



**HAL**  
open science

# À la recherche de marqueurs physiologiques validés sur le plan comportemental de l'acouphène chez les rongeurs : une approche centrée sur les méthodes IRM

Amandine Laboulais

## ► To cite this version:

Amandine Laboulais. À la recherche de marqueurs physiologiques validés sur le plan comportemental de l'acouphène chez les rongeurs : une approche centrée sur les méthodes IRM. Biologie animale. Université Montpellier, 2020. Français. NNT : 2020MONT102 . tel-03341340

**HAL Id: tel-03341340**

**<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-03341340>**

Submitted on 10 Sep 2021

**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.

# THÈSE POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

En Physique

École doctorale I2S

Unité de recherche UMR5221

A la recherche de marqueurs physiologiques  
validés sur le plan comportemental de l'acouphène  
chez les rongeurs : une approche centrée sur les  
méthodes IRM

Présentée par **Amandine LABOULAIS**  
Le 10 décembre 2020

Sous la direction de **Christophe GOZE-BAC**  
Et **Sylvie PUCHEU**

Devant le jury composé de

**Csilla GERGELY, PR, Laboratoire Charles Coulomb**

**Paul AVAN, PR, Unité de recherche douleur et biophysique neurosensorielle**

**Hana LAHRECH, CR, INSERM, BrainTech Lab**

**Arnaud NORENA, DR, CNRS, Lab de Neurosciences sensorielles et cognitives**

**Christophe GOZE-BAC, DR, CNRS, Laboratoire Charles Coulomb**

**Sylvie PUCHEU, Dr, Directrice scientifique de l'entreprise CILcare**

**Yves CAZALS, DR émérite, CNRS**

**Présidente**

**Rapporteur**

**Rapporteur**

**Examineur**

**Directeur de Thèse**

**Co-encadrante de Thèse**

**Invité**



**UNIVERSITÉ  
DE MONTPELLIER**

# Remerciements

Je tiens à remercier sincèrement toutes les personnes qui ont contribué au succès de cette thèse.

Tout d'abord, je remercie l'entreprise CILcare pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser ce projet de thèse en contrat CIFRE. Je remercie également le Dr Pierre Lefebvre pour m'avoir accueilli au sein du laboratoire Charles Coulomb.

Je remercie vivement mon directeur de thèse le Dr Christophe Goze-Bac et à mon encadrante de thèse le Dr Sylvie Pucheu. Christophe je te remercie pour ta capacité à analyser des problèmes complexes, ton soutien, ta gentillesse et surtout ta bonne humeur quotidienne. Sylvie, merci pour ton encadrement, ta disponibilité, ton soutien constant et tes conseils avisés. Vos compétences dans vos domaines respectifs et vos qualités humaines m'ont permis de mener à bien ce doctorat à l'interface entre la biologie et la physique. J'ai énormément appris à vos côtés.

J'exprime ma gratitude aux rapporteurs de cette thèse, le Pr. Paul Avan et le Dr Hana Lahrech, pour le temps qu'ils ont accordé à la lecture de ce manuscrit et l'intérêt qu'ils ont porté à mon travail. J'adresse également mes remerciements à l'ensemble des membres du jury : la Pr. Csilla Gergely, présidente du jury, le Dr. Arnaud Norena, examinateur et le Dr. Yves Cazals, invité, pour leur écoute et leurs remarques pertinentes.

Ce travail a été en partie le fruit d'un travail d'équipe. Un grand merci à Maïda Cardoso qui m'a accompagné lors de mes expérimentations IRM. Merci pour ton aide, ta patience et ton enthousiasme quotidien. Et je remercie également Camille Dejean sans qui les tests comportementaux n'auraient pas pu être fait. A ton tour tu te lances dans cette belle aventure qu'est la thèse. Je te souhaite de réussir avec brio.

Yves Cazals, vous avez suivi ma thèse depuis le début. Je vous remercie pour votre expertise et vos conseils.

J'adresse aussi mes remerciements à l'ensemble de l'équipe CILcare, avec qui j'ai énormément appris sur la R&D en entreprise. Merci pour votre gentillesse, votre dynamisme et votre soutien dans l'accomplissement de cette thèse.

Je tiens à remercier chaleureusement toute l'équipe BionanoNMRI pour tous les bons moments passés ensemble. Rahima Sidi-Boulenouar merci pour ton soutien, tes conseils pour appréhender certains moments de ma thèse et ta bienveillance. Jeanne Simon et Marion Tardieu, merci pour les moments de convivialités partagés ensemble. Je remercie également le reste de l'équipe pour ce formidable espace de discussion scientifique que vous m'avez apporté et qui m'a beaucoup aidé dans ma construction scientifique et humaine.

Et enfin, mes remerciements vont à mes parents, et plus particulièrement à ma maman, qui m'a toujours encouragé et soutenu dans la poursuite de mes études, et sans qui indirectement je n'aurais pas pu faire cette thèse.

# TABLE DES MATIERES

<b>PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>6</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>7</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>10</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>11</b>
<b>CHAPITRE 1 : DES ACOUPHENES A L'IMAGERIE.....</b>	<b>15</b>
<b>1.1 INTRODUCTION.....</b>	<b>15</b>
<b>1.2 QU'EST-CE QU'UN ACOUPHENE ?.....</b>	<b>15</b>
1.2.1 Définition.....	15
1.2.2 Prévalence.....	16
1.2.3 Classification.....	16
1.2.3.1 Acouphènes objectif / subjectif.....	16
1.2.3.2 Acouphènes temporaires / chroniques.....	17
1.2.3.3 Acouphènes compensés / décompensés.....	18
1.2.4 Causes et Conséquences.....	18
1.2.5 Physiologie de l'audition.....	19
1.2.5.1 Le système auditif périphérique.....	19
1.2.5.2 Le système auditif central.....	26
1.2.6 Physiopathologie des acouphènes.....	40
1.2.6.1 Origine au niveau cochléaire.....	40
1.2.6.2 Plasticité neuronale des relais auditifs ascendants.....	41
1.2.6.3 Implication des zones non-auditives.....	42
<b>1.3 ÉTAT DU DIAGNOSTIC DES ACOUPHENES CHEZ L'HOMME.....</b>	<b>45</b>
1.3.1 Bilan oto-rhino-laryngologique.....	45
1.3.1.1 Interrogatoire, Questionnaire et Examen Clinique ORL.....	45
1.3.1.2 Audiométrie.....	45
1.3.2 Imagerie.....	46
<b>1.4 LES DIFFERENTS OUTILS DE RECHERCHE EN IMAGERIE ET MODELES D'ACOUPHENES.....</b>	<b>46</b>
1.4.1 Chez l'Homme.....	47
1.4.1.1 L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle.....	47
1.4.1.2 Tomographie par émission de positons.....	49
1.4.1.3 Électroencéphalographie/ Magnétoencéphalographie.....	50
1.4.2 Chez l'animal.....	52
1.4.2.1 Modèles expérimentaux des acouphènes.....	52
1.4.2.2 Les outils d'analyses.....	53
<b>1.5 OBJECTIFS DE THESE.....</b>	<b>63</b>
<b>CHAPITRE 2 : DEVELOPPEMENT D'UNE METHODE QUANTITATIVE PERMETTANT LA DETECTION DES ACOUPHENES PAR MEMRI SUR MODELE ANIMAL.....</b>	<b>65</b>
<b>2.1 INTRODUCTION.....</b>	<b>65</b>
2.1.1 Définition.....	65
2.1.2 Caractéristiques physiques des agents de contraste (AC).....	65
2.1.2.1 Propriétés magnétiques.....	66
2.1.2.2 Classification et composition chimique.....	69
2.1.2.3 Biodistribution et application.....	71
2.1.3 Caractéristiques biologiques du manganèse (Mn)/chlorure de manganèse.....	73
2.1.3.1 Présence dans l'environnement.....	73
2.1.3.2 Rôle biologique et physiologique.....	74
2.1.3.3 Distribution du Mn dans le cerveau.....	75
2.1.3.4 Entrée et transport du Mn dans le cerveau.....	77
2.1.3.5 Toxicité du Mn.....	79

