
91. Simon, D.M.; Wallace, M.T. Dysfunction of Sensory Oscillations in Autism Spectrum Disorder. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2016**, *68*, 848–861. [CrossRef]
92. Roberts, T.P.L.; Khan, S.Y.; Rey, M.; Monroe, J.F.; Cannon, K.; Blaskey, L.; Woldoff, S.; Qasmieh, S.; Gandal, M.; Schmidt, G.L.; et al. MEG Detection of Delayed Auditory Evoked Responses in Autism Spectrum Disorders: Towards an Imaging Biomarker for Autism. *Autism Res.* **2010**, *3*, 8–18. [CrossRef]
93. Cui, T.; Wang, P.P.; Liu, S.; Zhang, X. P300 Amplitude and Latency in Autism Spectrum Disorder: A Meta-Analysis. *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry* **2017**, *26*, 177–190. [CrossRef]
94. Miron, O.; Beam, A.L.; Kohane, I.S. Auditory Brainstem Response in Infants and Children with Autism Spectrum Disorder: A Meta-Analysis of Wave V. *Autism Res.* **2018**, *11*, 355–363. [CrossRef] [PubMed]
95. Wilde, M.; Constantin, L.; Thorne, P.R.; Montgomery, J.M.; Scott, E.K.; Cheyne, J.E. Auditory Processing in Rodent Models of Autism: A Systematic Review. *J. Neurodev. Disord.* **2022**, *14*, 48. [CrossRef] [PubMed]
96. Dhamne, S.C.; Silverman, J.L.; Super, C.E.; Lammers, S.H.T.; Hameed, M.Q.; Modi, M.E.; Copping, N.A.; Pride, M.C.; Smith, D.G.; Rotenberg, A.; et al. Replicable in Vivo Physiological and Behavioral Phenotypes of the Shank3B Null Mutant Mouse Model of Autism. *Mol. Autism* **2017**, *8*, 26. [CrossRef]
97. Delling, J.P.; Boeckers, T.M. Comparison of SHANK3 Deficiency in Animal Models: Phenotypes, Treatment Strategies, and Translational Implications. *J. Neurodev. Disord.* **2021**, *13*, 55. [CrossRef]
98. Engineer, C.T.; Rahebi, K.C.; Borland, M.S.; Buell, E.P.; Im, K.W.; Wilson, L.G.; Sharma, P.; Vanneste, S.; Harony-Nicolas, H.; Buxbaum, J.D.; et al. Shank3-Deficient Rats Exhibit Degraded Cortical Responses to Sound. *Autism Res.* **2018**, *11*, 59–68. [CrossRef] [PubMed]
99. Rojas, D.C.; Teale, P.D.; Maharajh, K.; Kronberg, E.; Youngpeter, K.; Wilson, L.B.; Wallace, A.; Hepburn, S. Transient and Steady-State Auditory Gamma-Band Responses in First-Degree Relatives of People with Autism Spectrum Disorder. *Mol. Autism* **2011**, *2*, 11. [CrossRef] [PubMed]
100. Neklyudova, A.K.; Portnova, G.V.; Rebreikina, A.B.; Voinova, V.Y.; Vorsanova, S.G.; Iourov, I.Y.; Sysoeva, O.V. 40-Hz Auditory Steady-State Response (ASSR) as a Biomarker of Genetic Defects in the SHANK3 Gene: A Case Report of 15-Year-Old Girl with a Rare Partial SHANK3 Duplication. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 1898. [CrossRef]
101. Arutiunian, V.; Arcara, G.; Buyanova, I.; Davydova, E.; Pereverzeva, D.; Sorokin, A.; Tyushkevich, S.; Mamokhina, U.; Danilina, K.; Dragoy, O. Neuromagnetic 40 Hz Auditory Steady-State Response in the Left Auditory Cortex Is Related to Language Comprehension in Children with Autism Spectrum Disorder. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2023**, *122*, 110690. [CrossRef]
102. Ono, Y.; Kudoh, K.; Ikeda, T.; Takahashi, T.; Yoshimura, Y.; Minabe, Y.; Kikuchi, M. Auditory Steady-State Response at 20 Hz and 40 Hz in Young Typically Developing Children and Children with Autism Spectrum Disorder. *Psychiatry Clin. Neurosci.* **2020**, *74*, 354–361. [CrossRef]
103. Snijders, T.M.; Milivojevic, B.; Kemner, C. Atypical Excitation–Inhibition Balance in Autism Captured by the Gamma Response to Contextual Modulation. *NeuroImage Clin.* **2013**, *3*, 65–72. [CrossRef]
104. Whittington, M.A.; Traub, R.D.; Jefferys, J.G.R. Synchronized Oscillations in Interneuron Networks Driven by Metabotropic Glutamate Receptor Activation. *Nature* **1995**, *373*, 612–615. [CrossRef] [PubMed]
105. Whittington, M.A.; Traub, R.D.; Kopell, N.; Ermentrout, B.; Buhl, E.H. Inhibition-Based Rhythms: Experimental and Mathematical Observations on Network Dynamics. *Int. J. Psychophysiol.* **2000**, *38*, 315–336. [CrossRef] [PubMed]
106. Carlén, M.; Meletis, K.; Siegle, J.H.; Cardin, J.A.; Futai, K.; Vierling-Claassen, D.; Rühlmann, C.; Jones, S.R.; Deisseroth, K.; Sheng, M.; et al. A Critical Role for NMDA Receptors in Parvalbumin Interneurons for Gamma Rhythm Induction and Behavior. *Mol. Psychiatry* **2012**, *17*, 537–548. [CrossRef] [PubMed]
107. Traub, R.D.; Jefferys, J.G.; Whittington, M.A. Simulation of Gamma Rhythms in Networks of Interneurons and Pyramidal Cells. *J. Comput. Neurosci.* **1997**, *4*, 141–150. [CrossRef]
108. Nguyen, Q.-A.; Rubchinsky, L.L. Temporal Patterns of Synchrony in a Pyramidal-Interneuron Gamma (PING) Network. *Chaos Interdiscip. J. Nonlinear Sci.* **2021**, *31*, 043134. [CrossRef]
109. Chen, G.; Zhang, Y.; Li, X.; Zhao, X.; Ye, Q.; Lin, Y.; Tao, H.W.; Rasch, M.J.; Zhang, X. Distinct Inhibitory Circuits Orchestrate Cortical Beta and Gamma Band Oscillations. *Neuron* **2017**, *96*, 1403–1418.e6. [CrossRef]
110. Gourévitch, B.; Martin, C.; Postal, O.; Eggermont, J.J. Oscillations in the Auditory System and Their Possible Role. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2020**, *113*, 507–528. [CrossRef]
111. Experiment Detail: Allen Brain Atlas: Mouse Brain. Available online: <http://mouse.brain-map.org/experiment/show/69816840> (accessed on 29 June 2023).

112. Golden, C.E.M.; Wang, V.X.; Harony-Nicolas, H.; Hof, P.R.; Buxbaum, J.D. Reduced Brain Volume and White Matter Alterations in Shank3-Deficient Rats. *Autism Res.* **2021**, *14*, 1837–1842. [[CrossRef](#)]
113. Bracic, G.; Hegmann, K.; Engel, J.; Kurt, S. Impaired Subcortical Processing of Amplitude-Modulated Tones in Mice Deficient for Cacna2d3, a Risk Gene for Autism Spectrum Disorders in Humans. *eNeuro* **2022**, *9*, 2. [[CrossRef](#)]
114. Van Looij, M.A.; Liem, S.S.; van der Burg, H.; van der Wees, J.; De Zeeuw, C.I.; van Zanten, B.G. Impact of Conventional Anesthesia on Auditory Brainstem Responses in Mice. *Hear. Res.* **2004**, *193*, 75–82. [[CrossRef](#)]
115. Rojas, M.J.; Navas, J.A.; Rector, D.M. Evoked Response Potential Markers for Anesthetic and Behavioral States. *Am. J. Physiol.-Regul. Integr. Comp. Physiol.* **2006**, *291*, R189–R196. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
116. Antunes, L.M.; Golledge, H.D.; Roughan, J.V.; Flecknell, P.A. Comparison of Electroencephalogram Activity and Auditory Evoked Responses during Isoflurane and Halothane Anaesthesia in the Rat. *Vet. Anaesth. Analg.* **2003**, *30*, 15–23. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
117. Wang, X.; Bey, A.L.; Katz, B.M.; Badea, A.; Kim, N.; David, L.K.; Duffney, L.J.; Kumar, S.; Mague, S.D.; Hulbert, S.W.; et al. Altered mGluR5-Homer Scaffolds and Corticostriatal Connectivity in a Shank3 Complete Knockout Model of Autism. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 11459. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

3.1.2 Comparaison des seuils ABRs entre animaux anesthésiés et éveillés

En complément de l'article, nous avons souhaité vérifier si les seuils ABRs obtenus sur animaux éveillés étaient réellement comparables à ceux obtenus classiquement sur animaux anesthésiés. Il convient de rappeler que le placement des électrodes pour la mesure des ABRs sur animaux éveillés diffère de celui utilisé lors de mesures sur animaux anesthésiés. En effet, nos électrodes sont placées en épidual, au niveau du cortex auditif, une région plus éloignée de la périphérie que l'électrode à la mastoïde habituellement placée en SC chez les animaux anesthésiés.

La mesure des seuils ABRs chez les animaux anesthésiés est effectuée aux fréquences de 8, 15, 25, 32 et 40 kHz, avec des intensités sonores décroissantes de 90 dB à 0 dB par pas de 10 dB. Quant aux animaux éveillés, pour lesquels il a fallu réduire un peu la durée du protocole, ils sont stimulés aux fréquences de 10, 15, 20, 32 et 40 kHz, avec les mêmes critères d'intensités que pour le groupe anesthésié.

La stimulation sonore pour les animaux anesthésiés se fait en champ clos, c'est-à-dire qu'un écouteur est placé dans leur conduit auditif. Pour les animaux éveillés, la stimulation est en champ ouvert avec une enceinte placée à 2 cm de l'oreille.

Les seuils obtenus dans les deux conditions sont présentés en Figure 64.

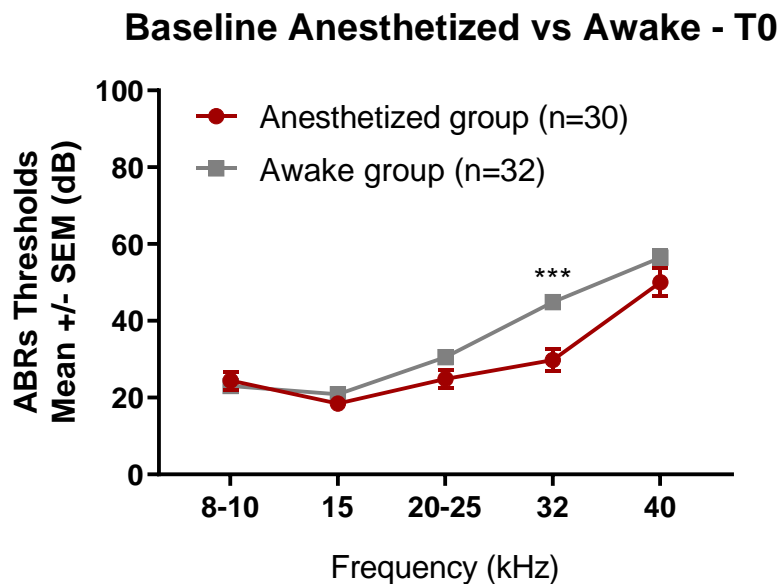


Figure 64: Comparaison des ABRs entre les animaux anesthésiés (n=30) et éveillés (n=32)
ANOVA 2 voies, effet fréquence * groupe $p < 0.05$, test Post-Hoc Student : * $p > 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Il n'y a pas de différence significative des seuils ABRs entre les deux groupes sauf à 32 kHz ($p=0.001$, 44dB groupe éveillé vs 30 dB groupe anesthésié). Toutefois, les seuils restent excellents et suffisamment fins pour détecter des pertes auditives de 10-20dB ou plus dans les résultats qui suivront.

3.1.3 Suivi au cours du temps des seuils ABRs

Nous avons souhaité vérifier que la mesure des seuils chez un groupe d'animaux témoins (non exposé) restait stable au cours du temps (T0, T1, T2, T3). Les résultats sont présentés dans la Figure 65.

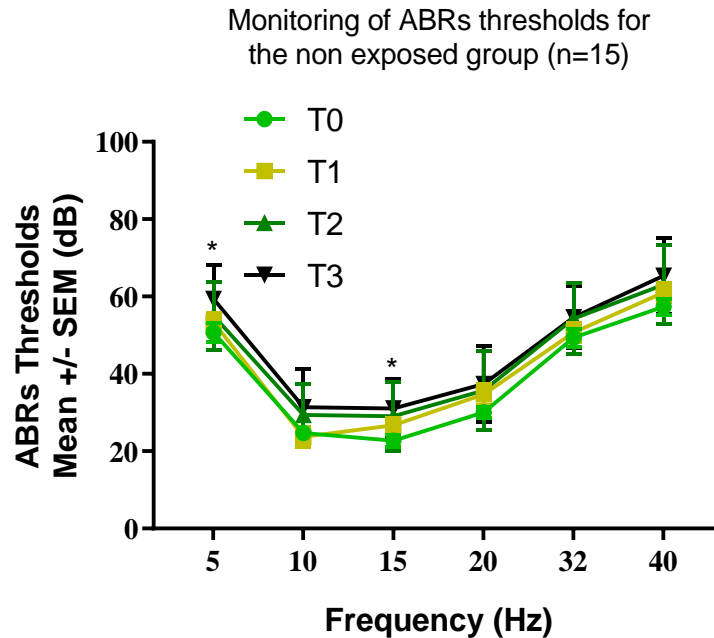


Figure 65: Mesures des seuils ABRs chez l'animal éveillé au cours du temps

ANOVA 2 voies, effet fréquence * groupe $p < 0.05$, test Post-Hoc Student : * $p > 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Entre T0 et T2, il n'y a pas de différence significative de la mesure des seuils ABRs (ANOVA $p > 0.05$). Les seuils se dégradent très légèrement par la suite : une augmentation significative est observée à 5kHz ($p = 0,0362$) et 15 kHz ($p = 0,0478$) entre les mesures T0 et T3. Ces différences peuvent s'expliquer par le fait que la qualité des signaux recueillis se dégrade légèrement au cours du temps, amenant à une hausse des seuils auditifs, et par le vieillissement puisqu'il s'est écoulé 3 mois entre ces mesures. Néanmoins, la différence ne dépasse pas 10 dB entre T0 et T3 pour chaque fréquence, ce qui autorise un suivi relativement fin des seuils au cours du temps, et a fortiori jusqu'à T2 sans perte auditive significative.

3.1.4 Suivi au cours de temps de la réponse EEG à un clic

En complément de l'étude des seuils auditifs, nous avons suivi au cours du temps l'amplitude de la réponse à un clic dans le colliculus inférieur (IC) et le cortex auditif (AC) dans le groupe non exposé. Nous avons récolté ces données pendant six mois après T0. Le but de ce suivi était de vérifier que la réponse au clic, enregistrée au moyen d'électrodes chroniques, ne se dégradait pas brusquement au cours du temps. Nous avons donc fait une analyse en fonction de l'âge de l'animal (graphiques du haut) et en fonction du temps après la mesure de référence T0 (graphiques du bas).

Ces résultats sont présentés dans la Figure 66.

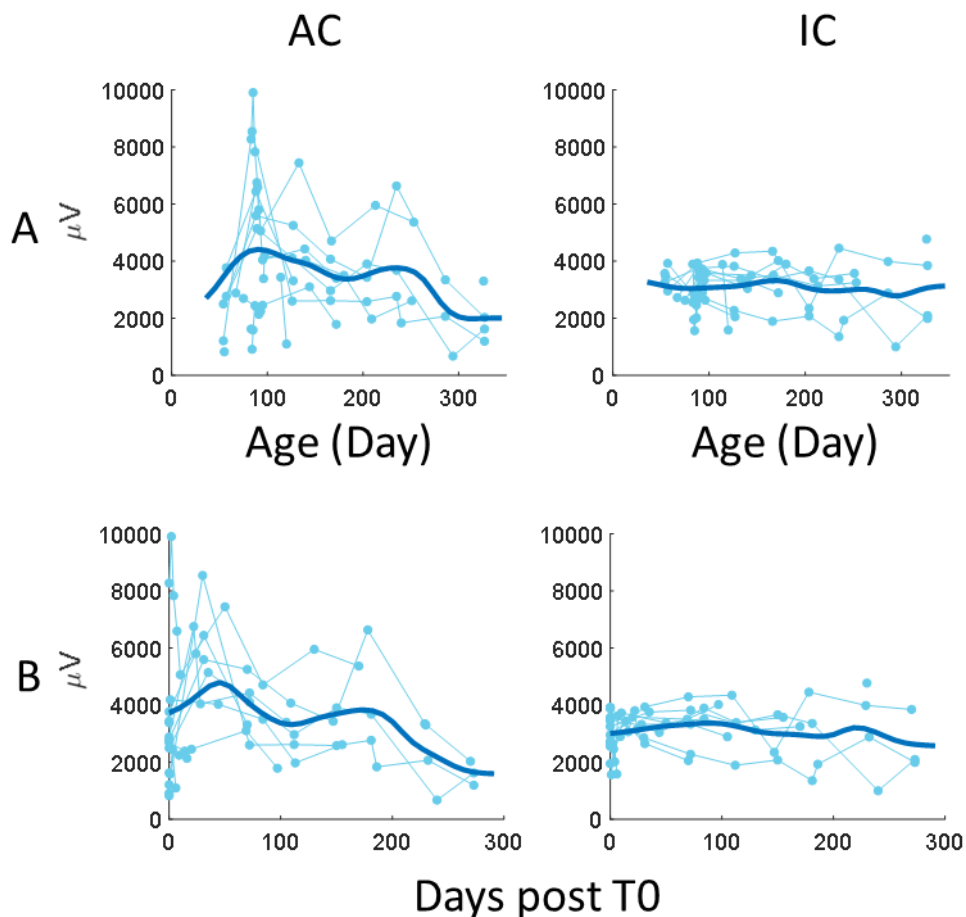


Figure 66: Réponse au premier clic dans le cortex auditif et le colliculus inférieur chez le groupe non exposé (n=10)

A- Les figures représentent les réponses mesurées dans l'IC et l'AC en fonction de l'âge des animaux.

B- Les figures représentent les réponses mesurées dans l'IC et l'AC en fonction des jours passés après la première mesure T0.

Dans le cortex auditif, l'amplitude de la réponse s'améliore pendant quelques jours à partir de T0, jusqu'à un pic autour de 50 jours après T0. La réponse se dégrade ensuite lentement, puis plus brutalement après 200 jours post-implantation. Toutefois, cette dégradation au cours du temps n'est pas significative statistiquement pour notre n relativement faible ($p=0.1051$).

Le signal enregistré dans l'IC apparaît lui remarquablement stable, au moins en moyenne ($p=0.1127$).

3.2 Axe 2 : Sélection de l'exposition sonore induisant une perte auditive temporaire

Nous avons opté pour une exposition à un bruit entraînant une perte auditive temporaire, susceptible de causer une synaptopathie ainsi que des troubles auditifs sous-jacents tels que les acouphènes et l'hyperacousie. Nous souhaitons éviter qu'une perte auditive permanente ne biaise nos autres résultats électrophysiologiques ou comportementaux. En suivant les protocoles déjà présentés dans d'autres études de synaptopathie, notamment celles de M. Charles Liberman et Sharon G. Kujawa ³⁹⁵, nous avons choisi une exposition par une bande sonore de 8 à 16 kHz, à 95 dB SPL, pendant 2 heures, dans des conditions d'éveil non restreint.

3.2.1 Comparaison des pertes auditives entre IdA et Cilcare

Mon projet de recherche est une collaboration entre deux entités qui ne se situent pas dans la même zone géographique. Une partie de l'étude a donc été réalisée à l'IdA et une autre à Cilcare. Nous avons souhaité vérifier tout d'abord si les seuils et les effets de l'exposition sonore étaient similaires entre les deux sites. Si c'était bien le cas, nous pourrions ensuite réunir les deux groupes d'animaux afin d'avoir un nombre d'animaux assez conséquent, et augmenter la puissance statistique. Les résultats sont présentés dans la Figure 67.

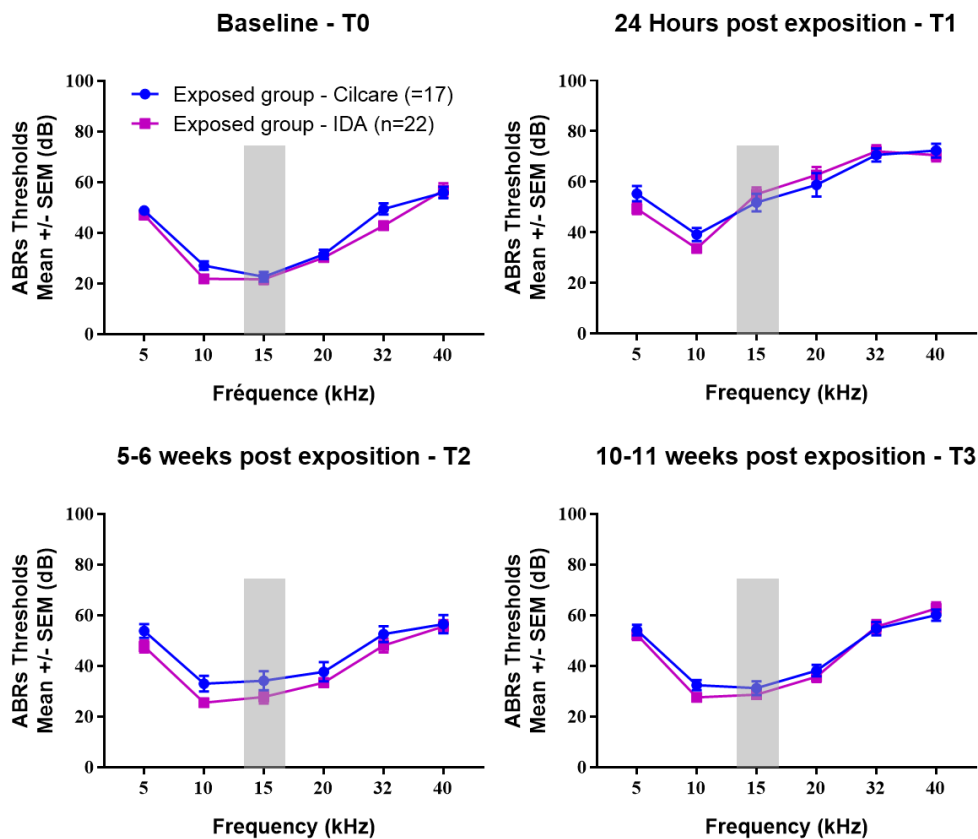


Figure 67: Comparaison des mesures ABRs chez l'animal éveillé fait chez Cilcare et à l'IDA
ANOVA 2 voies, effet fréquence * groupe $p < 0.05$, test Post-Hoc Student: * $p > 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Les seuils des ABRs mesurés entre T0 et T3 sur les deux sites ne sont pas significativement différents. Cela signifie d'une part, que la sensibilité auditive des animaux mesurés à T0 est similaire entre les 2 sites, et d'autre part, que l'exposition sonore engendre des effets comparables. Dans la suite de l'étude, nous avons donc choisi de regrouper les animaux des deux sites.

3.2.2 Effet temporel de l'exposition sonore sur les seuils auditifs

Les résultats regroupant les animaux Ida et Cilcare et comparant les groupes contrôles et exposés sont présentés dans la Figure 68.

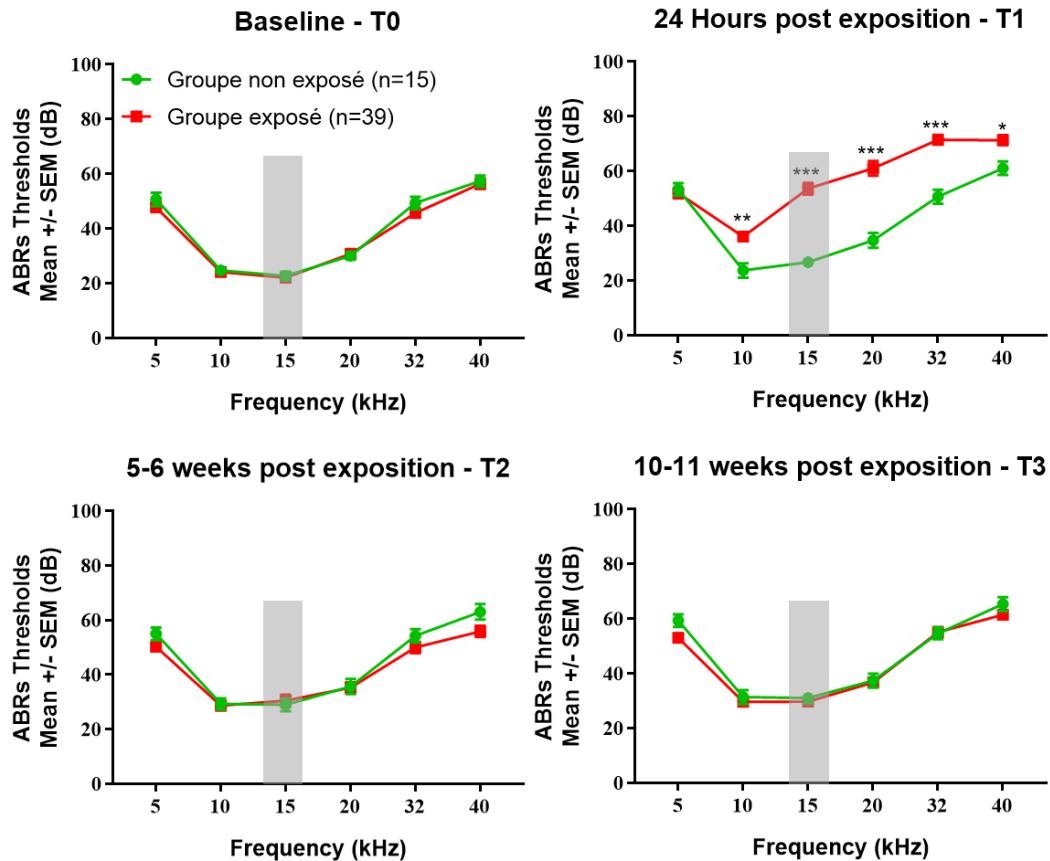


Figure 68: Mesures des seuils auditifs (ABRs) à T0, T1, T2 et T3 de deux groupes d'animaux, un groupe exposé (n=39) et l'autre groupe qui n'a pas été exposé (n=15). La bande grise représente la bande de fréquence de l'exposition au bruit.

A T0, aucune différence significative n'est observée entre les deux groupes à chaque fréquence. Au temps T1, les seuils ABRs des souris du groupe exposé sont significativement surélevés.

Pour les fréquences 10 kHz ($p=0,003$) et 40 kHz ($p=0,03$), la différence est de moins de 20 dB. Pour les fréquences de 15kHz à 32 kHz ($p<0,0001$) la différence de seuils entre les animaux non exposés et exposés est comprise entre 25 et 35 dB.

Une récupération des seuils est observée à T2, avec pour les fréquences de 10 kHz à 20 kHz des seuils identiques entre les deux groupes ($p>0,999$). La mesure effectuée à T3 confirme la récupération des seuils auditifs puisqu'aucune différence significative n'est observée entre les 2 groupes d'animaux ($p>0,999$) et ce à toutes les fréquences étudiées.

Ces mesures nous confirment que l'exposition au bruit choisi induit une perte auditive temporaire ou TTS car la récupération à T2 est totale et persistante à T3 pour le groupe exposé (voir Figure 68).

Dans le groupe exposé au bruit, la comparaison des différents temps de mesure par rapport au temps T1 montre : Une augmentation des seuils significative au temps T1 à 15kHz ($p < 0,0001$), 20kHz ($p < 0,0001$), 32 kHz ($p < 0,0001$) et 40 kHz ($p < 0,0001$ par rapport à T0). Une augmentation significative est également observée entre T1 et les mesures T2 et T3 aux mêmes fréquences (Figure 69).

Monitoring of ABRs thresholds for the exposed group (n=39)

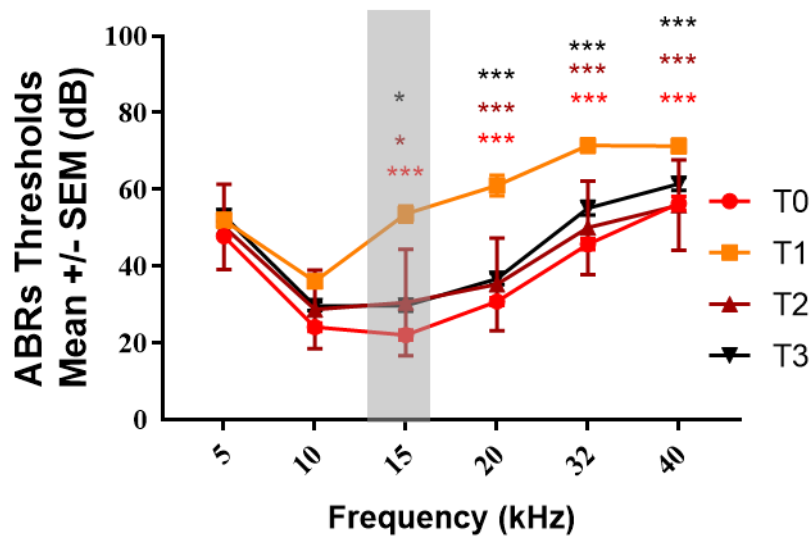


Figure 69: Mesures des seuils ABRs chez l'animal éveillé au cours du temps (**rouge** : mesures de référence (T0), **orange** : mesures après l'exposition sonore (T1), **marron** : mesures après cinq à six semaines après (T2), **noir** : mesures après dix à onze semaines (T3))
ANOVA 2 voies, effet fréquence * groupe $p < 0,05$, test Post-Hoc Student entre T1 et les autres temps :
* $p > 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

3.2.3 Effet temporel de l'exposition sonore sur les ondes des ABRs chez le groupe exposé

L'onde I étant traditionnellement associée à la présence de synaptopathie, nous avons analysé les amplitudes des ondes ABRs à la meilleure fréquence, 15 kHz, après l'exposition au bruit. Les résultats sont présentés dans la Figure 70.

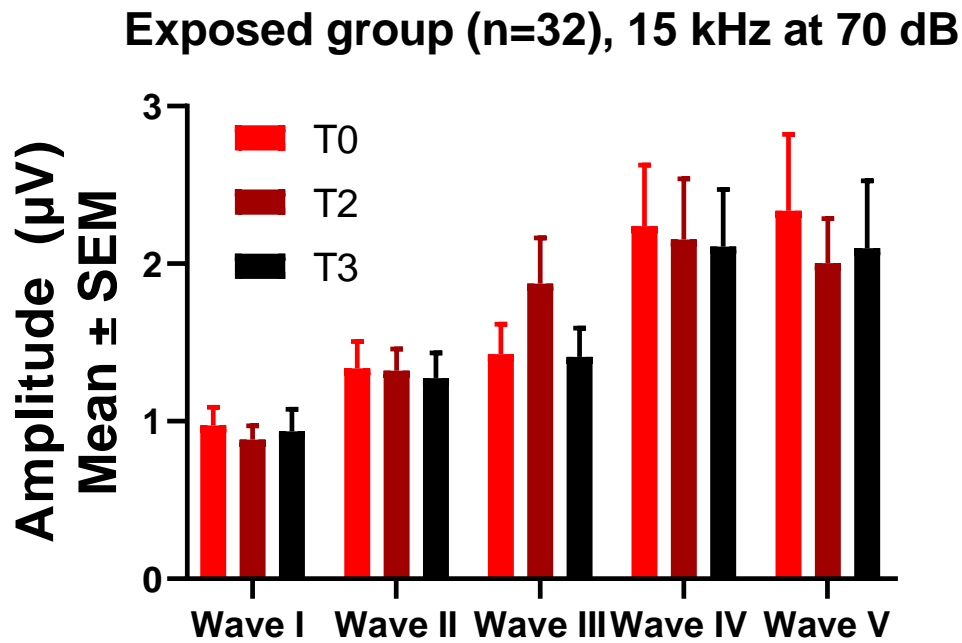


Figure 70: Analyse des ondes ABRs avant et après exposition au bruit.

On observe aucune différence d'amplitude des ondes ABRs au cours du temps pour le groupe exposé. On peut cependant observer que dans notre configuration de mesure (électrodes en épidual sur le cortex auditif), les ondes tardives des ABRs (IV et V) sont plus importantes que les ondes précoces (I et II).

3.2.4 Effet temporel de l'exposition sonore sur les synapses

Nous avons effectué des analyses histologiques des synapses pour évaluer leur atteinte après exposition au bruit. En utilisant le logiciel Imaris, les densités pré et post-synaptiques (CtBP2 - canal rouge, et PSD95 - canal vert, respectivement) ont été définies. La coloration cytoplasmique a permis d'attribuer à chaque synapse (définie par deux densités pré et post-synaptiques adjacentes) une IHC (Figure 71).

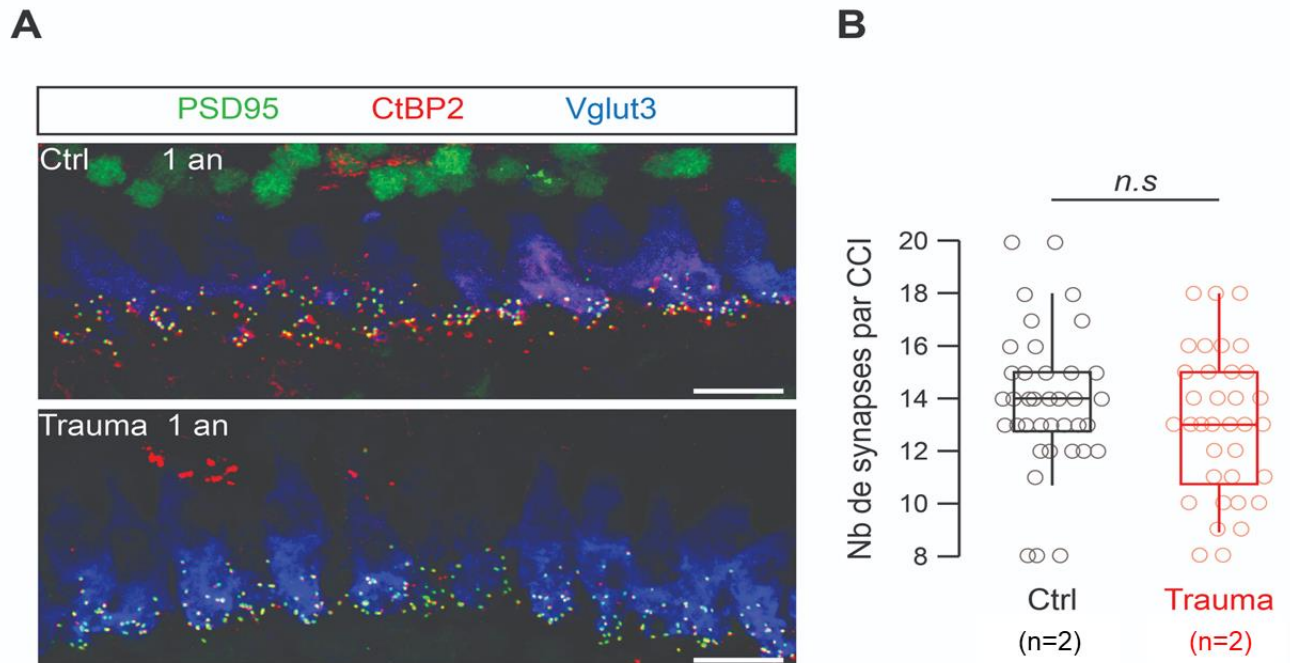


Figure 71:

A) Projections d'intensité maximale de sections confocales d'organes de Corti immunomarqués pour PSD95 (vert), CtBP2 (rouge) et Vglut3 (bleu) chez des animaux témoins et traumatisés âgés d'un an. (Barre d'échelle = 10 μ m). B) Nombre moyen de synapses parmi les animaux témoins et traumatisés ($n = 2$ pour les deux conditions, $p = 0,28$, test t de Student). Les boîtes à moustaches montrent les percentiles 10, 25, 50, 75 et 90 avec les points de données individuels superposés.

On observe aucune différence du nombre de synapses au cours du temps entre les deux groupes mais le N est faible car plusieurs marquages n'ont pas fonctionné.

Conclusion

La comparaison des seuils ABRs entre les animaux sous anesthésie et ceux éveillés ne montre aucune différence significative. De plus, le suivi des paramètres ABRs sur les deux sites et l'EEG à l'IDA au cours du temps, chez le groupe non exposé, confirme la fiabilité de notre technique dans le temps. Enfin, la comparaison entre les deux sites des résultats ABRs aux quatre temps de mesures (T0, T1, T2 et T3) pour le groupe exposé, ne montre aucune différence.

Toutes ces observations, nous offrent l'opportunité de pouvoir regrouper les résultats entre les deux sites et ainsi augmenter le nombre d'animaux par groupe.

Le protocole utilisé dans cette étude, consistant en une exposition sonore non traumatique chez l'animal éveillé à 8-16 kHz avec une intensité de 95 dB SPL pendant 2 heures en champ libre, induit une perte auditive temporaire chez nos souris CBA/CaJ. Cette perte est caractérisée par une augmentation temporaire des seuils ABRs d'environ 15 dB pour les fréquences 10 kHz et 40 kHz et d'au moins 20 dB pour les fréquences de 15 kHz à 32 kHz. Cette augmentation des seuils est suivie d'un retour à des valeurs similaires à celles du groupe non exposé, avec moins de 5 dB de différence. Ce modèle de traumatisme TTS a donc été utilisé dans la poursuite de nos études pour examiner ses effets sur l'induction d'acouphènes et d'hyperacousie.

L'analyse des ondes et des synapses n'a pas révélée de différence entre les deux groupes qui pourrait révéler l'atteinte synaptopatologique (onde I). Les conditions de mesures des ondes et le nombre d'animaux pour l'analyse histologique ne nous permet pas de conclure complètement.

3.3 Axe 2 : Marqueurs comportementaux de la présence d'hyperacousie et/ou d'acouphènes

3.3.1 Détection de l'hyperacousie chez un rongeur

3.3.1.1 Le réflexe de sursaut : intensité du sursaut

La mesure du réflexe de sursaut est utilisée pour étudier la perception des sons de différentes intensités afin de détecter la présence d'hyperacousie.

Dans notre étude, rappelons que les mesures ont été effectuées à Cilcare et à l'IDA. Les systèmes utilisés lors de ces tests n'étant pas les mêmes, nous avons analysé séparément les résultats obtenus sur chacun des sites. Les données concernant la latence du sursaut peuvent être analysées conjointement. Si le temps d'apparition du sursaut maximal intervient à plus de 70 millisecondes après le début du pulse (ce qui suggère une latence trop longue pour être considérée comme un réflexe de sursaut), alors cette mesure est exclue de l'analyse.

i. Chez Cilcare

Les résultats sont mesurés en Newton (Figure 72).

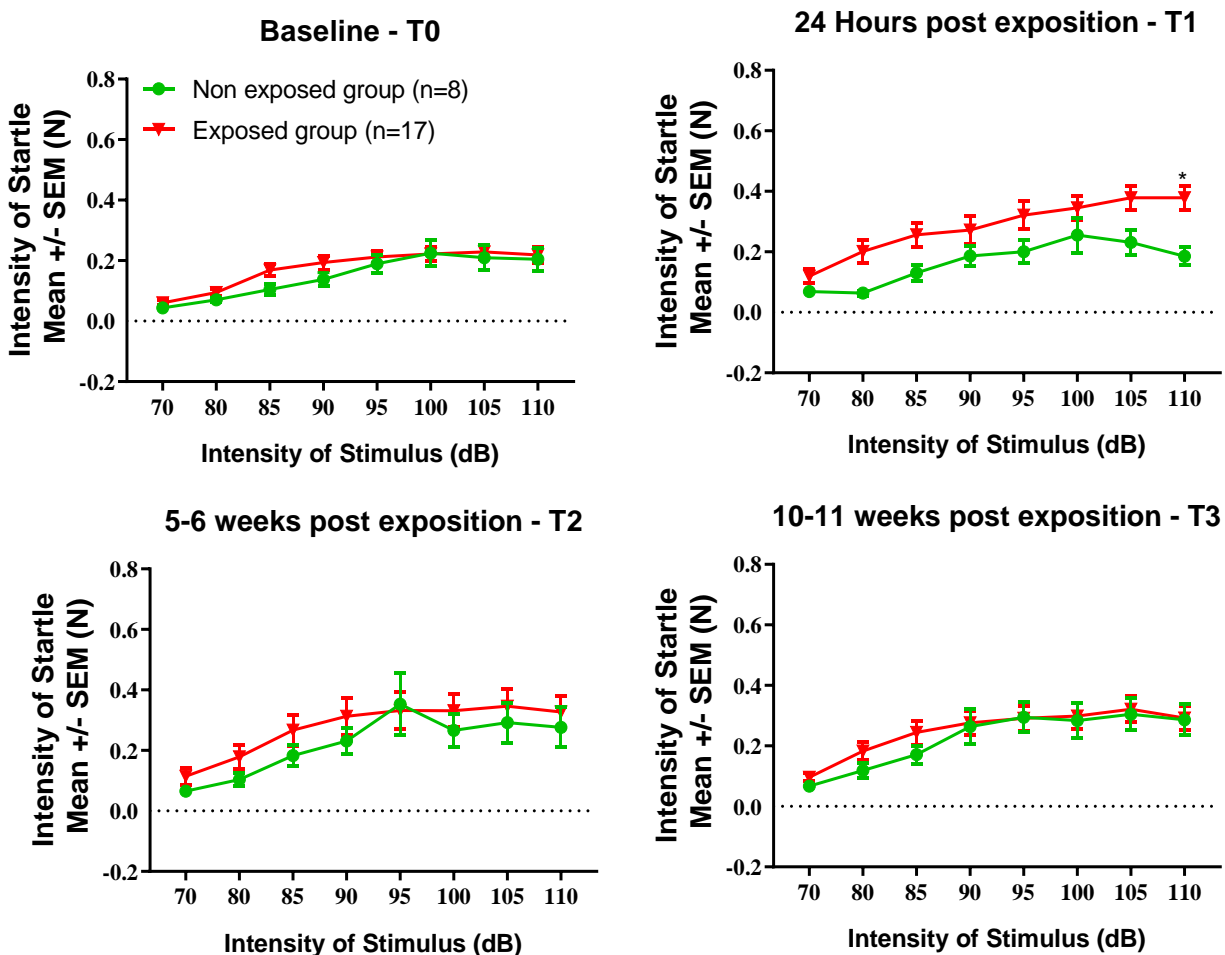


Figure 72: Intensité de sursaut acoustique chez les animaux exposés (n=17) et non exposés (n=8) aux quatre temps de mesure. (Cilcare)

ANOVA 2 voies, effet intensité de stimulation * groupe $p < 0.05$, test Post-Hoc Student * $p > 0.05$;
 ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

A T0, aucune différence significative n'est observée entre le groupe non exposé (n=8) et le groupe exposé (n=17), et ce à toutes les intensités de stimulation. Pour les mesures après exposition sonore, T1, une augmentation significative de l'intensité du sursaut est observée chez le groupe exposé à la plus forte stimulation sonore 110dB (n=0,019).