<b>2.2</b>	<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	80
2.2.1	Animaux.....	80
2.2.2	Protocole expérimental.....	80
2.2.2.1	Test ABR (Auditory Brainstem Response).....	80
2.2.2.2	GPIAS (Gap-Prepulse Inhibition of Acoustic Startle reflex).....	81
2.2.2.3	MEMRI.....	81
2.2.3	Administration médicamenteuse.....	82
2.2.3.1	Préparation du salicylate de sodium.....	82
2.2.3.2	Préparation du Chlorure de Manganèse (MnCl <sub>2</sub> ).....	82
2.2.4	Étude comportementale: Gap Prepulse Inhibition of the Acoustic Startle Reflex (GPIAS)	83
2.2.4.1	Le materiel.....	83
2.2.4.2	Le déroulement du test comportemental.....	84
2.2.4.3	Analyse des résultats.....	84
2.2.4.4	Critères d'exclusion pour l'analyse.....	85
2.2.5	IRM in vivo.....	85
2.2.5.1	Réalisation des acquisitions.....	85
2.2.5.2	Optimisation des paramètres IRM : Temps de Répétition.....	86
2.2.6	Méthode d'analyse des données IRM.....	88
2.2.6.1	Méthode d'exclusion individuelle des animaux.....	89
2.2.6.2	Méthode d'analyse quantitative.....	94
2.2.7	Analyses Statistiques.....	98
<b>2.3</b>	<b>RESULTATS</b> .....	98
2.3.1	GPIAS.....	98
2.3.2	Méthode d'exclusion des animaux en MEMRI.....	98
2.3.3	Méthode d'analyse quantitative.....	99
2.3.3.1	$\Delta R_2$ .....	99
2.3.3.2	Méthode d'analyse standard : Rapport d'intensité du signal (RIS) et Signal sur Bruit (S/B).....	103
2.3.3.3	Récapitulatif des valeurs-p pour les 3 méthodes d'analyse quantitatives sans et avec méthode d'exclusion individuelle des animaux.....	107
<b>2.4</b>	<b>DISCUSSION</b> .....	108
2.4.1	GPIAS vs MEMRI.....	108
2.4.2	Méthode d'analyse MEMRI.....	109
2.4.2.1	Méthode $\Delta R_2/R_2$ .....	109
2.4.2.2	Comparaison des méthodes de détection.....	112
2.4.2.3	Méthode d'exclusion individuelle des animaux.....	113
2.4.2.4	Limitations méthodologiques.....	113
<b>CHAPITRE 3 : DEVELOPPEMENT D'UNE METHODE QUANTITATIVE DE DETECTION DE L'ION SODIUM SUR UN MODELE ANIMAL D'ACOUPHENES PAR <sup>23</sup>Na IRM .....</b>		<b>115</b>
<b>3.1</b>	<b>INTRODUCTION</b> .....	115
3.1.1	L'ion sodium dans les tissus biologiques.....	115
3.1.1.1	Flux de l'ion sodium dans le milieu cellulaire.....	116
3.1.1.2	Comportement cellulaire en présence d'acouphènes suite à une administration de salicylate de sodium.....	117
3.1.2	Propriétés RMN du noyau sodium.....	119
3.1.3	Application biomédicale de l'IRM du sodium ( <sup>23</sup> Na IRM).....	119
3.1.3.1	Mesure de la concentration de sodium dans les tissus biologiques.....	120
3.1.3.2	Expérimentations in vivo.....	121
3.1.4	Conclusion.....	123
<b>3.2</b>	<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	123
3.2.1	Validation de l'antenne sodium In vitro.....	123
3.2.1.1	Élaboration d'échantillon sodium (fantômes).....	124
3.2.1.2	Optimisation des paramètres IRM avec une séquence GEMS.....	124

3.2.2	Expérimentations in vivo réalisées chez le rat sur modèle d'acouphènes induit par solution médicamenteuse (salicylate de sodium).....	125
3.2.2.1	Animaux.....	125
3.2.2.2	Protocole Expérimental.....	126
3.2.2.3	Administration médicamenteuse (préparation du salicylate de sodium).....	126
3.2.2.4	Réalisation des acquisitions.....	127
3.2.3	Mise en place d'une méthode d'analyse des données IRM.....	128
3.2.3.1	Méthode de recalage des images $^1\text{H}/^{23}\text{Na}$ .....	128
3.2.3.2	Méthode d'analyse des données sodium.....	132
<b>3.3</b>	<b>RESULTATS ET DISCUSSION</b> .....	<b>134</b>
	<b>ANNEXE</b> .....	<b>141</b>
	<b>REFERENCES</b> .....	<b>167</b>
	<b>RESUME</b> .....	<b>207</b>
	<b>ABSTRACT</b> .....	<b>208</b>

# Publications et communications scientifiques

## 2017

- ICON 2017, Amsterdam (Poster)
- ESMRBM 2017, Barcelone (Présentation orale et poster)

## 2018

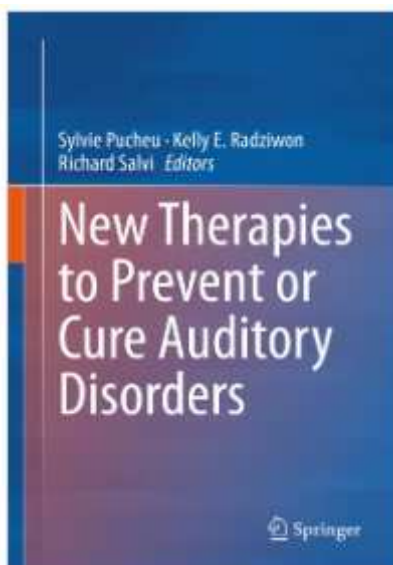
- ISMRM/ESMRBM 2018, Paris (Poster)
- EUROMAR 2018, Nantes (Poster)

## 2019

- IEB 2019, Padoue (Poster)

## PUBLIÉ

**Laboulais A**, Malmström S, Dejean C, Cardoso M, Le Meur T, Almeida L, Goze-Bac C, Pucheu S. New automatic and robust measures to evaluate hearing loss and tinnitus in preclinical models. Book Springer