Les analyses effectuées sur les mesures faites à T2 et à T3 ne montrent aucune différence significative entre les deux groupes mais révèlent, particulièrement à T2, une variabilité individuelle plus importante (supérieure à celle observée à T0) du réflexe de sursaut chez les animaux exposés

Les résultats de chaque groupe en fonction du temps sont présentés dans la Figure 73.

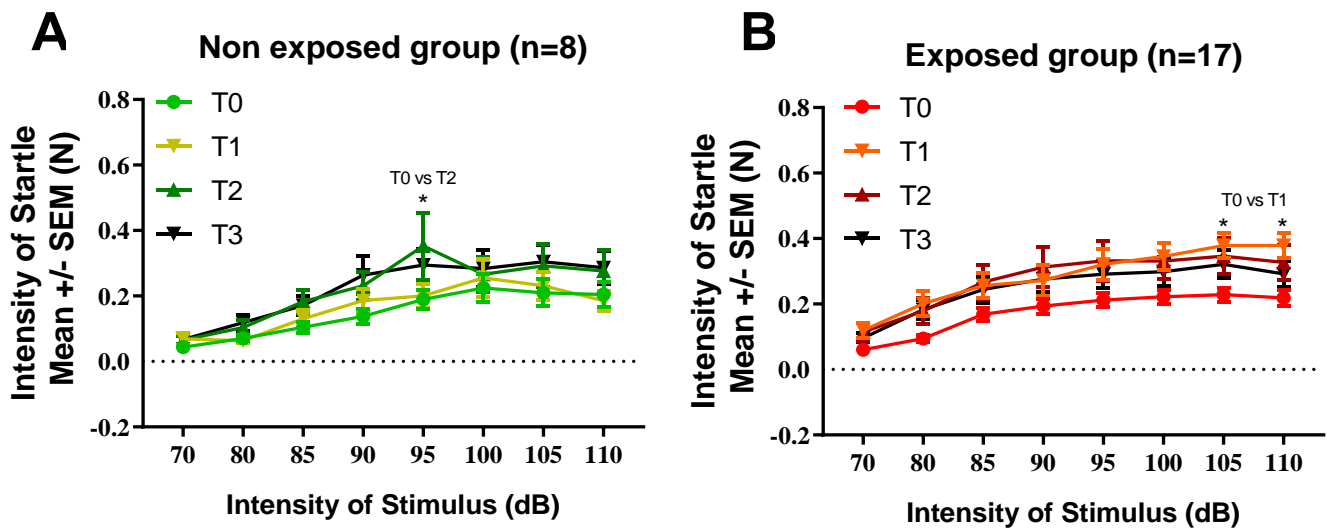


Figure 73: Intensité du réflexe de sursaut chez les deux groupes d'animaux en fonction du temps ANOVA 2 voies, effet intensité de stimulation * groupe $p < 0.05$, test Post-Hoc Student * $p > 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Les résultats de ces deux graphes nous montrent l'évolution de l'intensité du réflexe de sursaut par groupe en fonction du temps et comparés au point de référence T0. On n'observe pas de différence au cours du temps à chaque intensité pour le groupe non exposé. Seule l'intensité de 95 dB, à laquelle une forte variabilité est observée entre les animaux, montre une différence significative entre T0 et T2.

Pour le groupe exposé au bruit, les mesures aux différents temps montrent une augmentation de l'intensité du réflexe de sursaut à toutes les intensités. Cependant, celle-ci est non significative hormis à T1 aux plus fortes stimulations sonore (105dB ($p=0,0330$) et 110dB ($p=0,019$)).

ii. A l'IDA

Les résultats mesurés en millivolt sont présentés dans la Figure 74.

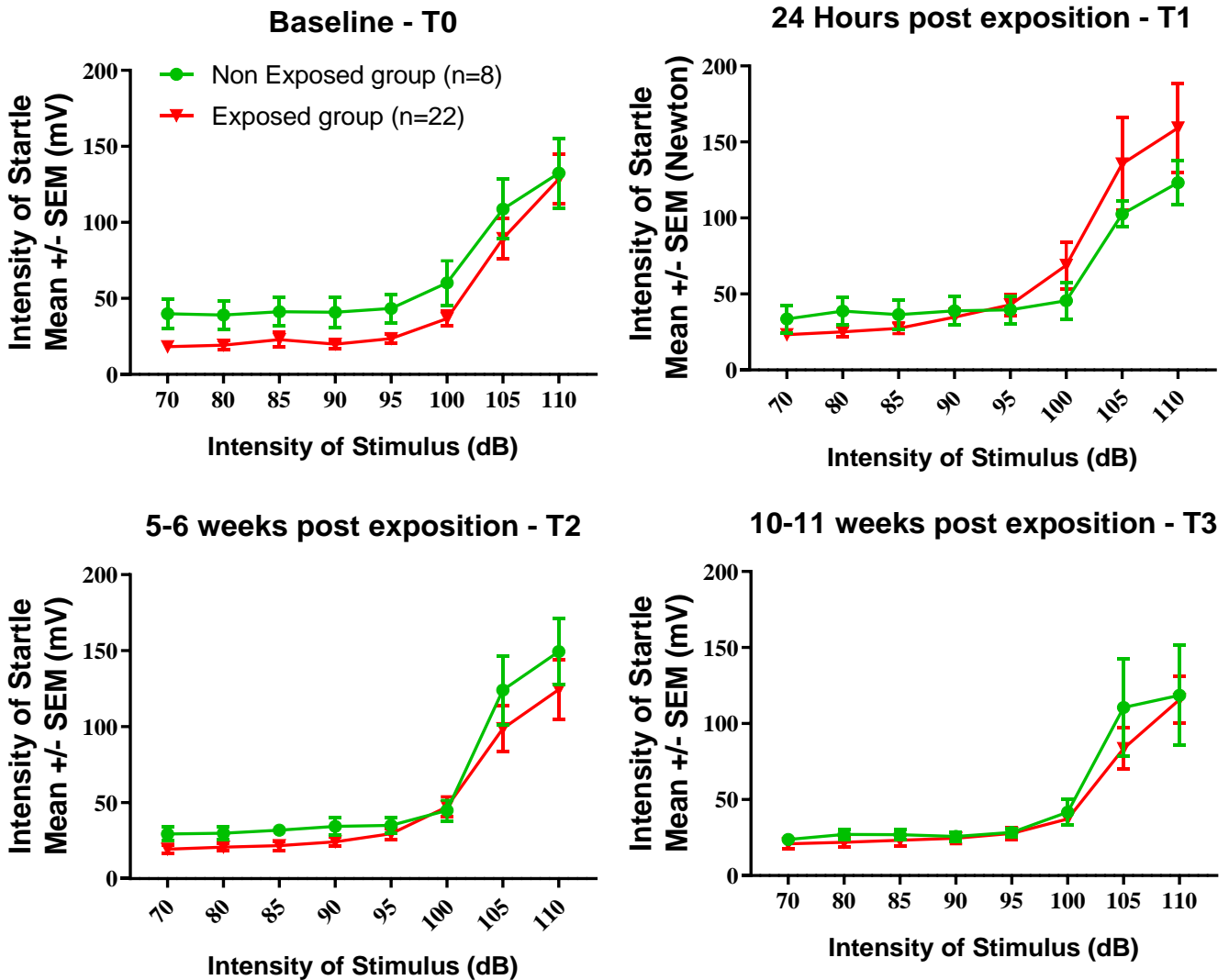


Figure 74: Intensité du réflexe de sursaut acoustique chez les animaux exposés (n=22) et non exposés (n=7) aux quatre temps de mesure. (IDA)

ANOVA 2 voies, effet intensité de stimulation * groupe $p < 0.05$, test Post-Hoc Student : * $p > 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

A T0, il n'y a aucune différence significative entre le groupe non exposé (n=7) et le groupe exposé (n=22). A T1, l'amplitude du sursaut augmente de 100 dB à 110dB mais la différence n'est pas significative entre les deux groupes. Les analyses effectuées sur les mesures faites à T2 et à T3 ne montrent aucune différence significative entre les deux groupes.

Les résultats de chaque groupe en fonction du temps sont présentés dans la Figure 75.

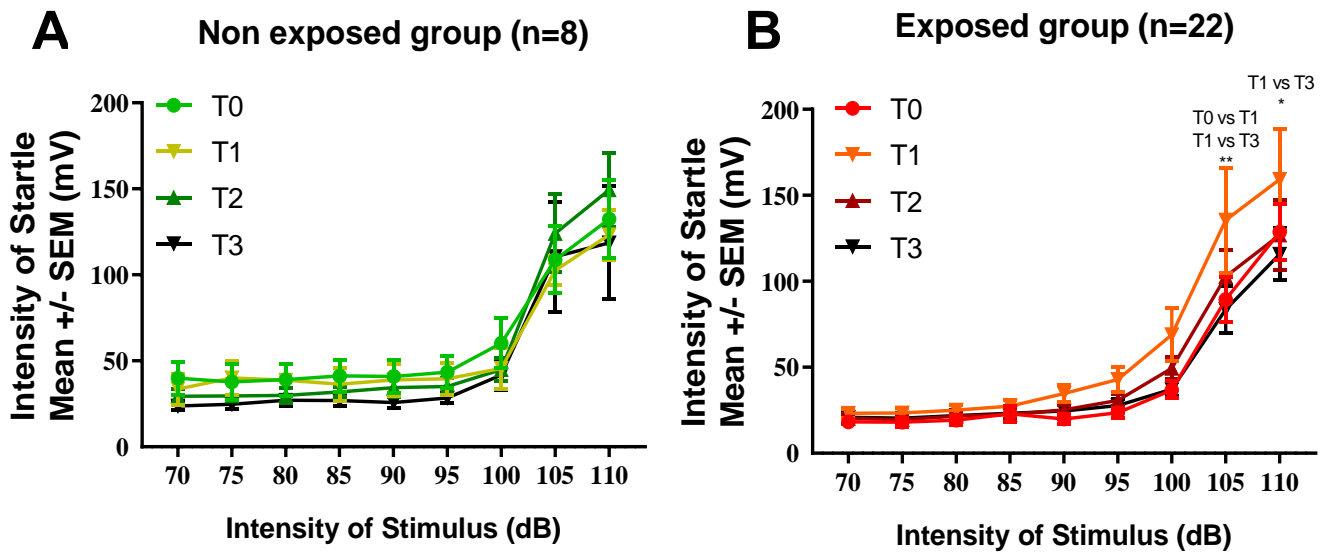


Figure 75: : Intensité de sursaut acoustique chez les deux groupes d'animaux en fonction du temps. (IDA) ANOVA 2 voies, effet intensité de stimulation * groupe $p < 0.05$, test Post-Hoc Student : * $p > 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Pour le groupe non exposé, aucune différence significative de l'intensité du réflexe de sursaut n'est observée au cours du temps à toutes les intensités.

Pour le groupe exposé, les mesures à T1 montrent une augmentation significative de l'intensité du sursaut aux plus fortes stimulations sonores entre 105 dB et 110dB. Le sursaut revient à ses mesures basales à partir de T2.

A 105dB une augmentation significative est observée entre T0 et T1 ($p=0,0072$) et entre T1 et T3 ($p=0,0017$). A 110dB, celle-ci est observée entre T1 et T3 ($p=0.0131$).

3.3.1.2 Le réflexe de sursaut : Latence du sursaut

La latence du réflexe de sursaut qui correspond au temps de réaction à la stimulation sonore est analysée et représentée en millisecondes à toutes les intensités de stimulation. Les résultats obtenus chez Cilcare et à l'IDA ont été combinés et sont présentés dans la Figure 76.

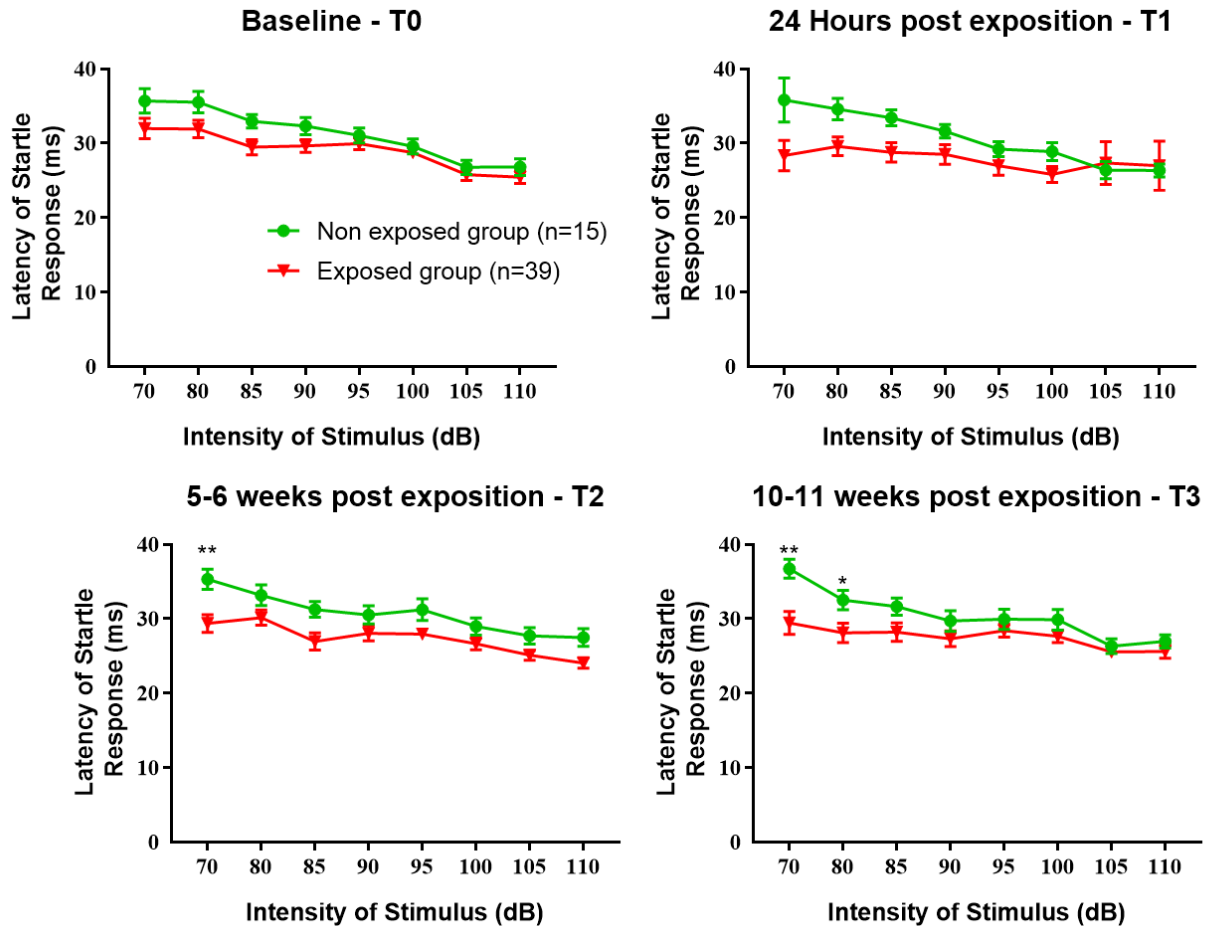


Figure 76: Latence du sursaut acoustique chez les animaux exposés (n=39) et non exposés (n=15) aux quatre temps de mesure.

ANOVA 2 voies, effet intensité de stimulation * groupe $p < 0.05$, test Post-Hoc Student : * $p > 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

A T0, aucune différence sur la latence de la réponse de sursaut n'est significative entre le groupe non exposé (n=15) et le groupe exposé (n=39), et ce à toutes les intensités de stimulation. A partir du temps T1, une diminution de la latence est observée pour les intensités de stimulation de 70 à 85 dB qui est significative à T2 à l'intensité de 70dB ($p=0.003$), et à T3, aux intensités 70 dB et 80 dB ($p=0.0018$ et $p=0.017$).

Les résultats de chaque groupe en fonction du temps sont présentés dans la Figure 77.

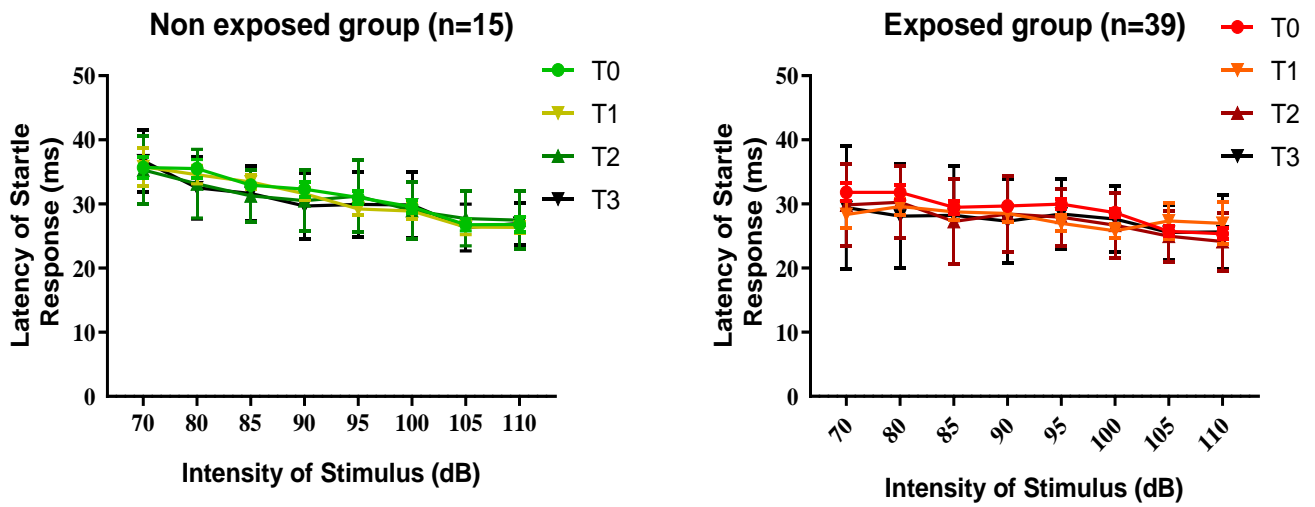


Figure 77: : Latence du sursaut acoustique chez les animaux exposés (n=39) et non exposés (n=15) aux quatre temps de mesure.

ANOVA 2 voies, effet intensité de stimulation * groupe $p < 0.05$, test Post-Hoc Student : * $p > 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Aucune différence significative au cours du temps n'est observée pour les deux groupes.

3.3.2 Vers un biomarqueur de l'Hyperacousie

La grande variabilité individuelle de l'amplitude du réflexe de sursaut, et le raccourcissement des latences (significative à certaines intensités) suggèrent une sensibilité plus forte au son (et donc une hyperacousie) chez au moins une partie des animaux. Nous proposons d'utiliser conjointement l'amplitude et la latence du réflexe de sursaut pour distinguer les animaux potentiellement touchés par cette hyperacousie. Comme le sursaut n'est véritablement avéré qu'à partir de 90dB SPL, on se restreint aux fortes intensités pour définir un critère.

Ainsi, nous avons calculé l'augmentation du sursaut en pourcentage pour les intensités de stimulation de 90 à 110 dB, en prenant comme référence l'amplitude du sursaut du même animal à T0. Les animaux présentant une augmentation de l'intensité du sursaut de plus de 5% par rapport à leur mesure de référence ont été sélectionnés.

De même, les animaux présentant une diminution de la latence du sursaut de plus de 5% par rapport à la mesure de référence à T0 ont été sélectionnés Figure 78.

En superposant ces deux analyses, nous avons identifié les animaux présentant à la fois ***une augmentation du sursaut et une diminution de leur latence aux mêmes intensités pour au moins deux intensités entre 90 et 110 dB SPL***. Ceux-ci ont été caractérisés comme ayant développé de l'hyperacousie. Pour renforcer encore ce critère, cette double analyse a été réalisée sur les mesures effectuées à T2 et T3, et seuls les animaux répondant aux critères à la fois à T2 et T3 ont été retenus.

Intensité du sursaut :

Comparaison de l'intensité 5 Semaines post exposition vs la Baseline

N° de l'animal	90	95	100	105	110	Au dessus de la Baseline sur 5 Intensités
0001						3
5380						4
6341						2
2117						1
2854						4
6038						4
6204						3
0577						3
0527						4
435						2
0586						0
0535						1
0509						1
0570						2
0580						4
0553						5
0521						4
0431						0
0465						2
0461						5
0439						3
0447						4

Latence du sursaut :

Comparaison de la Latence 5 Semaines post exposition vs la Baseline

N° de l'animal	90	95	100	105	110	Au dessous de la Baseline sur 5 Intensités
0001						0
5380						5
6341						1
2117						4
2854						3
6038						3
6204						0
0577						1
0527						0
435						3
0586						1
0535						1
0509						2
0570						1
0580						2
0553						2
0521						4
0431						2
0465						5
0461						1
0439						2
0447						0

Figure 78:Tableau récapitulatif des animaux présentant une augmentation de l'intensité du sursaut de plus de 5% et une diminution de la latence du sursaut de plus de 5% par rapport à la mesure de référence à T0. Ces animaux apparaissent en rouge.

3.3.3 Détection des acouphènes chez un rongeur

3.3.3.1 Inhibition du sursaut par le silence

L'inhibition du réflexe de sursaut par un silence a été mesurée au temps T0, T2 et T3. La mesure n'a pas été analysée à T1 puisque les animaux du groupe exposé avaient des pertes auditives. Les résultats sont présentés dans la Figure 79.

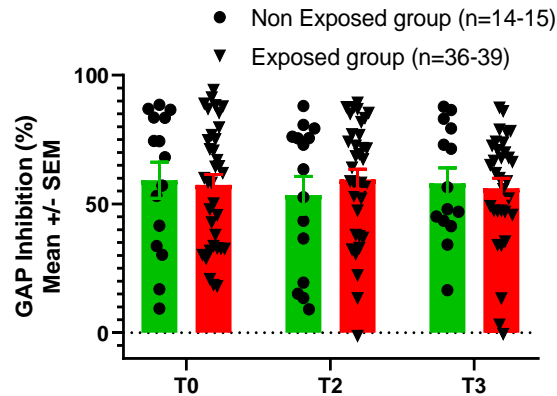


Figure 79: : Inhibition du réflexe de sursaut acoustique par le silence chez les animaux exposés (n=39) et non exposés (n=15) aux quatre temps de mesure.
ANOVA 2 voies, effet pourcentage * groupe $p < 0.05$, test Post-Hoc Student : * $p > 0.05$;
** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

A T0, T2 et T3, aucune différence significative n'a été observée entre le groupe non exposé (n=14-15) et le groupe exposé (n=36-39). Sur le graphique nous pouvons voir la répartition des mesures individuelles qui montrent une forte variabilité

3.3.3.2 Vers un biomarqueur des acouphènes

Il a été suggéré dans la littérature que la perte de l'inhibition du réflexe de sursaut dans le silence est supposée refléter la présence de l'acouphène. L'acouphène étant qualitativement similaire au bruit de fond, il "remplit" le silence et réduit donc l'inhibition³⁹⁶. Nous avons donc choisi d'utiliser la baisse de l'inhibition par un gap comme un marqueur de la présence possible d'acouphènes. Les animaux présentant une perte d'inhibition d'au moins 10% aux deux moments de mesure T2 et T3 par rapport à T0 ont été sélectionnés et caractérisés comme ayant des acouphènes Figure 80.

N° de l'animal	Acouphènes	% Inhibition GAP - Groupe Exposé				
		Baseline	5 Semaines (T2)	10 Semaines (T3)	Différence entre Baseline et T 2 en %	Différence entre Baseline et T3 en %
0001		85,38	20,00	58,75	-76,57	-31,19
5380		58,21	51,54	47,41	-11,46	-18,55
6341		71,30	39,16	52,08	-45,08	-26,97
0577		42,82	87,54		104,44	x
0527		20,88	58,21		178,81	x
435		60,12	58,21		-3,17	x
0586		58,51	68,50	35,42	17,07	-39,46
0535		32,56	30,52	3,18	-6,26	-90,22
0509		18,51	13,38	55,74	-27,70	201,14
0570		47,86	37,54	61,99	-21,55	29,53
0580		33,65	22,31	34,04	-33,70	1,14
0553		75,07	56,62	65,11	-24,57	-13,26
0521		32,71	32,97	13,32	0,79	-59,29
0431		18,12	-1,22	-0,53	-106,73	-102,92
0465		30,21	38,01	47,26	25,81	56,42
0461		38,01	36,89	45,78	-2,96	20,45
0439		61,96	53,12	47,45	-14,27	-23,42
0447		28,84	32,30	33,91	12,01	17,59

Figure 80: Tableau récapitulatif des animaux présentant une perte d'inhibition d'au moins 10% de leur sursaut. Ces animaux sont en orange.

3.4 Bilan : constitution de sous-groupes

Munis des critères définis précédemment, nous avons formé les groupes suivants :

	Hyperacousie = 10/39 animaux		Acouphènes = 7/39 animaux	Hyperacousie et Acouphènes = 6/39
	2854	6305	0001	5380
	6038	6320	6341	0553
Identification	0580	8056	0535	0439
des animaux	0465	0331	0431	6304
	6301	0686	7283	1300
			1504	6363
			2437	
	25%		18 %	15 %

Dans la suite de l'étude, on présentera à chaque fois les résultats de l'exposition sonore pour l'ensemble des animaux (sauf pour les ABRs qui ont déjà été présentés en section « Effet temporel de l'exposition sonore sur les seuils »), puis on distinguera les sous-groupes d'animaux potentiellement porteurs d'hyperacousie et/ou d'acouphènes. Les mesures comportementales par sous-groupes sont présentées en annexe page 209.

Les résultats par sous-groupes hypercousie/acouphènes, seront annotés de la manière suivante :

Ctrl : groupe non exposé

No T No H : groupe exposé sans acouphènes ni hyperacousie

T : groupe exposé avec acouphènes

H : groupe exposé avec hyperacousie

T&H : groupe exposé avec acouphènes et Hyperacousie

Les couleurs utilisées pour les étoiles sur les graphiques correspondent aux groupes analysés par rapport au groupe non exposé, les étoiles noires sont représentatives de tous les groupes exposés versus le groupe non exposé.

3.5 Une autre stratégie : index quantitatifs d'hyperacousie et d'acouphènes

Afin de pallier au faible nombre d'animaux dans les sous-groupes, notamment pour les mesures d'EEG, nous proposons comme autre stratégie de mesurer les corrélations entre les mesures électrophysiologiques et le « degré » d'hyperacousie ou d'acouphènes. Pour ce faire, nous avons établi des index d'hyperacousie et d'acouphènes basés sur les résultats obtenus lors des tests comportementaux.

Pour l'hyperacousie, nous avons examiné les résultats pour le test du réflexe de sursaut acoustique, à des stimulations à des intensités comprises entre 90 dB et 110 dB (5 valeurs). Nous avons d'abord relevé le nombre de valeurs (et donc d'intensités) pour lesquelles l'amplitude de sursaut était supérieure de 5 % à celle de la mesure à T0, puis le nombre de valeurs pour lesquelles la latence de réaction était inférieure de 5 % à celle de la mesure à T0. Nous avons fait une moyenne des valeurs pour l'amplitude et la latence, afin d'obtenir un index entre 0 et 5 pour T2 et T3 (Figure 81).

Pour les acouphènes, nous avons analysé les résultats d'inhibition du réflexe de sursaut par le silence. Nous avons comptabilisé les valeurs montrant une perte d'inhibition à T2 et T3 par rapport T0. Nous les avons classées en fonction du degré de perte. Une perte d'inhibition nulle correspondait à un score de 0, tandis qu'une perte d'inhibition de 0 à 20 % était notée 1, de 20 % à 40 % était notée 2, de 40 % à 60 % était notée 3, de 60 % à 80 % était notée 4, et une perte d'inhibition de 80 % ou plus était notée 5.

A

Animal	Genotype	Lieu	Amplitude au dessus à T2	Latence en dessous à T2	TOTAL à T2 ((amp+lat)/2)	Amplitude au dessus à T3	Latence en dessous à T3	TOTAL à T3 ((amp+lat)/2)
0001	T	lda	3	0	1,5	3	1	2
5380	T	lda	4	5	4,5	3	5	4
6341	T	lda	2	1	1,5	2	1	1,5
0577	T	lda	3	2	2,5	3	2	2,5
0527	T	lda	3	2	2,5	4	0	2
435	T	lda	2	3	2,5	1	3	2
0586	T	lda	0	2	1	1	0	0,5
0535	T	lda	1	1	1	3	1	2
0509	T	lda	1	2	1,5	2	2	2
0570	T	lda	2	1	1,5	5	3	4

B

Animal	Genotype	Inhib T2/Baseline	inhib T3/Baseline	Score T T2	Score T T3
0001	T	-76,57	-31,19	4	2
5380	T	-11,46	-18,55	1	1
6341	T	-45,08	-26,97	3	2
0527	T	62,27	62,27	0	0
435	T	-3,17	-3,17	1	1
0586	T	17,07	-39,46	0	3
0535	T	-6,26	-90,22	1	5
0509	T	-27,70	201,14	2	0
0570	T	-21,55	29,53	2	0
0580	T	-33,70	1,14	2	0
0553	T	-24,57	-13,26	2	1
0521	T	0,79	-59,29	0	3

Figure 81: Présentation des index d'hyperacousie et d'acouphènes (Exemples)

A- Calcul de l'index pour l'hyperacousie

B- Calcul de l'index pour les acouphènes

3.6 Axe 3 : Marqueurs électrophysiologiques de la présence d'hyperacousie et/ou d'acouphènes

3.6.1 Seuils ABRs après l'exposition sonore pour les groupes Acouphènes et/ou Hyperacousie

Les seuils ABRs sont représentés par temps dans la Figure 82 et par sous-groupe dans la Figure 83.

3.6.1.1 Contrôles vs exposés

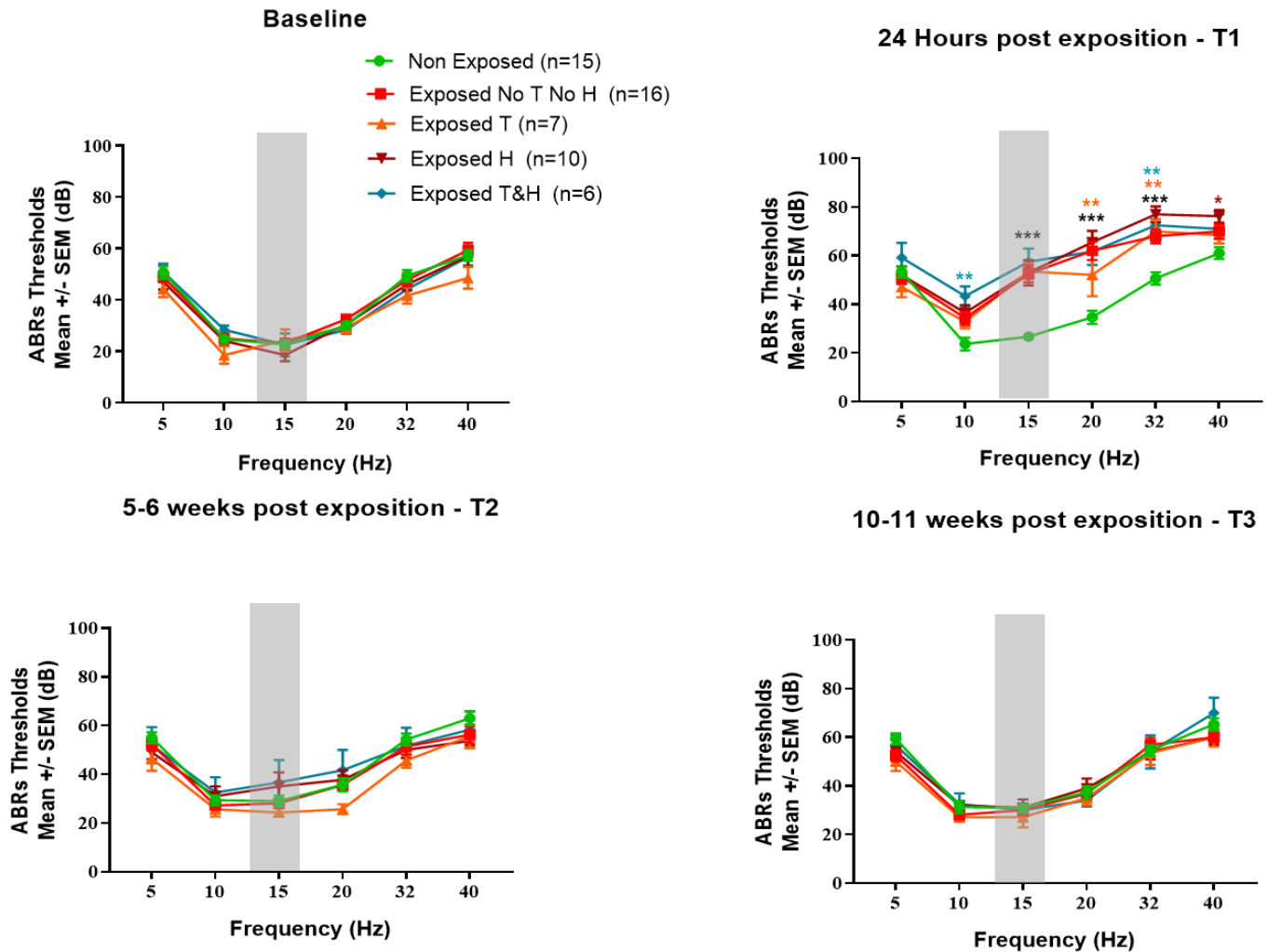


Figure 82: Mesures des seuils auditifs (ABRs) à T0, T1, T2 et T3 de cinq groupes d'animaux, un groupe non exposé (n=15), un groupe exposé sans symptômes (n=16), un groupe exposé avec acouphènes (n=7), un groupe exposé avec hyperacousie (n=10) et enfin un groupe exposé avec acouphènes et hyperacousie
Seuils auditifs moyens (\pm SEM)

ANOVA 2 voies, effet fréquence * groupe $p < 0.05$, test Post-Hoc Student : * $p > 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

A T0 aucune différence significative n'a été montrée entre les différents groupes et ce à toutes les intensités de stimulations.

A T1, une augmentation significative des seuils ABRs a été observée pour tous les groupes exposés comparés au groupe non exposé. Une récupération totale des seuils auditif est observée dès T2 et confirmé à T3 pour tous les groupes.

3.6.1.2 Evolution temporelle pour les animaux exposés

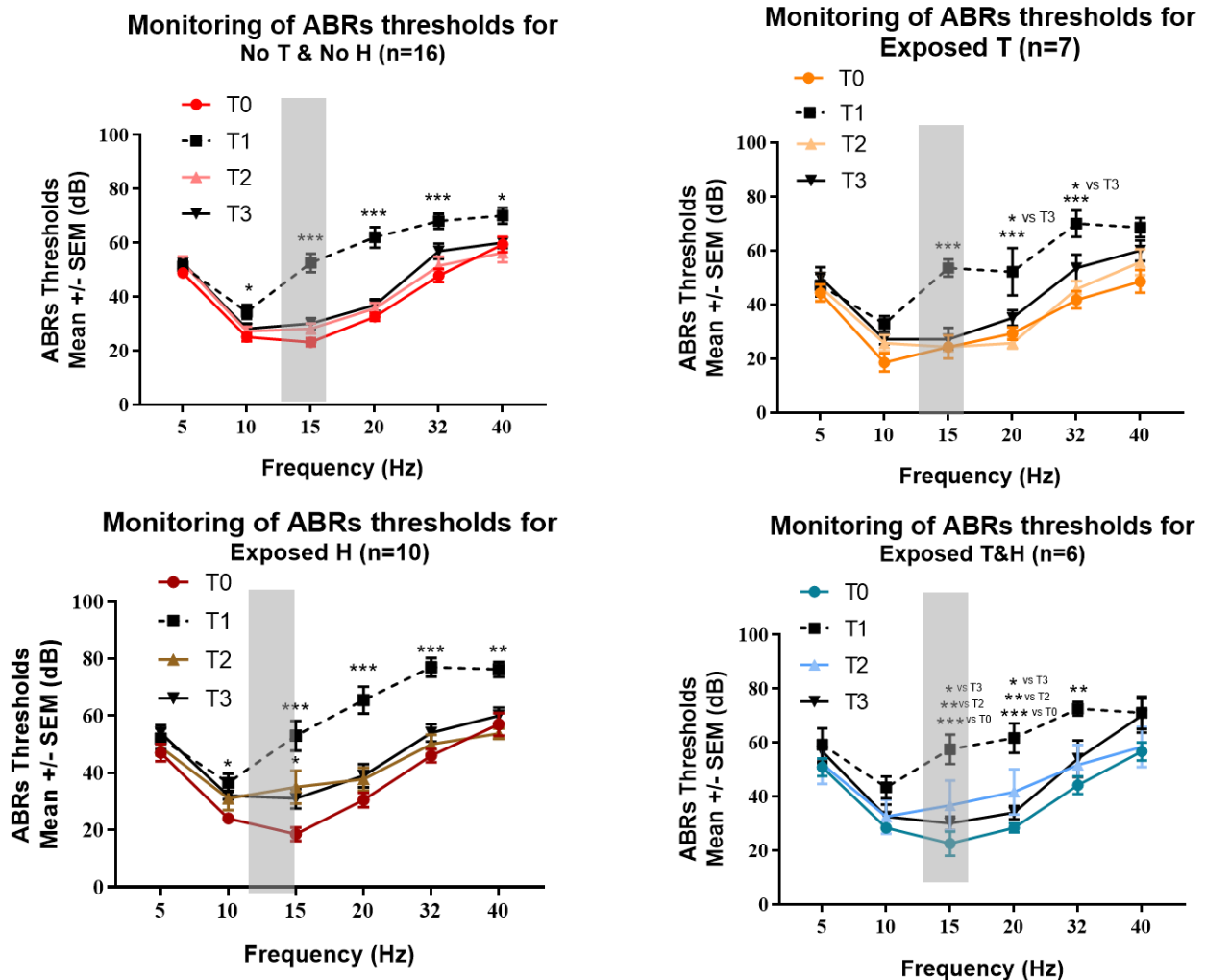


Figure 83: Mesures des seuils auditifs (ABRs) pour les sous-groupes
Seuils auditifs moyens (\pm SEM)

ANOVA 2 voies, effet fréquence * groupe $p < 0.05$, test Post-Hoc Student : * $p > 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Pour le groupe exposé et le groupe exposé avec acouphènes, une augmentation significative des seuils est observée à 15 kHz, 20 kHz et 32 kHz. Pour le groupe exposé avec hyperacousie, une augmentation significative a été observée à 15 kHz, 20 kHz, 32 kHz et 40 kHz. Enfin pour le group exposé avec acouphènes et hyperacousie une augmentation significative a été observée à 10 kHz, 15 kHz, 20 kHz et 32 kHz.

En résumé, on n'observe pas de différence des seuils auditifs entre les sous-groupes. Néanmoins, on observera que la récupération est plus lente et pas totale chez les groupes avec hyperacousie pour qui on note une augmentation de seuil à 15kHz à T2 et T3 par rapport à leur T0.

Pour plus de clarté les résultats des tests statistiques sont présentés dans le tableau Figure 84.

	5	10	15	20	32	40	
Exposed T	T0 vs. T1	0,9568	0,0574	<0,0001	0,0004	<0,0001	0,0028
	T0 vs. T2	0,981	0,582	>0,9999	0,9202	0,892	0,582
	T0 vs. T3	0,7392	0,4242	0,9568	0,7392	0,1541	0,1798
	T1 vs. T2	0,9993	0,582	<0,0001	<0,0001	0,0002	0,1051
	T1 vs. T3	0,9568	0,7392	<0,0001	0,0142	0,0206	0,4242
	T2 vs. T3	0,9202	0,9942	0,9568	0,3519	0,5017	0,8707
Exposed H	T0 vs. T1	0,7249	0,0481	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0012
	T0 vs. T2	0,9756	0,4643	0,0039	0,4537	0,849	0,9194
	T0 vs. T3	0,4643	0,3437	0,0481	0,29	0,3437	0,9293
	T1 vs. T2	0,9239	0,6613	0,0013	<0,0001	<0,0001	0,0002
	T1 vs. T3	0,9756	0,7845	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0111
	T2 vs. T3	0,7249	0,9968	0,8384	0,9946	0,849	0,6283
Exposed T&H	T0 vs. T1	0,6838	0,1943	<0,0001	0,0001	0,0014	0,2686
	T0 vs. T2	0,9988	0,9449	0,2389	0,2897	0,7499	0,9961
	T0 vs. T3	0,8645	0,9449	0,7499	0,8889	0,5968	0,3314
	T1 vs. T2	0,7992	0,4749	0,0321	0,043	0,0321	0,3773
	T1 vs. T3	0,9872	0,4749	0,0021	0,0035	0,0927	0,9994
	T2 vs. T3	0,934	>0,9999	0,8108	0,7644	0,9909	0,4513

Figure 84: Tableau des résultats statistiques, en rouge ***, en orange ** et en rose *.

3.6.1.3 Corrélation ABRs / index hyperacousie et acouphènes

i. Seuils ABRs

La corrélation entre l'index d'hyperacousie ou celui d'acouphènes et la différence des seuils auditifs entre T2/T0 ou T3/T0 est présentée Figure 85.

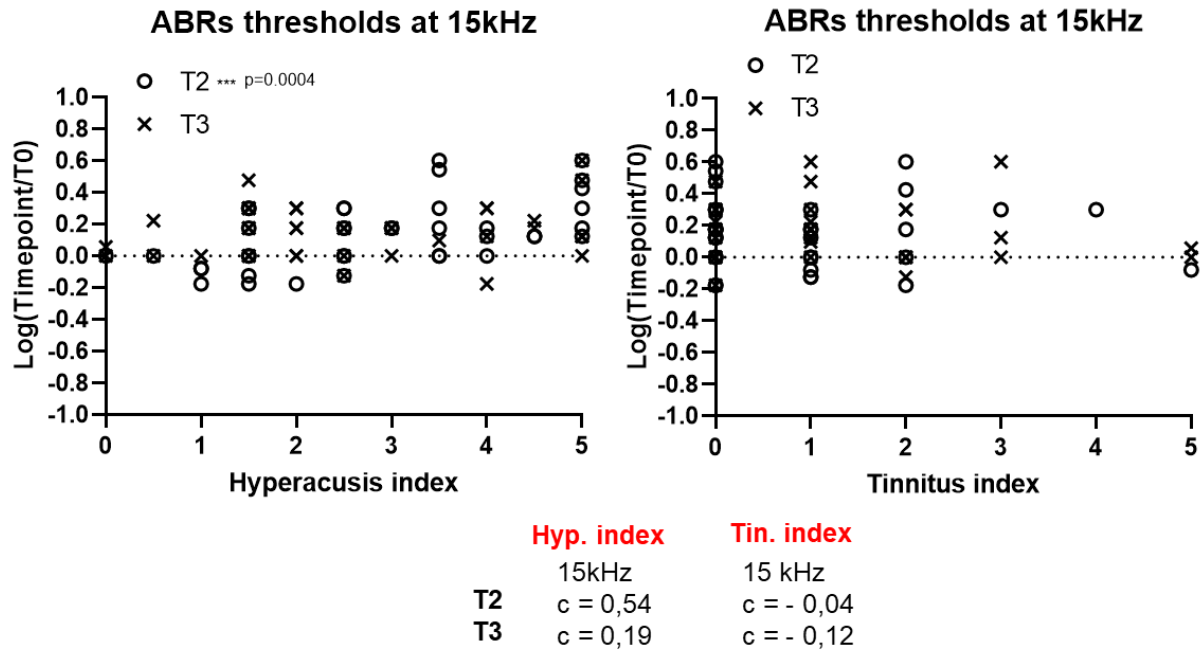


Figure 85: Corrélation entre les index et les différences de seuils à 15 kHz entre T2/T0 ou T3/T0

- Pour l'index hyperacousie :

Une corrélation modérée ($c=0.54$) significative ($p=0.004$) est observée à T2. Alors que les résultats à T3, nous montre une faible corrélation.

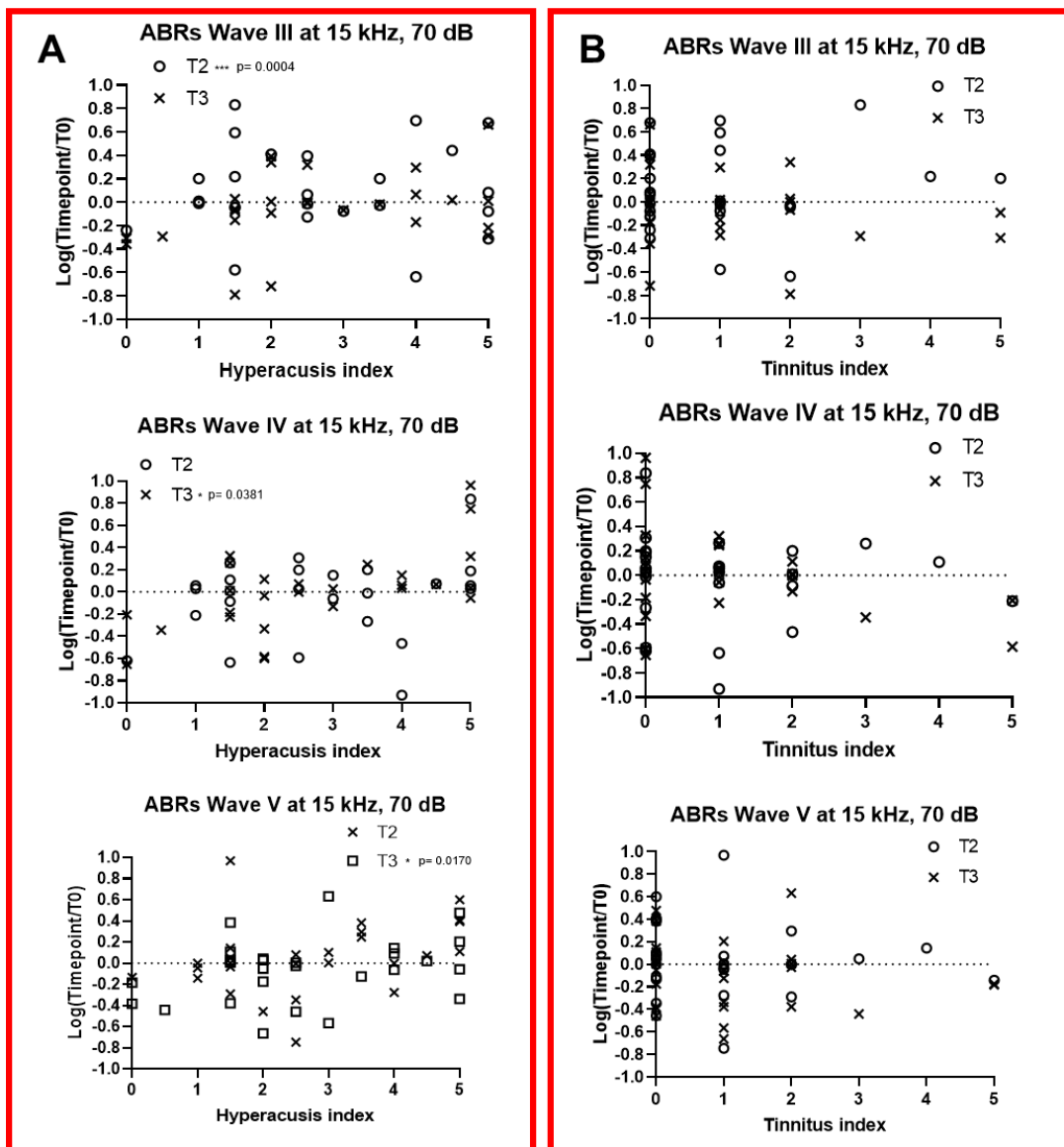
En conclusion, il semble que les animaux présentant un index élevé d'hyperacousie sont susceptibles de récupérer leur seuil auditif plus lentement.

- Pour l'index acouphènes :

Des corrélations très faibles sont observées à T2 et T3, cependant, nous pouvons noter que contrairement à l'index hyperacousie, les corrélations obtenues sont négatives.

ii. Amplitude des Ondes ABRs

Une analyse de corrélation a été effectuée entre le degré d'hyperacousie (index) ou le degré d'acouphènes (index) et la différence d'amplitude des ondes ABRs à 15 kHz à (70dB) entre T2/T0 ou T3/T0 voir Figure 89.



Hyp. index

Tin. index

	Wave III - 70 dB	Wave III - 70 dB
T1	c = 0,54	c = - 0,03
T2	c = 0,194	c = - 0,26
	Wave IV - 70 dB	Wave IV - 70 dB
T2	c = 0,26	c = -0,03
T3	c = 0,38	c = -0,18
	Wave V - 70 dB	Wave V - 70 dB
T2	c = 0,35	c = -0,05
T3	c = 0,43	c = -0,22

Figure 86: Corrélation entre les index et la différence d'amplitude des ondes ABRs à 15 kHz (70 dB) entre T2/T0 ou T3/T0

- Pour l'index hyperacousie :

Une corrélation modérée ($c=0.54$) significative ($p=0.004$) est observée entre l'index d'hyperacousie et l'évolution de l'onde III entre T0 et T2. Pour l'onde IV, une corrélation modérée ($c=0.38$) significative ($p=0.031$) est observée à T3. Pour l'onde V, une corrélation modérée ($c=0.43$) significative ($p=0.0170$) est observée à T3.

- Pour l'index acouphènes :

Des corrélations très faibles et non significatives sont observées pour l'évolution de l'amplitude des ondes entre T0 et T2/T3. Nous pouvons noter cependant que les corrélations obtenues sont négatives.

Bilan

La comparaison des seuils ABR entre les sous-groupes montre qu'une élévation des seuils auditifs à 15 kHz est toujours significative à T2 et T3 pour le groupe exposé avec hyperacousie. L'analyse de corrélation nous confirme qu'à T2, les animaux qui présentent un index élevé d'hyperacousie sont susceptibles de récupérer leur seuil auditif plus lentement.

Les animaux présentant un index élevé d'hyperacousie ont des amplitudes augmentées de l'onde III à T2 et des ondes tardives des ABRs (IV et V) à T3.

Pour ce qui est de l'analyse de corrélation des mesures avec l'index acouphènes, on observe que tous les résultats obtenus sont négatifs. On peut donc conclure que plus l'index d'acouphènes est élevé, moins il y aura de différences entre les mesures T2/T0 ou T3/T0, autrement dit que la récupération est plus rapide que dans le cas de l'hyperacousie.

3.6.2 Potentiels évoqués auditifs corticaux (CAEPs) après une exposition au bruit

3.6.2.1 Pour l'ensemble des animaux

Rappelons que les CAEPs rendent compte de l'activité thalamo-corticale chez la souris ³⁹⁷. Le pic P14 a été identifié comme étant d'origine thalamique tandis que les pics N23, P35 et N61 représentent l'activité du cortex auditif primaire.

La Figure 87 présente les pics et les amplitudes moyennes de chaque onde pour nos deux groupes d'animaux à T0.

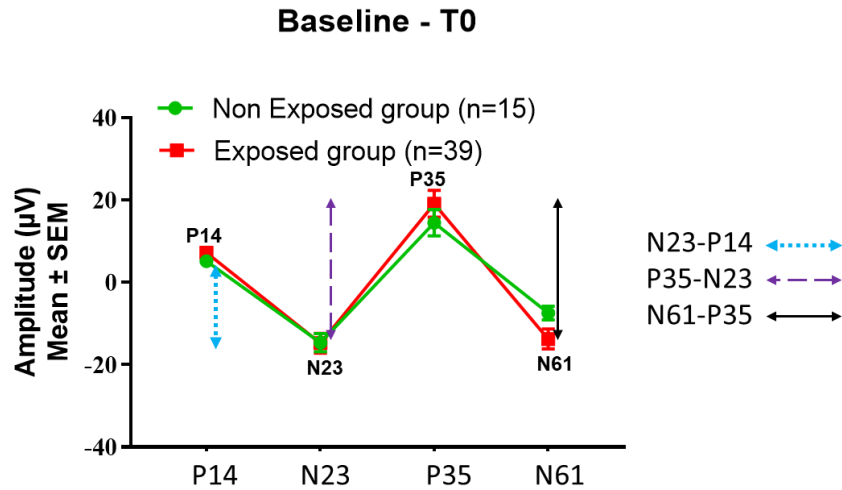


Figure 87: Mesure de référence de potentiels corticaux chez l'animal éveillé. Les flèches représentent la mesure de l'amplitude pic à pic des ondes.

i. Mesure de la latence des pics

Nous avons mesuré la latence des différents pics, qui représente le temps entre l'émission d'une stimulation et la réponse dans les noyaux qui s'activent.

En raison de la perte auditive chez le groupe exposé à T1, les analyses ont été effectuées à T0, T2 et T3. Les résultats sont présentés pour chacun des deux groupes dans la Figure 88.

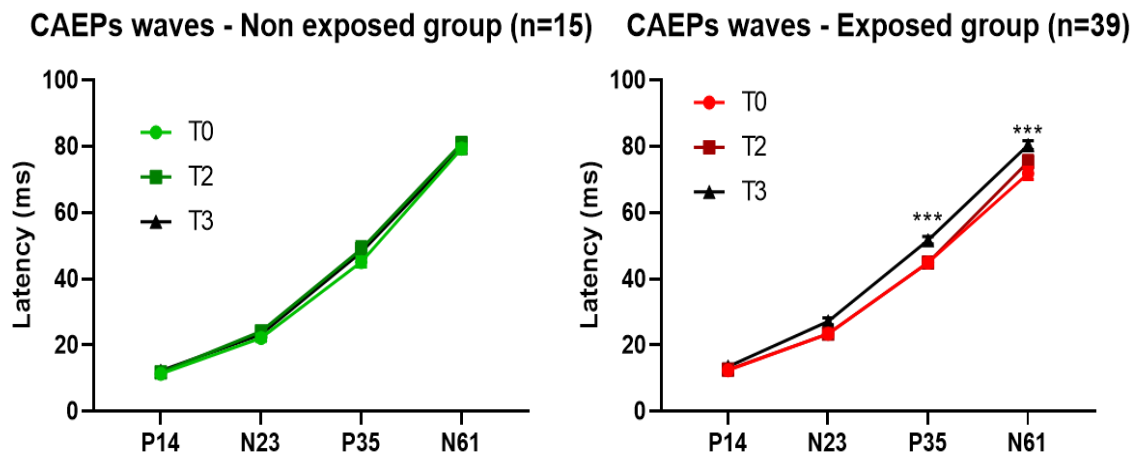


Figure 88: Latence des ondes CAEPs pour le groupe exposé (n=39) et non exposé (n=15-14)
ANOVA 2 voies, effet temps de mesure * groupe $p < 0.05$, test Post-Hoc Student : * $p > 0.05$; ** $p < 0.01$;
*** $p < 0.001$

Pour le groupe non exposé, aucune différence pour chacun des pics n'est observée au cours du temps.

Pour le groupe exposé, une augmentation significative de la latence pour les pics P35 ($p=0.001$) et P61 ($p<0.001$) est observée à T3 par rapport à T0.

ii. Mesure des amplitudes des ondes

Typiquement, ce sont les amplitudes pic à pic qui sont analysées, comme décrit en Figure 87. Ces mesures d'amplitude pic à pic sont présentées dans la Figure 89.

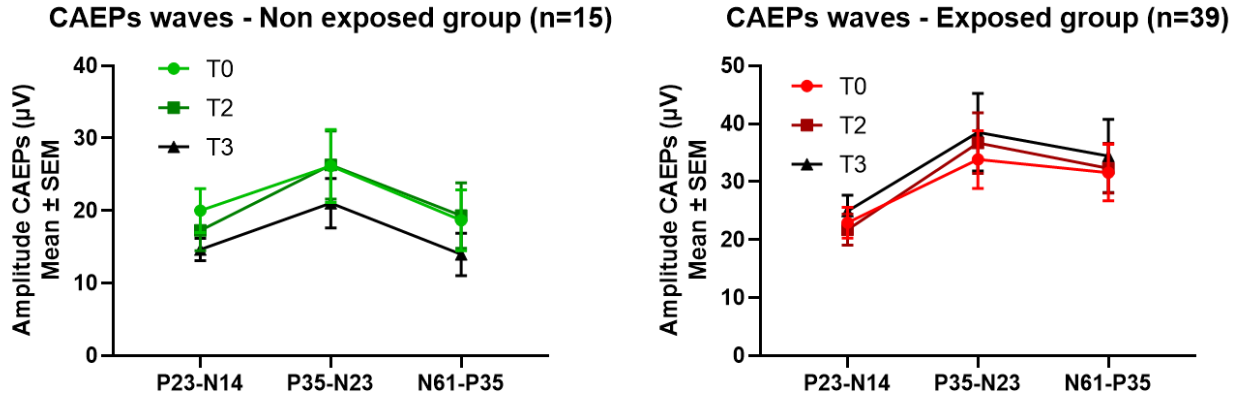


Figure 89: Amplitude pic à pic des ondes chez nos deux groupes de souris, groupe exposé (n=39) et non exposé (n= 15-14)

ANOVA 2 voies, effet temps de mesure * groupe $p < 0.05$, test Post-Hoc Student : * $p > 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Pour le groupe non exposé, aucune différence d'amplitude des ondes n'est observée au cours du temps. Cependant on observe une tendance à la diminution à T3.
Pour le groupe exposé, aucune différence d'amplitude des ondes n'est observée au cours du temps.

3.6.2.2 CAEPs pour les sous-groupes hyperacousie/acouphènes

La latence des différents pics pour tous les sous-groupes est présentée dans la Figure 90.

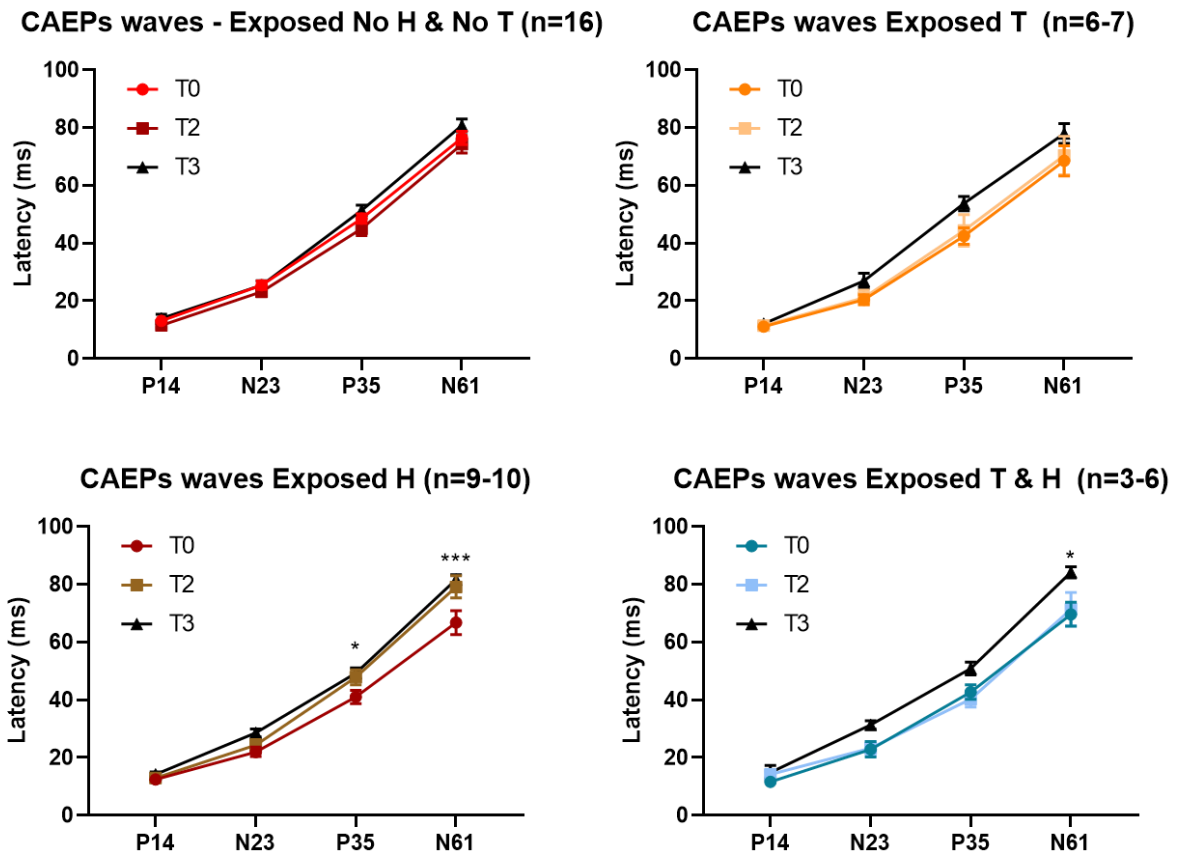


Figure 90: Latence des pics des ondes obtenues chez nos sous-groupes de souris ANOVA 2 voies, effet temps de mesure * groupe $p < 0.05$, test Post-Hoc Student : * $p > 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Pour le groupe exposé sans acouphènes ni hyperacousie et exposé avec acouphènes aucune différence n'est observée au cours du temps.

Pour le groupe exposé avec hyperacousie on observe une augmentation de la latence pour le pic N61 ($p=0.0005$) à T2 ainsi qu'au temps T3 pour les pics P35 ($p=0.03$) et N61 ($p<0.0001$).

Pour le groupe exposé avec acouphènes et hyperacousie on observe une augmentation de la latence pour le pic N61 ($p=0.01$) à T3.

Les mesures d'amplitude pic à pic sont présentées dans la Figure 91 pour tous les sous-groupes.

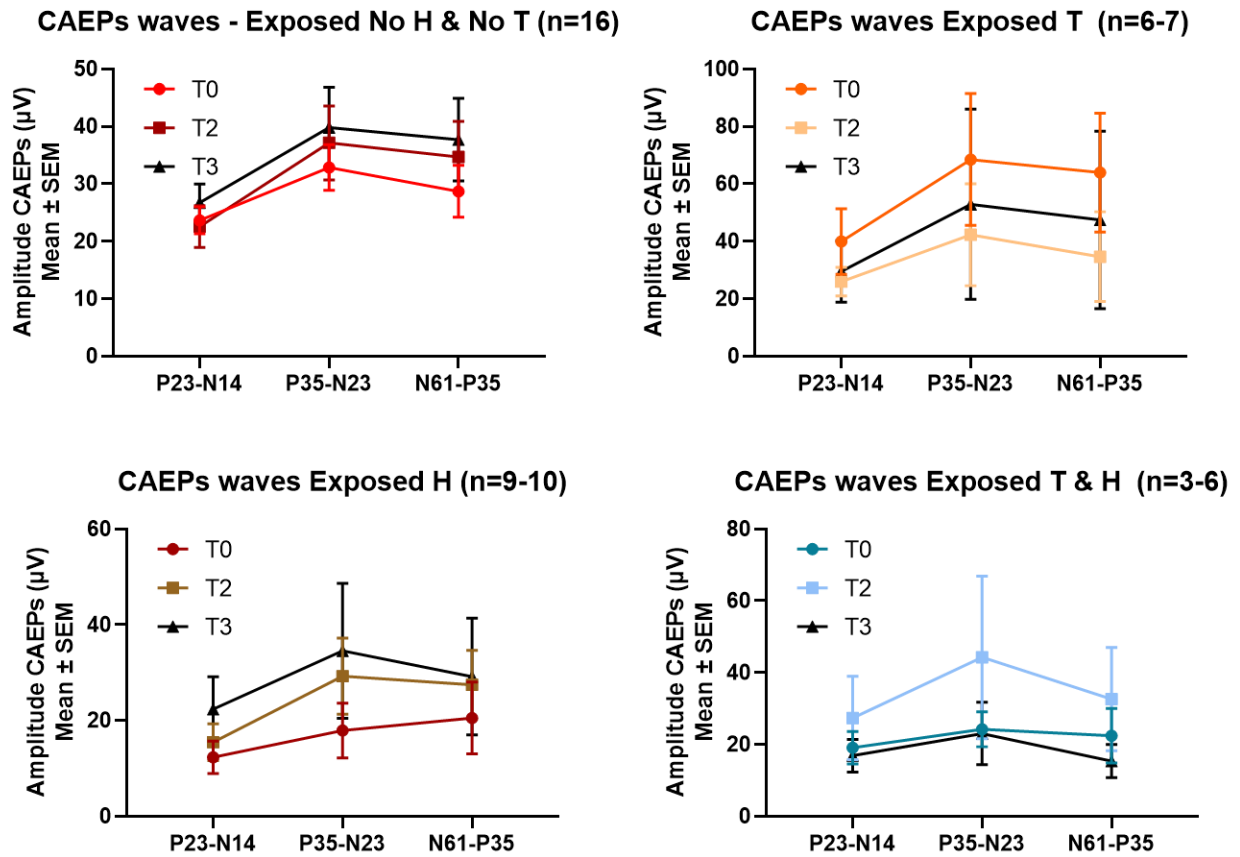


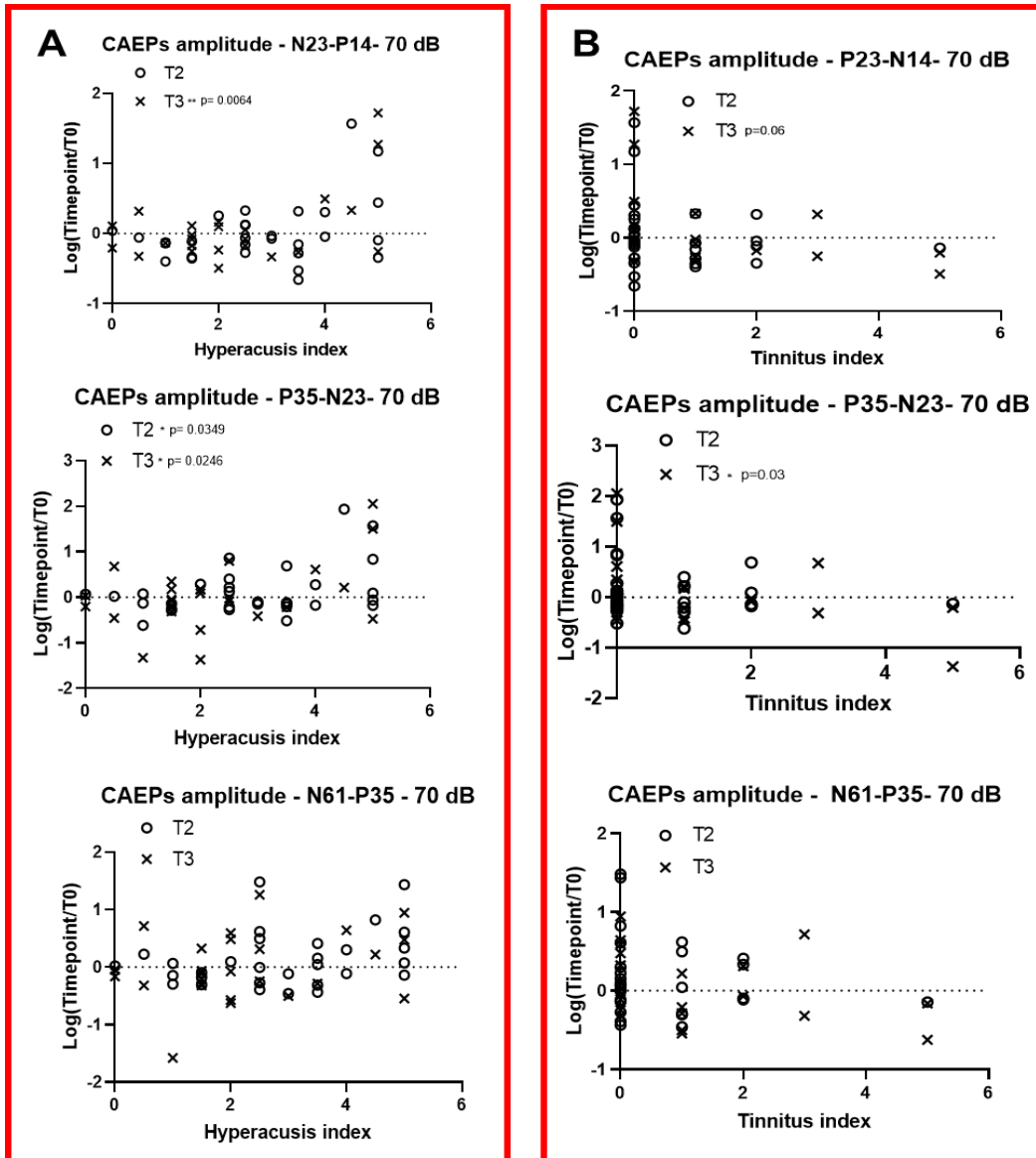
Figure 91: Amplitude pic à pic des ondes obtenues chez nos sous-groupes de souris
 ANOVA 2 voies, effet temps de mesure * groupe $p < 0.05$, test Post-Hoc Student : * $p > 0.05$; ** $p < 0.01$;
 *** $p < 0.001$

L'amplitude pic à pic des ondes mesurées ne montre pas de différence significative entre les sous-groupes exposés au cours du temps.

En revanche, on observe que l'amplitude tend à diminuer à T2 et T3 pour le groupe exposé avec acouphènes. Alors que pour le groupe exposé avec hyperacousie l'amplitude tend à augmenter à T2 et T3. Cependant au vue de la variabilité individuelle nous ne pouvons conclure des résultats.

3.6.2.3 Corrélation CAEPs / index hyperacousie et acouphènes

Une analyse de corrélation a été effectuée entre le degré d'hyperacousie (index) ou le degré d'acouphènes (index) et l'évolution de l'amplitude des ondes CAEPs à 70dB entre T2/T0 ou T3/T0 voir Figure 92.



	Hyp. index	Tin. index
	N23-P14 - 70 dB	N23-P14 - 70 dB
T2	c = 0,31	c = - 0,17
T3	c = 0,52	c = - 0,40
	P35-N23 - 70 dB	P35-N23 - 70 dB
T2	c = 0,33	c = -0,18
T3	c = 0,44	c = -0,45
	N61-P35 - 70 dB	N61-P35 - 70 dB
T2	c = 0,31	c = -0,17
T3	c = 0,27	c = -0,31

Figure 92: Corrélation entre les index et la différence d'amplitude des ondes CAEPs à 70 dB entre T2/T0 ou T3/T0

- Pour l'index hyperacousie :

Une corrélation est significative au temps de mesure T3, pour les ondes N23-P14 ($c= 0.52$, $p=0.006$) et P35-N23 ($c=0.44$, $p=0.02$) et l'index d'hyperacousie.

- Pour l'index acouphènes :

Toutes les corrélations observées pour l'index des acouphènes sont négatives avec une corrélation négative significative à T3 pour l'onde P35-N23 ($c=- 0.45$, $p=0.03$).

Bilan

Les latences des pics des ondes CAEPs sont retardées dans le groupe exposé à T3. L'analyse par sous-groupe et les analyse de corrélations confirment que le groupe exposé avec hyperacousie présentent des latences retardées pour l'ondes la plus tardive N61-P35.

Un degré élevé de l'index d'hyperacousie est également corrélé à une augmentation d'amplitude des ondes précoces des CAEP.

Même si les corrélations avec l'index d'acouphènes ne sont pas significatives, elles sont toutes négatives : plus un animal aura un fort index acouphénique, moins il y aura de modifications des ondes.

3.6.3 Activité EEG spontanée après exposition sonore

3.6.3.1 Pour l'ensemble des animaux

Nous avons enregistré des EEGs en condition spontanée (sans stimulation sonore) pour l'IC et l'AC pour les deux groupes d'animaux, l'un non exposé (n=10) et l'autre exposé (n=23). L'amplitude de l'activité spontanée est estimée en calculant l'écart-type de l'EEG sur la période d'enregistrement. Cette mesure a été effectuée à T0 jusqu'à T3 à l'IDA. Les résultats dans l'IC et l'AC pour les deux groupes d'animaux sont présentés dans la Figure 93.

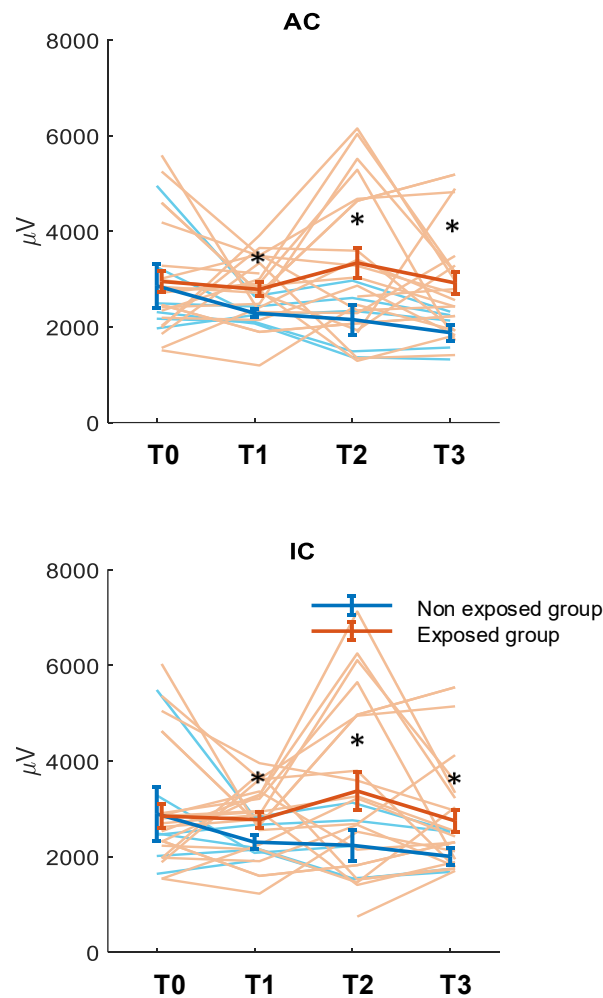


Figure 93: Mesure de l'activité spontanée au niveau du colliculus inférieur (IC) et du cortex auditif (AC) pour le groupe non exposé (n=10) et pour le groupe exposé (n=23). Les lignes épaisses indiquent les valeurs moyennes, tandis que les lignes fines représentent les courbes individuelles.

Une augmentation significative à T1, T2 et T3 est observée pour le groupe exposé à la fois dans l'AC et l'IC. Cela indique une augmentation de l'activité spontanée dans ces noyaux après l'exposition sonore (T1) qui persiste jusqu'à 10-11 semaines (T3).

3.6.3.2 Pour les sous-groupes hyperacousie/acouphènes

Les résultats dans l'IC et l'AC pour les groupes d'animaux sont présentés dans la Figure 94.

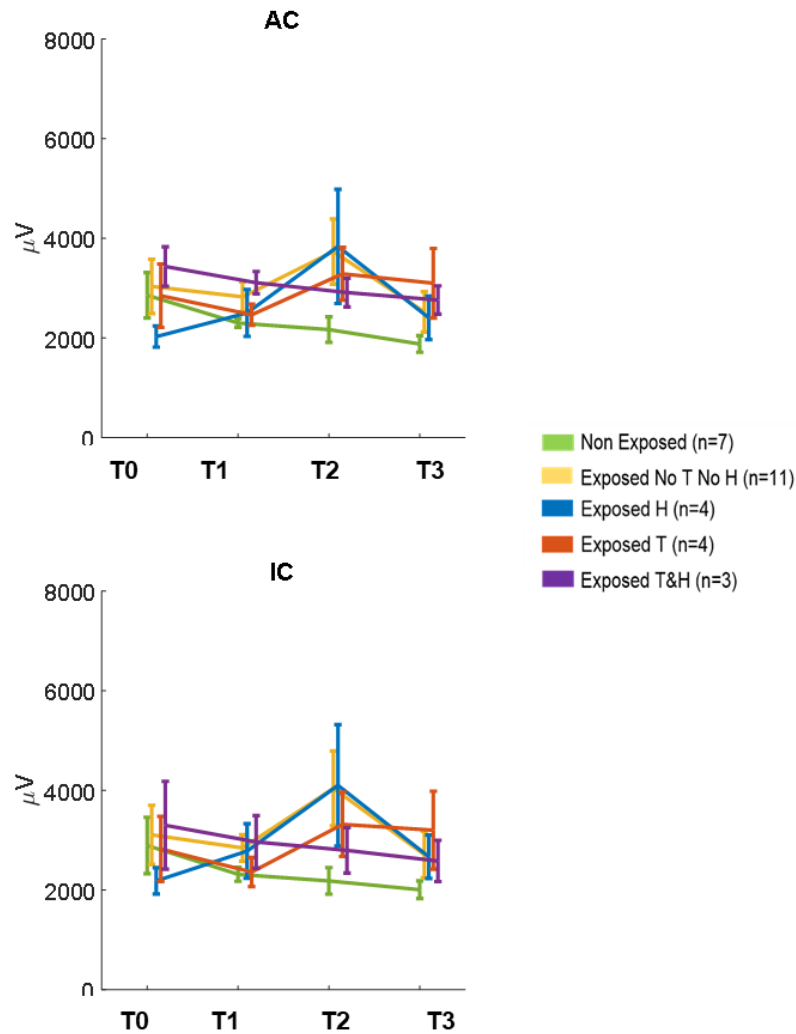


Figure 94: Mesure de l'activité spontanée au niveau du colliculus inférieur (IC) et du cortex auditif (AC) pour tous les groupes

Aucune différence significative n'est observée entre les groupes même si on note une tendance à l'augmentation pour les groupes exposés avec acouphènes à T2 et T3. La mesure de l'EEGs n'a été réalisée qu'à l'IDA aussi les effectifs sont faibles, il est donc difficile de conclure.

3.6.3.3 Corrélation : EEG spontané selon les index

Nous avons ensuite examiné s'il pouvait y avoir une corrélation entre l'activité spontanée et l'index d'hyperacousie et d'acouphènes Figure 95.

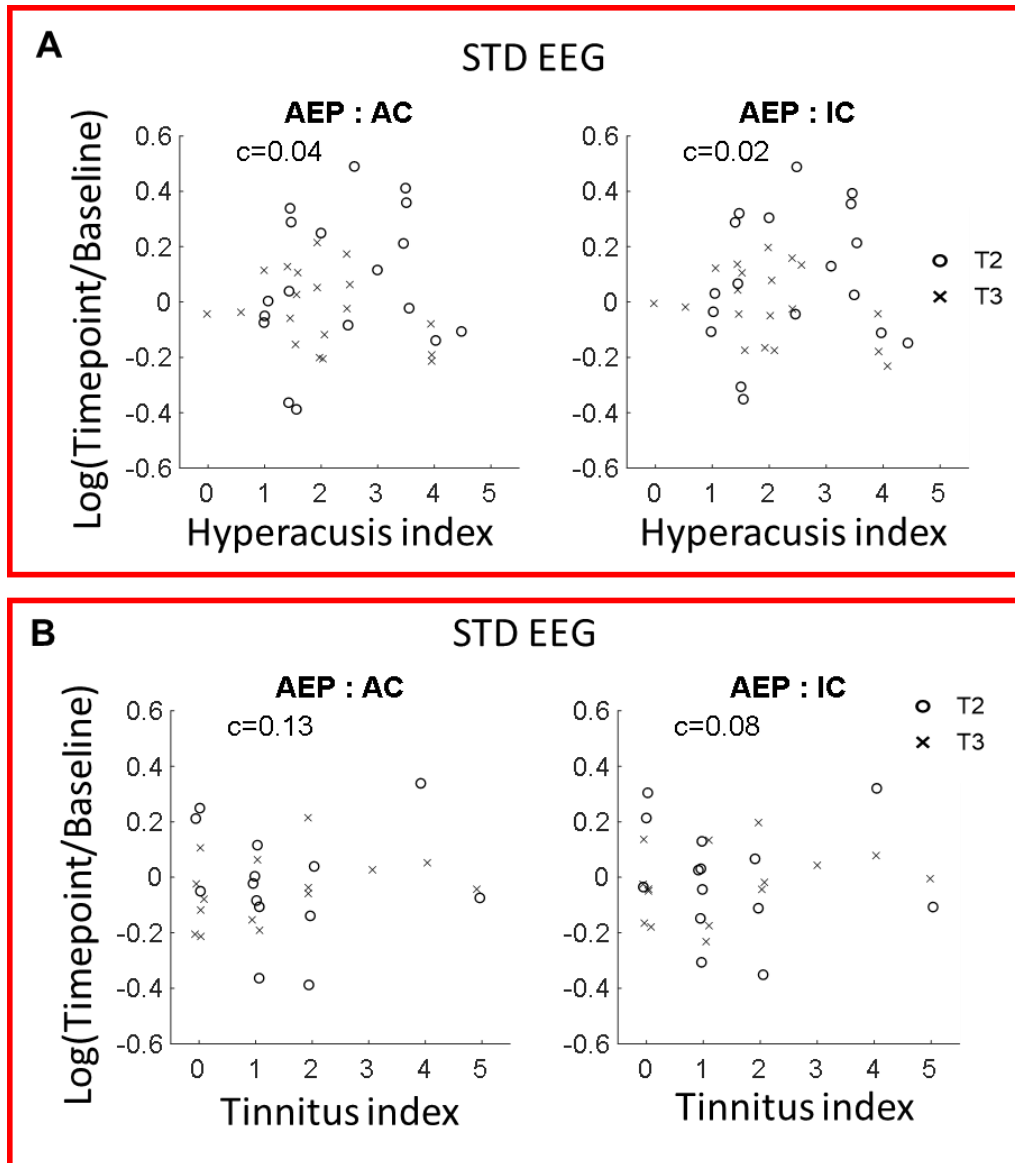


Figure 95: Corrélation entre l'évolution de l'activité spontanée aux temps T2/T0 et T3/T0 et les index d'hyperacousie (A) et d'acouphènes (B), au niveau du colliculus inférieur (IC) et du cortex auditif (AC).