# Liste des abréviations

ABR: auditory brainstem response

AC : agent de contraste

BHE : barrière hémato-encéphalique

CC : cortex cérébral

CCC : cortex cérébral controlatéral

CCI : cortex cérébral ipsilatéral

CI : colliculus inférieur

CIC : colliculus inférieur controlatéral

CII : colliculus inférieur ipsilatéral

COS : complexe olivaire supérieur

CTS : concentration tissulaire de sodium

Cv : cervelet

GEMS : Gradient Echo Multi Slices

GPIAS: Gap-Prepulse Inhibition of Acoustic Startle reflex

HI : hippocampe ipsilatéral

<sup>1</sup>H IRM : imagerie par résonance magnétique du proton

IPP : Inhibition du pré-pulse

LCR : liquide céphalo-rachidien

LL : lemniscus latéral

MEMRI : « Manganese Enhancement Magnetic Resonance Imaging »

MEMS : Multiple Echo Multi Slices



Mn<sup>2+</sup> : Manganèse

MnCl<sub>2</sub> : chlorure de manganèse

<sup>23</sup>Na IRM : imagerie par résonance magnétique du sodium

NC : noyau cochléaire

NCC : noyau cochléaire controlatéral

NCI : noyau cochléaire ipsilatéral

PC : plexus choroïdes

PBM : pourcentage de biomarqueur

r<sub>i</sub>: relaxivité

R2 : Taux de relaxation

R2<sub>0</sub> : relaxation naturelle des tissus

RF : Radiofréquence

RIS : ratio d'intensité du signal

ROI : Région d'intérêt

S/B : signal sur bruit

SNC : système nerveux central

SS : salicylate de sodium

T1 : Temps de relaxation longitudinal

T2 : temps de relaxation transverse

TE : Temps d'Écho

TCNA : le tronc cérébral non auditif

TR Temps de Répétition

TSS : traité au salicylate de sodium

TT : transtympanique

# Liste des tableaux

<i>Tableau 1: Correspondance anatomo-fonctionnelle pour les différentes structures du système auditif central (Adapté de « les cahiers de l'audition », 2010).</i> .....	39
<i>Tableau 2: Récapitulatif des exclusions individuelles des animaux de la cohorte selon quatre critères d'exclusion. Ces exclusions ont été répertoriées en fonction d'un intervalle de confiance à 95% (A) et d'un intervalle de confiance à 99% (B).</i> .....	94
<i>Tableau 3 : Résumé des résultats obtenus par une exclusion à des intervalles de confiance à 95% et 99% : moyennes (%) des groupes véhicule et salicylate ainsi que les p-values obtenues pour les différentes combinaisons de <math>\Delta R2/R2</math> appliquées sur les colliculus inférieurs (CI) et le noyau cochléaires (NC). T-test: <math>p &lt; 0.05</math>. Abréviation : CC : cortex cérébral.</i> .....	100
<i>Tableau 4 : Récapitulatif des valeurs-p obtenues selon 3 méthodes d'analyse (RIS, S/B, <math>\Delta R2/R2_{CCI}</math>) sans exclusion (A) et avec exclusion (intervalle de confiance à 95%) (B) sur le colliculus inférieur controlatéral (CIC), le colliculus inférieur ipsilatéral (CII), le noyau cochléaire controlatéral (NCC) et le noyau cochléaire ipsilatéral (NCI). T-test: <math>p &lt; 0.05</math></i> .....	107
<i>Tableau 5: Paramètres IRM optimaux pour une séquence GEMS adapté à un imageur RMN 9,4T.</i> ..	125
<i>Tableau 6: Paramètres IRM pour une séquence MEMS adapté à un imageur RMN 9,4T</i> .....	127
<i>Tableau 7: Récapitulatif des données PBM. A) signes positifs et négatifs B) valeurs numériques ...</i>	135
<i>Tableau 8: Caractéristiques de quelques noyaux usuels</i> .....	143
<i>Tableau 9 : Liste des avantages et des inconvénients des bobines volumiques les plus utilisées en IRM.</i> .....	161

# Liste des figures

Figure 1 : Causes possibles à l'origine des acouphènes objectifs par catégorie (adapté de Lockwood et al. 2002) .....	17
Figure 2: représentation du système auditif périphérique (adapté du site ORL Poitier).....	20
Figure 3: description anatomique de l'oreille moyenne.....	21
Figure 4: description anatomique de l'oreille interne (adapté du site cochlea).....	23
Figure 5: Anatomie de la cochlée. a. Détails d'une cochlée sectionnée. b. Illustration des trois compartiments de la cochlée. c. Relation des cellules ciliées cochléaires, de la membrane basilaire et de la membrane tectoriale (adapté de Morrill et al. 2017). .....	24
Figure 6: Hiérarchie ascendante des principaux niveaux du système nerveux auditif.....	26
Figure 7: Illustration des différentes structures impliquées dans la perception sonore (de l'oreille interne au cortex auditif) (adapté de Bear et al., 2007).....	27
Figure 8: Coupe sagittale du noyau cochléaire du chat décrivant les trois parties du noyau (adapté de Osen et Roth, 1969).....	28
Figure 9: Coupe transversale du complexe olivaire supérieur décrivant les diverses parties du relais auditif chez le rat (adapté de Tompson and Schofield, 2000).....	28
Figure 10: Schéma topographie d'une coupe frontale du noyau du colliculus inférieur : CID : noyau dorsal ; CIC : noyau central ; CIL : noyau latéral (adapté de Paxinos et Watson, 1998). .....	29
Figure 11: Schéma du thalamus et de ses différents noyaux (adapté de Elinor and Rowe, 2009).....	29
Figure 12: A. Coupe latérale du cortex auditif montrant le cortex auditif primaire, le cortex auditif secondaire, la scissure de Sylvius et de l'aire de Wernicke. B. Répartition des fréquences dans le cortex auditif primaire.....	30
Figure 13: vue schématique des principales connexions ascendantes des voies auditives centrales (adapté de Hutson et Morest, 1996).....	31
Figure 14: Schématisation des afférences intrinsèques du COS et des régions périolivaires : NMCT : Noyau médian du corps trapézoïde ; OSL : Olive supérieur latérale ; OSM : Olive supérieur médiane ; NLCT : Noyau latéral du corps trapézoïde ; NVCT : Noyau ventral du corps trapézoïde ; NPODL : Noyau périolivaire dorsolatéral ; NPODM: Noyau périolivaire dorsomédian ; NPOVM: Noyau périolivaire ventromédian ; NPS :Noyau périolivaire supérieur (adapté de Thompson et Schofield, 2000). .....	32
Figure 15: Représentation des afférences du CI. ....	33
Figure 16: Schématisation des principales voies descendantes dans le système auditif central (adapté de pickles, 2013). ....	35
Figure 17: Schématisation des voies olivocochléaires efférentes médianes. ....	36
Figure 18: Certaines zones non-auditives impliquées dans la physiologie des acouphènes (adapté de Haider et al. 2018).....	43
Figure 19: Illustration du processus de couplage neurovasculaire donnant lieu à une réponse BOLD (adapté de Wright et al., 2018).....	48
Figure 20: Principe de fonctionnement de l'imagerie TEP. A) Appareil utilisé lors d'une TEP à l'hôpital, dans un service de médecine nucléaire. B) Imagerie TEP réalisée chez un patient injecté avec le radiotracer 18F-FDG une heure après injection. C) A gauche, la TEP utilise l'émission de deux photons (d'énergie 511keV) émis dans deux directions diamétralement opposées, faisant suite à l'annihilation d'un électron (e-) par un positon ( $\beta^+$ ). A droite, ces photons sont captés par des détecteurs situés autour du sujet qui permettent la déduction du site de désintégration du $\beta^+$ (adapté de Poret, 2018).....	50
Figure 21: Représentation schématique du modèle Guittou.....	55
Figure 22: Schéma de la méthode startle reflex composée du «Prepulse Inhibition» (PPI) et de la détection GAP.....	57
Figure 23: Classification des agents de contraste IRM en fonction de leurs applications, de la biodistribution, des propriétés magnétiques et de la composition chimique (adapté de Khairnar et al. 2019). ....	66