- Pour l'index hyperacousie :

Pas de corrélation entre l'index d'hyperacousie et la modification de l'activité spontanée dans l'IC et l'AC.

- Pour l'index acouphènes :

Pas de corrélation entre l'index d'acouphènes et la modification de l'activité spontanée dans l'IC et l'AC.

Bilan

L'activité spontanée augmente dans le groupe exposé au cours du temps. Cependant l'analyse par sous-groupe ou par corrélation ne révèle pas de résultats significatifs.

En observant les résultats, on constate d'ailleurs que ce n'est pas l'activité spontanée du groupe exposé qui a augmenté, mais que c'est celle du groupe non exposé qui a diminué au cours du temps.

3.6.4 Activité EEG évoquée après exposition sonore

3.6.4.1 Latence de l'EEG en réponse au clic

i. Pour l'ensemble des animaux

Pour les cadences de clics auxquelles le cortex auditif répond bien, soit jusqu'à 30 Hz nous avons comparé la latence de la réponse EEG entre les groupes exposés et non exposés au cours du temps pour les deux zones. A l'œil nu, les latences semblent avoir raccourci pour la réponse ASSR dans l'AC après exposition sonore (Figure 96)

L'Auditory Steady-State Response (ASSR) est un test électrophysiologique qui évalue la sensibilité et le traitement auditif. Il utilise des stimuli auditifs spécifiques pour enregistrer les réponses électriques (EEG) ou magnétiques (MEG) du cerveau. C'est un outil précieux pour évaluer la sensibilité et le traitement auditif chez les nourrissons et les personnes avec des handicaps développementaux.

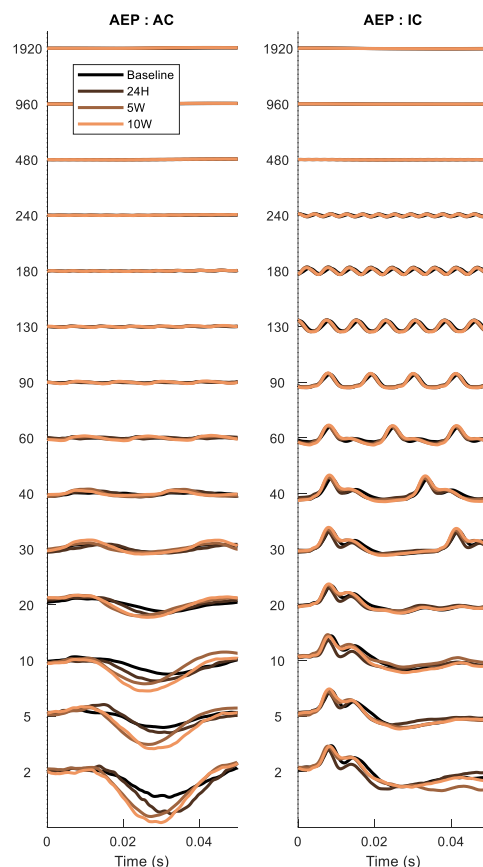


Figure 96: réponse moyenne à un clic en fonction de la cadence de présentation des clics pour les points temporels T0 (Baseline), T1 (24H), T2 (5W), et T3 (10W).

Néanmoins, la latence n'est pas facile à quantifier sur un signal assez bruité comme celui de l'EEG. Nous avons donc considéré pour une cadence donnée la mesure moyenne à T0 pour le groupe exposé comme la référence, et nous avons effectué une cross-corrélation de cette référence avec les autres réponses moyennes (autres points temporels du groupe exposé et du groupe contrôle). Nous avons ensuite récupéré la latence de cette cross-corrélation, qui est représentée en Figure 97.

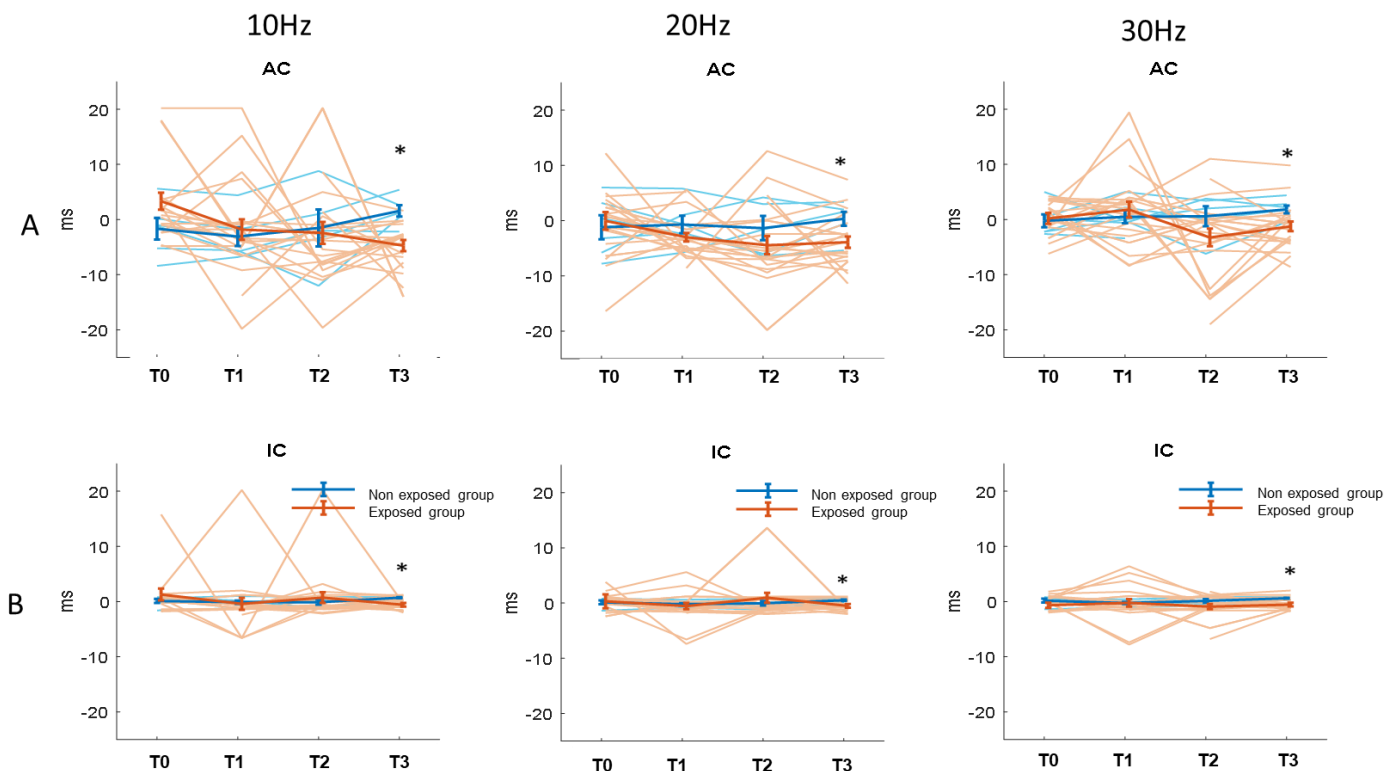


Figure 97: Latence du pic de la réponse (en ms) obtenue après stimulation à 10 Hz, 20 Hz et 30 Hz pour des mesures effectuées entre T0 et T3 pour le groupe non exposé (n=10) et pour le groupe exposé (n=23) dans A) l'AC et B) l'IC.

Les valeurs négatives signifient que la réponse est plus précoce que la réponse moyenne à T0 du groupe exposé. Les lignes épaisses indiquent les valeurs moyennes, tandis que les lignes fines représentent les courbes individuelles.

A T0, T1 et T2 aucune différence significative n'a été montrée entre le groupe non exposé (n=10) et le groupe exposé (n=23) et ce à toutes les stimulations mesurées dans l'AC et l'IC. Pour les mesures après exposition sonore, une diminution significative de la latence est observée pour les stimulations 10 Hz, 20 Hz et 30 Hz dans l'AC et l'IC à T3.

ii. Selon les index

Nous avons ensuite corrélé la différence de latence avec les index acouphènes et hyperacousie, ces résultats sont représentés en Figure 98.

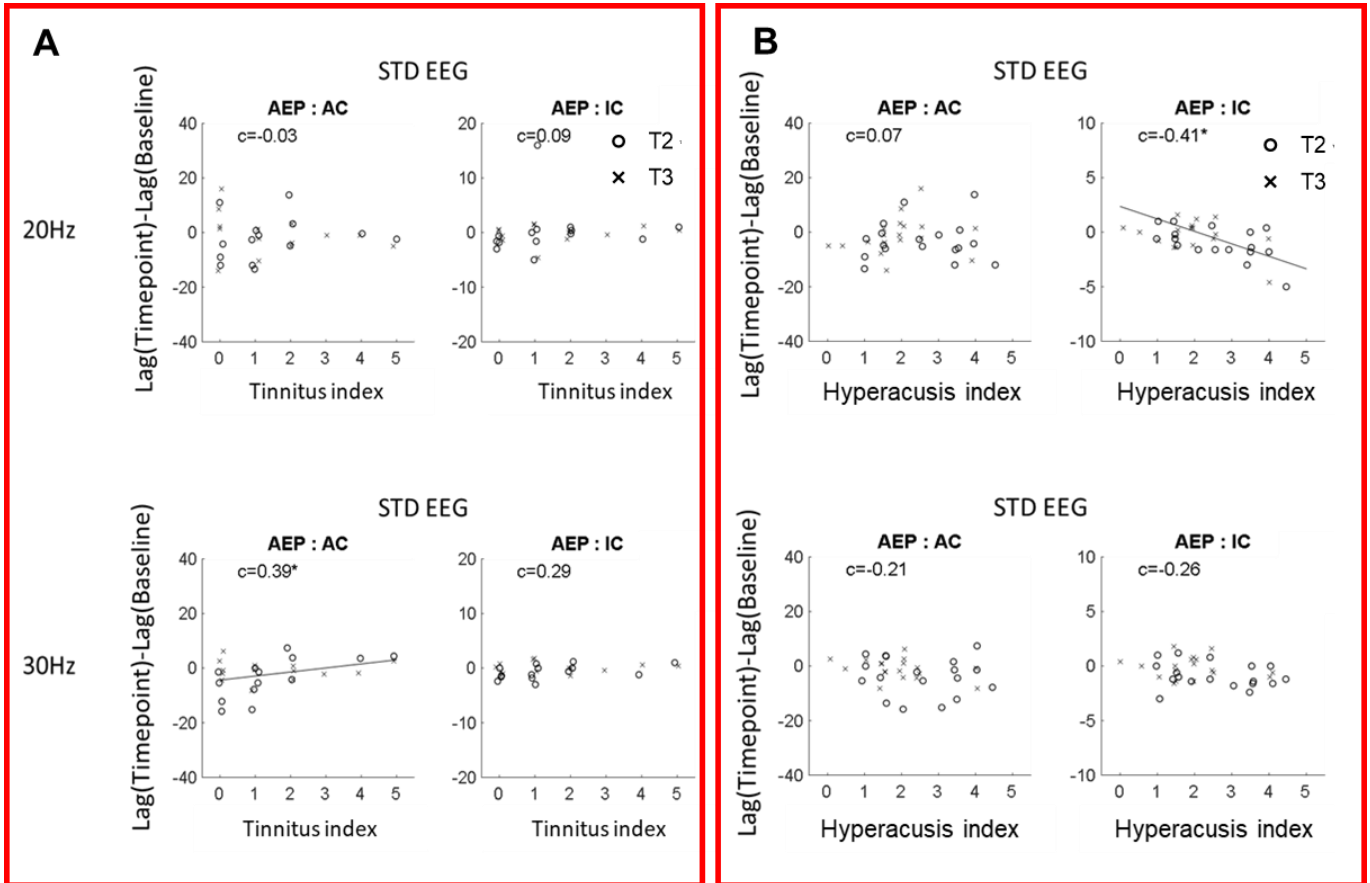


Figure 98: Corrélation entre l'évolution de la latence de la réponse entre T0/T2 et T0/T3 et (A) l'index d'hyperacousie ou (B) l'index d'acouphènes

- Pour l'index hyperacousie :

Une corrélation négative est significative au temps de mesure T3, pour la latence de réponse à une stimulation de 20 kHz ($c= 0.41$) et seulement dans l'IC.

- Pour l'index acouphènes :

Une corrélation positive est significative, pour la latence de réponse à une stimulation de 30 kHz ($c= 0.39$) et seulement dans l'AC.

Nos résultats significatifs semblent trop isolés pour révéler des tendances profondes et massives.

3.6.4.2 Amplitude de la réponse évoquée de l'EEG

i. Pour l'ensemble des animaux

Pour les cadences de clics auxquelles nous avons comparé l'amplitude de la réponse EEG entre les groupes exposés et non exposés au cours du temps pour les deux zones. A l'œil nu, les amplitudes semblent avoir augmenté dans la réponse ASSR dans l'AC après exposition sonore ici au temps T2 (Figure 99)

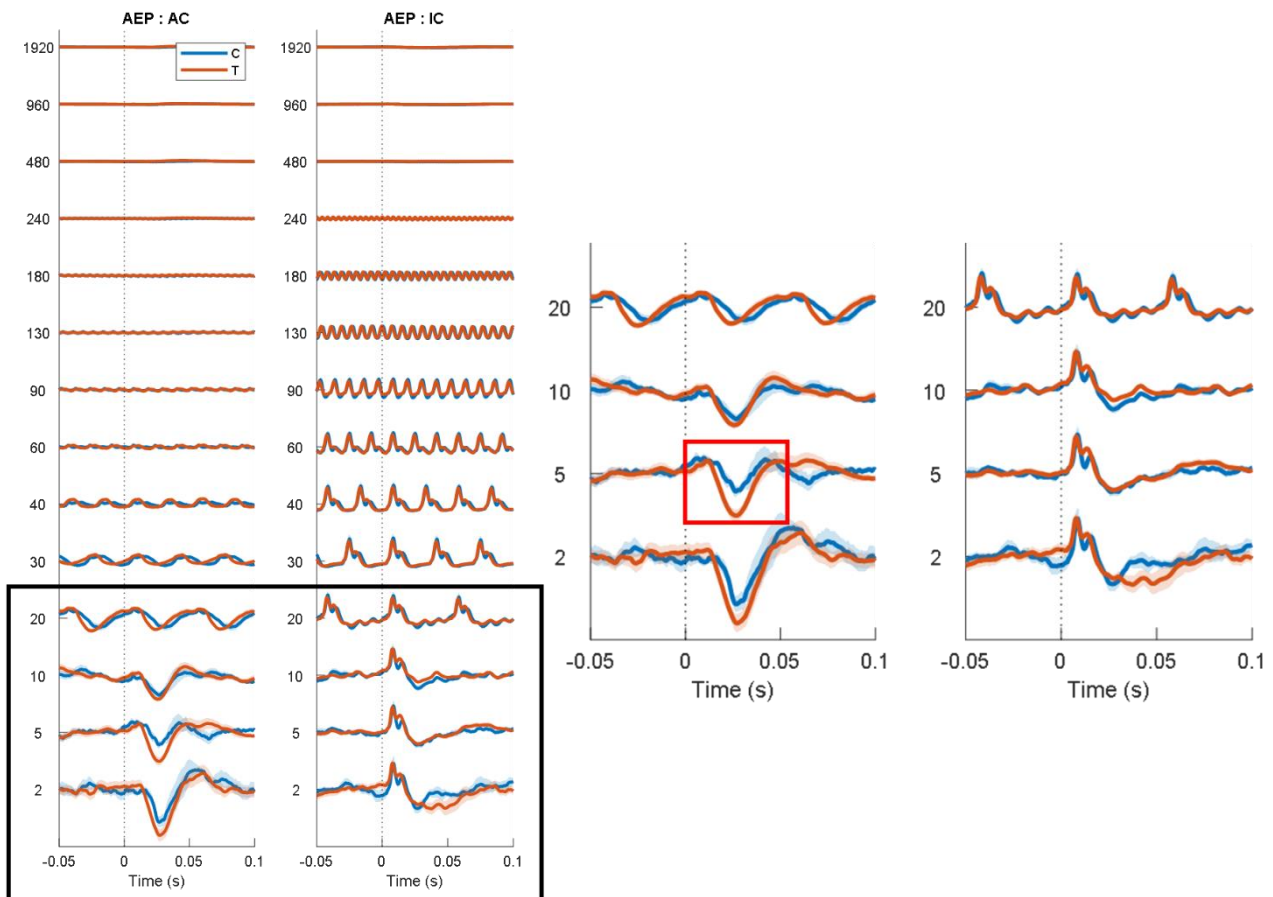


Figure 99: Amplitude de réponse moyenne à un clic en fonction de la cadence de présentation des clics pour le temps T2. Les courbes bleues représentent le groupe non exposé, tandis que les courbes rouges représentent le groupe exposé.

Nous avons mesuré l'amplitude des réponses aux stimulations par train de clics de 2 par secondes à 1920 par seconde. Ce type de courbe s'appelle la fonction de transfert de modulation temporelle (TMTF). Les TMTFs neurales dans l'AC et l'IC sont représentées dans la Figure 100.

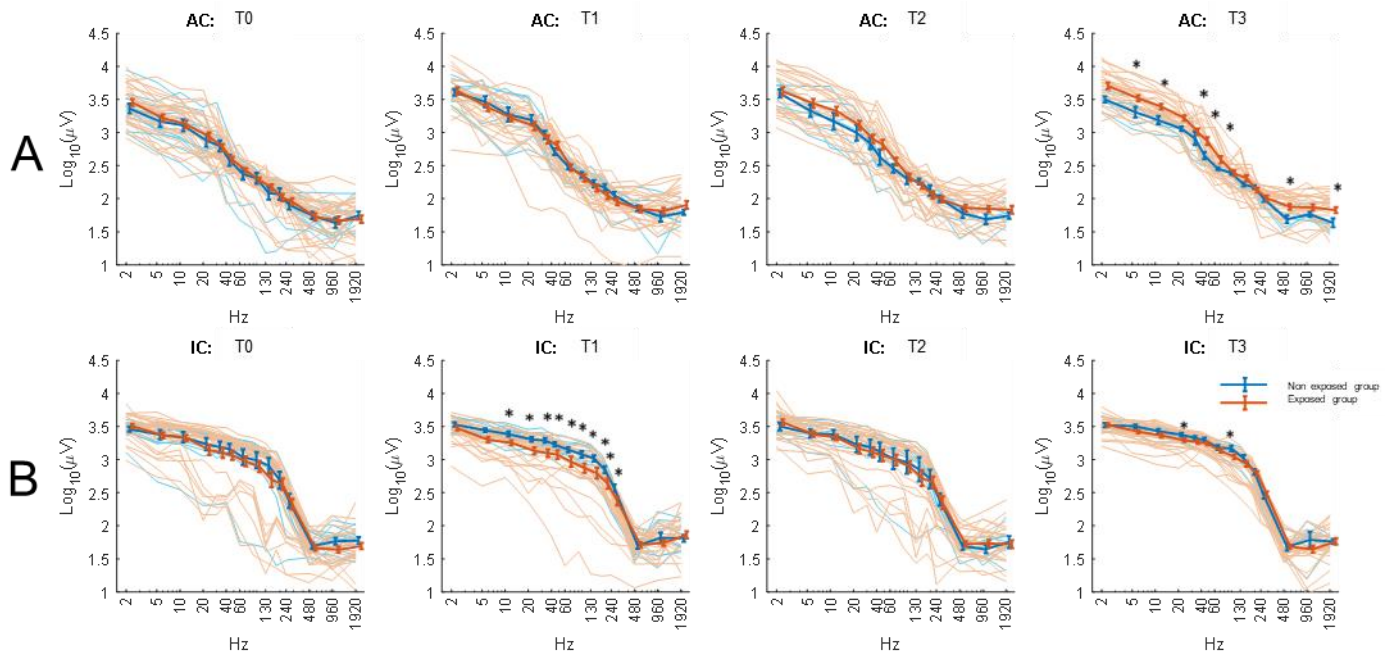


Figure 100: L'amplitude du pic de la réponse obtenue dans A) l'AC et B) l'IC après stimulation par trains de clics pour des mesures effectuées entre T0 et T3 pour le groupe non exposé (n=10) et pour le groupe exposé (n=23). Les lignes épaisses indiquent les valeurs moyennes, tandis que les lignes fines représentent les courbes individuelles.

On observe une augmentation significative de l'amplitude à T3 seulement dans l'AC pour le groupe exposé entre les stimulation comprises entre 5 et 1920/sec, alors que l'amplitude dans l'IC diminue significativement à T1 pour les train de clics cadencés entre 10 et 240/sec.

ii. Pour les sous-groupes hyperacousie/acouphènes

Les TMTFs neurales dans l'AC et l'IC pour les sous-groupes sont représentées dans la Figure 101. **Error! Reference source not found.**

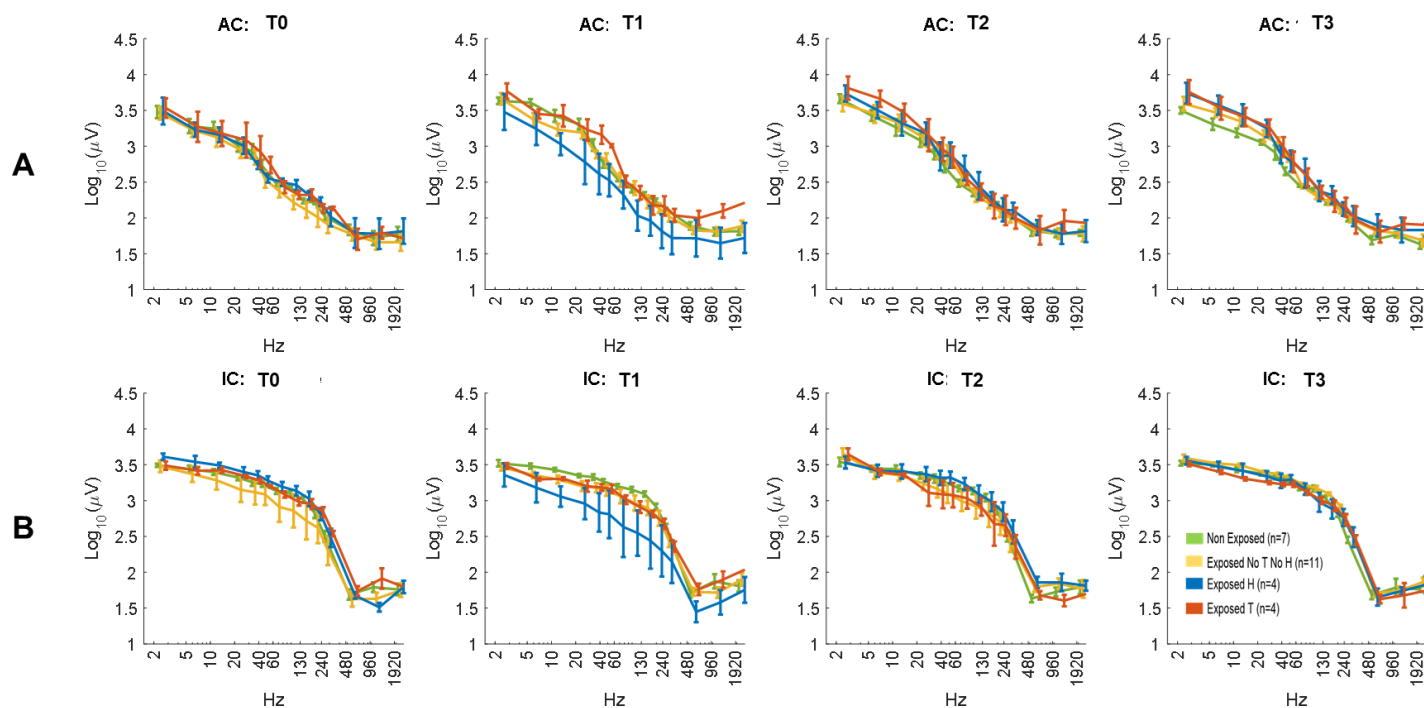


Figure 101: L'amplitude du pic de la réponse obtenue dans A) l'AC et B) l'IC après stimulation par trains de clics pour des mesures effectuées entre T0 et T3

Aucune différence significative n'est observée entre les groupes. Il faut noter que le nombre d'animaux dans chaque sous-groupe est réduit du fait que la mesure n'a été faite qu'à l'IDA.

iii. Selon les index

Les corrélations des différences des TMTFs neurales dans l'AC et l'IC entre le temps T0/T2 ou T0/T3 par rapport à l'index d'hyperacousie ou d'acouphènes sont représentées dans la Figure 102.

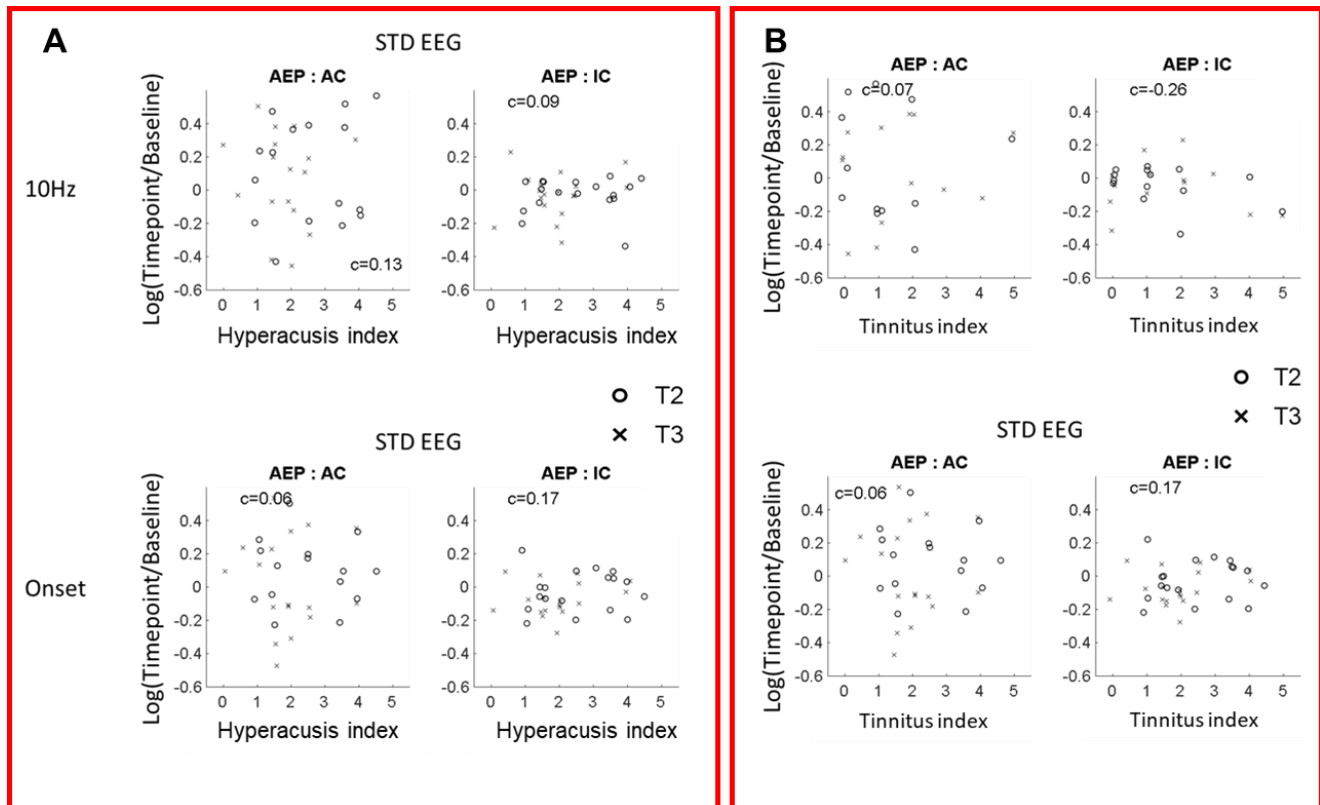


Figure 102: Corrélation entre la différence de l'amplitude de la réponse obtenue entre T0/T2 et T0/T3 en fonction de l'index.

A- Index hyperacousie
B- Index acouphènes

Aucune corrélation n'a pu être identifiée dans l'IC et l'AC avec l'index d'acouphènes ou d'hyperacousie.

Bilan

L'activité spontanée augmente dans le groupe exposé au cours du temps.

Aussi les analyses qui comparent le groupe non exposé au groupe exposé montre des différences : amplitude augmentée dans le cortex auditif à T3 et latence réduite dans les deux noyaux.

Cependant l'analyse par sous-groupe ou par corrélation ne révèle pas de résultats significatifs. En observant les résultats, on constate d'ailleurs que ce n'est pas l'activité spontanée du groupe exposé qui a augmenté, mais que c'est celle du groupe non exposé qui a diminué au cours du temps.

Discussion

1.1 De l'utilité de distinguer hyperacousie et acouphènes

Les avancées médicales ont profondément enrichi notre compréhension des troubles auditifs, catalysant ainsi l'émergence de nouvelles options thérapeutiques et d'assistance pour les individus affectés. Parmi ces progrès remarquables, les implants cochléaires se distinguent particulièrement³⁹⁸. Ces dispositifs sophistiqués, conçus pour stimuler le nerf auditif chez les personnes souffrant de surdité sévère à profonde, ont révolutionné la perception sonore. De manière similaire, les thérapies géniques sont une approche innovante pour la prévention de la perte auditive. Elles impliquent l'utilisation de virus modifiés pour transporter des gènes spécifiques dans les cellules de l'oreille interne visant à réparer ou à prévenir les dommages auditifs. Bien que toujours en développement les premières études montrent des résultats prometteurs, par exemple chez les patients présentant des mutations génétiques entraînant un déficit en otoferline et souffrant de surdité neurosensorielle prélinguale sévère à profonde³⁹⁹. Ces avancées sont cruciales dans la prise en charge de la surdité, qu'elle survienne dès la naissance pour des raisons génétiques ou qu'elle se développe au fil du vieillissement. Cependant, à ce jour, aucun traitement spécifique n'est disponible sur le marché pour traiter les troubles auditifs tels que l'hyperacousie ou les acouphènes. Ceci est largement attribué à un manque de modèles translationnels qui permettent de reproduire les conditions de troubles auditifs chez l'humain sur ces modèles précliniques. De plus, l'identification de marqueurs fiables est indispensable pour évaluer l'efficacité des traitements potentiels lors des essais cliniques. Ceci implique d'obtenir des biomarqueurs spécifiques de chacune de ces pathologies.

Or, acouphènes et hyperacousie sont fréquemment associés à des pertes auditives et sont également souvent concomitants³³⁸ : la prévalence de l'hyperacousie chez des personnes acouphéniques est de l'ordre de 80% et la prévalence des acouphènes chez les personnes hyperacousiques est de l'ordre de 40%^{339,340}. Ces faits suggèrent des mécanismes communs. L'hypothèse la plus commune suggère une augmentation homéostatique du gain neuronal pour générer une hyperexcitabilité centrale conduisant à des acouphènes et de l'hyperacousie⁴⁰⁰. Dans les deux pathologies nous retrouvons également une augmentation de la synchronisation des décharges des neurones et une réorganisation spatiale des fréquences sonores dans le système auditif ou tonotopie^{338,401,402}. Cependant, des différences existent dans les modèles actuels comme le montre l'article de Knipper en 2013 (Figure 103).

En premier lieu, une synaptopathie importante semble survenir dans les cas d'acouphènes, alors que celle-ci est plus modérée pour l'hyperacousie²³³. Cette synaptopathie se traduirait par la diminution de l'amplitude de l'onde I des ABRs^{403,404}.

En second lieu, une augmentation du bruit central, correspondant à une augmentation de l'activité neuronale spontanée et dont le rôle serait de maintenir l'efficacité d'encodage des signaux auditifs semble contribuer à l'apparition des acouphènes, et se joue au niveau du noyau cochléaire, peut-être sous la modulation d'entrées somato-sensorielles⁹. Cependant, d'après les études de Norena²⁴⁹ et Wu²⁴⁴, le délai d'apparition de cette augmentation ne coïncide pas avec l'apparition assez immédiate des acouphènes chez l'humain après un traumatisme sonore. Un corrélât neuronal plus approprié serait une synchronisation neuronale accrue^{244,405}.

A contrario, une diminution globale de l'inhibition dans le système auditif est documentée principalement dans le cas de l'hyperacousie, ce qui entraînerait une augmentation de l'activité excitatrice en réponse à une stimulation. Ce processus serait une adaptation homéostatique visant à stabiliser le niveau d'activité neuronale dans le circuit auditif^{355,406}. Le gain central serait représenté au niveau du mésencéphale²⁹³. En effet, des études d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) chez des sujets hyperacousiques ont montré une activité accrue au son dans les noyaux centraux comme l'IC, le MGB ou encore l'AC. Il en est de même pour les études animales qui démontrent une hyperactivité au son dans ces noyaux. Qualitativement, le bruit central à l'origine des acouphènes, généré en réponse à la diminution de l'influx nerveux, reflèterait l'incapacité du système auditif à compenser le désordre tandis

que le gain central, qui varie lors de l'hyperacousie, serait une réponse efficace du système nerveux central.

De nombreuses études sur ces deux pathologies ne distinguent pas les animaux présentant des acouphènes de ceux souffrant uniquement, ou en plus, d'hyperacousie. Par exemple dans une étude en 2007, Guang_Yang et al ont uniquement utilisé le test d'inhibition du sursaut par le gap pour détecter les acouphènes chez les rats injectés au salicylate³⁰⁰. Or, potentiellement, l'induction d'une des pathologies entraîne fréquemment l'induction de l'autre, comme avec le traumatisme sonore et le salicylate. Si aucune distinction n'est faite entre les animaux qui développent des acouphènes et/ou de l'hyperacousie, alors les mécanismes potentiels qui séparent ces deux pathologies seront plus difficilement identifiés. Il est en effet possible que la comorbidité de ces conditions induise des effets ambigus : on notera ainsi dans notre étude que les résultats des animaux du groupe « hyperacousie et acouphènes » se situent pour les ABRs, les CAEPs et l'EEG entre ceux du groupe « hyperacousie » et ceux du groupe « acouphènes ».

Longenecker et al en 2021 utilisent conjointement le réflexe de sursaut et l'inhibition du sursaut par le silence pour faire la distinction entre les acouphènes et l'hyperacousie dans leur modèle (cochléotoxicité de l'amikacine). Nous avons choisi de suivre cette voie.

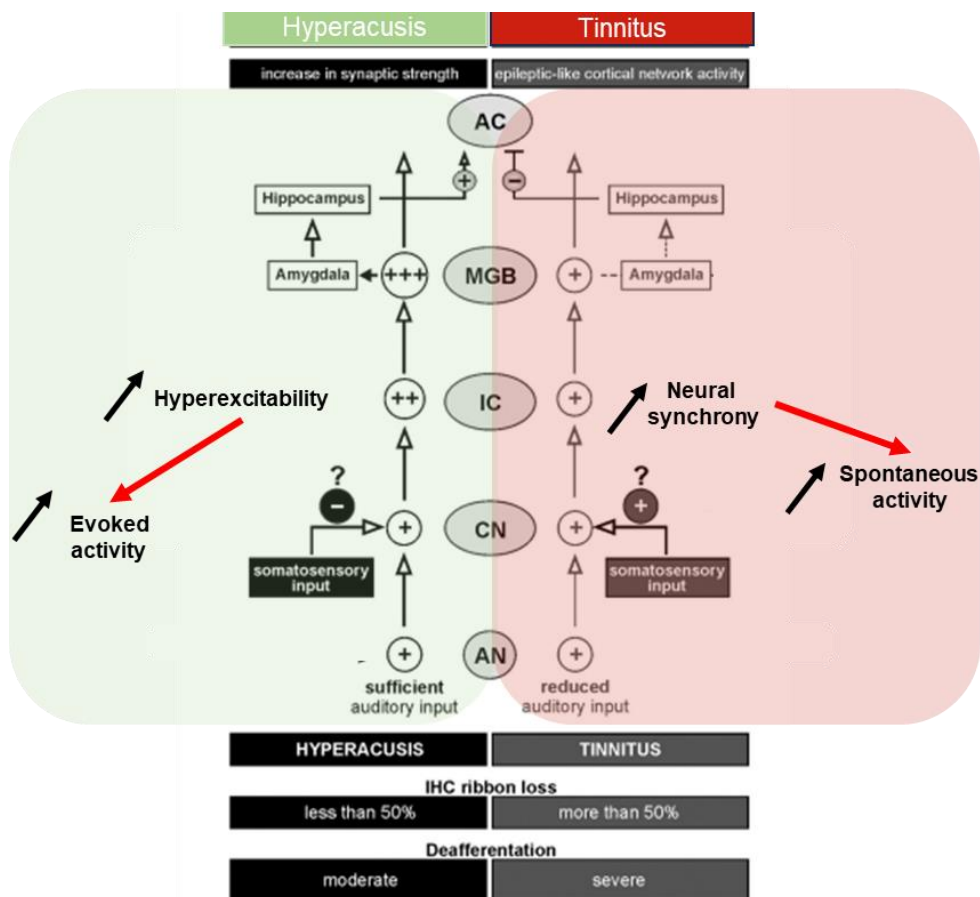


Figure 103: Schémas représentant les corrélats neuronaux décrits comme étant à l'origine de ces pathologies.

AC, cortex auditif ; AN, nerf auditif ; CN, noyau cochléaire ; IC, colliculus inférieur ; MGB, corps géniculé médian.

Source: extrait d'un article par Knipper et al. 2013

1.2 Effets périphériques de notre exposition au bruit

Pour notre étude, nous avons opté pour une exposition au bruit induisant un TTS à l'IdA et à Cilcare soit une bande de fréquence 8-16 kHz, à 95 dB pendant 2 heures. Cette condition (TTS) a été choisie pour ne pas biaiser les résultats des tests comportementaux. En effet une perte auditive permanente peut par exemple générer des résultats biaisés lors du test d'inhibition du sursaut par le silence.

Nos résultats, qui sont similaires à l'IdA et à Cilcare, montrent une différence de seuil à T1 par rapport à T0 de 25 à 35 dB pour les fréquences de 15 kHz à 32 kHz, et une augmentation de 15 dB à la fréquence 40 kHz. Parmi les études ayant utilisé un protocole comparable, nos résultats sont comparables à ceux de Hickox et al. en 2014 (40 dB pour la fréquence 32 kHz) et ceux de Wu et al. en 2024 (30-35dB de perte auditive immédiate à 24-32kHz chez la souris CBA). Wang et al publient des résultats similaires avec une exposition au bruit de 20 kHz à 96 dB pendant 2 heures induisant un TTS chez des souris CBA⁴⁰⁷. Une différence de seuil ABRs d'environ 40 dB est mesurée le lendemain de l'exposition au bruit aux fréquences 15 kHz et 32 kHz. Dans toutes ces études, les seuils retournent à la normale après environ 2 semaines.

Est-ce que ce TTS induit une synaptopathie ? Les niveaux de perte de synapse ou de déficit d'amplitude de l'onde I dépendent en effet de l'intensité et de la durée de l'exposition². S'il n'y a pas de PTS, l'équipe de Liberman a également montré que la diminution de l'onde I est corrélée à une perte des synapses au niveau des CCIs^{408,409}.

Cependant, ces deux indices sont difficiles à utiliser dans notre étude. D'une part, un désavantage de notre technique d'implantation de plots chroniques sur le cortex auditif est la faible amplitude de l'onde I. Nous n'avons donc pu confirmer ce phénotype. Cependant, une étude préliminaire réalisée à Cilcare avec des ABRs classiques chez l'animal anesthésié a montré qu'il existait une diminution de l'amplitude de l'onde I dès la mesure T1 chez le groupe exposé. Les résultats détaillés de cette étude sont présentés **en annexe (page 207)**.

Nos résultats montrent que l'amplitude des ondes tardives (IV et V) des ABRs n'est pas impactée par l'exposition au bruit. Ces résultats corroborent d'autres études. Par exemple, dans l'étude de Bakay et al. publiée en 2018, des souris CBA sont exposées à une bande de fréquence 8–16 kHz à 100 dB SPL pendant 2 heures (caractéristiques semblables à nos conditions). L'amplitude de l'onde I diminue d'environ 30% le lendemain de l'exposition au bruit et jusqu'à 4 semaines après. Quant à l'onde IV, elle diminue également juste après exposition au bruit mais récupère après 4 semaines⁴¹⁰.

Chez l'homme, pour lequel on ne peut étudier facilement la perte auditive temporaire, Haider a néanmoins montré que l'amplitude de l'onde V, qui représente l'activité du colliculus inférieur, est similaire ou améliorée²³⁸ chez des patients avec des acouphènes. En outre, un travail de doctorat publié récemment par Pinsonnault-Skvarina Alexis sur la synaptopathie chez l'Homme a révélé une réduction significative de l'onde I et un allongement de la latence de l'onde V. Il sera donc intéressant pour nous de faire des analyses complémentaires des latences des ondes ABRs.

D'autre part, concernant les pertes de synapses au niveau des CCIs, nos résultats histologiques ont un n=2 trop faible pour conclure. Le comptage de synapse est la caractéristique la plus directe d'une synaptopathie. La perte est largement documentée dans les études de l'équipe de Liberman (2021 ; 2024) où ils montrent que des souris CBA exposées à un bruit de bande 8–16 kHz à 98 dB pendant 2 heures subissent une diminution du nombre de synapses à ruban d'environ 40 à 50% après une semaine. Toutefois, ces baisses ne concernent que la bande entre 0.5 et 1.5 octaves au-dessus de la bande d'exposition sonore (i.e. entre 24 et 48kHz). Comme la baisse du nombre de synapses dans nos données n'est que faible mais comptabilisée sur l'ensemble de la cochlée, il nous reste à distinguer la localisation anatomique de nos marquages afin de retrouver ces résultats.