Figure 24: Effets des agents de contraste sur la relaxation longitudinale et transversale en fonction du temps .....	67
Figure 25: Profils de dispersions RMN de l'eau ( $^1\text{H}$ ) pour les solutions de $\text{Mn}^{2+}$ à 298 K (24,85°C) et 278 K (4,85°C) (adaptée de Eldik et Bertini, 2005).....	68
Figure 26: L'illustration montre le mécanisme (A) de l'agent de contraste extravasculaire, qui est introduit dans le fluide extracellulaire à partir du flux sanguin (B) de l'agent de contraste intravasculaire, qui reste quant à lui dans la circulation sanguine. (adapté de Khairnar et al, 2019).72	
Figure 27: Illustration des deux barrières cérébrales (adapté de Liddelow et al, 2011). .....	77
Figure 28: Représentation schématique de canaux ioniques protéique : A) Canal calcique voltage dépendent B) Récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Le glutamate et la glycine occupent leurs sites de liaison. S'il était occupé, le site allostérique causerait l'inactivation du récepteur (adapté de Bedenk et al. 2018).....	78
Figure 29: schéma du protocole expérimental utilisé combinant test comportemental (GPIAS) et imagerie fonctionnelle (MEMRI). .....	82
Figure 30: Photo de la chambre d'essai permettant la réalisation des tests GPIAS.....	83
Figure 31: IRM 9.4 Tesla de la plateforme BNIF. Le champ magnétique de l'IRM 9.4T est environ 200 000 fois supérieur au champ magnétique terrestre.....	85
Figure 32: A) Courbes de simulation en pondération T1 pour le noyau cochléaire (M(A)) et une zone non auditive (M(B)). En bleu, les points correspondent à l'intensité du signal RMN du $\text{MnCl}_2$ selon le TR, réalisés à partir du ROI du vestibule. Cette structure auditive, contient généralement la quantité la plus importante de $\text{MnCl}_2$ suite à une injection transtympanique. B) Image IRM au format DICOM avec visualisation des ROIs réalisés. ....	87
Figure 33: Courbe représentant la différence de contraste entre la zone auditive et la zone non auditive .....	88
Figure 34: Description de la procédure d'exclusion des animaux en fonction de la concentration du $\text{MnCl}_2$ dans le cerveau .....	89
Figure 35: Image cérébrale IRM (coupe axiale) pondérée T1 réalisée avec imageur 9.4 T (400 MHz). Les flèches pointent vers les régions d'intérêts (ROIs) suivantes sur des coupes distinctes : hippocampe (A), tronc cérébral (non-auditif) et cortex cérébraux (B), cervelet (C) .....	90
Figure 36: Cartographie R2 (palette de couleur rouge-vert-bleu (RVB)) superposée sur des images cérébrales IRM pondérées en T1 sur l'hippocampe ipsilatéral (A), sur les cortex cérébraux et le tronc cérébral (non auditif) (B) et sur le cervelet (C). .....	91
Figure 37: Distribution des valeurs individuelles du taux de relaxation (R2) pour les cohortes relaxation naturelle, véhicule et salicylate dans différentes zones non auditives : A) hippocampe ipsilatéral, B) cervelet, C) tronc cérébral non auditif, D) cortex cérébraux. ....	92
Figure 38: Exemple de distribution du taux de relaxation naturelle (dans l'hippocampe, cervelet ou tronc cérébral (non auditif)) suivant une loi normale avec une moyenne $\mu$ et un écart type $\sigma$ . Intervalle de confiance définit à 95% et 99%.....	93
Figure 39: Image cérébrale IRM (coupe coronale) pondérée T1 réalisée avec imageur 9.4 T (400 MHz). Les flèches pointent vers les régions d'intérêts suivantes (ROIs): Bruit de l'image, cortex cérébral (zones non-auditives), colliculus inférieur et noyaux cochléaire (zones auditives).....	95
Figure 40: Image cérébrale IRM (coupe coronale) pondérée T1 réalisée avec imageur 9.4 T (400 MHz). Les flèches pointent vers les régions d'intérêts suivantes (ROIs): muscle temporal superficiel, cortex cérébral (zones non-auditives), colliculus inférieur et noyaux cochléaire (zones auditives).....	95
Figure 41: Image cérébrale IRM (coupe coronale) pondérée T1 réalisée avec imageur 9.4 T (400 MHz). Les flèches pointent vers les régions d'intérêts suivantes (ROIs): cortex cérébral (zone non-auditives), colliculus inférieur et noyaux cochléaire (zones auditives).....	96
Figure 42: Représentation de la procédure de traitement d'images IRM pour les différents ROIs : CI (colliculus inférieur), CC (cortex cérébral), NC (noyau cochléaire), MTS (muscle temporal superficiel) et bruit instrumental de l'image. Trois méthodes d'analyse différentes sont affichées : le rapport signal/bruit (S/B), le rapport d'intensité du signal (RIS) et la méthode ( $\Delta R2/R2$ ).....	96
Figure 43: Localisation et abréviations des différents ROIs utilisés dans l'analyse $\Delta R2/R2$ . De gauche à droite et de haut en bas : CCC : cortex cérébral controlatéral ; CCI : cortex cérébral ipsilatéral ; CIC : colliculus inférieur controlatéral ; colliculus inférieur ipsilatéral ; NCC : noyau cochléaire controlatéral ; NCI : noyau cochléaire ipsilatéral. ....	99

Figure 44: Résultats $\Delta R2/R2_{CC}$ Ipsilatéral obtenus sans et avec une méthode d'exclusion individuelle (intervalle de confiance à 95%) sur le colliculus inférieur controlatéral (CIC) et ipsilatéral (CII). T-test : *: $p < 0.05$ ; **: $p < 0.01$ ; ***: $p < 0.001$ .....	101
Figure 45: Résultats $\Delta R2/R2_{CC}$ Ipsilatéral obtenus sans et avec une méthode d'exclusion individuelle (intervalle de confiance à 95%) sur le noyau cochléaire controlatéral (CNC) et noyau cochléaire ipsilatéral (CNI). T-test : *: $p < 0.05$ ; **: $p < 0.01$ ; ***: $p < 0.001$ .....	102
Figure 46: résultats RIS obtenus sans et avec une méthode d'exclusion individuelle (intervalle de confiance à 95%) sur le colliculus inférieur controlatéral (CIC) et ipsilatéral (CII). T-test : *: $p < 0.05$ ; **: $p < 0.01$ ; ***: $p < 0.001$ .....	103
Figure 47: résultats RIS obtenus sans et avec une méthode d'exclusion individuelle (intervalle de confiance à 95%) sur le noyau cochléaire controlatéral (CNC) et noyau cochléaire ipsilatéral (CNI). T-test : *: $p < 0.05$ ; **: $p < 0.01$ ; ***: $p < 0.001$ .....	104
Figure 48: résultats S/B obtenus sans et avec une méthode d'exclusion individuelle (intervalle de confiance à 95%) sur le colliculus inférieur controlatéral (CIC) et ipsilatéral (CII). T-test : *: $p < 0.05$ ; **: $p < 0.01$ ; ***: $p < 0.001$ .....	105
Figure 49: résultats S/B obtenus sans et avec une méthode d'exclusion individuelle (intervalle de confiance à 95%) sur le noyau cochléaire controlatéral (CNC) et noyau cochléaire ipsilatéral (CNI). T-test : *: $p < 0.05$ ; **: $p < 0.01$ ; ***: $p < 0.001$ .....	106
Figure 50: Cartographie R2 (palette de couleur rouge-vert-bleu (RVB)) superposée sur des images cérébrales IRM pondérées en T1 sur l'ensemble du cerveau. Coupe IRM sélectionnée au niveau des colliculus inférieurs.....	110
Figure 51: Schéma des compartiments intracellulaire et extracellulaire, ainsi que des canaux voltage-dépendants du sodium, du potassium et la pompe sodium/potassium ( $Na^+/K^+$ -ATPase) (adapté de Pivovarov et al. 2019).....	116
Figure 52: Schématisation des différentes étapes d'un potentiel d'action. La ligne en pointillé représente la tension de seuil. (adapté de Grider et al. 2020).....	117
Figure 53: Effet Zeeman dans un système spin 3/2. A gauche : En absence de champ magnétique externe, les niveaux d'énergie sont dégénérés. Au milieu : L'application d'un champ magnétique externe conduit (en absence d'interaction quadripolaire) à une division équidistante des niveaux d'énergie. A droite : Une interaction quadripolaire supplémentaire conduit à un déplacement des niveaux internes vers une énergie inférieure tandis que les niveaux externes sont déplacés vers le haut. Le résultat final est une modification des transitions extérieures (adapté de Gottawald et al. 2016).....	119
Figure 54: fantômes utilisés lors de la quantification in vitro de l'antenne dédiée au noyau sodium	124
Figure 55: Méthode de quantification du sodium : A) Sélection des ROIs sur le bruit de fond (5) (servant de référence pour une concentration de sodium de 0 mM) et sur les fantômes de 20(1), 50(2), 100(3), 154 mM(4). B) L'intensité moyenne du signal est calculée pour chaque ROI. Puis une normalisation par l'intensité moyenne du bruit de fond est effectuée sur les différents fantômes, et tracée en fonction de leurs concentrations connues de sodium. Lorsqu'une relation linéaire est obtenue entre les deux variables du graphique, la quantification du sodium est optimale, ainsi que les paramètres IRM utilisés lors de l'acquisition de l'image (A).....	125
Figure 56: Schéma du protocole expérimental in vivo utilisé.....	126
Figure 57: Positionnement de l'image $^{23}Na$ IRM au niveau du système auditif par rapport aux images $^1H$ IRM.....	128
Figure 58: Illustration d'une translation d'image.....	129
Figure 59: Principales étapes de la méthode de recalage d'images $^{23}Na$ IRM et $^1H$ IRM.....	131
Figure 60: Image cérébrale IRM (coupe coronale), séquence MEMS pondérée T1 réalisée avec imageur 9.4 T (400 MHz). Les flèches pointent vers les régions d'intérêt suivantes (ROIs): cortex cérébraux droit et gauche, les colliculus inférieurs droite et gauche.....	132
Figure 61: Exemple d'histogramme.....	132
Figure 62: Exemple de graphique.....	133
Figure 63: Modèles schématiques des compartiments intracellulaire et extracellulaire A) dans les tissus normaux et B) dans les tissus pathologiques (Thulborn et al. 1999).....	135
Figure 64: Représentation schématique des éléments d'un atome.....	141
Figure 65: Représentation du spin et du moment magnétique du proton.....	142

Figure 66: Populations de deux niveaux d'énergie d'une assemblée de spins nucléaire 1/2 avec un excès de population dans l'état de basse énergie ( $M$ ).	142
Figure 67: Trajectoire de l'aimantation en présence d'un champ $B_1$ tournant à la fréquence de Larmor	144
Figure 68: Deux états d'énergie d'un spin 1/2 et la différence d'énergie de ces deux états ( $\Delta E$ )	145
Figure 69: La différence d'énergie ( $\Delta E$ ) augmente lorsque le champ magnétique augmente.	146
Figure 70: Phénomène de relaxation $M$ a deux composantes : l'une sur l'axe Z et l'autre sur l'axe XY.	147
Figure 71: Évaluation de la composante longitudinale $M_z$ après arrêt de l'impulsion RF en fonction du temps	147
Figure 72: Évaluation de la composante transversale $M_{xy}$ après arrêt de l'impulsion RF en fonction du temps.	148
Figure 73: Schéma d'une sinusoïde amortie de manière exponentielle décroissante et sa courbe FID	149
Figure 74: Effet d'un gradient de champ magnétique : A) Les protons sont soumis à un champ magnétique $B_0$ . Les protons ont tous la même vitesse de rotation $\omega_0 = \gamma B_0$ . B) Par l'action d'un gradient de champ magnétique ( $G_x$ ), la fréquence des protons dépend de leur position selon $x$ : $\omega_x = \gamma x G_x$ . C) Illustration de l'effet conjointe de $B_0$ et $G_x$ , où la fréquence de rotation des spins augmente selon $x$ ( $\omega = \gamma B_0 + \gamma x G_x$ ).	151
Figure 75: Sélection d'un plan de coupe : Application d'un gradient de sélection de coupe ( $G_{sc}$ ) selon l'axe z (cranio-caudal). La fréquence angulaire croît de $-\omega_3$ à $+\omega_3$ par coupe (P1 à P7) perpendiculaire à la direction du gradient en passant par $\omega_0$ qui correspond à la fréquence de $B_0$ . Si $\omega_r = \omega_0$ , seuls les protons de P4 sont à la condition de résonance et vont basculer de $\pi/2$ et donc contribuer à la formation du signal RMN. B) Sélection d'un autre plan de coupe : En modifiant la fréquence $\omega_r$ de l'impulsion pour qu'elle corresponde, par exemple à $-\omega_2$ , on peut sélectionner un plan de coupe voisin (ici P2). C) Pour réaliser des coupes axiales, sagittales ou frontales, le gradient de sélection de coupe ( $G_{sc}$ ) devra être orienté respectivement des pieds à la tête, de droite à gauche et d'avant en arrière.	152
Figure 76: Sélection de la coupe lors de l'application du pulse de sélection en présence du gradient $G_z$ dont l'épaisseur de coupe ( $e$ ) dépend de la largeur fréquentielle de l'excitation ( $\Delta\omega$ ).	152
Figure 77: Le proton $G_1$ est moins déphasé que le proton $G_2$ puisque la variation de phase $\Delta G_1$ est plus faible que la variation $\Delta G_2$ . Le proton $G_1$ a une amplitude de signal plus grande, on a donc une information sur sa position.	154
Figure 78: Illustration des effets du gradient de phase A) et du gradient de fréquence B) sur le signal (S) pour chaque point du plan de fourier.	155
Figure 79: La séquence d'écho de spin est définie par deux paramètres de séquence : le temps de répétition (TR) qui sépare deux impulsions à $90^\circ$ successives, et le temps d'écho (TE) qui sépare l'excitation de la mesure de l'écho.	155
Figure 80: Influence du TR sur les écarts de contraste T1	156
Figure 81: Influence du TE sur les écarts de contraste T2	157
Figure 82: Schéma d'une bascule d'aimantation A) pour une séquence d'écho de gradient et B) pour une séquence d'écho de spin.	158
Figure 83: Création d'un écho sous la courbe de décroissance $T_2^*$ par la mise en place d'un gradient bipolaire : écho de gradient.	159
Figure 84: A) Illustration des bobines RF volumiques les plus utilisées en IRM. B) Illustration d'une bobine de surface. Le champ magnétique $B_1$ est représenté pour chaque bobine RF.	161
Figure 85: Représentation d'un circuit RLC avec son circuit tuning/matching (adapté de Coillot et al. 2016)	162
Figure 86: Dessin 3D de l'antenne saddle coil	164