En outre, nos comptages de synapses ont été réalisés sur des animaux ayant été suivis près d'un an. On ne peut exclure un effet cumulatif de l'âge. En tout état de cause, il aurait fallu faire une cohorte indépendante pour mesurer les pertes de synapses à ruban.

En conclusion, nos animaux ont probablement souffert de synaptopathie pendant les mesures à T1 et T2, même si elle était difficile à confirmer avec notre protocole expérimental.

1.3 Induction d'acouphènes ou d'hyperacousie chez l'animal

Il existe des modèles pharmacologiques pour induire de l'hyperacousie et des acouphènes, comme le salicylate. Cependant, l'utilisation de ce produit chimique ne reflète en rien la situation retrouvée chez l'être humain ^{224,411}. Nous avons choisi d'utiliser chez nos animaux un TTS en suivant de nombreuses études d'induction d'acouphènes et d'hyperacousie ^{7 405}. Par exemple, Takacs et al en 2017 utilisent une exposition induisant un TTS et se rapprochant fortement de notre condition (7kHz à 97 dB pendant 2 heures) ⁴⁰⁵. Dans leur étude ils montrent que certains animaux développent les corrélats neuronaux des acouphènes (augmentation de synchronisation neurale et du taux de décharges spontanées). De même Hickox et al utilisent la même condition d'exposition que la nôtre (8-16 kHz à 94 dB pendant 2 heures) pour induire de l'hyperacousie à leur souris CBA (même souche que la nôtre). Ils retrouvent des caractéristiques observées ici telles qu'une diminution non significative du nombre de synapses et une augmentation du sursaut significative après leur exposition ⁷.

D'où pourrait provenir la relation entre TTS et hyperacousie ou acouphènes ? Celle-ci n'est pas encore claire. La synaptopathie cochléaire pourrait être l'un des mécanismes responsables ⁴¹². En effet, Haider et al ont trouvé que l'amplitude de l'onde I était significativement diminuée chez les personnes avec acouphènes (caractéristique de la synaptopathie et désafférentation) même si cette explication reste controversée ⁴¹². La baisse de l'amplitude de l'onde I serait concomitante à une perte partielle des fibres du nerf auditif et à une diminution de la synchronisation de ces fibres.

Une autre hypothèse pourrait être que la baisse temporaire et spécifique des entrées auditives provoquerait une plasticité mal adaptée ⁴⁰⁰. Le développement normal des régions sensorielles du cerveau dépend non seulement de l'expérience sensorielle précoce, mais également de la présence continue de stimulations sensorielles organisées pour maintenir la fonction cérébrale à l'âge adulte. Des recherches déjà anciennes ont révélé que la privation de l'entrée sensorielle périphérique, ainsi que des modifications significatives de l'environnement sensoriel, peuvent conduire à une réorganisation des cortex sensoriels chez les adultes, chez différentes espèces animales ⁴¹³.

Par exemple, les études d'imagerie chez l'homme indiquent que les réorganisations corticales pourraient jouer un rôle dans la douleur du membre fantôme ⁴¹⁴. Dans le cortex auditif des animaux, des changements topographiques à grande échelle suite à une déafférentation périphérique ou à une baisse ou hausse d'entrées auditives spécifiques ont été démontrés ⁴¹⁵. Par exemple, chez des chats matures exposés à des sons aléatoires non traumatiques pendant trois mois, on observe une suppression significative de l'activité neuronale chez les neurones répondant habituellement à la plage de fréquences d'exposition ¹³⁸.

Cette plasticité agit sous l'effet des modifications immédiates des entrées auditives après une surexposition auditive ou un trauma acoustique, qui modifient en particulier les cartes tonotopiques, les activités spontanées et évoquées et la synchronisation neurale dans le cortex auditif primaire adulte ^{416,417}. Ces effets sont exacerbés chez les animaux juvéniles ⁴¹⁸.

1.4 Comment détecter l'hyperacousie et les acouphènes chez l'animal ?

Pour le diagnostic de ces pathologies, nous avons choisi des tests comportementaux qui s'effectuent sans apprentissage. Il s'agit du test de réflexe de sursaut pour la détection de l'hyperacousie et du test de l'inhibition du sursaut par le silence pour la détection des acouphènes ⁴¹⁹.

Hyperacousie

Le réflexe de sursaut déclenché par des stimuli sonores forts et imprévus est une réaction musculaire rapide initiée par les récepteurs de l'oreille interne, puis relayée à dans les noyaux cochléaire jusqu'au noyau caudal de la formation réticulaire pontique en passant par le corps trapézoïde. Les ajustements émotionnels impliquent des mécanismes neuronaux complexes, incluant des projections de l'amygdale et des interactions avec le locus coeruleus. L'hyperactivité des neurones de sortie dans le DCN, en particulier des cellules fusiformes, ou des altérations dans les interactions entre le système limbique et auditif, pourraient expliquer l'amplification du réflexe de sursaut acoustique ⁴²⁰ en cas d'hyperacousie.

Notons toutefois le paradoxe apparent de ce test : le réflexe de sursaut n'est déclenché qu'à partir d'environ 90dB SPL tandis que l'hyperacousie se caractérise par une gêne vis-à-vis de sons d'intensité modérée (60-70dB SPL). Cependant, chez l'Homme, une étude publiée en 2022 par Giannopoulos et al montre une corrélation entre un niveau de confort sonore réduit et une amplitude de sursaut élevée, avec en outre un déclenchement du sursaut à des intensités plus faibles ⁴²¹.

Dans notre étude, sans pouvoir confirmer explicitement le phénotype d'hyperacousie, notons que ce test a montré une bonne sensibilité et une bonne corrélation avec les phénotypes attendus : non seulement une partie des animaux a vu l'amplitude de son réflexe de sursaut varier après le trauma acoustique, mais cette variation a presque systématiquement été une augmentation. Ces augmentations sont également corrélées positivement avec les variations de certaines mesures électrophysiologiques.

Acouphènes

Chez l'animal, et en l'absence de questionnaire, de nombreux tests comportementaux ont été développés pour détecter les acouphènes mais ceux-ci ne sont pas tous compatibles avec notre protocole. Par exemple, dans le modèle Stolzberg (2013), des rats sont soumis à une restriction alimentaire de 15 % afin d'encourager les comportements exploratoires préalables à un conditionnement. L'entraînement dure 2 à 3 mois pour que chaque animal ait une maîtrise des différentes tâches ⁴²². Dans notre organisation il était impossible d'utiliser ce type de test avec conditionnement.

L'inhibition du sursaut par le silence est un test plus rapide fréquemment associé à la détection d'acouphènes. Contrairement au réflexe de sursaut, l'inhibition du sursaut implique la participation de zones plus centrales comme le cortex auditif primaire, le noyau tegmental et le noyau cunéiforme ³¹². Les circuits impliqués seraient GABAergiques ⁴²³. Ainsi, une étude publiée en 2024, montre que la stimulation des neurones GABAergiques du noyau cunéiforme est associée à l'arrêt de la réaction face à des stimuli (visuel, auditif, spatial) ⁴²⁴. Les projections entre le cortex auditif et ces noyaux participeraient au circuit. On peut donc déduire qu'une altération des circuit GABA contribuerait à la perception d'acouphènes dans le silence.

Dans nos résultats, comme nous en discuterons ci-après et d'une manière un peu attendue compte-tenu de l'absence de consensus dans la littérature, il nous a été difficile de trouver des corrélations significatives entre l'évolution de l'inhibition du réflexe de sursaut et nos résultats électrophysiologiques. La reproductibilité de l'inhibition du réflexe de sursaut était également moindre à travers le temps (T0, T2, T3) que celle de l'amplitude du réflexe de sursaut utilisé pour diagnostiquer l'hyperacousie. Nous n'avons donc pas d'indices clairs que nos animaux ont souffert d'acouphènes.

1.5 Animal anesthésié vs éveillé

Nous avons comparé les résultats des mesures ABRs chez deux groupes d'animaux l'un anesthésié et l'autre éveillé. Les seuils étaient identiques à part une augmentation significative des seuils à 32 kHz pour le groupe éveillé par rapport au groupe anesthésié. Cette différence est cependant inférieure à 10 dB, ce qui reste faible dans notre protocole expérimental. En effet la variation d'intensité dans les ABRs se fait par pas de 10 dB. D'autre part, chez les animaux éveillés le rapport signal à bruit est typiquement réduit, peut-être en raison des artefacts de mouvement de l'animal (pattes, vibrisses etc...).

Un de nos défis était de réaliser l'ensemble du protocole électrophysiologique chez l'animal éveillé. En effet, la perception des acouphènes et le phénotype d'hyperacousie sont peut-être grandement modifiés sous anesthésie. Pour ne citer que ceux en rapport avec les acouphènes et l'hyperacousie, les biomarqueurs éventuels d'activité spontanée, d'activité évoquée, d'activité oscillatoire et de synchronisation neurale sont grandement affectés par l'anesthésie. L'anesthésie est connue pour moduler les récepteurs postsynaptiques du système nerveux dont les récepteurs GABA, NMDA et de la glycine sont les cibles principales. Elle a un impact direct sur la synchronisation neuronale (oscillations) ⁴²⁵ par une dépression des réponses corticales ⁴²⁶. Par exemple, dans une étude récente (Bharioke et al., 2024) sur trois anesthésiques différents (fentanyl, +médétomidine+midazolam, isoflurane à 1,75 %, kétamine+ xylazine), les auteurs montrent que le cortex dans sa couche V subit d'importants changements d'activité, avec une synchronisation neuronale plus élevée et une activité spontanée accrue par rapport à l'état d'éveil⁴²⁶.

Nous avons donc mis au point une technique simple et rapide qui permette le suivi des mesures électrophysiologiques auditive chez l'animal éveillé. Il fallait que cette technique soit compatible avec la réalisation des tests comportementaux tel que le réflexe de sursaut acoustique qui ajoute une contrainte, puisque l'animal est dans un enclos. Le choix s'est donc porté sur l'implantation épidurale et à demeure d'électrode de 0,6 mm, ce qui nous donnerait la possibilité de simplement brancher l'animal pour effectuer des mesures. De manière intéressante, les plots implantés au cortex auditif ont permis de mesurer des ABRs (alors que l'électrode habituelle sous-cutanée est placée au niveau de la mastoïde) avec des ondes de latence similaire aux ABRs classiques. C'est à notre connaissance la première fois que des ABRs chroniques sont obtenus de cette manière. L'onde I n'est certes pas toujours visible par cette technique ⁴²⁷. Néanmoins, les ondes IV et V sont plus fortes que celles mesurées en sous-cutané. Cette spécificité provient du fait que l'électrode se trouve plus proche des noyaux générant les ondes tardives (IC et MGB) que du nerf auditif comme c'est le cas pour l'électrode à la mastoïde des ABRs classiques.

En tous les cas, nos seuils sont similaires à ceux classiquement obtenus en ABRs sur des souris CBA à 2 et 3-4 mois ⁴²⁸. En outre, nos seuils sont restés stables au cours du temps (T0, T1, T2, T3) malgré un léger effet du vieillissement à T3 (différence de 8 dB à 15 kHz).

1.6 Réflexe de sursaut après exposition sonore et relation avec les mesures électrophysiologiques

Chez nos animaux, nous avons observé des résultats similaires à l'IdA et à Cilcare : à T1 (immédiatement après l'exposition), le réflexe de sursaut augmente, particulièrement aux plus fortes intensités (105, 110dB), avant de revenir en moyenne à son taux basal à T2 et T3. Ces résultats suggèrent d'une part que la perte auditive temporaire induit une augmentation du sursaut. Cette hypothèse s'accorde avec les études montrant qu'après une exposition sonore forte traumatique (115 dB, 4H)⁴²⁹, synaptopathique (95dB 2H⁷) ou immédiatement après une exposition longue et modérée⁴³⁰ (83 dB 8h par jour pendant deux semaines) induisant probablement un léger TTS, on observe une augmentation du réflexe de sursaut chez les souris. Notons toutefois que l'augmentation du sursaut dans l'étude de Hickox et Liberman sur l'exposition synaptopathique est confinée aux intensités modérées proches du seuil de sursaut (70-80dB) tandis que les autres études, et la nôtre trouvent une augmentation du sursaut plutôt pour les fortes intensités >100dB. Les raisons de ces différences ne sont pas évidentes.

D'autre part, nos résultats suggèrent que l'augmentation du sursaut n'est pas durable une fois que les seuils sont revenus à la normale. Il y aurait donc une relation claire entre perte auditive et augmentation du réflexe de sursaut. Notons d'ailleurs que les souris âgées ayant une perte auditive chronique montrent aussi une augmentation du réflexe de sursaut⁴³¹. Cependant, une perte auditive trop forte pourrait au contraire annuler cette augmentation comme le montre l'étude de Salloum et al⁴²⁰ où une exposition à 110 ou 115dB pendant 4H (donc déjà plus forte que la nôtre) provoque une augmentation du réflexe de sursaut tandis qu'une exposition à 120 dB n'en provoque pas.

Dans notre étude, nous avons toutefois observé qu'un sous-groupe d'animaux montre clairement une augmentation durable et significative de son réflexe, aux temps T2 et T3. Ceci a conduit à la création d'une part d'un sous-groupe d'animaux « Exposed H », et d'autre part d'un index d'hyperacousie basé sur le nombre d'intensités auxquelles l'amplitude du sursaut augmente et la latence du sursaut diminue.

Sans doute en raison d'un effectif trop faible du groupe Exposed H, il ne nous a pas été possible de trouver des différences d'amplitude des CAEP, d'activité spontanée ou évoquée EEG pour ce sous-groupe hyperacousie par rapport aux groupes contrôles et aux groupes sans hyperacousie.

En revanche, nos résultats avec l'index d'hyperacousie étaient plus clairs : nous avons observé une corrélation positive de l'index d'hyperacousie avec le seuil ABR à 15kHz à T2, confirmant ainsi la relation entre perte auditive et hyperacousie (présumée). Nous avons également observé des corrélations positives entre l'amplitude de l'onde III IV ou V des ABRs ou de l'amplitude des CAEPs et l'index d'hyperacousie (à T2 ou T3), suggérant là encore une augmentation de la réponse centrale chez les animaux présentant un réflexe de sursaut exacerbé. Ces résultats vont dans le même sens que ceux de Salvi et coll. qui en 2020 ont montré qu'après injection de salicylate, l'augmentation du réflexe de sursaut était corrélée avec une augmentation de la réponse évoquée dans IC, MGB et AC mesurée avec des microélectrodes.

Nous ne disposons pas de l'information pour l'onde I mais notons que dans l'étude de Hickox et Liberman (2014), qui utilise une exposition sonore similaire à la nôtre, les auteurs trouvent une corrélation inverse entre l'amplitude du sursaut et celle de l'onde I et en déduisent que la neuropathie est un mécanisme clé dans le développement de l'hypersensibilité acoustique³¹⁴. Le bilan de nos résultats est donc le suivant : certains animaux développeraient de l'hyperacousie après une exposition synaptopathique, et l'exacerbation de leur réflexe de sursaut s'accompagnerait d'une augmentation durable (au moins 10 semaines) de la réponse centrale depuis la région du corps trapézoïde⁴³², générateur de l'onde III des ABRs chez la souris, jusqu'au cortex auditif.

1.7 « Gap inhibition » après exposition sonore et relation avec les mesures électrophysiologiques

Chez nos animaux, nous avons observé des résultats similaires à l'IdA et à Cilcare : il n'y a pas de différences significatives d'inhibition du réflexe de sursaut entre le groupe exposé et le groupe non exposé que ce soit à T2 ou T3. Ces résultats suggèrent que la perte auditive n'a pas induit de perte d'inhibition du sursaut par le silence et possiblement pas d'acouphènes. Ces résultats pourraient paraître surprenants, mais ils s'accordent avec l'hypothèse que le bruit blanc utilisé comme bruit de fond n'est pas suffisamment spécifique de l'éventuel acouphène induit. Ainsi, dans l'étude de Martel et al. (2019), les animaux ont été testés après injection au salicylate, et ils montraient tous une perte significative de l'inhibition du sursaut lorsque le bruit de fond était dans la bande 12-14 kHz et 16-18 kHz, mais pas à 8-10 kHz ou bruit large bande, suggérant que l'acouphène perçu était dans la bande 12kHz-18kHz et ne masquait pas l'intervalle de silence inséré dans un bruit de fond hors de cette bande. En parallèle ces mêmes animaux avaient démontré une augmentation des seuils ABRs, une augmentation de l'activité spontanée et de la synchronisation dans les cellules fusiformes de la DCN, des phénomènes décrits comme des corrélats des acouphènes²⁶³. Dans la même optique, Wang et al ont montré dans une étude chez le rat publiée en 2009, qu'une exposition au bruit induisant une perte auditive temporaire (17 kHz à 116 dB pendant 1 heure) ne produisait pas de perte d'inhibition du sursaut avec un bruit large bande utilisé comme bruit de fond. A leur tour, ils ont mis en évidence une diminution de l'inhibition lorsque le bruit de fond avait un contenu fréquentiel supérieur à la fréquence d'exposition et censé être associé aux acouphènes perçus (20 kHz, 24 kHz et 23 kHz)⁴³³, des résultats confirmés par Turner et al. chez la souris³⁹⁰.

Dans son étude, Turner et al. montrent en mesurant l'inhibition du sursaut deux fois par semaine pendant 7 mois qu'il existe une chronologie dans l'apparition des acouphènes (ou tout du moins du phénotype associé à la baisse d'inhibition du réflexe de sursaut). Il semble que des signes d'acouphènes aigus apparaissent dès le lendemain de l'exposition. L'inhibition du sursaut revient ensuite à la normale à partir de 3 jours et jusqu'à environ 4-5 semaines après l'exposition au bruit. Enfin, 6 à 7 semaines après l'exposition au bruit, des signes comportementaux évidents d'acouphènes chroniques réapparaissent³⁹⁰.

Néanmoins, en établissant des analyses individuelles, nous avons observé qu'un certain nombre d'animaux présentaient une perte d'inhibition du sursaut par le « gap » au temps T2 et T3. Ces animaux regroupés dans le groupe « Exposed T » ont une perte de l'inhibition de 37% à T2 et 42.5% à T3.

Le faible effectif du groupe « Exposed T » nous a poussé à mettre au point un index d'acouphènes en plus de la création du sous-groupe. Celui-ci est basé sur une répartition des pourcentages de perte d'inhibition à T2 et T3.

Nos résultats ont révélé une corrélation négative entre l'index acouphènes et toutes les variations de mesures ABRs, et CAEPs. Par exemple, la corrélation négative de l'index avec la perte auditive à 15 kHz à T2 et T3 nous informe que les animaux ayant un fort index récupèrent leur seuil auditif plus rapidement que les animaux ayant un fort index d'hyperacousie.

De même, les corrélations négatives entre l'index et la variation d'amplitude de l'onde III, IV ou V des ABRs ou de l'amplitude des CAEPs, à T2 ou T3, suggèrent que la réponse périphérique et centrale chez les animaux présentant une suspicion d'acouphènes a plutôt tendance à baisser.

Il est difficile d'interpréter cette baisse. Néanmoins, dans une étude clinique, Cardon et coll. ont constaté que l'amplitude du pic P300 (correspondant à P61 ou plus chez la souris) était plus faible chez les patients atteints d'acouphènes que chez les patients sains⁴³⁴. Ils ont associé cette diminution à des altérations dans le fonctionnement de certaines structures cérébrales clés impliquées dans le traitement de la saillance, telles que le cortex cingulaire antérieur et l'insula. En présence d'acouphènes, ces régions rencontreraient des difficultés à

porter de l'attention aux stimuli sonores autres. Cette observation suggère que le traitement attentionnel joue un rôle important dans la perception des acouphènes.

Nous nous attendions enfin à une corrélation entre la variation d'activité spontanée (enregistrée par EEG) et l'index d'acouphènes, mais cela n'a pas été le cas. Norena et al ont montré qu'après un TTS, l'activité spontanée du cortex auditif est augmentée, mais cette étude utilisait des microélectrodes et donc mesurait le taux de décharges spontanées des neurones⁴³⁵. Il est possible que cette mesure se corrèle difficilement à la puissance de l'activité EEG spontanée.

En résumé, nos résultats suggèrent que certains animaux développeraient des acouphènes après une exposition au bruit, au regard de la perte d'inhibition du sursaut. Cette modification comportementale s'accompagnerait d'une récupération plus rapide de la réponse périphérique et d'une baisse relative de la réponse au niveau cortical. Ces résultats éclairent d'un jour nouveau la différence entre acouphènes et hyperacousie et mériteront d'être étayés par des analyses complémentaires de la cinétique de la réponse centrale et périphérique entre les animaux.

1.8 Vers des biomarqueurs pour hyperacousie et acouphènes ?

Nous avons clairement montré dans notre étude que les analyses de groupe n'étaient pas forcément appropriées puisque la sensibilité des animaux à l'exposition sonore et leur vulnérabilité aux pathologies de type acouphène ou hyperacousie varient fortement. Il est donc important de notre point de vue de procéder à des analyses individuelles, et c'était l'objectif de la constitution de sous-groupes et d'index. La faible prévalence de l'hyperacousie et des acouphènes, surtout s'ils doivent être séparés, et l'aspect probablement graduel de ces phénotypes pointent plutôt vers l'utilisation d'index.

Les résultats isolés sont fréquents en expérimentation animale. Une manière de contourner le problème a été d'inclure dans les index la reproductibilité d'un phénotype (par exemple augmentation du réflexe de sursaut) sur plusieurs intensités (90-110 dB) et/ou à différents temps (T2 et T3).

Enfin, il nous semble pertinent d'établir des corrélations entre les mesures comportementales et les mesures électrophysiologiques afin d'augmenter la crédibilité des indices de présence d'hyperacousie et d'acouphènes. Cette approche n'est pas si fréquente dans la littérature.

Nos résultats dans le domaine de l'hyperacousie convergent tous dans le même sens : une augmentation du sursaut et une augmentation concomitante de l'amplitude des ondes tardives ABRs et CAEPs.

Notre index a permis d'établir une corrélation entre les réponses comportementales et électrophysiologiques. Un complément d'analyse des latences des ondes ABRs et CAEPs est nécessaire. Ces résultats suggèrent toutefois qu'il serait un peu illusoire d'envisager l'existence d'un biomarqueur ultime de l'hyperacousie chez les animaux.

Toutefois, en prenant en compte nos données et celles de la littérature, l'établissement d'une corrélation entre les mesures comportementales et électrophysiologiques pourrait s'en rapprocher. Cette corrélation traduirait en effet la répercussion au niveau comportemental de l'augmentation de la réponse dans les structures centrales. Si la réponse périphérique se maintient, cela équivaldrait à l'augmentation du gain central.

Nos résultats concernant la présence et la caractérisation des acouphènes nous apparaissent moins convaincants. En effet nous n'avons pas retrouvé de diminution significative de l'inhibition du sursaut après exposition au bruit même à travers une analyse individuelle fine. Nous disposons pourtant des résultats de perte d'inhibition du sursaut à deux temps de mesures (T2 et T3) et avec des pourcentages très variables qui nous ont laissé espérer que leur quantification fournirait un index pertinent. Comme expliqué précédemment, le test d'inhibition au sursaut est probablement spécifique de la fréquence de l'acouphène perçu par les animaux. Dans notre étude, notre équipement ne permettait d'utiliser qu'un bruit de fond large bande. Même si notre bande de stimulation plaide pour le développement d'acouphènes dans la bande 16-32 kHz, il n'est pas certain, de toutes manières, que l'on puisse utiliser ce test sur des animaux dont on ne connaîtrait pas la gamme de l'acouphène a priori, par exemple en pharmacologie. Autrement dit, soit il faut envisager d'utiliser l'inhibition du réflexe de sursaut avec plusieurs types de bruit de fond (plusieurs bandes de fréquence par exemple), soit il faut considérer un autre test comportemental, qui fasse consensus. Ce test idéal ne semble pas exister chez l'animal pour l'instant.

Toutefois, les résultats des mesures électrophysiologiques convergent tous dans le même sens, à savoir que l'amplitude des ondes ABRs et CAEPs en réponse à des sons est inversement corrélée à l'index d'acouphènes, même si c'est de manière souvent non significative. Ceci suggère donc que la réponse à des stimulations sonores dans les noyaux n'est pas forcément augmentée comme on peut le retrouver dans l'hyperacousie. On pourrait penser alors que le gain central est spécifique à l'hyperacousie, tandis que le bruit central, comme défini par Zeng et al en 2020⁹ est spécifique aux acouphènes. En tous les cas, cela permettrait de distinguer les animaux atteints uniquement d'hyperacousie de ceux atteints uniquement d'acouphènes. Cette hypothèse ouvre une piste prometteuse.

Conclusion générale et perspectives

Ce travail de thèse avait pour objectif de mettre en évidence des biomarqueurs d'acouphènes et d'hyperacousie chez l'animal éveillé. Tout d'abord, la condition de mesure chez l'animal éveillé était un objectif primordial puisque l'on souhaitait se rapprocher le plus possible de ce qui était retrouvé (et testable) chez l'Homme. L'aspect translationnel était important dans nos travaux. Les mesures ABRs, CAEPs et EEGs chez l'Homme sont effectuées grâce à des électrodes placées sur le crâne qui permettent de mesurer l'activité à travers la conduction osseuse ⁴³⁶. Nous avons délibérément choisi d'implanter des électrodes à demeure afin d'améliorer le rapport signal à bruit chez l'animal (pour améliorer aussi la qualité des résultats), et réduire la douleur et le stress chez l'animal puisque nous effectuons un simple branchement de l'animal à notre système tête-fixe auquel les souris s'habituent facilement. Cette technique est appelée à perdurer et s'avère fructueuse dans bien d'autres domaines, comme le montre la publication de déficits temporels chez la souris Shank3 que j'ai pu achever durant cette thèse. De ce point de vue technique, la thèse a permis de grandes avancées aussi bien à l'IdA qu'à Cilcare.

D'autre part, nous avons grâce à ce projet montré que l'on peut trouver des corrélations entre la perception du son et les mesures électrophysiologiques d'ABRs et de CAEPs chez l'animal. Nous aurions certainement besoin d'effectuer d'autres analyses et peut être d'autres expérimentations mais nous pouvons émettre l'hypothèse que ces corrélations sont des prédicteurs raisonnables du développement de l'hyperacousie.

Même si nous n'avons pas pu établir de biomarqueurs pour le développement des acouphènes nous avons pu montrer que les modifications électrophysiologiques corrélées à l'index d'hyperacousie diffèrent de celles corrélées à l'index d'acouphènes. Pourtant, la seule différence entre ces deux index est un test comportemental qui dans les deux cas se réfère à une amplitude de sursaut. Cela suggère que les variations de l'amplitude du sursaut et de l'inhibition du sursaut par un bref intervalle de silence se réfèrent bien à deux profils différents de pathologies malgré le fait qu'elles soient souvent associées.

Notre étude nous a non seulement permis d'établir des corrélations comportement/électrophysiologie qui sont significatives pour l'hyperacousie, mais elle nous a permis de développer un modèle animal dans lequel l'induction de cette pathologie se fait grâce à une exposition induisant une perte auditive temporaire (TTS). Cette information appuie ainsi les récentes recherches à ce sujet, grâce aux recherches de Pujol en 1998 ¹⁷⁹, et Liberman¹⁶⁴ depuis 2003⁶ qui ont montré qu'une perte auditive temporaire n'était pas sans risques du point de vue de l'intégrité du codage neuronal dans le système auditif. Nous confirmons dans notre étude que la perte auditive temporaire peut être à l'origine du développement de l'hyperacousie.

Notre étude pousse à la réflexion quant aux biomarqueurs associés à ces pathologies. Certaines mesures complémentaires, dont l'analyse est possible dans notre étude ou qui nécessitent d'autres expérimentations, seraient pertinentes. Par exemple le temps de réaction des animaux est largement décrit comme modèle d'inconfort chez l'animal par l'équipe de Richard Salvi ³⁸¹. Il serait peut-être possible d'établir un lien, une corrélation entre la latence du sursaut et celle des mesures électrophysiologiques (ABRs, CAEPs) afin de valider son utilisation. L'utilisation de test comportemental à base de conditionnement pour évaluer l'apparition d'acouphènes est déjà largement utilisé dans la littérature mais reste trop long pour son utilisation en pré-clinique ^{437,438}. D'autres tests comportementaux restent peut-être à inventer.

Certaines questions restent aussi non résolues. Par exemple nos mesures électrophysiologiques sont effectuées en épidual, ce qui ne nous permet pas l'accès à certains structures profondes ou aux différentes couches du cortex auditif. L'implantation de microélectrodes sur animal éveillé, une technique maîtrisée à l'IdA ³⁹⁷, permettrait d'étudier plus en détail la circuiterie à l'œuvre dans le développement de ces pathologies.

Enfin nous n'avons pas traité dans notre étude le rôle du réflexe stapédien dans l'apparition de l'hyperacousie. Comme décrit dans l'introduction, ce réflexe a un rôle prépondérant dans la protection auditive. Il semble impliqué dans l'hypersensibilité au son chez les personnes atteintes d'autisme^{439,440}. Liberman et ses collègues ont montré en 2018 que le TTS pouvait affaiblir le réflexe stapédien dans les régions synaptopathiques, établissant de fait un lien avec une vulnérabilité de l'oreille aux sons forts. Ce domaine ne semble pas encore avoir livré tous ses secrets.

En tous les cas, ce projet de thèse m'a permis de mettre au point et maîtriser une technique de mesure chez l'animal éveillé simple, rapide et surtout qui peut se mettre en place dans n'importe quel laboratoire, comme ici à l'IdA et à Cilcare. L'installation ainsi que la calibration des setups électrophysiologiques et comportementaux offrent désormais la possibilité aux deux équipes de l'IdA et de Cilcare de les utiliser pour d'autres projets fondamentaux ou précliniques à l'avenir. Cette thèse a également permis à moi-même ainsi qu'aux équipes de l'IdA et de Cilcare de progresser dans leur compréhension des mécanismes à l'œuvre dans ces deux pathologies complexes que sont l'hyperacousie et les acouphènes.

Annexes

1. Les questionnaires pour le diagnostic des acouphènes

Plusieurs questionnaires ont été évalués et validés par la communauté scientifique et médicale pour diagnostiquer les acouphènes⁴⁴¹. Cependant, jusqu'à présent, aucun questionnaire validé n'existe spécifiquement pour les acouphènes chez les enfants. Ils se distinguent par les aspects qu'ils mettent en avant, qui peuvent être sur l'impact psychologique, l'anxiété provoquée ou la sévérité des symptômes acouphéniques^{368,442,443}. Le Questionnaire d'inventaire des handicaps liés aux acouphènes - Tinnitus Handicap Inventory (THI), est le plus répandu pour évaluer l'impact de l'acouphène sur la qualité de vie, la vie sociale et ainsi que de l'impact psychologique^{221,441} (Figure 104). Il est composé de vingt-cinq questions, qui sont réparties en sous-catégories pour que le médecin puisse cibler un domaine précis dans lequel le handicap apparaît le plus imposant. La sévérité du handicap provoqué par l'acouphène va du grade I où la gêne occasionnée est légère, alors que le grade V est le degré de handicap sévère⁴⁴⁴³. Utilisé en complément du THI, l'index Fonctionnel de l'acouphène - Tinnitus Functional Index (TFI) permet de déterminer la sévérité de l'acouphène^{445,445,446} (Figure 105). Le questionnaire de réaction à l'acouphène - Tinnitus reaction questionnaire (TRQ) est orienté principalement vers l'évaluation de la détresse psychologique qui peut être associée aux acouphènes. Il a été élaboré par l'équipe de Wilson, en 1991⁴⁴⁷.

INVENTAIRE DU HANDICAP ACOUPHÉNIQUE (THI)

Questionnaire à télécharger
sur notre site professionnel
www.starkeyfrancepro.com

Nom du patient : _____ Date: _____

NOTE : l'objectif de ce questionnaire est de connaître la nature et l'importance des difficultés que provoquent vos acouphènes. Il est important de répondre à chaque question et de n'en oublier aucune.

1. Avez-vous des problèmes de concentration à cause de vos acouphènes ?	Oui	Parfois	Non
2. La puissance de vos acouphènes rend-elle la compréhension d'autres personnes difficile ?	Oui	Parfois	Non
3. Vos acouphènes vous rendent-ils agressif/ve ?	Oui	Parfois	Non
4. Vos acouphènes sont-ils source de confusion ?	Oui	Parfois	Non
5. Vous sentez-vous désespéré(e) à cause de vos acouphènes ?	Oui	Parfois	Non
6. Vous plaignez-vous souvent de vos acouphènes ?	Oui	Parfois	Non
7. Le soir, avez-vous du mal à trouver le sommeil à cause de vos acouphènes ?	Oui	Parfois	Non
8. Avez-vous la sensation de ne pas pouvoir « échapper » à vos acouphènes ?	Oui	Parfois	Non
9. Vos acouphènes vous empêchent-ils de profiter de vos sorties (au restaurant, au cinéma, etc.) ?	Oui	Parfois	Non
10. Vos acouphènes sont-ils source de frustration ?	Oui	Parfois	Non
11. Vos acouphènes vous donnent-ils l'impression d'être gravement malade ?	Oui	Parfois	Non
12. Vos acouphènes vous donnent-ils l'impression de vous empêcher de profiter de la vie ?	Oui	Parfois	Non
13. Vos acouphènes présentent-ils sur vos responsabilités professionnelles ou personnelles ?	Oui	Parfois	Non
14. Êtes-vous souvent irritable à cause de vos acouphènes ?	Oui	Parfois	Non
15. Avez-vous du mal à lire à cause de vos acouphènes ?	Oui	Parfois	Non
16. Vos acouphènes vous contrarient-ils ?	Oui	Parfois	Non
17. Pensez-vous que vos acouphènes ont introduit du stress dans vos relations familiales ou amicales ?	Oui	Parfois	Non
18. Avez-vous du mal à vous concentrer sur autre chose que vos acouphènes ?	Oui	Parfois	Non
19. Avez-vous l'impression d'être impuissant(e) face à vos acouphènes ?	Oui	Parfois	Non
20. Vous sentez-vous souvent fatigué(e) à cause de vos acouphènes ?	Oui	Parfois	Non
21. Vous sentez-vous déprimé(e) à cause de vos acouphènes ?	Oui	Parfois	Non
22. Vos acouphènes vous rendent-ils anxieux/se ?	Oui	Parfois	Non
23. Ressentez-vous un sentiment de lassitude face à vos acouphènes ?	Oui	Parfois	Non
24. Vos acouphènes s'aggravent-ils lorsque vous êtes stressé(e) ?	Oui	Parfois	Non
25. Vos acouphènes vous rendent-ils peu sûr(e) de vous ?	Oui	Parfois	Non

**RÉSULTATS UNIQUEMENT
À USAGE CLINIQUE**

Total par colonne

x4	x2	x0
+	+	=

Score Total

Pour interpréter ce résultat, référez-vous à l'échelle d'évaluation de l'impact des acouphènes au verso.

Figure 104: Présentation du questionnaire « Inventaire du handicap acouphénique » (THI)

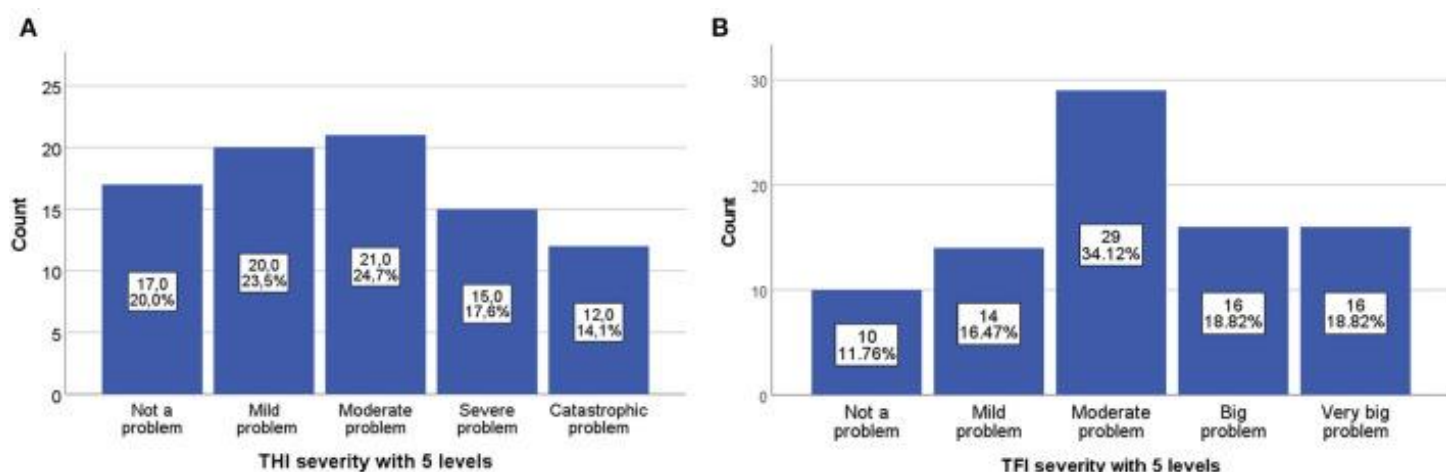


Figure 105: Exemple d'une distribution de la sévérité des acouphènes grâce à l'utilisation des questionnaires. (A) Avec le questionnaire d'inventaire des handicaps liés aux acouphènes - Tinnitus Handicap Inventory (THI). (B) Utilisation de l'index fonctionnel de l'acouphène - Tinnitus Functional Index (TFI), qui comporte 5 degrés de sévérité.

Source : extrait de Lauren Van Hoof et al., 2022

2. La mesure des seuils d'inconforts pour l'hyperacousie

Ce test de seuils d'inconfort va permettre de mesurer l'intensité pour lequel un son est perçu comme gênant pour le patient. Les fréquences testées seront les mêmes que celles utilisées lors de la mesure des seuils auditifs, en général les fréquences utilisées vont de 250 Hz à 8 kHz^{326,448,449}. Pendant ce test, le patient indique l'intensité à laquelle il perçoit un son comme source désagréable. Comme il ne faut pas dépasser le seuil de tolérance des patients, ce test demande du temps. Il est préconisé d'augmenter l'intensité de 1 à 2 dB maximum entre deux mesures^{449,450}. Parmi les inconvénients de la technique, l'utilisation de son « artificiel » c'est-à-dire que l'on ne retrouve pas dans l'environnement, ne reflète pas l'expérience que vit une personne atteinte d'hyperacousie^{326,451} (Figure 106).

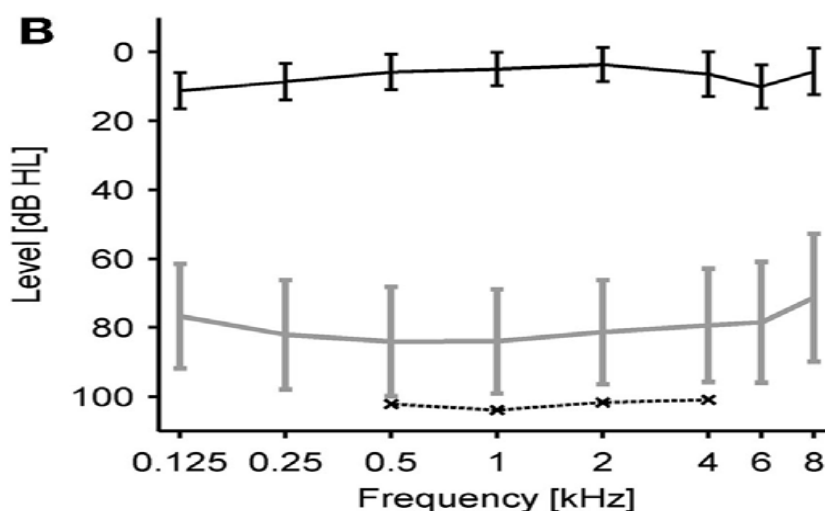


Figure 106: La courbe en noir est la moyenne des résultats d'un groupe de patients atteint d'hyperacousie lors d'un audiogramme. La courbe grise, représente la mesure de seuil d'inconfort pour ce même groupe de patients.

La ligne en pointillé, donne les valeurs de seuil d'inconfort d'un groupe de patient de référence, à savoir, sans hyperacousie.

La mesure du Quotient de la dynamique de l'hyperacousie proposé par Johnson

C'est un coefficient qui est calculé à partir de la mesure des seuils auditifs et des seuils d'inconfort. Il suffit de soustraire les seuils auditifs et les seuils d'inconforts pour obtenir une dynamique de l'hyperacousie pour chaque fréquence mesurée. On divise la moyenne obtenue par le nombre de fréquences, et nous obtenons un score qui va aider à la classification du degré d'hyperacousie⁴⁴⁹. Cette mesure est valable pour les patients qui ne présentent aucune perte auditive (Figure 107).

Table 1. *Sample derivation of the Johnson Hyperacusis Quotient*

Frequency	250 Hz	500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz	6000 Hz	8000 Hz
Air threshold (in dB)	10	15	10	5	10	15	20
LDL (in dB)	45	55	50	55	45	40	35
Subtract threshold from LDL =	35	40	40	50	35	25	15

Total Score = 240 divided by 7 frequencies tested = 34.3 Johnson Hyperacusis Quotient

Figure 107: Un exemple de calcul du quotient de la dynamique de l'hyperacousie par Johnson.

Source: extrait d'un article, A tool for measuring hyperacusis par Marsha Johnson

Si le coefficient calculé est entre 75 et 90 dB, l'hyperacousie est considérée comme légère. Elle est considérée comme modérée si, le quotient est situé entre 50 et 74 dB. En revanche quand les valeurs sont au-dessous de 50, elle est décrite comme Sévère entre 30 et 49 dB, et profonde si le score est inférieur à 30 dB.

3. Les questionnaires d'évaluation de l'hyperacousie

Les questionnaires visent à évaluer l'impact de l'hyperacousie sur la qualité de vie et la perception du patient à son environnement^{368,369}.

Mis en place en 2002 par Khalfa et al, le questionnaire Hyperacousie (HQ) est le premier à permettre l'évaluation de la sensibilité auditive chez des patients⁴⁵² et de l'impact sur les dimensions émotionnelles, sociale et attentionnelle.

Le patient a le choix de quatre réponses qui sont « oui beaucoup » qui donne un score de 3, « oui modérément » qui attribue un score de 2, « oui un peu » qui donne 1 et enfin « non » qui ne donne pas de note. Il devra alors répondre à quatorze questions, obtenant ainsi une note maximale de 42^{371,453}. Un seuil pouvant varier entre 22 et 28 selon les praticiens reflète une hypersensibilité aux sons³⁶⁸.

Pour le questionnaire Geräuschüberempfindlichkeit (GÜF)^{371,453} un degré I (score de 0 à 10) signifie une incapacité légère, un degré II est défini avec un score de 11 à 17 pour une incapacité modérée ; les degrés III et IV, respectivement définis par des scores de 18 à 25 ou 26 à 45, indiquent une incapacité sévère et forte pour le dernier degré⁴⁵⁴.

On citera enfin le MASH (Multiple-Activity Scale for Hyperacusis) qui évalue la gêne occasionnée à cause de l'hypersensibilité au son³⁶⁸.

4. Amplitude de l'onde I des ABRs (mesure chez Cilcare dans une étude de validation V1)

Cette analyse a été faite sur des animaux différents de ceux de l'étude générale. Deux groupes d'animaux, l'un non exposé et l'autre exposé au traumatisme sonore choisi (8-16kHz, 95dB pendant 2 heures), ont permis de vérifier que l'exposition au bruit choisie induisait bien une perte auditive temporaire. Lors de cette étude de validation les mesures ont été effectuées à T0 (mesure de référence avant exposition), T1 (un jour après exposition) et T2 (5 - 6 semaines après exposition).

L'amplitude de l'onde I pour ces deux groupes a été mesurée pour les fréquences comprises entre 25 kHz à 40 kHz à des seuils de stimulation de 70 dB et 80 dB SPL dans le groupe non exposé (Figure 108) et le groupe exposé (Figure 109).

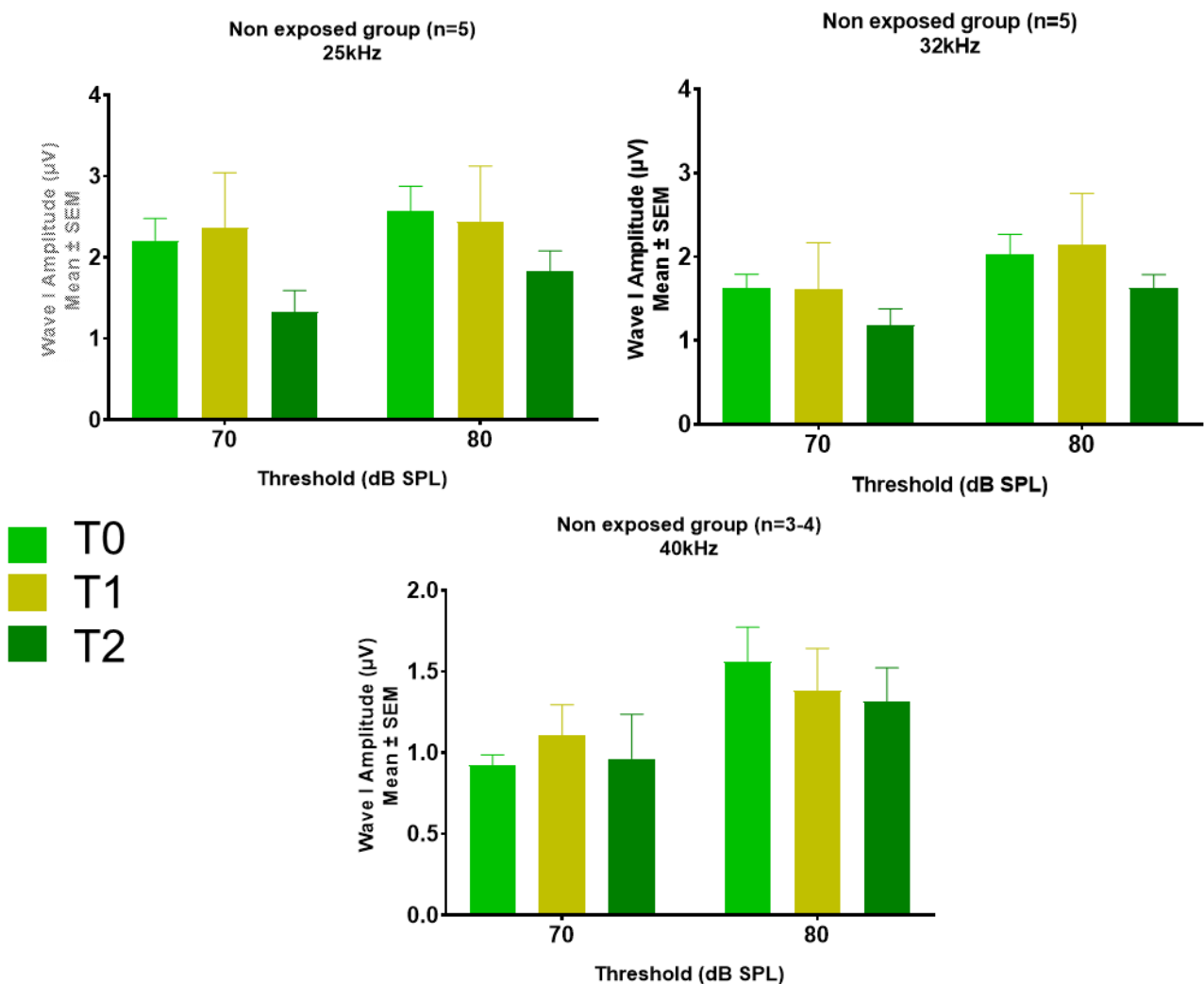


Figure 108: Analyse de l'amplitude de l'onde I chez le groupe non exposé (n=5)
ANOVA 2 voies, effet intensité * groupe $p < 0.05$, test Post-Hoc Student : * $p > 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

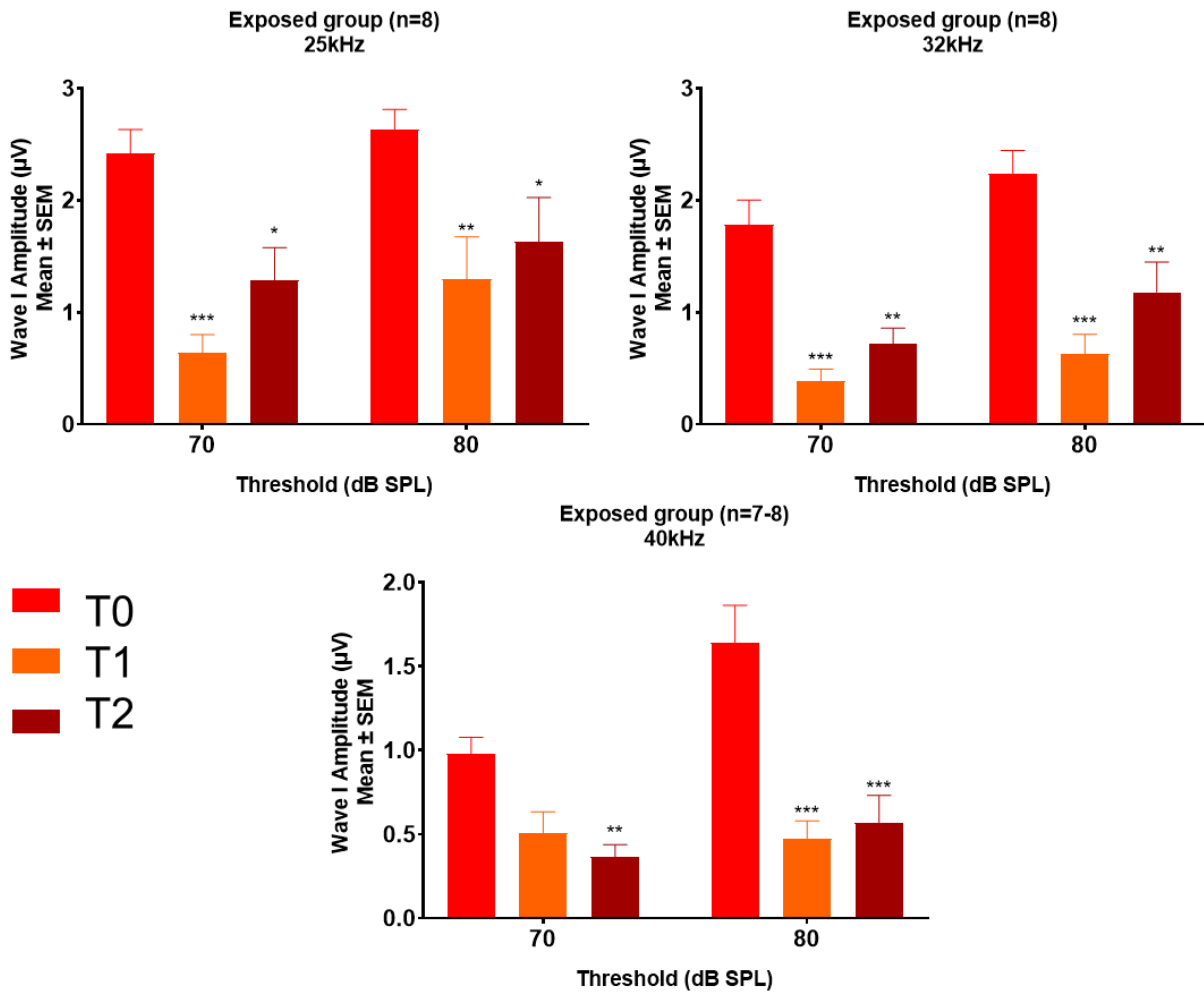


Figure 109: Analyse de l'amplitude de l'onde I chez le groupe exposé (n=8)
ANOVA 2 voies, effet intensité * groupe $p < 0.05$, test Post-Hoc Student : * $p > 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

L'amplitude de l'onde I n'est pas significativement modifiée à chaque fréquence (25 kHz à 40 kHz) pour les différents temps de mesure pour le groupe non exposé.

Chez les animaux exposés, au lendemain de l'exposition (T1), l'amplitude de l'onde I est significativement plus faible comparé à la valeur de début d'étude (Baseline ou T0) pour les fréquences 25 kHz et 32 kHz aux deux intensités 70 et 80dB SPL ($p \leq 0,002$) et à 40 kHz seulement à 80 dB ($p < 0,0001$). Aux deux intensités, l'amplitude de l'onde I est réduite d'un facteur 2 à 3.

Contrairement aux mesures ABRs, cinq semaines après l'exposition (T2), l'amplitude de l'onde I ne récupère pas sa valeur initiale à T0. Elle reste significativement réduite aux fréquences 25 kHz, 32 kHz et 40 kHz à 70 dB et 80 dB ($p = 0,02$).

Cette réduction résiduelle des amplitudes de l'onde I à T2 suggère l'existence d'une synaptopathie, c'est-à-dire d'une atteinte de la transmission synaptique entre la cochlée et le nerf auditif.

5. Mesures comportementales

Les sous-groupes ont été définis grâce aux mesures comportementales. On s'attend donc à observer des différences entre sous-groupes. Sont-elles significatives pour autant ?

Le réflexe de sursaut : Intensité du sursaut (détection de l'hyperacousie)

- Chez Cilcare

Les résultats sont mesurés en Newton et sont présentés dans la Figure 110.

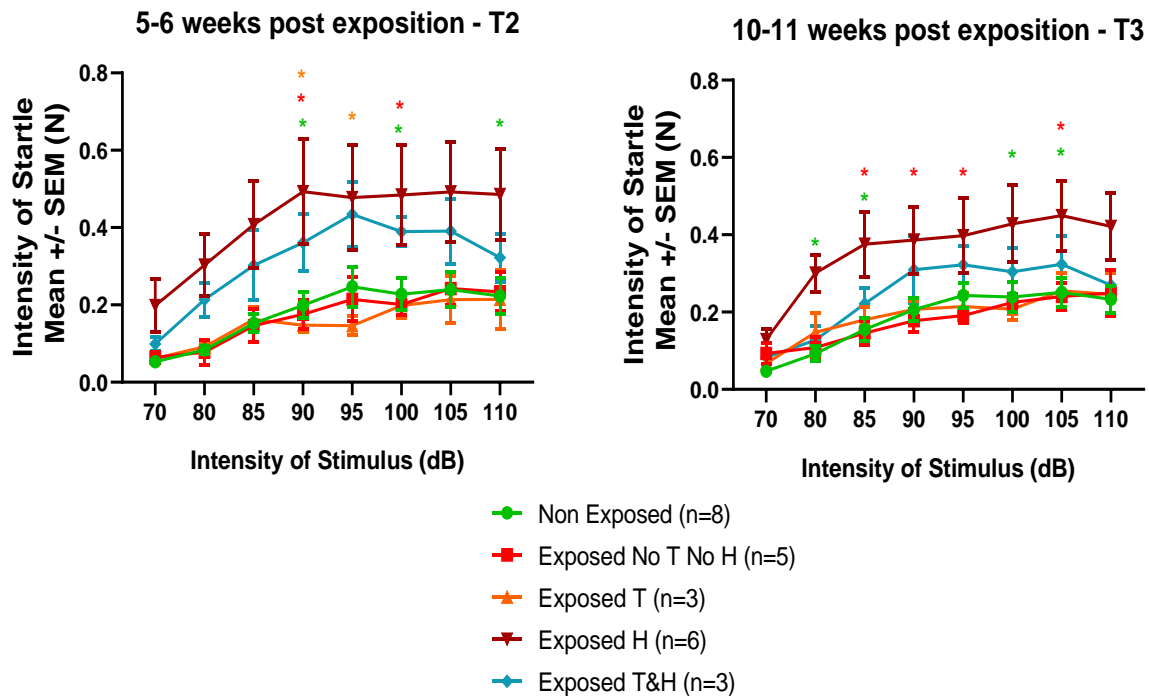


Figure 110: Intensité de sursaut acoustique chez sous-groupes d'animaux (Cilcare)

ANOVA 2 voies, effet intensité de stimulation * groupe $p < 0.05$, test Post-Hoc Student * $p > 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Les résultats de ces deux graphes nous montrent l'évolution de l'intensité du sursaut pour chaque sous-groupe au temps de mesure T2 et T3. Au temps T2, une augmentation de l'intensité du sursaut est observée entre le groupe exposé avec hyperacousie et le groupe non exposé à 90dB ($p=0.0157$), 100 dB ($p=0.05$) et 110 dB ($p=0.05$). Une augmentation est également observée entre le groupe exposé avec hyperacousie et le groupe exposé sans acouphènes ni hyperacousie à 90dB ($p=0.0168$) et 100dB ($p=0.042$). Enfin entre le groupe exposé avec hyperacousie et le groupe exposé avec acouphènes une augmentation du sursaut est observée à 90dB ($p=0.031$) et 95dB ($p=0.043$).

Au temps T3, une augmentation de l'intensité du sursaut est observée entre le groupe exposé avec hyperacousie et le groupe non exposé à 80dB ($p=0.0221$), 85 dB ($p=0.0128$), 100dB ($p=0.049$) et 105 dB ($p=0.0330$). Une augmentation est également observée entre le groupe exposé avec hyperacousie et le groupe exposé sans acouphènes ni hyperacousie à 85dB ($p=0.0194$), 90dB ($p=0.0447$), 95dB ($p=0.0465$) et 105dB ($p=0.0442$).

- A l'IDA

Les résultats sont mesurés en millivolt et sont présentés dans la Figure 111.

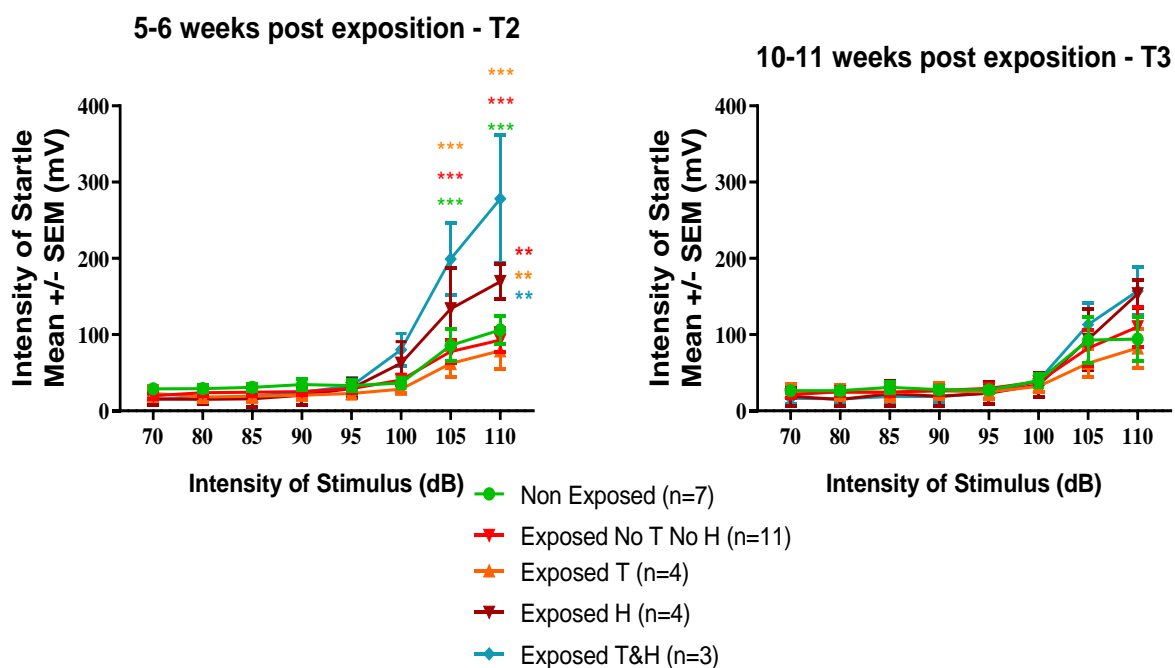


Figure 111: Intensité de sursaut acoustique chez sous-groupes d'animaux (IDA)
ANOVA 2 voies, effet intensité de stimulation * groupe $p < 0.05$, test Post-Hoc Student * $p > 0.05$; ** $p < 0.01$;
*** $p < 0.001$

Les résultats de ces deux graphes nous montrent l'évolution de l'intensité du sursaut pour chaque sous-groupe au temps de mesure T2 et T3.

Au temps T2, une augmentation de l'intensité du sursaut est observée entre le groupe exposé avec hyperacousie et acouphènes et le groupe non exposé à 105 dB ($p < 0,0001$) et 110 dB ($p < 0,0001$). Une augmentation est également observée entre le groupe exposé avec hyperacousie et acouphènes et le groupe exposé sans acouphènes ni hyperacousie 105 dB ($p < 0,0001$) et 110 dB ($p < 0,0001$). Enfin entre le groupe exposé avec hyperacousie et acouphènes et le groupe exposé avec acouphènes une augmentation du sursaut est observée à 105 dB ($p < 0,0001$) et 110 dB ($p < 0,0001$).

Une augmentation de l'intensité du sursaut est observée à T2 entre le groupe exposé avec hyperacousie et le groupe exposé sans acouphènes ni hyperacousie ($p = 0.005$) et le groupe exposé avec acouphènes ($p = 0.0051$) et le groupe exposé avec hyperacousie et acouphènes ($p = 0.0011$).

Au temps T3, aucune différence significative n'a été observée.

6. Le réflexe de sursaut : Latence du sursaut (détection de l'hyperacousie)

Les résultats de la latence du sursaut pour les sous-groupes sont présentés dans la Figure 112.

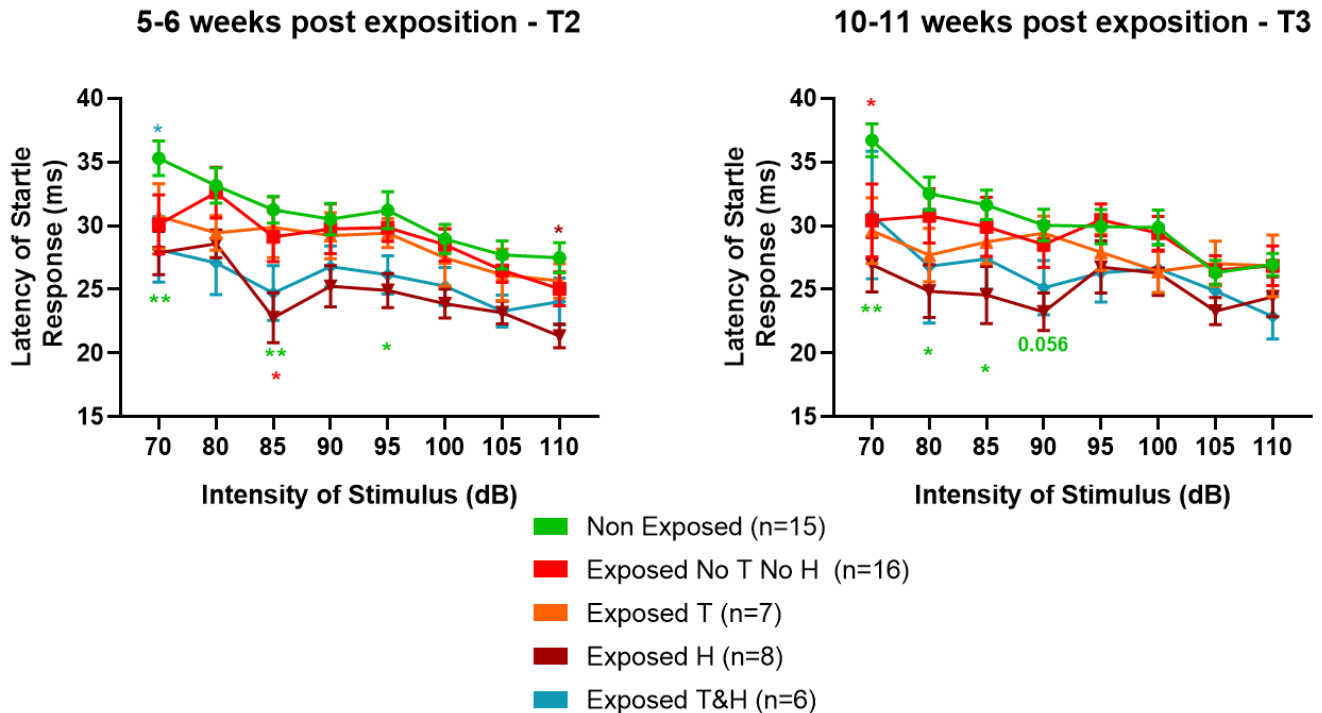


Figure 112: Latence du sursaut acoustique chez les sous-groupes d'animaux
ANOVA 2 voies, effet intensité de stimulation * groupe $p < 0.05$, test Post-Hoc Student : * $p > 0.05$; ** $p < 0.01$;
*** $p < 0.001$

Les résultats de ces deux graphes nous montrent l'évolution de la latence du sursaut pour chaque sous-groupe au temps de mesure T2 et T3.

Pour le temps de mesure T2, une diminution significative de la latence est observée pour le groupe exposé avec hyperacousie par rapport au groupe non exposé aux intensités de stimulation 70dB ($p=0.0075$), 80dB ($p=0.0014$) et 95dB ($p=0.03$). Une diminution significative est également observée par rapport au groupe exposé sans acouphènes ni hyperacousie à 85 dB ($p=0.0307$).

Une diminution significative de la latence est observée pour le groupe exposé avec hyperacousie et acouphènes par rapport au groupe non exposé à l'intensité de stimulation 70dB ($p=0.049$).

Au temps T3, une diminution significative de la latence est observée pour le groupe exposé avec hyperacousie par rapport au groupe non exposé aux intensités de stimulation 70dB ($p=0.0017$), 80dB ($p=0.0244$) et 85dB ($p=0.0471$).

Une diminution significative de la latence est observée pour le groupe exposé sans hyperacousie et acouphènes par rapport au groupe non exposé à l'intensité de stimulation 70dB ($p=0.0442$).

7. Inhibition du sursaut par le silence (détection des acouphènes)

L'inhibition du sursaut par un silence a été mesurée au temps T2 et T3. La différence d'inhibition entre la mesure T0 et T2 ou T3 pour chaque groupe a été représentée comme étant le delta d'inhibition, les résultats sont présentés sur la Figure 113.

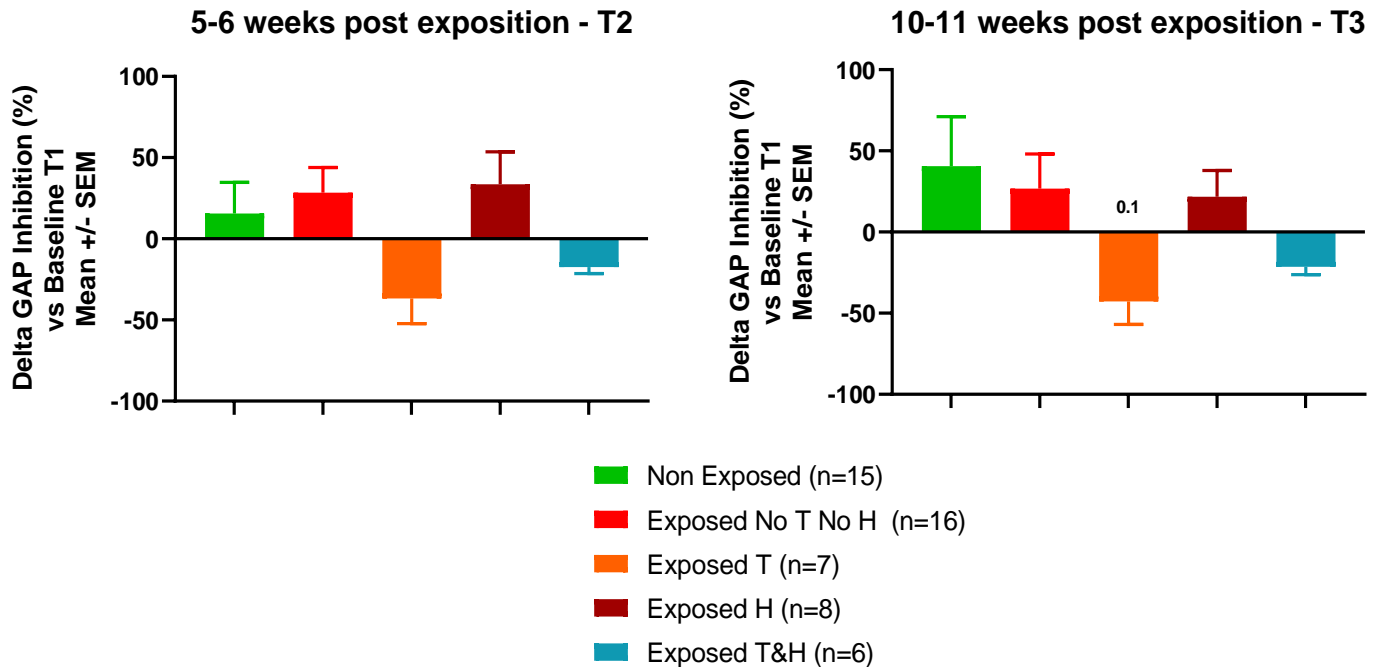


Figure 113: Calcul du delta d'inhibition du sursaut acoustique par le silence chez les sous-groupes d'animaux ANOVA 2 voies, effet pourcentage * groupe $p < 0.05$, test Post-Hoc Student : * $p > 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Le delta de l'inhibition du sursaut par un silence a été mesurée au temps T2 et T3 par rapport à T0 des sous-groupes. Même si aucune différence significative n'a été observée, on note que pour les groupes exposés avec acouphènes et exposés avec acouphènes et hyperacousie on a une perte de l'inhibition du sursaut. Pour les groupes non exposé, exposé sans acouphènes ni hyperacousie et exposé avec hyperacousie, on observe une amélioration de l'inhibition du sursaut par le gap au cours du temps.

8. Test d'évaluation du temps de réaction

Indépendamment du protocole présenté en section précédente, nous avons effectué quelques expérimentations complémentaires afin d'évaluer le temps de réaction aux sons forts chez des animaux contrôles et injectés avec du salicylate. Le système d'Audiobox (TSE systems, Etats-Unis), est composé d'une cage d'hébergement enrichi permettant aux animaux d'accéder à la nourriture *ad libitum*, un tunnel permettant l'accès au système de conditionnement par la boisson et obligeant l'animal à accomplir une tâche spécifique afin d'accéder à la boisson en guise de récompense dans le corner de conditionnement (Figure 114).

Ce système est entièrement automatisé et programmable à distance, ce qui permet le suivi du comportement naturel des animaux en réponse à une tâche demandée, et ce de manière autonome. Le protocole type employé dans mon étude a fait l'objet d'une publication de l'équipe ⁴⁵⁵.

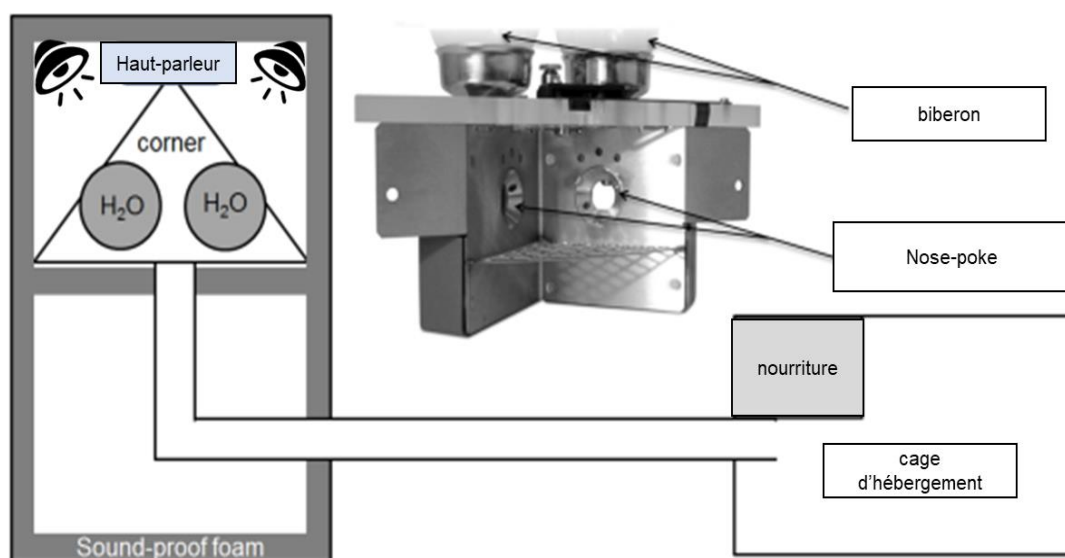


Figure 114: Dispositifs d'Audiobox, légende en français

Source: extrait d'un article par Livia de Hoz et al., 2014

- Test du temps de réaction : Les Audiobox

Le protocole dure 21 jours consécutifs.

3 groupes de 5 animaux sont placés simultanément en expérimentations dans les Audiobox. L'expérimentation commence par une période d'habituation de 7 jours pendant laquelle les animaux ne sont soumis à aucun test sonore et ont accès au corner pour accéder aux biberons. Au cours de la phase de test suivante, un son est diffusé dès que les animaux entraînent pour boire au niveau du corner, avec une fréquence aléatoire de 5 Hz, 70 Hz, ou un silence. L'objectif était de déterminer quel son est perçu comme le plus désagréable par la souris, en comparant les temps de réaction, les visites dans le corner et la durée de consommation de liquide.

Dans un deuxième temps, une semaine après ce premier protocole, certains groupes d'animaux avaient accès à de l'eau tandis qu'un autre groupe avait accès à de l'eau supplémentée au salicylate. L'objectif était d'analyser les mêmes paramètres que dans le premier protocole, mais sous une condition d'induction pharmacologique d'acouphènes ou d'hyperacousie (**les résultats seront présentés dans la section suivante**). Nous souhaitons faire les mêmes protocoles avec nos animaux exposés mais le dispositif de pièce de maintient

ne permettait pas le bon déroulement du test en effet les tunnels étaient trop petits pour laisser passer les souris.

9. Test du temps de réaction : Les Audiobox

Dans un premier temps, nous souhaitions reproduire l'étude menée par l'équipe visant à évaluer la perception de différents sons ³⁷. Dans un deuxième temps, nous voulions tester le temps de réaction des animaux soumis à une boisson supplémentée en salicylate. Les résultats de la durée de visite dans le corner sont présentés dans la Figure 115.

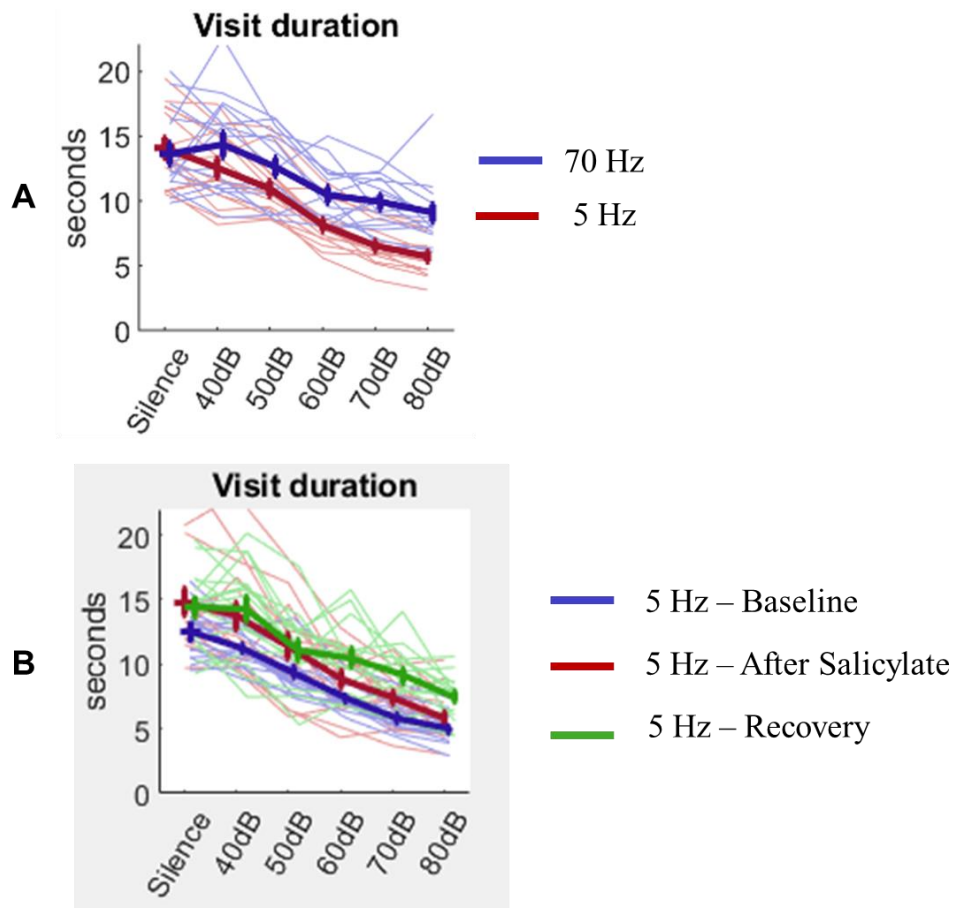


Figure 115: A- Présentation des temps de visite en fonction de la présence de son de deux fréquences (5 Hz et 70 Hz) en condition physiologique.
 B- Présentation des temps de visite en fonction de la présence de son 5 Hz sous trois conditions. En bleu est représentée la condition physiologique, en rouge est présentée sous condition de salicylate dans l'eau de boisson. Enfin en vert est représentée la condition de récupération

Comme on s'y attendait, notre premier résultat est parfaitement reproductible comparé aux résultats de l'étude précédente.

Cependant, notre deuxième résultat à savoir dans la condition où l'eau est supplémentée en salicylate, le résultat est surprenant. Nous nous attendions à ce que la durée de visite diminue en présence de salicylate, mais celle-ci augmente et reste supérieure même après suppression du salicylate dans l'eau. Et ce résultat est retrouvé pour les stimulations 5 Hz de 40 à 80 dB et également lorsque qu'aucun son n'est présenté. Ce dernier résultat suggère que la présence de salicylate augmente la soif des animaux et biaise donc les résultats.

Ce test a été effectué avec des animaux implantés chroniquement, mais les tunnels d'accès au corner et à l'eau n'étaient pas compatibles avec les plots dépassant du crâne.

Bibliographie

1. Oiticica, J. & Bittar, R. S. M. Tinnitus prevalence in the city of São Paulo. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* **81**, 167–176 (2015).
2. Jarach, C. M. *et al.* Global Prevalence and Incidence of Tinnitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* **79**, 888 (2022).
3. Ren, J. *et al.* Prevalence of Hyperacusis in the General and Special Populations: A Scoping Review. *Front. Neurol.* **12**, 706555 (2021).
4. Rosing, S. N., Schmidt, J. H., Wedderkopp, N. & Baguley, D. M. Prevalence of tinnitus and hyperacusis in children and adolescents: a systematic review. *BMJ Open* **6**, e010596 (2016).
5. Knipper, M., Van Dijk, P., Nunes, I., Rüttiger, L. & Zimmermann, U. Advances in the neurobiology of hearing disorders: Recent developments regarding the basis of tinnitus and hyperacusis. *Prog. Neurobiol.* **111**, 17–33 (2013).
6. Salvi, R. *et al.* Review: Neural Mechanisms of Tinnitus and Hyperacusis in Acute Drug-Induced Ototoxicity. *Am. J. Audiol.* **30**, 901–915 (2021).
7. Hickox, A. E. & Liberman, M. C. Is noise-induced cochlear neuropathy key to the generation of hyperacusis or tinnitus? *J. Neurophysiol.* **111**, 552–564 (2014).
8. Auerbach, B. D., Rodrigues, P. V. & Salvi, R. J. Central Gain Control in Tinnitus and Hyperacusis. *Front. Neurol.* **5**, (2014).
9. Zeng, F.-G. Tinnitus and hyperacusis: central noise, gain and variance. *Curr. Opin. Physiol.* **18**, 123–129 (2020).
10. Podury, A., Jiam, N. T., Kim, M., Donnenfield, J. I. & Dhand, A. Hearing and sociality: the implications of hearing loss on social life. *Front. Neurosci.* **17**, 1245434 (2023).
11. Luers, J. C. & Hüttenbrink, K.-B. Surgical anatomy and pathology of the middle ear. *J. Anat.* **228**, 338–353 (2016).
12. Pickles, J. O. Auditory pathways. in *Handbook of Clinical Neurology* vol. 129 3–25 (Elsevier, 2015).
13. Cant, N. B. & Benson, C. G. Parallel auditory pathways: projection patterns of the different neuronal populations in the dorsal and ventral cochlear nuclei. *Brain Res. Bull.* **60**, 457–474 (2003).
14. Picou, E. M. *et al.* Hearing, Emotion, Amplification, Research, and Training Workshop: Current Understanding of Hearing Loss and Emotion Perception and Priorities for Future Research. *Trends Hear.* **22**, 233121651880321 (2018).
15. Zhang, M. & Siegle, G. J. Linking Affective and Hearing Sciences—Affective Audiology. *Trends Hear.* **27**, 23312165231208377 (2023).
16. Caon, M. Waves, Light Waves, Sound Waves and Ultrasound (The Physics of). in *Examination Questions and Answers in Basic Anatomy and Physiology* 493–510 (Springer International Publishing, Cham, 2018). doi:10.1007/978-3-319-75599-1_16.
17. Okamoto, H. & Kakigi, R. Encoding of frequency-modulation (FM) rates in human auditory cortex. *Sci. Rep.* **5**, 18143 (2015).
18. Naftalin, L. & Jones, G. P. Propagation of acoustic waves in gels with special reference to the theory of hearing. *Life Sci.* **8**, 765–768 (1969).
19. Liu, F. *et al.* On the definition of noise. *Humanit. Soc. Sci. Commun.* **9**, 406 (2022).
20. Kapul, A. A., Zubova, E. I., Torgaev, S. N. & Drobchik, V. V. Pure-tone Audiometer. *J. Phys. Conf. Ser.* **881**, 012010 (2017).
21. Pawlaczyk-Łuszczynska, M., Zamojska-Daniszewska, M., Dudarewicz, A. & Zaborowski, K. Pure-Tone Hearing Thresholds and Otoacoustic Emissions in Students of Music Academies. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **18**, 1313 (2021).
22. Eraniyan, K. & Ganti, L. History and Evolution of the Tuning Fork. (2024).
23. Bianchi, F., Fereczkowski, M. & Zaar, J. Complex-Tone Pitch Discrimination in Listeners With Sensorineural Hearing Loss. *Trends Hear.*

24. Soeta, Y. & Nakagawa, S. Complex tone processing and critical band in the human auditory cortex. *Hear. Res.* (2006).
25. Griffiths, T. D. Human complex sound analysis. (1999).
26. Popper, A. N. & Hawkins, A. D. Fish hearing and how it is best determined. *ICES J. Mar. Sci.* **78**, 2325–2336 (2021).
27. Moller, A. R., Salvi, R., De Ridder, D., Kleinjung, T. & Vanneste, S. Pathology of Tinnitus and Hyperacusis-Clinical Implications. *BioMed Res. Int.* **2015**, 1–2 (2015).
28. Heffner, H. E. & Heffner, R. S. Hearing Ranges of Laboratory Animals. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* **3**.
29. Turner, J. G., Parrish, J. L., Hughes, L. F., Toth, L. A. & Caspary, D. M. Hearing in Laboratory Animals: Strain Differences and Nonauditory Effects of Noise. *Comp. Med.* **55**, 12–23 (2005).
30. Ohlemiller, K. K. Mouse methods and models for studies in hearing. *J. Acoust. Soc. Am.* **146**, 3668–3680 (2019).
31. Michaelsen, T. C., Rydell, J., Bååth, R. & Jensen, K. H. Uncertainty and ignored information in the analysis of bat ultrasound: Bayesian approximation to the rescue. *Ecol. Inform.* **70**, 101721 (2022).
32. Heffner, R. S. & Heffner, H. E. Hearing in the elephant (*Elephas maximus*): Absolute sensitivity, frequency discrimination, and sound localization. *J. Comp. Physiol. Psychol.* **96**, 926–944 (1982).
33. Mooney, T. A., Kaplan, M. B. & Lammers, M. O. Singing whales generate high levels of particle motion: implications for acoustic communication and hearing? *Biol. Lett.* **12**, 20160381 (2016).
34. Romagosa, M. *et al.* Fin whale song evolution in the North Atlantic. *eLife* **13**, e83750 (2024).
35. Hofbauer, L. M. & Rodriguez, F. S. Emotional valence perception in music and subjective arousal: Experimental validation of stimuli. *Int. J. Psychol.* **58**, 465–475 (2023).
36. Grisendi, T., Clarke, S. & Da Costa, S. Emotional sounds in space: asymmetrical representation within early-stage auditory areas. *Front. Neurosci.* **17**, 1164334 (2023).
37. Postal, O. *et al.* Spontaneous Mouse Behavior in Presence of Dissonance and Acoustic Roughness. *Front. Behav. Neurosci.* **14**, (2020).
38. Arnal, L. H., Kleinschmidt, A., Spinelli, L., Giraud, A.-L. & Mégevand, P. The rough sound of salience enhances aversion through neural synchronisation. *Nat. Commun.* **10**, 3671 (2019).
39. Taffou, M., Suied, C. & Viaud-Delmon, I. Auditory roughness elicits defense reactions. *Sci. Rep.* **11**, 956 (2021).
40. England, B. & Larsen, J. B. Noise Levels Among Spectators at an Intercollegiate Sporting Event. *Am. J. Audiol.* **23**, 71–78 (2014).
41. Bhattacharya, D. *et al.* Perception of Noise Pollution Among Youths and Adults in Urban Puducherry, South India. *Cureus* (2023) doi:10.7759/cureus.49573.
42. Malmierca, M. S. Anatomy and Physiology of the Mammalian Auditory System. in *Encyclopedia of Computational Neuroscience* (eds. Jaeger, D. & Jung, R.) 1–36 (Springer New York, New York, NY, 2013). doi:10.1007/978-1-4614-7320-6_286-1.
43. Ten Donkelaar, H. J. The Auditory System. in *Clinical Neuroanatomy* 305–329 (Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2011). doi:10.1007/978-3-642-19134-3_7.
44. Liston, S. L., Cortez, E. A. & Kendall McNabney, W. External ear injuries. *J. Am. Coll. Emerg. Physicians* **7**, 233–236 (1978).
45. Veals, A. M., Burnett, A. D., Morandini, M., Drouilly, M. & Koprowski, J. L. *Caracal caracal* (Carnivora: Felidae). *Mamm. Species* **52**, 71–85 (2020).
46. Hudde, H. & Weistenhöfer, C. Key Features of the Human Middle Ear. *ORL* **68**, 324–328 (2006).