---

# CHAPITRE 1 : Des acouphènes à l'imagerie

---

## 1.1 Introduction

Les acouphènes sont définis comme la perception d'un son en absence d'une source acoustique correspondante (Snow 2004; Fuller et al. 2020). Ils sont généralement décrits par ceux qui les ressentent comme des bourdonnements, sifflements, chuintements. Ils résulteraient de connexions cérébrales anormales dans les voies auditives et non auditives et seraient interprétés par le cerveau comme des sons (Shore et al. 2016). Ce symptôme peut être objectif ou subjectif.

La prévalence des acouphènes montre une courbe de croissance inquiétante. Cette tendance étant accentuée par les nouveaux modes de vie des pays développés et émergents (exposition au bruit, urbanisation, etc.) et le vieillissement de la population. A ce jour l'évaluation des acouphènes est à peine quantifiée. La plupart des évaluations cliniques sont basées sur les impressions subjectives rapportées par le sujet à l'aide d'un bilan oto-rhino-laryngologique (ORL) (Basile et al. 2013).

Ainsi l'objectif principal pour la communauté scientifique est de pouvoir fournir une mesure objective permettant des évaluations quantitatives en absence de l'intervention du patient. Cette thèse s'inscrit dans cette volonté avec pour objectif la détermination de marqueurs physiologiques des acouphènes par le biais de méthodes d'imagerie.

Pour aborder ce sujet, il apparaît judicieux d'effectuer quelques rappels sur les caractéristiques des acouphènes, la physiologie du système auditif, l'état de la recherche sur la physiopathologie des acouphènes et l'implication de l'imagerie dans ce domaine de recherche.

## 1.2 Qu'est-ce qu'un acouphène ?

### 1.2.1 Définition

L'acouphène est défini comme la perception d'un son fantôme, nocif et invalidant en absence de stimuli externes (Dauman 2017). Ce terme s'est imposé dans le vocabulaire français vers le milieu du <sup>xx</sup><sup>ème</sup> siècle, remplaçant les mots « bourdonnement » et « tintement » aux notions plus imagées. A l'inverse de son équivalent anglais « tinnitus » qui prend ses origines du latin *tinnire* « sonner, tinter », le terme français réunit deux verbes grecs qui dénotent la manifestation d'une perception sonore : *akouo* « entendre » et *phaino* « apparaître ». Le son perçu est différent selon les individus, mais il est généralement caractérisé par un sifflement, chuintement ou grincement, de manière uni ou bilatérale, réversible ou chronique.



## 1.2.2 Prévalence

Les acouphènes sont souvent décrits comme affectant entre 10 et 15% de la population mondiale. En réalité il s'avère difficile d'estimer de manière précise la prévalence mondiale de ce symptôme. En effet, McCormack et son équipe ont analysé en 2016 la majorité des études de prévalence sur les acouphènes dans le monde de janvier 1980 à juillet 2015 (McCormack et al. 2016). De leurs travaux, il s'avère difficile de comparer ces études compte tenu de l'hétérogénéité des données. En effet, celles-ci peuvent varier d'une étude de prévalence à l'autre en fonction notamment de la définition de l'acouphène utilisée, des méthodes utilisées pour catégoriser la gravité de ce symptôme et les groupes d'âges sélectionnés.

Néanmoins, des tendances ont pu être soulignées par la collecte des différentes données :

- 66,7% ont rapporté une prévalence des acouphènes par groupe d'âge et ont généralement montré une augmentation de la prévalence avec l'âge.
- La moitié des études ont rapporté une prévalence des acouphènes par sexe. La tendance montrait généralement une prévalence plus élevée d'acouphènes chez les hommes que chez les femmes.

De plus, cet article montre une disparité sur la représentation des populations étudiées : la majorité des études ont été réalisées en Europe (38,5%), suivie des Amériques (30,8%), de la région du Pacifique (Australie, Chine, ...) (25,6%), du continent Africain (2,6%) et de l'Asie du sud-est (2,6%). Ces résultats peuvent suggérer une sous-estimation de la prévalence des acouphènes dans le monde.

## 1.2.3 Classification

Il n'existe pas de classification officielle et reconnue par la communauté scientifique, néanmoins dans la plupart des cas, les acouphènes peuvent être classés en fonction de la perception des patients. Ainsi les classifications les plus courantes sont de types : acouphènes objectifs/subjectifs, acouphènes temporaires/chroniques et acouphènes compensés/décompensés.

### 1.2.3.1 Acouphènes objectif / subjectif

Les acouphènes objectifs sont rares et représentent 5% de la prévalence globale. Ils sont caractérisés par des sons provenant d'un dysfonctionnement du corps. Ces sons audibles par l'entourage peuvent être subdivisés : pulsatile et non pulsatile ou musculaire et spontané (figure 1).

Les acouphènes pulsatiles sont généralement provoqués par un flux sanguin turbulent et anormal dû à une sténose, malformation ou tumeur vasculaire (Hofmann et al. 2013; Pegge et al. 2017). Les acouphènes musculaires sont décrits comme des cliquetis et le plus souvent dus

à des myoclonies palatines (secousses musculaires du palatin) ou à des contractions du tenseur du tympan ou des muscles stapédiens de l'oreille moyenne (Lockwood et al. 2002; Chan 2009). Quant aux acouphènes spontanés, ils seraient liés à des auto-stimulations de l'oreille interne, appelées émissions otoacoustiques spontanées. Ce concept repose sur la production de vibrations sonores de faible intensité par les cellules ciliées externes de la cochlée en absence de stimulation acoustique (Gold et al. 1948; Pienkowski and Kunov, 2001; Dhar and Hall III, 2018).

Les acouphènes objectifs sont généralement assez rapidement diagnostiqués lors de l'examen ORL, et la thérapie consiste généralement à traiter la cause physiologique.

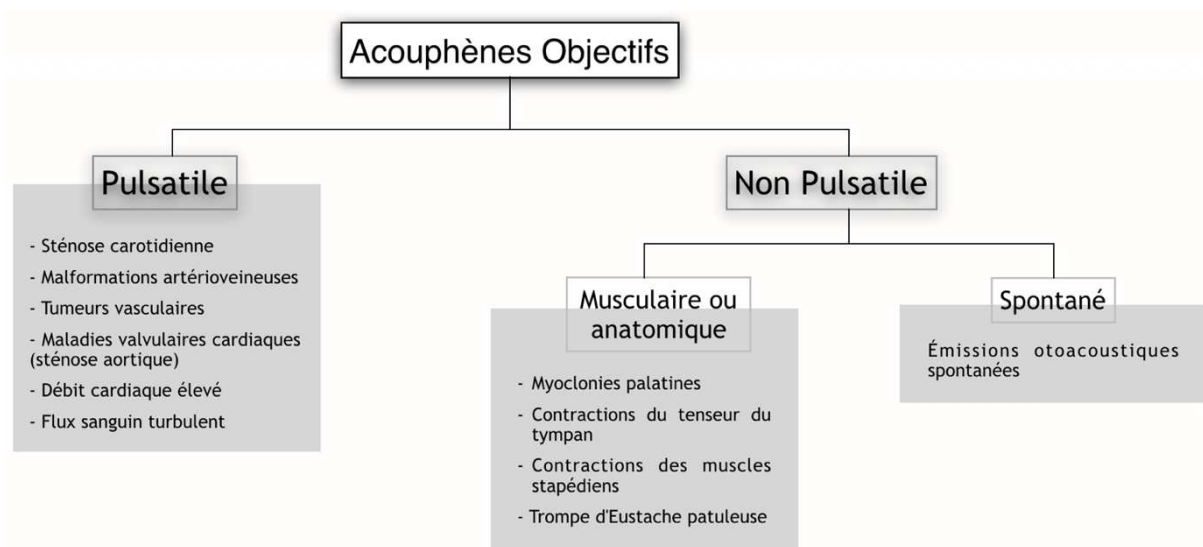


Figure 1 : Causes possibles à l'origine des acouphènes objectifs par catégorie (adapté de Lockwood et al. 2002)

A l'inverse, les acouphènes subjectifs sont majoritaires et concernent 95% de la prévalence globale. Il s'agit de perceptions sonores provoquées en absence de stimuli externes et entendues uniquement par le patient. Ils résultent généralement d'une lésion au niveau des voies périphériques ou centrales du système auditif. L'ensemble des caractéristiques des acouphènes subjectifs sera présenté dans ce chapitre.

### 1.2.3.2 Acouphènes temporaires / chroniques

Un acouphène peut aussi être considéré comme temporaire (réversible) ou chronique. Les acouphènes temporaires se manifestent lors d'une courte période (entre quelques minutes/heures et quelques mois). La gêne occasionnée est donc passagère. Généralement, ces acouphènes sont développés à la suite d'une exposition à des bruits de fortes intensités, mais ils peuvent aussi apparaître de manière spontanée. Les acouphènes sont qualifiés de chroniques lorsque leur durée dans le temps est supérieur à six mois (Tunkel et al. 2014; Haider et al. 2018).

### 1.2.3.3 Acouphènes compensés / décompensés

Les acouphènes peuvent également être considéré en fonction de leur impact sur la qualité de vie. Un acouphène est dit compensé lorsque que le patient n'est pas particulièrement gêné par ce son parasite au cours de sa vie quotidienne. A l'inverse, l'acouphène est au contraire dit décompensé lorsque celui-ci est une source d'inconfort associant des troubles de l'attention, troubles du sommeil, anxiété, dépression, un stress psychologique, etc. (Stobik et al. 2005; Mohebbi et al. 2019).

A ce jour, il n'existe aucun traitement contre les acouphènes. Cependant des thérapies alternatives ont été développées pour les patients dont l'acouphène représente une gêne importante. Les principales thérapies utilisées sont les dispositifs auditifs et les thérapies d'habituation sonores (Sheppard et al. 2020; Tyler et al. 2020). De nombreuses études ont démontré une diminution des acouphènes importante (jusqu'à 85% des patients) après la mise en place d'appareils auditifs (Hazell et al. 1985; Surr et al. 1985; Sandlin et Olsson 1999; Henry et al. 2015). De plus, des thérapies sonores ont également été développées tels que la « cognitive behavioral therapy » (Andersson 2002; Hesser et al. 2011), le « progressive audiology tinnitus management » (Henry et al. 2005); la « tinnitus retraining therapy » (Jastreboff et al. 2000; Westin et al. 2011; Bauer et al. 2017); la « person-centered therapy » (Mohr 2008) et le « tinnitus activities treatment » (Tyler et al. 2007). Ces différentes méthodes ont comme objectifs de détourner l'attention des acouphènes, réduire leur volume et remplacer un bruit désagréable (acouphène) par un son plus neutre (bruit de fond) (Tyler 2006; Spiegel et al. 2015). Elles ont une vocation commune de diminuer l'inconfort causé par les acouphènes.

### 1.2.4 Causes et Conséquences

L'acouphène résulte d'un dysfonctionnement du système auditif ou d'une autre pathologie. Il s'agit d'un symptôme dont les causes sont nombreuses et pouvant être multifactorielles.

Néanmoins, la principale cause d'un acouphène est le traumatisme acoustique (Kapolowicz et Thompson 2020). Le fait d'être exposé de manière répétée à un environnement bruyant augmente le risque de surdité et d'acouphène. Ainsi certaines catégories socio-professionnelles sont plus à risque que d'autres : les musiciens, les métiers du Bâtiment, les militaires, etc. (Di Stadio et al. 2018; Esquivel et al. 2018; Couth et al. 2019).

La deuxième cause de ce phénomène est l'âge. Le vieillissement de l'oreille entraîne fréquemment une perte auditive et/ou l'apparition d'acouphènes (Rauschecker et al. 2010; Wu et al. 2018; Kapolowicz et Thompson 2020). Il n'est pas rare de constater le développement d'acouphènes chez les personnes de plus de 50 ans, et cette prévalence risque d'augmenter avec les années du fait du vieillissement de la population.

De nombreuses autres causes existent également (Langguth et al. 2013; Cunnane 2019; Kita et al. 2019; Perez-Carpena et Lopez-Escamez 2020; Vahabzadeh-Hagh et al. 2020):

- Bouchon de cérumen ou un corps étranger dans l'oreille
- Otite

- Otospongiose (dégénérescence des osselets de l'oreille moyenne, entraînant un dysfonctionnement de l'oreille)
- Maladie de Ménière (maladie chronique d'origine inconnue se caractérisant par des crises de vertiges qui s'accompagnent d'acouphènes et d'une baisse d'audition)
- Prise de médicaments ototoxiques qui peuvent toucher le nerf auditif ou l'oreille interne
- Traumatisme crânien
- Fistule périlymphatique (communication anormale entre les liquides de l'oreille interne), etc.