47. Bergin, M., Vljakovic, S., Bird, P. & Thorne, P. Systematic review of animal models of middle ear surgery. **3**, 19.
48. Hoffstetter, M. *et al.* Middle ear of human and pig: a comparison of structures and mechanics. *Biomed. Tech. Eng.* **56**, 159–165 (2011).
49. Luers, J. C. & Hüttenbrink, K. Surgical anatomy and pathology of the middle ear. *J. Anat.* **228**, 338–353 (2016).
50. Yazama, H. *et al.* In Vivo Measurement of Ear Ossicle and Bony Wall Vibration by Sound Stimulation of Cartilage Conduction. *Audiol. Res.* **13**, 495–505 (2023).
51. Prasad, K. C. *et al.* Microsurgical Anatomy of Stapedius Muscle: Anatomy Revisited, Redefined with Potential Impact in Surgeries. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **71**, 14–18 (2019).
52. Rodríguez-Vázquez, J. F. Development of the stapedius muscle and pyramidal eminence in humans. *J. Anat.* **215**, 292–299 (2009).
53. Wolfe, J., Gifford, R. & Schafer, E. Measurement of the Electrically Evoked Stapedial Reflex Response with Wideband Acoustic Reflectance Measurement. *J. Am. Acad. Audiol.* **29**, 337–347 (2018).
54. Ferekidou, E. *et al.* Acoustic Stapedial Reflex in Normal Adults: Biological Behavior and Determination of Threshold Levels. *ORL* **70**, 176–184 (2008).
55. Mukerji, S., Windsor, A. M. & Lee, D. J. Auditory Brainstem Circuits That Mediate the Middle Ear Muscle Reflex. *Trends Amplif.* **14**, 170–191 (2010).
56. Rossi, G., Solero, P. & Penna, M. Changes In Stapedius Reflex Amplitude And Latency Following Exposure To Urban Traffic Noise. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* **81**, 14–18 (1976).
57. Wilson, R. H., Steckler, J. F., Jones, H. C. & Margolis, R. H. Adaptation of the acoustic reflex. *J. Acoust. Soc. Am.* **64**, 782–791 (1978).
58. Ekdale, E. G. Form and function of the mammalian inner ear. *J. Anat.* **228**, 324–337 (2016).
59. Davis, K. Structure of the Inner Ear. 20.
60. Alberti, P. W. THE ANATOMY AND PHYSIOLOGY OF THE EAR AND HEARING. 11.
61. Corwin, J. T. & Warchol, M. E. Auditory Hair Cells: Structure, Function, Development, and Regeneration.
62. Goutman, J. D., Elgoyhen, A. B. & Gómez-Casati, M. E. Cochlear hair cells: The sound-sensing machines. *FEBS Lett.* **589**, 3354–3361 (2015).
63. Tolomeo, J. A. & Holley, M. C. Mechanics of microtubule bundles in pillar cells from the inner ear. *Biophys. J.* **73**, 2241–2247 (1997).
64. Mellado Lagarde, M. M. *et al.* Selective Ablation of Pillar and Deiters' Cells Severely Affects Cochlear Postnatal Development and Hearing in Mice. *J. Neurosci.* **33**, 1564–1576 (2013).
65. Manley, G. A., Narins, P. M. & Fay, R. R. Experiments in comparative hearing: Georg von Békésy and beyond. *Hear. Res.* **293**, 44–50 (2012).
66. Evans, R. B. Georg von Békésy: Visualization of hearing. *Am. Psychol.* **58**, 742–746 (2003).
67. Pacentine, I., Chatterjee, P. & Barr-Gillespie, P. G. Stereocilia Rootlets: Actin-Based Structures That Are Essential for Structural Stability of the Hair Bundle. *Int. J. Mol. Sci.* **21**, 324 (2020).
68. Brownell, W. E., Bader, C. R., Bertrand, D. & De Ribaupierre, Y. Evoked Mechanical Responses of Isolated Cochlear Outer Hair Cells. *Science* **227**, 194–196 (1985).
69. Ashmore, J. Outer Hair Cells and Electromotility. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **9**, a033522 (2019).
70. Dallos, P. Cochlear amplification, outer hair cells and prestin. *Curr. Opin. Neurobiol.* **18**, 370–376 (2008).

71. Darrow, K. N., Maison, S. F. & Liberman, M. C. Selective Removal of Lateral Olivocochlear Efferents Increases Vulnerability to Acute Acoustic Injury. *J. Neurophysiol.* **97**, 1775–1785 (2007).
72. Olt, J., Johnson, S. L. & Marcotti, W. *In vivo* and *in vitro* biophysical properties of hair cells from the lateral line and inner ear of developing and adult zebrafish. *J. Physiol.* **592**, 2041–2058 (2014).
73. Wang, J. *et al.* Effects of selective inner hair cell loss on auditory nerve fiber threshold, tuning and spontaneous and driven discharge rate. *Hear. Res.*
74. Takeno, S., Harrison, R. V., Ibrahim, D., Wake, M. & Mount, R. J. Cochlear function after selective inner hair cell degeneration induced by carboplatin. *Hear. Res.* **75**, 93–102 (1994).
75. Sakaguchi, H., Tokita, J., Müller, U. & Kachar, B. Tip links in hair cells: molecular composition and role in hearing loss. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **17**, 388–393 (2009).
76. Goodyear, R. J., Marcotti, W., Kros, C. J. & Richardson, G. P. Development and properties of stereociliary link types in hair cells of the mouse cochlea. *J. Comp. Neurol.* **485**, 75–85 (2005).
77. Liu, S., Wang, S., Zou, L. & Xiong, W. Mechanisms in cochlear hair cell mechano-electrical transduction for acquisition of sound frequency and intensity. *Cell. Mol. Life Sci.* **78**, 5083–5094 (2021).
78. Zheng, W. & Holt, J. R. The Mechanosensory Transduction Machinery in Inner Ear Hair Cells. *Annu. Rev. Biophys.* **50**, 31–51 (2021).
79. Fettiplace, R. Hair Cell Transduction, Tuning, and Synaptic Transmission in the Mammalian Cochlea. in *Comprehensive Physiology* (ed. Terjung, R.) 1197–1227 (Wiley, 2017). doi:10.1002/cphy.c160049.
80. Eggermont, J. J. Cochlea and auditory nerve. in *Handbook of Clinical Neurology* vol. 160 437–449 (Elsevier, 2019).
81. Carricondo, F. & Romero-Gómez, B. The Cochlear Spiral Ganglion Neurons: The Auditory Portion of the VIII Nerve: The COCHLEAR SPIRAL GANGLION NEURONS. *Anat. Rec.* **302**, 463–471 (2019).
82. Heil, P., Neubauer, H., Irvine, D. R. F. & Brown, M. Spontaneous Activity of Auditory-Nerve Fibers: Insights into Stochastic Processes at Ribbon Synapses. *J. Neurosci.* **27**, 8457–8474 (2007).
83. Heil, P. & Peterson, A. J. Spike timing in auditory-nerve fibers during spontaneous activity and phase locking: ANF Spontaneous Activity and Phase Locking. *Synapse* **71**, 5–36 (2017).
84. Aziz, E.-A., Gaëlle, L., Jean-Pierre, H. & Christine, P. Syndrome de Usher de type 1 et développement de la touffe ciliaire des cellules sensorielles de l'oreille interne. **21**, 4 (2005).
85. Gonzalez, S. G. Myelination of the Auditory Nerve: Functions and Pathology. *Sci. J. Res. Rev.* **1**, (2019).
86. Heil, P. & Peterson, A. J. Basic response properties of auditory nerve fibers: a review. *Cell Tissue Res.* **361**, 129–158 (2015).
87. Benson, Thane E. & Brown, M. C. Postsynaptic Targets of Type II Auditory Nerve Fibers in the Cochlear Nucleus. *J. Assoc. Res. Otolaryngol.* **5**, (2004).
88. Vyas, P., Wu, J. S., Jimenez, A., Glowatzki, E. & Fuchs, P. A. Characterization of transgenic mouse lines for labeling type I and type II afferent neurons in the cochlea. *Sci. Rep.* **9**, 5549 (2019).
89. Fuchs, P. A. & Lauer, A. M. Efferent Inhibition of the Cochlea. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **9**, a033530 (2019).
90. *Auditory Efferent System: New Insights from Cortex to Cochlea.* (Frontiers Media SA, 2016). doi:10.3389/978-2-88919-935-8.

91. Harrison, J. M. & Irving, R. Visual and Nonvisual Auditory Systems in Mammals: Anatomical evidence indicates two kinds of auditory pathways and suggests two kinds of hearing in mammals. *Science* **154**, 738–743 (1966).
92. Saini, S. *et al.* Morphological development of the human cochlear nucleus. *Hear. Res.* **382**, 107784 (2019).
93. Manis, P. B. & Campagnola, L. A biophysical modelling platform of the cochlear nucleus and other auditory circuits: From channels to networks. *Hear. Res.* **360**, 76–91 (2018).
94. Lin, L., Campbell, J., Oertel, D. & Smith, P. H. Local targets of T-stellate cells in the ventral cochlear nucleus. *J. Comp. Neurol.* **530**, 2820–2834 (2022).
95. Kuenzel, T. Modulatory influences on time-coding neurons in the ventral cochlear nucleus. *Hear. Res.* **384**, 107824 (2019).
96. Felix li, R. A. *et al.* Octopus Cells in the Posteroventral Cochlear Nucleus Provide the Main Excitatory Input to the Superior Paraolivary Nucleus. *Front. Neural Circuits* **11**, 37 (2017).
97. Rebhan, M. & Leibold, C. A phenomenological spiking model for octopus cells in the posterior–ventral cochlear nucleus. *Biol. Cybern.* **115**, 331–341 (2021).
98. Kulesza, R. J. Cytoarchitecture of the human superior olivary complex: Nuclei of the trapezoid body and posterior tier. *Hear. Res.* **241**, 52–63 (2008).
99. Thompson, A. M. & Schofield, B. R. Afferent projections of the superior olivary complex. *Microsc. Res. Tech.* **51**, 330–354 (2000).
100. Alhelo, H. *et al.* Characterization of the superior olivary complex of chimpanzees (Pan troglodytes) in comparison to humans. *Hear. Res.* **430**, 108698 (2023).
101. Moore, J. K. Organization of the human superior olivary complex. *Microsc. Res. Tech.* **51**, 403–412 (2000).
102. Strominger, N. L. & Hurwitz, J. L. Anatomical aspects of the superior olivary complex. *J. Comp. Neurol.* **170**, 485–497 (1976).
103. Von Gersdorff, H. & Borst, J. G. G. Short-term plasticity at the calyx of held. *Nat. Rev. Neurosci.* **3**, 53–64 (2002).
104. Kulesza, R. J. & Grothe, B. Yes, there is a medial nucleus of the trapezoid body in humans. *Front. Neuroanat.* **9**, (2015).
105. Hidalgo-Sánchez, M., Backer, S., Puelles, L. & Bloch-Gallego, E. Origin and plasticity of the subdivisions of the inferior olivary complex. *Dev. Biol.* **371**, 215–226 (2012).
106. Altieri, S. C., Zhao, T., Jalabi, W., Romito-DiGiacomo, R. R. & Maricich, S. M. *En1* is necessary for survival of neurons in the ventral nuclei of the lateral lemniscus: *En1* Directs VNLL Neuron Development. *Dev. Neurobiol.* **76**, 1266–1274 (2016).
107. Suthakar, K. & Ryugo, D. K. Projections from the ventral nucleus of the lateral lemniscus to the cochlea in the mouse. *J. Comp. Neurol.* **529**, 2995–3012 (2021).
108. Rodríguez-Mena, R. & Türe, U. The Medial and Lateral Lemnisci: Anatomically Adjoined But Functionally Distinct Fiber Tracts. *World Neurosurg.* **99**, 241–250 (2017).
109. Casseday, J. H., Fremouw, T. & Covey, E. The Inferior Colliculus: A Hub for the Central Auditory System. in *Integrative Functions in the Mammalian Auditory Pathway* (eds. Oertel, D., Fay, R. R. & Popper, A. N.) vol. 15 238–318 (Springer New York, New York, NY, 2002).
110. Liu, Y., Li, Y., Peng, Y., Yu, H. & Xiao, Z. Bilateral Interactions in the Mouse Dorsal Inferior Colliculus Enhance the Ipsilateral Neuronal Responses and Binaural Hearing. *Front. Physiol.* **13**, 854077 (2022).
111. Blackwell, J. M., Lesicko, A. M., Rao, W., De Biasi, M. & Geffen, M. N. Auditory cortex shapes sound responses in the inferior colliculus. *eLife* **9**, e51890 (2020).
112. Oliver, D. L. Neuronal Organization in the Inferior Colliculus. in *The Inferior Colliculus* (eds. Winer, J. A. & Schreiner, C. E.) 69–114 (Springer New York, New York, NY, 2005). doi:10.1007/0-387-27083-3_2.

113. Chen, C., Cheng, M., Ito, T. & Song, S. Neuronal Organization in the Inferior Colliculus Revisited with Cell-Type-Dependent Monosynaptic Tracing. *J. Neurosci.* **38**, 3318–3332 (2018).
114. Weinberger, N. M. The medial geniculate, not the amygdala, as the root of auditory fear conditioning. *Hear. Res.* **274**, 61–74 (2011).
115. Budinger, E., Heil, P. & Scheich, H. Functional organization of auditory cortex in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). III. Anatomical subdivisions and corticocortical connections. *Eur. J. Neurosci.* **12**, 2425–2451 (2000).
116. Winer, J. A., Diehl, J. J. & Larue, D. T. Projections of auditory cortex to the medial geniculate body of the cat. *J. Comp. Neurol.* **430**, 27–55 (2001).
117. Hackett, T. A. Anatomic organization of the auditory cortex. in *Handbook of Clinical Neurology* vol. 129 27–53 (Elsevier, 2015).
118. Sweet, R. A., Dorph-Petersen, K. & Lewis, D. A. Mapping auditory core, lateral belt, and parabelt cortices in the human superior temporal gyrus. *J. Comp. Neurol.* **491**, 270–289 (2005).
119. Hackett, T. A. *et al.* Feedforward and feedback projections of caudal belt and parabelt areas of auditory cortex: refining the hierarchical model. *Front. Neurosci.* **8**, (2014).
120. King, A. J., Teki, S. & Willmore, B. D. B. Recent advances in understanding the auditory cortex. *F1000Research* **7**, 1555 (2018).
121. Rauschecker, J. P. & Afsahi, R. K. Anatomy of the auditory cortex then and now. *J. Comp. Neurol.* **531**, 1883–1892 (2023).
122. Saldeitis, K., Happel, M. F. K., Ohl, F. W., Scheich, H. & Budinger, E. Anatomy of the auditory thalamocortical system in the mongolian gerbil: Nuclear origins and cortical field-, layer-, and frequency-specificities. *J. Comp. Neurol.* **522**, 2397–2430 (2014).
123. Moore, J. K. & Guan, Y.-L. Cytoarchitectural and Axonal Maturation in Human Auditory Cortex. *JARO - J. Assoc. Res. Otolaryngol.* **2**, 297–311 (2001).
124. the EyeWriters *et al.* 25th Annual Computational Neuroscience Meeting: CNS-2016. *BMC Neurosci.* **17**, 54, s12868-016-0283-6 (2016).
125. Winer, J. A. Anatomy of layer IV in cat primary auditory cortex (AI). *J. Comp. Neurol.* **224**, 535–567 (1984).
126. Dobri, S., Chen, J. J. & Ross, B. Insights from auditory cortex for GABA+ magnetic resonance spectroscopy studies of aging. *Eur. J. Neurosci.* **56**, 4425–4444 (2022).
127. Wu, C. *et al.* Changes in GABA and glutamate receptors on auditory cortical excitatory neurons in a rat model of salicylate-induced tinnitus. 15.
128. Inui, K., Nakagawa, K., Nishihara, M., Motomura, E. & Kakigi, R. Inhibition in the Human Auditory Cortex. *PLOS ONE* **11**, e0155972 (2016).
129. Studer, F. & Barkat, T. R. Inhibition in the auditory cortex. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **132**, 61–75 (2022).
130. Concina, G., Renna, A., Grosso, A. & Sacchetti, B. The auditory cortex and the emotional valence of sounds. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **98**, 256–264 (2019).
131. Angenstein, N. Asymmetries and hemispheric interaction in the auditory system of elderly people. *Front. Neuroimaging* **2**, 1320989 (2024).
132. Orekhova, E. V. *et al.* Different hemispheric lateralization for periodicity and formant structure of vowels in the auditory cortex and its changes between childhood and adulthood. *Cortex* **171**, 287–307 (2024).
133. Cook, J. R. *et al.* Secondary auditory cortex mediates a sensorimotor mechanism for action timing. *Nat. Neurosci.* **25**, 330–344 (2022).
134. Khalil, M. Primary and Secondary Auditory Cortex. in *Encyclopedia of Evolutionary Psychological Science* (eds. Shackelford, T. K. & Weekes-Shackelford, V. A.) 6206–6207 (Springer International Publishing, Cham, 2021). doi:10.1007/978-3-319-19650-3_996.

135. Bowl, M. R. & Dawson, S. J. Age-Related Hearing Loss. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **9**, a033217 (2019).
136. Davis, A. *et al.* Aging and Hearing Health: The Life-course Approach. *The Gerontologist* **56**, S256–S267 (2016).
137. Lie, A. *et al.* Occupational noise exposure and hearing: a systematic review. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **89**, 351–372 (2016).
138. Noreña, A. J., Gourévitch, B., Aizawa, N. & Eggermont, J. J. Spectrally enhanced acoustic environment disrupts frequency representation in cat auditory cortex. *Nat Neurosci* **9**, 932–9 (2006).
139. Gourévitch, B., Edeline, J.-M., Occelli, F. & Eggermont, J. J. Is the din really harmless? Long-term effects of non-traumatic noise on the adult auditory system. *Nat. Rev. Neurosci.* **15**, 483–491 (2014).
140. Olusanya, B. O., Davis, A. C. & Hoffman, H. J. Hearing loss grades and the *International classification of functioning, disability and health*. *Bull. World Health Organ.* **97**, 725–728 (2019).
141. Cohen-Salmon, M. *et al.* Connexin30 deficiency causes intrastrial fluid–blood barrier disruption within the cochlear stria vascularis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **104**, 6229–6234 (2007).
142. Abdi, S. *et al.* Diversity of the Genes Implicated in Algerian Patients Affected by Usher Syndrome. *PLOS ONE* **11**, e0161893 (2016).
143. Le, T. N., Straatman, L. V., Lea, J. & Westerberg, B. Current insights in noise-induced hearing loss: A literature review of the underlying mechanism, pathophysiology, asymmetry, and management options. *J. Otolaryngol. - Head Neck Surg.* **46**, 41 (2017).
144. Trevino, M., Lobarinas, E., Maulden, A. C. & Heinz, M. G. The chinchilla animal model for hearing science and noise-induced hearing loss. *J. Acoust. Soc. Am.* **146**, 3710–3732 (2019).
145. *Sourcebook of Models for Biomedical Research*. (Humana Press, Totowa, N.J, 2008).
146. Natarajan, N., Batts, S. & Stankovic, K. M. Noise-Induced Hearing Loss. *J. Clin. Med.* **12**, 2347 (2023).
147. Jensen, J. H. & Bonding, P. Experimental Pressure Induced Rupture of the Tympanic Membrane in Man. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* **113**, 62–67 (1993).
148. Ritter, D. C. & Perkins, J. L. Noise-induced hearing loss among U.S. Air Force cryptolinguists. *Aviat. Space Environ. Med.* **72**, 546–552 (2001).
149. Gratijs, P. *et al.* Impulse Noise Induced Hidden Hearing Loss, Hair Cell Ciliary Changes and Oxidative Stress in Mice. *Antioxidants* **10**, 1880 (2021).
150. Wu, J., Ye, J., Kong, W., Zhang, S. & Zheng, Y. Programmed cell death pathways in hearing loss: A review of apoptosis, autophagy and programmed necrosis. *Cell Prolif.* **53**, e12915 (2020).
151. Kishimoto-Urata, M., Urata, S., Fujimoto, C. & Yamasoba, T. Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Acquired Inner Ear Disorders. *Antioxidants* **11**, 1469 (2022).
152. Kamogashira, T., Fujimoto, C. & Yamasoba, T. Reactive Oxygen Species, Apoptosis, and Mitochondrial Dysfunction in Hearing Loss. *BioMed Res. Int.* **2015**, 1–7 (2015).
153. Alvarado, J. C. *et al.* Oral Antioxidant Vitamins and Magnesium Limit Noise-Induced Hearing Loss by Promoting Sensory Hair Cell Survival: Role of Antioxidant Enzymes and Apoptosis Genes. *Antioxidants* **9**, 1177 (2020).
154. Dhukhwa, A. *et al.* Targeting Inflammatory Processes Mediated by TRPV1 and TNF- α for Treating Noise-Induced Hearing Loss. *Front. Cell. Neurosci.* **13**, 444 (2019).
155. Cox, R. M., Johnson, J. A. & Xu, J. Impact of Hearing Aid Technology on Outcomes in Daily Life I: The Patients' Perspective. *Ear Hear.* **37**, e224–e237 (2016).
156. Perreau, A., Tyler, R. & Mancini, P. C. Programming a Cochlear Implant for Tinnitus Suppression. *J. Am. Acad. Audiol.* **31**, 302–308 (2020).

157. Olze, H. *et al.* Effects of auditory rehabilitation with cochlear implant on tinnitus prevalence and distress, health-related quality of life, subjective hearing and psychological comorbidities: Comparative analysis of patients with asymmetric hearing loss (AHL), double-sided (bilateral) deafness (DSD), and single-sided (unilateral) deafness (SSD). *Front. Neurol.* **13**, 1089610 (2023).
158. Casanova, M. J. *et al.* Cochlear implant: factors that impact hearing outcomes. *Int. J. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* **9**, 693–696 (2023).
159. Manrique, M. *et al.* Guideline on Cochlear Implants. *Acta Otorrinolaringol. Engl. Ed.* **70**, 47–54 (2019).
160. Liberman, M. C. Noise-Induced Hearing Loss: Permanent Versus Temporary Threshold Shifts and the Effects of Hair Cell Versus Neuronal Degeneration. in *The Effects of Noise on Aquatic Life II* (eds. Popper, A. N. & Hawkins, A.) vol. 875 1–7 (Springer New York, New York, NY, 2016).
161. Ryan, A. F., Kujawa, S. G., Hammill, T., Le Prell, C. & Kil, J. Temporary and Permanent Noise-induced Threshold Shifts: A Review of Basic and Clinical Observations. *Otol. Neurotol.* **37**, e271–e275 (2016).
162. Attias, J., Sohmer, H., Gold, S., Haran, I. & Shahar, A. Noise and hypoxia induced temporary threshold shifts in rats studied by ABR. *Hear. Res.* **45**, 247–252 (1990).
163. Muca, A. *et al.* Tinnitus and temporary hearing loss result in differential noise-induced spatial reorganization of brain activity. *Brain Struct. Funct.* **223**, 2343–2360 (2018).
164. Kujawa, S. G. & Liberman, M. C. Adding Insult to Injury: Cochlear Nerve Degeneration after ‘Temporary’ Noise-Induced Hearing Loss. *J. Neurosci.* **29**, 14077–14085 (2009).
165. Sawka, B. & Wei, S. The Effects of Salicylate on Auditory Evoked Potential Amplitude from the Auditory Cortex and Auditory Brainstem. *J. Otol.* **9**, 30–35 (2014).
166. Holt, A. G., Kühl, A., Braun, R. D. & Altschuler, R. The rat as a model for studying noise injury and otoprotection. *J. Acoust. Soc. Am.* **146**, 3681–3691 (2019).
167. Escabi, C. D., Frye, M. D., Trevino, M. & Lobarinas, E. The rat animal model for noise-induced hearing loss. *J. Acoust. Soc. Am.* **146**, 3692–3709 (2019).
168. Valero, M. D., Hancock, K. E. & Liberman, M. C. The middle ear muscle reflex in the diagnosis of cochlear neuropathy. *Hear. Res.* **332**, 29–38 (2016).
169. Trevino, M., Zang, A. & Lobarinas, E. The middle ear muscle reflex: Current and future role in assessing noise-induced cochlear damage. *J. Acoust. Soc. Am.* **153**, 436–445 (2023).
170. Valero, M. D., Hancock, K. E., Maison, S. F. & Liberman, M. C. Effects of cochlear synaptopathy on middle-ear muscle reflexes in unanesthetized mice. *Hear. Res.* **363**, 109–118 (2018).
171. Nordmann, A. S., Bohne, B. A. & Harding, G. W. Histopathological differences between temporary and permanent threshold shift. *Hear. Res.*
172. Liberman, M. C. & Dodds, L. W. Acute ultrastructural changes in acoustic trauma: Serial-section reconstruction of stereocilia and cuticular plates. *Hear. Res.* **26**, 45–64 (1987).
173. Engage Global, 245 El Faisan Drive, San Rafael CA 94903, USA & Prasad, K. N. Involvement of Oxidative Stress, Inflammation, and Glutamate in Ototoxicity, and their Attenuation by Simultaneous Activation of Nrf2 and Elevation of Antioxidant Compounds. *Int. J. Neurol. Neurother.* **6**, (2019).
174. Çildir, B., Tokgoz-Yilmaz, S. & Türkyilmaz, M. D. Cochlear Synaptopathy Causes Loudness Perception Impairment without Hearing Loss.
175. Bramhall, N. *et al.* The search for noise-induced cochlear synaptopathy in humans: Mission impossible? *Hear. Res.* **377**, 88–103 (2019).

176. Sergeyenko, Y., Lall, K., Liberman, M. C. & Kujawa, S. G. Age-Related Cochlear Synaptopathy: An Early-Onset Contributor to Auditory Functional Decline. *J. Neurosci.* **33**, 13686–13694 (2013).
177. Haroon, E., Miller, A. H. & Sanacora, G. Inflammation, Glutamate, and Glia: A Trio of Trouble in Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology* **42**, 193–215 (2017).
178. Zhao, H.-B., Zhu, Y. & Liu, L.-M. Excess extracellular K⁺ causes inner hair cell ribbon synapse degeneration. *Commun. Biol.* **4**, 24 (2021).
179. Puel, J. L., Ruel, J., Gervais d'Aldin, C. & Pujol, R. Excitotoxicity and repair of cochlear synapses after noise-trauma induced hearing loss. *Neuroreport* **9**, 2109–2114 (1998).
180. Hickman, T. T., Hashimoto, K., Liberman, L. D. & Liberman, M. C. Synaptic migration and reorganization after noise exposure suggests regeneration in a mature mammalian cochlea. *Sci. Rep.* **10**, 19945 (2020).
181. Liberman, M. C. Noise-induced and age-related hearing loss: new perspectives and potential therapies. *F1000Research* **6**, 927 (2017).
182. Fernandez, K. A., Jeffers, P. W. C., Lall, K., Liberman, M. C. & Kujawa, S. G. Aging after Noise Exposure: Acceleration of Cochlear Synaptopathy in “Recovered” Ears. *J. Neurosci.* **35**, 7509–7520 (2015).
183. Moser, T. & Starr, A. Auditory neuropathy — neural and synaptic mechanisms. *Nat. Rev. Neurol.* **12**, 135–149 (2016).
184. De Siati, R. D. *et al.* Auditory Neuropathy Spectrum Disorders: From Diagnosis to Treatment: Literature Review and Case Reports. *J. Clin. Med.* **9**, 1074 (2020).
185. Yasunaga, S. *et al.* A mutation in OTOF, encoding otoferlin, a FER-1-like protein, causes DFNB9, a nonsyndromic form of deafness. *Nat. Genet.* **21**, 363–369 (1999).
186. Joly, C.-A. *et al.* RECOMMANDATIONS DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'AUDIOLOGIE (SFA) ET DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ORL ET DE CHIRURGIE CERVICO-FACIALE (SFORL) POUR LA PRATIQUE DE L'AUDIOMETRIE VOCALE DANS LE BRUIT CHEZ L'ADULTE.
187. Domarecka, E., Olze, H. & Szczepek, A. J. Auditory Brainstem Responses (ABR) of Rats during Experimentally Induced Tinnitus: Literature Review. *Brain Sci.* **10**, 901 (2020).
188. Delgado, C. AMPLITUDE AND LATENCY OF AUDITORY BRAINSTEM RESPONSES CORRELATE WITH IMPAIRMENT IN ACTIVITIES OF DAILY LIVING IN HEALTHY ELDERLY. 1.
189. Domarecka, E. & Szczepek, A. J. Universal Recommendations on Planning and Performing the Auditory Brainstem Responses (ABR) with a Focus on Mice and Rats. *Audiol. Res.* **13**, 441–458 (2023).
190. Wang, H. *et al.* Real-time threshold determination of auditory brainstem responses by cross-correlation analysis. *iScience* **24**, 103285 (2021).
191. Bakhos, D. *et al.* Electrophysiological exploration of hearing. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* **134**, 325–331 (2017).
192. Akil, O., Oursler, A., Fan, K. & Lustig, L. Mouse Auditory Brainstem Response Testing. *BIO-Protoc.* **6**, (2016).
193. Zhou, X., Jen, P. H.-S., Seburn, K. L., Frankel, W. N. & Zheng, Q. Y. Auditory brainstem responses in 10 inbred strains of mice. *Brain Res.* **1091**, 16–26 (2006).
194. Xie, L. *et al.* The characterization of auditory brainstem response (ABR) waveforms: A study in tree shrews (*Tupaia belangeri*). *J. Otol.* **13**, 85–91 (2018).
195. Verhulst, S., Jagadeesh, A., Mauermann, M. & Ernst, F. Individual Differences in Auditory Brainstem Response Wave Characteristics: Relations to Different Aspects of Peripheral Hearing Loss. *Trends Hear.* **20**, 233121651667218 (2016).
196. Carcagno, S. & Plack, C. J. Effects of age on electrophysiological measures of cochlear synaptopathy in humans. *Hear. Res.* **396**, 108068 (2020).

197. Colla, M. D. F., Lunardelo, P. P. & Dias, F. A. M. Cochlear synaptopathy and hidden hearing loss: a scoping review. *CoDAS* **36**, e20230032 (2024).
198. Alvarado, J. C., Fuentes-Santamaría, V., Jareño-Flores, T., Blanco, J. L. & Juiz, J. M. Normal variations in the morphology of auditory brainstem response (ABR) waveforms: a study in wistar rats. *Neurosci. Res.* **73**, 302–311 (2012).
199. Zelle, D., Dalhoff, E. & Gummer, A. W. Objective audiometry with DPOAEs: New findings for generation mechanisms and clinical applications. *HNO* **65**, 122–129 (2017).
200. Willott, J. F. & Bross, L. 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 (2004).
201. Ismail Mohamad, N. *et al.* Synaptic ribbon dynamics after noise exposure in the hearing cochlea. *Commun. Biol.* **7**, 421 (2024).
202. Giraudet, F., Labanca, L., Souchal, M. & Avan, P. Decreased Reemerging Auditory Brainstem Responses Under Ipsilateral Broadband Masking as a Marker of Noise-Induced Cochlear Synaptopathy. *Ear Hear.* **42**, 1062–1071 (2021).
203. Huet, A. *et al.* Peristimulus Time Responses Predict Adaptation and Spontaneous Firing of Auditory-Nerve Fibers: From Rodents Data to Humans. *J. Neurosci.* **42**, 2253–2267 (2022).
204. Herrmann, A. & Gerstner, W. Noise and the PSTH response to current transients: I. General theory and application to the integrate-and-fire neuron. *J Comput Neurosci* **11**, 135–51 (2001).
205. Huet, A. *et al.* Diagnostic précoce des altérations de la fonction auditive. *Bull. Académie Natl. Médecine* **207**, 1084–1092 (2023).
206. Reynard, P. *et al.* Speech-in-Noise Audiometry in Adults: A Review of the Available Tests for French Speakers. *Audiol. Neurotol.* **27**, 185–199 (2022).
207. Decambon, M., Leclercq, F., Renard, C. & Vincent, C. Speech audiometry in noise: SNR Loss per age-group in normal hearing subjects. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* **139**, 61–64 (2022).
208. Liberman, M. C., Epstein, M. J., Cleveland, S. S., Wang, H. & Maison, S. F. Toward a Differential Diagnosis of Hidden Hearing Loss in Humans. *PLOS ONE* **11**, e0162726 (2016).
209. Sexton, S. Note on Tinnitus Aurium. *BMJ* **1**, 963–965 (1880).
210. Meikle, M. & Taylor-Walsh, E. Characteristics of tinnitus and related observations in over 1800 tinnitus clinic patients. *J. Laryngol. Otol.* **98**, 17–21 (1984).
211. Lurquin, P. Etude des liens entre gêne due à l'acouphène et capacité à faire face.
212. Degeest, S., Corthals, P. & Keppler, H. Evolution of Hearing in Young Adults: Effects of Leisure Noise Exposure, Attitudes, and Beliefs toward Noise, Hearing Loss, and Hearing Protection Devices. *Hear. Loss.*
213. Bernal-Robledano, A. *et al.* Cognitive screening and hearing assessment in patients with chronic tinnitus. *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.* (2023) doi:10.21053/ceo.2023.00808.
214. Li, Y., Zhou, Y., Wang, Y. & Cui, B. Objective pulsatile tinnitus caused by an enlarged mastoid emissary vein in a child: A case report. *Asian J. Surg.* **46**, 5643–5645 (2023).
215. Kim, K.-W., Lee, G., Choi, I. S. & Lee, J. M. Objective Tinnitus of Nasopharyngeal Origin.
216. Michiels, S. Somatosensory Tinnitus: Recent Developments in Diagnosis and Treatment. *J. Assoc. Res. Otolaryngol.* **24**, 465–472 (2023).
217. Park, S. *et al.* Clinical characteristics and therapeutic response of objective tinnitus due to middle ear myoclonus: A large case series. *The Laryngoscope* **123**, 2516–2520 (2013).
218. Kulas Søbørg, M.-L., Imbæk, N., Lindelof, M. & Karlsson, W. K. Postoperative Objective Tinnitus. *Neurology* **96**, 230–230 (2021).

219. Narsinh, K. H., Hui, F., Duvvuri, M., Meisel, K. & Amans, M. R. Management of vascular causes of pulsatile tinnitus. *J. NeuroInterventional Surg.* **14**, 1151–1157 (2022).
220. Mohseni-Dargah, M. *et al.* Meniere's disease: Pathogenesis, treatments, and emerging approaches for an idiopathic bioenvironmental disorder. *Environ. Res.* **238**, 116972 (2023).
221. Baglione, C. & Grévin, P. Acouphènes et prise en charge clinique.
222. Stolzberg, D., Salvi, R. J. & Allman, B. L. Salicylate toxicity model of tinnitus. *Front. Syst. Neurosci.* **6**, (2012).
223. Chen, G.-D., Manohar, S. & Salvi, R. Amygdala hyperactivity and tonotopic shift after salicylate exposure. *Brain Res.* **1485**, 63–76 (2012).
224. Chen, G.-D. *et al.* Salicylate-induced cochlear impairments, cortical hyperactivity and re-tuning, and tinnitus. *Hear. Res.* **295**, 100–113 (2013).
225. Mavrogeni P., Maihoub S., Tamás L., Csomor B. & Molnár A. A fülzúgás hatása a betegek életminőségére. *Orv. Hetil.* **163**, 833–837 (2022).
226. Eggermont, J. J. Auditory brainstem response. in *Handbook of Clinical Neurology* vol. 160 451–464 (Elsevier, 2019).
227. Bhatt, J. M., Lin, H. W. & Bhattacharyya, N. Tinnitus Epidemiology: Prevalence, Severity, Exposures And Treatment Patterns In The United States. 15 (2018).
228. Canlon, B., Miller, J., Flock, A. & Borg, E. Pure tone overstimulation changes the micromechanical properties of the inner hair cell stereocilia. *Hear Res* **30**, 65–72 (1987).
229. Wangemann, P. Supporting sensory transduction: cochlear fluid homeostasis and the endocochlear potential. *J. Physiol.* **576**, 11–21 (2006).
230. Haider, H. F. *et al.* Pathophysiology of Subjective Tinnitus: Triggers and Maintenance. *Front. Neurosci.* **12**, 866 (2018).
231. Housley, G. D. *et al.* Purinergic Regulation of Sound Transduction and Auditory Neurotransmission. *Audiol. Neurotol.* **7**, 55–61 (2002).
232. George, B., Swartz, K. J. & Li, M. Hearing loss mutations alter the functional properties of human P2X2 receptor channels through distinct mechanisms. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **116**, 22862–22871 (2019).
233. Rüttiger, L. *et al.* The Reduced Cochlear Output and the Failure to Adapt the Central Auditory Response Causes Tinnitus in Noise Exposed Rats. *PLoS ONE* **8**, e57247 (2013).
234. Wan, G. & Corfas, G. Transient auditory nerve demyelination as a new mechanism for hidden hearing loss. *Nat. Commun.* **8**, 14487 (2017).
235. Eggermont, J. J. On the pathophysiology of tinnitus; A review and a peripheral model. *Hear. Res.* **48**, 111–123 (1990).
236. Møller, M. B., Møller, A. R., Jannetta, P. J. & Jho, H. D. Vascular decompression surgery for severe tinnitus: Selection criteria and results. *The Laryngoscope* **103**, 421–427 (1993).
237. Fuse, T. & Møller, M. B. Delayed and Progressive Hearing Loss after Microvascular Decompression of Cranial Nerves. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* **105**, 158–161 (1996).
238. Haider, H. F. *et al.* Audiological biomarkers of tinnitus in an older Portuguese population. *Front. Aging Neurosci.* **14**, 933117 (2022).
239. Noreña, A. J. & Farley, B. J. Tinnitus-related neural activity: theories of generation, propagation, and centralization. *Hear. Res.* **295**, 161–171 (2013).
240. Zhang, L. *et al.* Noise Exposure Alters Glutamatergic and GABAergic Synaptic Connectivity in the Hippocampus and Its Relevance to Tinnitus. *Neural Plast.* **2021**, 1–16 (2021).
241. Middleton, J. W. *et al.* Mice with behavioral evidence of tinnitus exhibit dorsal cochlear nucleus hyperactivity because of decreased GABAergic inhibition. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **108**, 7601–7606 (2011).

242. Caspary, D. M. & Llano, D. A. Auditory thalamic circuits and GABAA receptor function: Putative mechanisms in tinnitus pathology. *Hear. Res.* **349**, 197–207 (2017).
243. Hickox, A. E. & Liberman, M. C. Is noise-induced cochlear neuropathy key to the generation of hyperacusis or tinnitus? *J. Neurophysiol.* **111**, 552–564 (2014).
244. Wu, C., Martel, D. T. & Shore, S. E. Increased Synchrony and Bursting of Dorsal Cochlear Nucleus Fusiform Cells Correlate with Tinnitus. *J. Neurosci.* **36**, 2068–2073 (2016).
245. Henton, A. & Tzounopoulos, T. What's the buzz? The neuroscience and the treatment of tinnitus. *Physiol. Rev.* **101**, 1609–1632 (2021).
246. Noreña, A. J. & Eggermont, J. J. Changes in spontaneous neural activity immediately after an acoustic trauma: implications for neural correlates of tinnitus. *Hear. Res.* **183**, 137–153 (2003).
247. Koops, E. A. & Eggermont, J. J. The thalamus and tinnitus: Bridging the gap between animal data and findings in humans. *Hear. Res.* **407**, 108280 (2021).
248. Eggermont, J. J. Rate and synchronization measures of periodicity coding in cat primary auditory cortex. *Hear Res* **56**, 153–67. (1991).
249. Noreña, A. J. & Eggermont, J. J. Changes in spontaneous neural activity immediately after an acoustic trauma: implications for neural correlates of tinnitus. *Hear. Res.* **183**, 137–153 (2003).
250. Berger, H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arch. Für Psychiatr. Nervenkrankh.* **87**, 527–570 (1929).
251. Gourévitch, B., Martin, C., Postal, O. & Eggermont, J. J. Oscillations in the auditory system and their possible role. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **113**, 507–528 (2020).
252. Weisz, N., Moratti, S., Meinzer, M., Dohrmann, K. & Elbert, T. Tinnitus Perception and Distress Is Related to Abnormal Spontaneous Brain Activity as Measured by Magnetoencephalography. *PLOS Med.* **2**, e153 (2005).
253. Foxe, J. J. & Snyder, A. C. The Role of Alpha-Band Brain Oscillations as a Sensory Suppression Mechanism during Selective Attention. *Front. Psychol.* **2**, (2011).
254. Lau, P. *et al.* Targeting Heterogeneous Findings in Neuronal Oscillations in Tinnitus: Analyzing MEG Novices and Mental Health Comorbidities. *Front. Psychol.* **9**, 235 (2018).
255. Flor, H., Braun, C., Elbert, T. & Birbaumer, N. Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. *Neurosci. Lett.* **224**, 5–8 (1997).
256. Mühlnickel, W., Elbert, T., Taub, E. & Flor, H. Reorganization of auditory cortex in tinnitus. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **95**, 10340–10343 (1998).
257. Koops, E. A., Renken, R. J., Lanting, C. P. & Van Dijk, P. Cortical Tonotopic Map Changes in Humans Are Larger in Hearing Loss Than in Additional Tinnitus. *J. Neurosci.* **40**, 3178–3185 (2020).
258. Debanne, D. & Inglebert, Y. Spike timing-dependent plasticity and memory. *Curr. Opin. Neurobiol.* **80**, 102707 (2023).
259. Huang, S. *et al.* Pull-push neuromodulation of LTP and LTD enables bidirectional experience-induced synaptic scaling in visual cortex. *Neuron* **73**, 497–510 (2012).
260. Malenka, R. C. & Bear, M. F. LTP and LTD: An Embarrassment of Riches. *Neuron* **44**, 5–21 (2004).
261. Wu, C., Stefanescu, R. A., Martel, D. T. & Shore, S. E. Tinnitus: Maladaptive auditory–somatosensory plasticity. *Hear. Res.* **334**, 20–29 (2016).
262. Brozoski, T. J., Bauer, C. A. & Caspary, D. M. Elevated Fusiform Cell Activity in the Dorsal Cochlear Nucleus of Chinchillas with Psychophysical Evidence of Tinnitus. *J. Neurosci.* **22**, 2383–2390 (2002).
263. Martel, D. T., Pardo-Garcia, T. R. & Shore, S. E. Dorsal Cochlear Nucleus Fusiform-cell Plasticity is Altered in Salicylate-induced Tinnitus. *Neuroscience* **407**, 170–181 (2019).

264. Browner, R. H. & Baruch, A. The cytoarchitecture of the dorsal cochlear nucleus in the 3-month- and 26-month-old C57BL/6 mouse: A golgi impregnation study. *J. Comp. Neurol.* **211**, 115–138 (1982).
265. Jastreboff, P. J. The Neurophysiological Model of Tinnitus and Decreased Sound Tolerance. in *Textbook of Tinnitus* (eds. Schlee, W. et al.) 231–249 (Springer International Publishing, Cham, 2024). doi:10.1007/978-3-031-35647-6_20.
266. Singh, A., Smith, P. F. & Zheng, Y. Targeting the Limbic System: Insights into Its Involvement in Tinnitus. *Int. J. Mol. Sci.* **24**, 9889 (2023).
267. Besteher, B. et al. Chronic tinnitus and the limbic system: Reappraising brain structural effects of distress and affective symptoms. *NeuroImage Clin.* **24**, 101976 (2019).
268. Cheung, S. W. & Larson, P. S. Tinnitus modulation by deep brain stimulation in locus of caudate neurons (area LC). *Neuroscience* **169**, 1768–1778 (2010).
269. Rauschecker, J. P., Leaver, A. M. & Mühlau, M. Tuning Out the Noise: Limbic-Auditory Interactions in Tinnitus. *Neuron* **66**, 819–826 (2010).
270. De Ridder, D. et al. Amygdalohippocampal involvement in tinnitus and auditory memory. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* **126**, 50–53 (2006).
271. Tae, W.-S. et al. Changes in the regional shape and volume of subcortical nuclei in patients with tinnitus comorbid with mild hearing loss. *Neuroradiology* **60**, 1203–1211 (2018).
272. Kumar, S. et al. A Brain System for Auditory Working Memory. *J. Neurosci.* **36**, 4492–4505 (2016).
273. Salvi, R. et al. Tinnitus and Hearing Loss and Changes in Hippocampus. *Semin. Hear.* **32**, 203–211 (2011).
274. Berger, J. I. et al. What is the role of the hippocampus and parahippocampal gyrus in the persistence of tinnitus? *Hum. Brain Mapp.* **45**, e26627 (2024).
275. Zhang, L., Wang, J., Sun, H., Feng, G. & Gao, Z. Interactions between the hippocampus and the auditory pathway. *Neurobiol. Learn. Mem.* **189**, 107589 (2022).
276. Schecklmann, M. et al. Relationship between Audiometric Slope and Tinnitus Pitch in Tinnitus Patients: Insights into the Mechanisms of Tinnitus Generation. *PLoS ONE* **7**, e34878 (2012).
277. Boussaty, E. C., Friedman, R. A., Million Veteran Program & Clifford, R. E. Hearing loss and tinnitus: association studies for complex-hearing disorders in mouse and man. *Hum. Genet.* **141**, 981–990 (2022).
278. Jafari, Z. et al. Tinnitus, sound intolerance, and mental health: the role of long-term occupational noise exposure. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* **279**, 5161–5170 (2022).
279. Le Pajolec, C., Ohresser, M. & Nevoux, J. Les bons réflexes devant des acouphènes de l'adulte. *Presse Médicale* **46**, 1064–1070 (2017).
280. McFerran, D. J., Stockdale, D., Holme, R., Large, C. H. & Baguley, D. M. Why Is There No Cure for Tinnitus? *Front. Neurosci.* **13**, 802 (2019).
281. Lee, H. Y. & Jung, D. J. Recent Updates on Tinnitus Management. *J. Audiol. Otol.* **27**, 181–192 (2023).
282. Mazurek, B., Olze, H., Haupt, H. & Szczepek, A. J. The More the Worse: the Grade of Noise-Induced Hearing Loss Associates with the Severity of Tinnitus. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **7**, 3071–3079 (2010).
283. Searchfield, G. D., Kaur, M. & Martin, W. H. Hearing aids as an adjunct to counseling: Tinnitus patients who choose amplification do better than those that don't. *Int. J. Audiol.* **49**, 574–579 (2010).
284. Kochkin, S. MarkeTrak VIII: The Prevalence of Tinnitus in the United States and the Self-reported Efficacy of Various Treatments. (2011).
285. Fan, S., Zhang, C., Chen, M., Mao, J. & Li, S. The impact of cochlear implantation on quality of life and psychological status in single-sided deafness or asymmetric hearing loss

- with tinnitus and influencing factors of implantation intention: a preliminary study. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* **281**, 95–105 (2024).
286. Van Genuchten, S. *et al.* Tinnitus suppression by means of cochlear implantation: does it affect cognition? *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* (2023) doi:10.1007/s00405-023-08339-5.
287. Mohamad, N., Hoare, D. J. & Hall, D. A. The consequences of tinnitus and tinnitus severity on cognition: A review of the behavioural evidence. *Hear. Res.* **332**, 199–209 (2016).
288. Fuller, T. *et al.* Cognitive behavioural therapy for tinnitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2020**, (2020).
289. Jun, H. J. & Park, M. K. Cognitive Behavioral Therapy for Tinnitus: Evidence and Efficacy. *Korean J. Audiol.* **17**, 101 (2013).
290. Jastreboff, P. J. Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception. *Neurosci. Res.* **8**, 221–254 (1990).
291. Suh, M.-W., Park, M. K., Kim, Y. & Kim, Y. H. The Treatment Outcome of Smart Device–Based Tinnitus Retraining Therapy: Prospective Cohort Study. *JMIR MHealth UHealth* **11**, e38986 (2023).
292. Jørgensen, M. L., Hyvärinen, P., Caporali, S. & Dau, T. Effect of sound therapy on whole scalp oscillatory brain activity and distress in chronic tinnitus patients. *Front. Neurosci.* **17**, 1212558 (2023).
293. Noreña, A. J. An integrative model of tinnitus based on a central gain controlling neural sensitivity. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **35**, 1089–1109 (2011).
294. Chhaya, V., Patel, D., Shethia, F., Manchaiah, V. & Khambholja, K. Current Therapeutic Trends for Tinnitus Cure and Control: A Scoping Review. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **75**, 4158–4166 (2023).
295. Kim, S. H. *et al.* Review of Pharmacotherapy for Tinnitus. (2021).
296. Hoekstra, C. E., Rynja, S. P., van Zanten, G. A. & Rovers, M. M. Anticonvulsants for tinnitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2011) doi:10.1002/14651858.CD007960.pub2.
297. Lefebvre-Demers, M., Doyon, N. & Fecteau, S. Non-invasive neuromodulation for tinnitus: A meta-analysis and modeling studies. *Brain Stimulat.* **14**, 113–128 (2021).
298. Kim, E., Kang, H., Noh, T.-S., Oh, S.-H. & Suh, M.-W. Auditory cortex hyperconnectivity before rTMS is correlated with tinnitus improvement. *Neurol. Engl. Ed.* **38**, 475–485 (2023).
299. Côté, C. *et al.* Long-Term Effects of a Multimodal Physiotherapy Program on the Severity of Somatosensory Tinnitus and Identification of Clinical Indicators Predicting Favorable Outcomes of the Program. *J. Am. Acad. Audiol.* **30**, 720–730 (2019).
300. Yang, G. *et al.* Salicylate induced tinnitus: Behavioral measures and neural activity in auditory cortex of awake rats. *Hear. Res.* **226**, 244–253 (2007).
301. Salvi, R. *et al.* Salicylate Ototoxicity, Tinnitus, and Hyperacusis. in *Handbook of Neurotoxicity* (ed. Kostrzewa, R. M.) 1–16 (Springer International Publishing, Cham, 2021). doi:10.1007/978-3-030-71519-9_203-1.
302. Aclé-Cervera, L. *et al.* Effect of Tinnitus in Distortion Products Otoacoustic Emissions (DPOAEs) in Normal Hearing Patients. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **74**, 4226–4231 (2022).
303. Wan, I., Pokora, O., Chiu, T., Lansky, P. & Poon, P. W. Altered intensity coding in the salicylate-overdose animal model of tinnitus. *Biosystems* **136**, 113–119 (2015).
304. Feng, S. *et al.* Long-term exposure to low-intensity environmental noise aggravates age-related hearing loss via disruption of cochlear ribbon synapses. *Am. J. Transl. Res.* **12**, 3674–3687 (2020).
305. Shi, L. *et al.* Coding Deficits in Noise-Induced Hidden Hearing Loss May Stem from Incomplete Repair of Ribbon Synapses in the Cochlea. *Front. Neurosci.* **10**, (2016).

306. Jastreboff, P. J., Sasaki, C. T. & Brennan, J. F. An animal model for tinnitus. *The Laryngoscope* **98**, 280–286 (1988).
307. Bauer, C. A., Brozoski, T. J., Rojas, R., Boley, J. & Wyder, M. Behavioral Model of Chronic Tinnitus in Rats. *Otolaryngol. Neck Surg.* **121**, 457–462 (1999).
308. Schilling, A. *et al.* A New Statistical Approach for the Evaluation of Gap-prepulse Inhibition of the Acoustic Startle Reflex (GPIAS) for Tinnitus Assessment. *Front. Behav. Neurosci.* **11**, 198 (2017).
309. Fournier, P. The gapÐstartle paradigm to assess auditory temporal processing: Bridging animal and human research. 8.
310. Wilson, C. A. *et al.* Gap-induced inhibition of the post-auricular muscle response in humans and guinea pigs. *Hear. Res.* **374**, 13–23 (2019).
311. Lobarinas, E., Hayes, S. H. & Allman, B. L. The gap-startle paradigm for tinnitus screening in animal models: Limitations and optimization. *Hear. Res.* **295**, 150–160 (2013).
312. Gómez-Nieto, R., Hormigo, S. & López, D. E. Prepulse Inhibition of the Auditory Startle Reflex Assessment as a Hallmark of Brainstem Sensorimotor Gating Mechanisms. *Brain Sci.* **10**, 639 (2020).
313. Rescorla, R. A. & Wagner, A. R. A theory of Pavlovian conditioning: Variations in the effectiveness of reinforcement and nonreinforcement. in *Classical Conditioning II: Current Research and Theory* (eds. Black A. H & Prokasy W. F) 64–99 (Appleton Century Crofts, New York, 1972).
314. Hayes, S. H., Radziwon, K. E., Stolzberg, D. J. & Salvi, R. J. Behavioral Models of Tinnitus and Hyperacusis in Animals. *Front. Neurol.* **5**, (2014).
315. Erofeev, A., Antifeev, I., Bolshakova, A., Bezprozvanny, I. & Vlasova, O. In Vivo Penetrating Microelectrodes for Brain Electrophysiology. *Sensors* **22**, 9085 (2022).
316. Fan, S. & Li, S. Objective Detection of Tinnitus Based on Electrophysiology. *Brain Sci.* **12**, 1086 (2022).
317. Coey, J. G. & De Jesus, O. Hyperacusis. in *StatPearls* (StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2024).
318. Anari, M., Axelsson, A., Eliasson, A. & Magnusson, L. Hypersensitivity to sound: Questionnaire data, audiometry and classification. *Scand. Audiol.* **28**, 219–230 (1999).
319. Jastreboff, P. J. & Jastreboff, M. M. Tinnitus Retraining Therapy (TRT) as a Method for Treatment of Tinnitus and Hyperacusis Patients. *J. Am. Acad. Audiol.* **11**, 162–177 (2000).
320. Henry, J. A., Jastreboff, M. M., Jastreboff, P. J., Schechter, M. A. & Fausti, S. A. Assessment of Patients for Treatment with Tinnitus Retraining Therapy. *J. Am. Acad. Audiol.* **13**, 523–544 (2002).
321. Cervin, M. *et al.* Measuring misophonia in youth: A psychometric evaluation of child and parent measures. *J. Affect. Disord.* **338**, 180–186 (2023).
322. Abramovitch, A., Herrera, T. A. & Etherton, J. L. A neuropsychological study of misophonia. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry* **82**, 101897 (2024).
323. Kalita, J., Misra, U. K. & Bansal, R. Phonophobia and brainstem excitability in migraine. *Eur. J. Neurosci.* **53**, 1988–1997 (2021).
324. Tyler, R. S. *et al.* A Review of Hyperacusis and Future Directions: Part I. Definitions and Manifestations. *Am. J. Audiol.* **23**, 402–419 (2014).
325. Suhnan, A. P., Finch, P. M. & Drummond, P. D. Hyperacusis in chronic pain: neural interactions between the auditory and nociceptive systems. *Int. J. Audiol.* **56**, 801–809 (2017).
326. Baguley, D. M. & Hoare, D. J. Hyperacusis: major research questions. *HNO* **66**, 358–363 (2018).
327. Jahn, K. N. Clinical and investigational tools for monitoring noise-induced hyperacusis. *J. Acoust. Soc. Am.* **152**, 553–566 (2022).

328. Lurquin, P. L'hyperacousie 1) Impact sur la vie sociale.
329. Aazh, H., McFerran, D., Danesh, A. A., Louw, C. & Moore, B. C. J. A comparison of interaural asymmetry, audiogram slope, and psychometric measures of tinnitus, hyperacusis, anxiety and depression for patients with unilateral and bilateral tinnitus. *Int. J. Audiol.* 1–7 (2023) doi:10.1080/14992027.2022.2160383.
330. Falkenberg, E.-S. & Wie, O. B. Anxiety and Depression in Tinnitus Patients: 5-Year Follow-Up Assessment after Completion of Habituation Therapy. *Int. J. Otolaryngol.* **2012**, 1–7 (2012).
331. Jacquemin, L. *et al.* Prevalence of tinnitus and hyperacusis in 9–12-year-old children. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* **280**, 4819–4825 (2023).
332. Hall, A. J., Humphriss, R., Baguley, D. M., Parker, M. & Steer, C. D. Prevalence and risk factors for reduced sound tolerance (hyperacusis) in children. *Int. J. Audiol.* **55**, 135–141 (2016).
333. Smit, A. L. *et al.* Prevalence of Hyperacusis and Its Relation to Health: The Busselton Healthy Ageing Study. *The Laryngoscope* **131**, (2021).
334. Theodoroff, S. M., Reavis, K. M. & Norrholm, S. D. Prevalence of Hyperacusis Diagnosis in Veterans Who Use VA Healthcare. *Ear Hear.* (2023) doi:10.1097/AUD.0000000000001427.
335. Salvi, R., Chen, G.-D. & Manohar, S. Hyperacusis: Loudness intolerance, fear, annoyance and pain. *Hear. Res.* **426**, 108648 (2022).
336. Danesh, A. A., Howery, S., Aazh, H., Kaf, W. & Eshraghi, A. A. Hyperacusis in Autism Spectrum Disorders. *Audiol. Res.* **11**, 547–556 (2021).
337. Silva, L. A. F., Kawahira, R. S. H., Kim, C. A. & Matas, C. G. Auditory hypersensitivity in Williams syndrome. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* **146**, 110740 (2021).
338. Di Stadio, A. *et al.* Hearing Loss, Tinnitus, Hyperacusis, and Diplacusis in Professional Musicians: A Systematic Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **15**, 2120 (2018).
339. Rosing, S. N., Schmidt, J. H., Wedderkopp, N. & Baguley, D. M. Prevalence of tinnitus and hyperacusis in children and adolescents: a systematic review. *BMJ Open* **6**, e010596 (2016).
340. Smit, A. L. *et al.* Prevalence of Hyperacusis and Its Relation to Health: The Busselton Healthy Ageing Study. *The Laryngoscope* **131**, (2021).
341. Sandlin, R. E. & Olsson, R. J. Evaluation and Selection of Maskers and Other Devices Used in the Treatment of Tinnitus and Hyperacusis. *Trends Amplif.* **4**, 6–26 (1999).
342. Nields, J. A., Fallon, B. A. & Jastreboff, P. J. Carbamazepine in the Treatment of Lyme Disease–Induced Hyperacusis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* (1999).
343. Aazh, H. *et al.* Insights from the first international conference on hyperacusis: Causes, evaluation, diagnosis and treatment. *Noise Health* **16**, 123 (2014).
344. Ohmura, Y., Ichikawa, I., Kumagaya, S. & Kuniyoshi, Y. Stapedial reflex threshold predicts individual loudness tolerance for people with autistic spectrum disorders. *Exp. Brain Res.* **237**, 91–100 (2019).
345. Kujawa, S. G. & Liberman, M. C. Adding Insult to Injury: Cochlear Nerve Degeneration after “Temporary” Noise-Induced Hearing Loss. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **29**, 14077–14085 (2009).
346. Kumar, U. A. & Vanaja, C. S. Functioning of Olivocochlear Bundle and Speech Perception in Noise: *Ear Hear.* **25**, 142–146 (2004).
347. Abdala, C. & Visser-Dumont, L. Distortion Product Otoacoustic Emissions: A Tool for Hearing Assessment and Scientific Study. (2013).
348. Zuo, H. *et al.* An operant-based detection method for inferring tinnitus in mice. *J. Neurosci. Methods* **291**, 227–237 (2017).

349. Wu, C. *et al.* Increased metabolic activity and hysteretic enhanced GABAA receptor binding in a rat model of salicylate-induced tinnitus. *Behav. Brain Res.* **364**, 348–355 (2019).
350. Liu, Y., Alkharabsheh, A. & Sun, W. Hyperexcitability of the Nucleus Accumbens Is Involved in Noise-Induced Hyperacusis. *Neural Plast.* **2020**, 1–7 (2020).
351. Fioretti, A. B., Varakliotis, T., Poli, O., Cantagallo, M. & Eibenstein, A. Severe Hyperacusis, Photophobia, and Skin Hypersensitivity. *Case Rep. Otolaryngol.* **2016**, 1–5 (2016).
352. Marriage, J. & Barnes, N. M. Is central hyperacusis a symptom of 5-hydroxytryptamine (5-HT) dysfunction? *J. Laryngol. Otol.* **109**, 915–921 (1995).
353. Bolneo, E., Chau, P. Y. S., Noakes, P. G. & Bellingham, M. C. Investigating the Role of GABA in Neural Development and Disease Using Mice Lacking GAD67 or VGAT Genes. *Int. J. Mol. Sci.* **23**, 7965 (2022).
354. Sun, W. *et al.* Salicylate increases the gain of the central auditory system. *Neuroscience* **159**, 325–334 (2009).
355. Lu, J. *et al.* GABAergic neural activity involved in salicylate-induced auditory cortex gain enhancement. *Neuroscience* **189**, 187–198 (2011).
356. Haubrich, J., Bernabo, M. & Nader, K. Noradrenergic projections from the locus coeruleus to the amygdala constrain fear memory reconsolidation. *eLife* **9**, e57010 (2020).
357. Drummond, P. D. A possible role of the locus coeruleus in complex regional pain syndrome. *Front. Integr. Neurosci.* **6**, (2012).
358. Smith, S. S., Jahn, K. N., Sugai, J. A., Hancock, K. E. & Polley, D. B. The human pupil and face encode sound affect and provide objective signatures of tinnitus and auditory hypersensitivity disorders. Preprint at <https://doi.org/10.1101/2023.12.22.571929> (2023).
359. Clayton, K. K. *et al.* Sound elicits stereotyped facial movements that provide a sensitive index of hearing abilities. Preprint at <https://doi.org/10.1101/2023.09.07.556766> (2023).
360. Manohar, S., Adler, H. J., Radziwon, K. & Salvi, R. Interaction of auditory and pain pathways: Effects of stimulus intensity, hearing loss and opioid signaling. *Hear. Res.* **393**, 108012 (2020).
361. Weber, H., Pfadenhauer, K., Stöhr, M. & Rösler, A. Central hyperacusis with phonophobia in multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* **8**, 505–509 (2002).
362. Robertson, C. E. & Baron-Cohen, S. Sensory perception in autism. *Nat. Rev. Neurosci.* **18**, 671–684 (2017).
363. Brennan, K. C. & Pietrobon, D. A Systems Neuroscience Approach to Migraine. *Neuron* **97**, 1004–1021 (2018).
364. Kalita, J., Misra, U. K. & Bansal, R. Phonophobia and brainstem excitability in migraine. *Eur. J. Neurosci.* **53**, 1988–1997 (2021).
365. Ferraguto, C., Bouleau, Y., Peineau, T., Dulon, D. & Pietropaolo, S. Hyperacusis in the Adult Fmr1-KO Mouse Model of Fragile X Syndrome: The Therapeutic Relevance of Cochlear Alterations and BKCa Channels. *Int. J. Mol. Sci.* **24**, 11863 (2023).
366. Sakano, H., Castle, M. S. & Kundu, P. Cochlear Nucleus Transcriptome of a Fragile X Mouse Model Reveals Candidate Genes for Hyperacusis. *The Laryngoscope* **134**, 1363–1371 (2024).
367. Henshaw, H. *et al.* New horizons in hearing conditions. *Age Ageing* **52**, afad150 (2023).
368. Raj-Koziak, D., Gos, E., Kutyba, J. J., Skarzynski, P. H. & Skarzynski, H. Hyperacusis Assessment Questionnaire—A New Tool Assessing Hyperacusis in Subjects with Tinnitus. *J. Clin. Med.* **12**, 6622 (2023).
369. Prabhu, P. & Nagaraj, M. K. Development and validation of Hyperacusis Handicap Questionnaire in individuals with tinnitus associated with hyperacusis. *J. Otol.* **15**, 124–128 (2020).

370. Jahn, K. N. & Polley, D. B. Asymmetric hearing thresholds are associated with hyperacusis in a large clinical population. *Hear. Res.* **437**, 108854 (2023).
371. Ponsot, D. L'HYPERACOUSIE: `` ÉTAT DE LA SCIENCE ``. (2015).
372. Formby, C., Sherlock, L. P. & Gold, S. L. Adaptive plasticity of loudness induced by chronic attenuation and enhancement of the acoustic background. *J. Acoust. Soc. Am.* **114**, 55–58 (2003).
373. Henry, J. A. Sound Therapy to Reduce Auditory Gain for Hyperacusis and Tinnitus. *Am. J. Audiol.* **31**, 1067–1077 (2022).
374. Norena, A. J. & Chery-Croze, S. Enriched acoustic environment rescales auditory sensitivity. *Neuroreport* **18**, 1251–5 (2007).
375. Salvi, R. *et al.* Functional Neuroanatomy of Salicylate- and Noise-Induced Tinnitus and Hyperacusis. in *The Behavioral Neuroscience of Tinnitus* (eds. Searchfield, G. D. & Zhang, J.) vol. 51 133–160 (Springer International Publishing, Cham, 2020).
376. Radziwon, K. *et al.* Noise-Induced loudness recruitment and hyperacusis: Insufficient central gain in auditory cortex and amygdala. *Neuroscience* **422**, 212–227 (2019).
377. Armbruster, D., Brocke, B. & Strobel, A. Winter is coming: Seasonality and the acoustic startle reflex. *Physiol. Behav.* **169**, 178–183 (2017).
378. Hayes, S. H. Behavioral models of tinnitus and hyperacusis in animals. *Front. Neurol.* **15**.
379. Marshall, L. & Brandt, J. F. The Relationship Between Loudness and Reaction Time in Normal Hearing Listeners. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* **90**, 244–249 (1980).
380. Lauer, A. & Dooling, R. Evidence of Hyperacusis in Canaries with Permanent Hereditary High-Frequency Hearing Loss. *Semin. Hear.* **28**, 319–326 (2007).
381. Radziwon, K. & Salvi, R. Using auditory reaction time to measure loudness growth in rats. **7**.
382. Jones, A. R., Bizo, L. A. & Foster, T. M. Domestic hen chicks' conditioned place preferences for sound. *Behav. Processes* **89**, 30–35 (2012).
383. Rosing, S. N., Schmidt, J. H., Wedderkopp, N. & Baguley, D. M. Prevalence of tinnitus and hyperacusis in children and adolescents: a systematic review. *BMJ Open* **6**, e010596 (2016).
384. Baguley, D., McFerran, D. & Hall, D. Tinnitus. *The Lancet* **382**, 1600–1607 (2013).
385. Alkharabsheh, A. *et al.* Early age noise exposure increases loudness perception - A novel animal model of hyperacusis. *Hear. Res.* **347**, 11–17 (2017).
386. Eggermont, J. J. Effects of long-term non-traumatic noise exposure on the adult central auditory system. Hearing problems without hearing loss. **43**.
387. Willott, J. F. Measurement of the Auditory Brainstem Response (ABR) to Study Auditory Sensitivity in Mice. *Curr. Protoc. Neurosci.* **34**, (2006).
388. Postal, O. *et al.* Characterizing subcutaneous cortical auditory evoked potentials in mice. *Hear. Res.* **422**, 108566 (2022).
389. Jensen, J. B., Lysaght, A. C., Liberman, M. C., Qvortrup, K. & Stankovic, K. M. Immediate and Delayed Cochlear Neuropathy after Noise Exposure in Pubescent Mice. *PLOS ONE* **10**, e0125160 (2015).
390. Turner, J., Larsen, D., Hughes, L., Moechars, D. & Shore, S. Time course of tinnitus development following noise exposure in mice. *J. Neurosci. Res.* **90**, 1480–1488 (2012).
391. Liu, Y. *et al.* Hearing loss is an early biomarker in APP/PS1 Alzheimer's disease mice. *Neurosci. Lett.* **717**, 134705 (2020).
392. Greco, A., Stabile, M. R. & Bernitsas, E. Sudden hearing loss as an early detector of multiple sclerosis: a systematic review. **14**.
393. Dejean, C. *et al.* Detecting Central Auditory Processing Disorders in Awake Mice. (2023).

394. Delling, J. P. & Boeckers, T. M. Comparison of SHANK3 deficiency in animal models: phenotypes, treatment strategies, and translational implications. *J. Neurodev. Disord.* **13**, 55 (2021).
395. Liberman, M. C. & Kujawa, S. G. Cochlear synaptopathy in acquired sensorineural hearing loss: Manifestations and mechanisms. *Hear. Res.* **349**, 138–147 (2017).
396. Galazyuk, A. & Hébert, S. Gap-Prepulse Inhibition of the Acoustic Startle Reflex (GPIAS) for Tinnitus Assessment: Current Status and Future Directions. *Front. Neurol.* **6**, (2015).
397. Postal, O. Déficits centraux auditifs dans les formes génétiques de surdité. (2022).
398. Casanova, M. J. *et al.* Cochlear implant: factors that impact hearing outcomes. *Int. J. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* **9**, 693–696 (2023).
399. Akil, O. *et al.* Dual AAV-mediated gene therapy restores hearing in a DFNB9 mouse model. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **116**, 4496–4501 (2019).
400. Shore, S. E., Roberts, L. E. & Langguth, B. Maladaptive plasticity in tinnitus — triggers, mechanisms and treatment. *Nat. Rev. Neurol.* **12**, 150–160 (2016).
401. Hickox, A. E. & Liberman, M. C. Is noise-induced cochlear neuropathy key to the generation of hyperacusis or tinnitus? *J. Neurophysiol.* **111**, 552–564 (2014).
402. Auerbach, B. D., Rodrigues, P. V. & Salvi, R. J. Central Gain Control in Tinnitus and Hyperacusis. *Front. Neurol.* **5**, (2014).
403. Domarecka, E., Olze, H. & Szczepek, A. J. Auditory Brainstem Responses (ABR) of Rats during Experimentally Induced Tinnitus: Literature Review. *Brain Sci.* **10**, 901 (2020).
404. Duron, J., Monconduit, L. & Avan, P. Auditory Brainstem Changes in Timing may Underlie Hyperacusis in a Salicylate-induced Acute Rat Model. *Neuroscience* **426**, 129–140 (2020).
405. Takacs, J. D., Forrest, T. J. & Basura, G. J. Noise exposure alters long-term neural firing rates and synchrony in primary auditory and rostral belt cortices following bimodal stimulation. *Hear. Res.* **356**, 1–15 (2017).
406. Faingold, C. L., Gehlbach, G. & Caspary, D. M. Decreased effectiveness of GABA-mediated inhibition in the inferior colliculus of the genetically epilepsy-prone rat. *Exp. Neurol.* **93**, 145–159 (1986).
407. Wang, Q., Li, W., Cai, C., Hu, P. & Lai, R. miR-153/KCNQ4 axis contributes to noise-induced hearing loss in a mouse model. *J. Physiol. Sci.* **71**, 28 (2021).
408. Suthakar, K. & Liberman, M. C. Auditory-nerve responses in mice with noise-induced cochlear synaptopathy. *J. Neurophysiol.* **126**, 2027–2038 (2021).
409. Fernandez, K. A. *et al.* Noise-induced Cochlear Synaptopathy with and Without Sensory Cell Loss. *Neuroscience* **427**, 43–57 (2020).
410. Bakay, W. M. H., Anderson, L. A., Garcia-Lazaro, J. A., McAlpine, D. & Schaette, R. Hidden hearing loss selectively impairs neural adaptation to loud sound environments. *Nat. Commun.* **9**, 4298 (2018).
411. Guitton, M. J. *et al.* Salicylate Induces Tinnitus through Activation of Cochlear NMDA Receptors. *J. Neurosci.* **23**, 3944–3952 (2003).
412. Shi, L. *et al.* Cochlear Synaptopathy and Noise-Induced Hidden Hearing Loss. *Neural Plast.* **2016**, 1–9 (2016).
413. Zhou, X., Panizzutti, R., Villers-Sidani, É. de, Madeira, C. & Merzenich, M. M. Natural Restoration of Critical Period Plasticity in the Juvenile and Adult Primary Auditory Cortex. *J. Neurosci.* **31**, 5625–5634 (2011).
414. Flor, H. Phantom-limb pain: characteristics, causes, and treatment. *Lancet Neurol.* **1**, 182–189 (2002).
415. Pienkowski, M. & Eggermont, J. J. Cortical tonotopic map plasticity and behavior. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **35**, 2117–2128 (2011).

416. Norena, A. J. & Eggermont, J. J. Neural correlates of an auditory afterimage in primary auditory cortex. *J Assoc Res Otolaryngol* **4**, 312–28 (2003).
417. Eggermont, J. J. Properties of correlated neural activity clusters in cat auditory cortex resemble those of neural assemblies. *J Neurophysiol* **96**, 746–64 (2006).
418. Zhang, L. I., Bao, S. & Merzenich, M. M. Persistent and specific influences of early acoustic environments on primary auditory cortex. *Nat Neurosci* **4**, 1123–30 (2001).
419. Turner, J. G. *et al.* Gap detection deficits in rats with tinnitus: a potential novel screening tool. *Behav. Neurosci.* **120**, 188–195 (2006).
420. Salloum, R. H., Yurosko, C., Santiago, L., Sandridge, S. A. & Kaltenbach, J. A. Induction of Enhanced Acoustic Startle Response by Noise Exposure: Dependence on Exposure Conditions and Testing Parameters and Possible Relevance to Hyperacusis. *PLOS ONE* **9**, e111747 (2014).
421. Giannopoulos, A. E. *et al.* Evaluating the Modulation of the Acoustic Startle Reflex in Children and Adolescents via Vertical EOG and EEG: Sex, Age, and Behavioral Effects. *Front. Neurosci.* **16**, 798667 (2022).
422. Stolzberg, D. *et al.* A novel behavioral assay for the assessment of acute tinnitus in rats optimized for simultaneous recording of oscillatory neural activity. *J. Neurosci. Methods* **219**, 224–232 (2013).
423. Fulcher, N. *et al.* Deciphering midbrain mechanisms underlying prepulse inhibition of startle. *Prog. Neurobiol.* **185**, 101734 (2020).
424. Sharma, S. *et al.* Inhibitory medial zona incerta pathway drives exploratory behavior by inhibiting glutamatergic cuneiform neurons. *Nat. Commun.* **15**, 1160 (2024).
425. Bharioke, A. *et al.* General anesthesia globally synchronizes activity selectively in layer 5 cortical pyramidal neurons. *Neuron* **110**, 2024-2040.e10 (2022).
426. Voss, L. J., García, P. S., Hentschke, H. & Banks, M. I. Understanding the Effects of General Anesthetics on Cortical Network Activity Using *Ex Vivo* Preparations. *Anesthesiology* **130**, 1049–1063 (2019).
427. Dejean, C. *et al.* Detecting Central Auditory Processing Disorders in Awake Mice. *Brain Sci.* **13**, 1539 (2023).
428. Park, C. R., Willott, J. F. & Walton, J. P. Age-related changes of auditory sensitivity across the life span of CBA/CaJ mice. *Hear. Res.* **441**, 108921 (2024).
429. Chen, G. *et al.* Behavioral Evidence for Possible Simultaneous Induction of Hyperacusis and Tinnitus Following Intense Sound Exposure. *J. Assoc. Res. Otolaryngol.* **14**, 413–424 (2013).
430. Shi, L., Palmer, K., Wang, H., Xu-Friedman, M. A. & Sun, W. Low Intensity Noise Exposure Enhanced Auditory Loudness and Temporal Processing by Increasing Excitability of DCN. *Neural Plast.* **2022**, 1–11 (2022).
431. Ison, J. R., Allen, P. D. & O'Neill, W. E. Age-Related Hearing Loss in C57BL/6J Mice has both Frequency-Specific and Non-Frequency-Specific Components that Produce a Hyperacusis-Like Exaggeration of the Acoustic Startle Reflex. *J. Assoc. Res. Otolaryngol.* **8**, 539–550 (2007).
432. Jalabi, W. *et al.* Sound Localization Ability and Glycinergic Innervation of the Superior Olivary Complex Persist after Genetic Deletion of the Medial Nucleus of the Trapezoid Body. *J. Neurosci.* **33**, 15044–15049 (2013).
433. Wang, H. *et al.* Plasticity at glycinergic synapses in dorsal cochlear nucleus of rats with behavioral evidence of tinnitus. *Neuroscience* **164**, 747–759 (2009).
434. Cardon, E. *et al.* Cortical auditory evoked potentials, brain signal variability and cognition as biomarkers to detect the presence of chronic tinnitus. *Hear. Res.* **420**, 108489 (2022).
435. Parameshwarappa, V. & Norena, A. J. The effects of acute and chronic noise trauma on stimulus-evoked activity across primary auditory cortex layers. *J. Neurophysiol.* **131**, 225–240 (2024).

436. Xiong, B. *et al.* Missed hearing loss in tinnitus patients with normal audiograms. *Hear. Res.* **384**, 107826 (2019).
437. Zuo, H. *et al.* An operant-based detection method for inferring tinnitus in mice. *J. Neurosci. Methods* **291**, 227–237 (2017).
438. Francis, N. A. & Kanold, P. O. Automated Operant Conditioning in the Mouse Home Cage. *Front. Neural Circuits* **11**, (2017).
439. Lukose, R., Brown, K., Barber, C. M. & Kulesza, R. J. Quantification of the Stapedial Reflex Reveals Delayed Responses in Autism: Delayed brain stem reflexes in autism. *Autism Res.* **6**, 344–353 (2013).
440. Ohmura, Y., Ichikawa, I., Kumagaya, S. & Kuniyoshi, Y. Stapedial reflex threshold predicts individual loudness tolerance for people with autistic spectrum disorders. *Exp. Brain Res.* **237**, 91–100 (2019).
441. Zeman, F. *et al.* Tinnitus assessment by means of standardized self-report questionnaires: Psychometric properties of the Tinnitus Questionnaire (TQ), the Tinnitus Handicap Inventory (THI), and their short versions in an international and multi-lingual sample. *Health Qual. Life Outcomes* **10**, 128 (2012).
442. Zeman, F. *et al.* Tinnitus assessment by means of standardized self-report questionnaires: Psychometric properties of the Tinnitus Questionnaire (TQ), the Tinnitus Handicap Inventory (THI), and their short versions in an international and multi-lingual sample. *Health Qual. Life Outcomes* **10**, 128 (2012).
443. Tsimpida, D., Kontopantelis, E., Ashcroft, D. M. & Panagioti, M. The dynamic relationship between hearing loss, quality of life, socioeconomic position and depression and the impact of hearing aids: answers from the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* **57**, 353–362 (2022).
444. Gos, E., Sagan, A., Skarzynski, P. H. & Skarzynski, H. Improved measurement of tinnitus severity: Study of the dimensionality and reliability of the Tinnitus Handicap Inventory. *PLOS ONE* **15**, e0237778 (2020).
445. Kalsotra, G. *et al.* A Study to Grade the Severity of Tinnitus and its Psychological Impact Using Tinnitus Functional Index (tfi). *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **74**, 4218–4225 (2022).
446. Henry, J. A. *et al.* Tinnitus Functional Index: Development, validation, outcomes research, and clinical application. *Hear. Res.* **334**, 58–64 (2016).
447. Langguth, B. *et al.* Consensus for tinnitus patient assessment and treatment outcome measurement: Tinnitus Research Initiative meeting, Regensburg, July 2006. in *Progress in Brain Research* vol. 166 525–536 (Elsevier, 2007).
448. Parmar, A. & Prabhu, P. P. Efficacy of different clinical assessment measures of hyperacusis: a systematic review. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* **280**, 985–1004 (2023).
449. Johnson, M. A tool for measuring hyperacusis: *Hear. J.* **52**, 34–35 (1999).
450. Sheldrake, J., Diehl, P. U. & Schaeffe, R. Audiometric Characteristics of Hyperacusis Patients. *Front. Neurol.* **6**, (2015).
451. Huang, Y. *et al.* Combined evaluation of audiology examination and self-reported symptoms in patients with hyperacusis. *Sci. Rep.* **13**, 1522 (2023).
452. Khalfa, S. *et al.* Psychometric Normalization of a Hyperacusis Questionnaire. *ORL* **64**, 436–442 (2002).
453. Rempp, C. Prise en charge de l'hyperacousie.
454. Schecklmann, M. *et al.* Validation of Screening Questions for Hyperacusis in Chronic Tinnitus. *BioMed Res. Int.* **2015**, 1–7 (2015).
455. Postal, O. *et al.* Spontaneous Mouse Behavior in Presence of Dissonance and Acoustic Roughness. *Front. Behav. Neurosci.* **14**, 588834 (2020).