Les conséquences des acouphènes sont variables d'un individu à l'autre, le plus souvent, elle s'apparente à une simple gêne occasionnelle et temporaire. Mais pour d'autres personnes les symptômes peuvent les placer dans une situation de handicap : fatigue, stress, irritabilité, anxiété, dépression, difficultés auditives, hyperacousie, problèmes d'endormissement, insomnie et difficultés de concentration peuvent alors apparaître, affectant considérablement la qualité de vie (Berthold Langguth et al. 2013; Elgoyhen et al. 2015).

Les principales origines des acouphènes seraient principalement liées à un dysfonctionnement de l'oreille interne ou du système auditif central. Pour aborder ce sujet, il semble judicieux de décrire la physiologie de l'audition.

## 1.2.5 Physiologie de l'audition

Le système auditif est un système sensoriel complexe qui se compose du système auditif périphérique et du système auditif central. Il reçoit, intègre et gère les variations d'énergie sonore qui lui parviennent, construisant une représentation mentale de l'environnement sonore, à la fois en termes acoustiques (niveau et spectre du signal) qu'en termes spatiaux (détermination du lieu d'émission).

### 1.2.5.1 Le système auditif périphérique

L'oreille est un organe neurosensoriel, dont les deux fonctions principales sont : la transmission des ondes sonores du pavillon de l'oreille externe jusqu'au cerveau et le maintien de l'équilibre du corps par le système vestibulaire.

Cet organe est divisé en trois parties : l'oreille externe (pavillon et conduit auditif), l'oreille moyenne (tympan et chaîne des osselets) et l'oreille interne (cochlée et système vestibulaire) (figure 2).

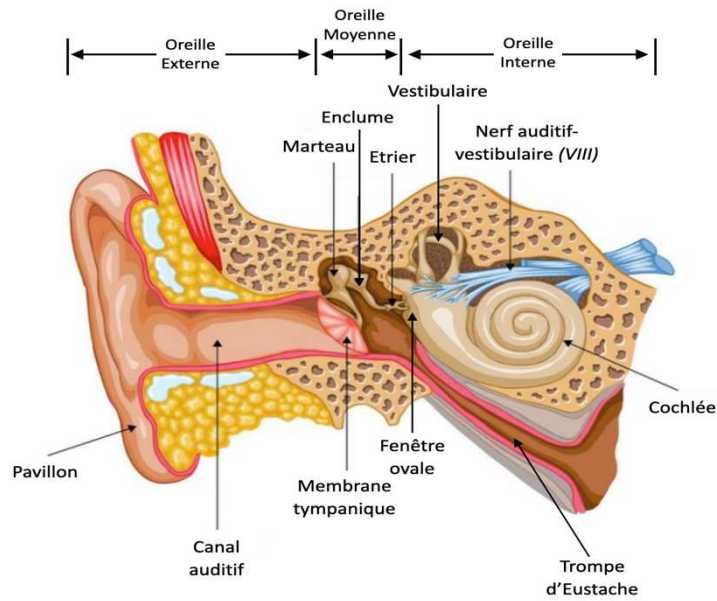


Figure 2: représentation du système auditif périphérique (adapté du site ORL Poitier)

### 1.2.5.1.1 L'Oreille Externe

L'oreille externe est composée d'un pavillon et d'un conduit auditif externe (CAE). Il a pour fonction de capter et diffuser les ondes sonores dans le conduit auditif jusqu'au tympan (Blauert et Allen 1983).

Le pavillon permet de focaliser des sons à la manière d'un entonnoir et induit une concentration des ondes sonores vers le conduit auditif. En effet, les nombreux replis cartilagineux le composant, concentrent l'énergie sonore en un point spécifique et empêchent la captation de sons parasites (Musiek et Baran 2018a).

Le conduit auditif externe est un canal cartilagineux et osseux de forme cylindrique qui relie la conque (fond du pavillon) et le tympan. Il mesure en moyenne 25 mm de long pour un diamètre de 5 à 10 mm (Morin 2012). La forme du conduit auditif induit un phénomène de résonance qui permet une amplification du niveau sonore pour une certaine gamme de fréquence. La fréquence de résonance du CAE qui se situe vers 3400 Hz, se calcule à partir de la formule suivante (da Silva et al. 2014) :

$$f = \frac{c}{4l_c} \quad (1)$$

$c$  correspond à la célérité des ondes sonores dans l'air ( $c = 343 \text{ m.s}^{-1}$ ) et  $l_c$  la longueur du conduit auditif.

Cela signifie que lorsque des fréquences sonores de valeurs proches de 3400 Hz arrivent dans le CAE celui-ci résonne et ces fréquences subissent une amplification naturelle. De plus, ces résonances sont plus ou moins importantes selon l'incidence et la direction des ondes sonores provoquant des variations d'amplification sonore (Shaw 1974; Gallois 2017). Ce phénomène

montre que l'oreille externe a également pour fonction de localiser l'origine du signal sonore (Blauert et Allen 1983; Muller et Bovet 1999; Opstal 2016).

### 1.2.5.1.2 L'Oreille Moyenne

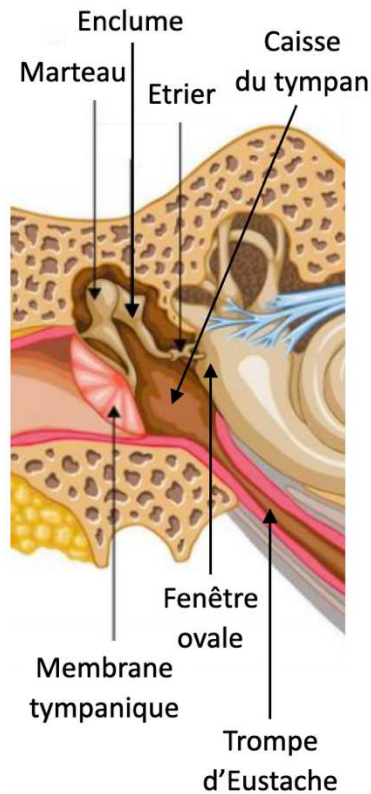


Figure 3: description anatomique de l'oreille moyenne

L'oreille moyenne (figure 3) est une cavité aérienne fermée, séparée de l'oreille externe par le tympan et de l'oreille interne par les fenêtres ovale et ronde. Elle se compose du tympan, d'une chambre aérienne que l'on appelle caisse du tympan, de la chaîne tympano-ossiculaire composée de trois osselets : le marteau, l'enclume, l'étrier et de muscles dit stabilisateurs (Musiek et Baran 2018a).

De plus, la trompe d'Eustache est une structure annexe de l'oreille moyenne qui relie la caisse du tympan au nasopharynx. Elle permet de maintenir la pression dans l'oreille moyenne par ouverture de la trompe par bâillement ou déglutition (Lim et Moon 2011).

Le rôle de l'oreille moyenne est double : protéger l'oreille interne et transformer les vibrations sonores aériennes provenant du CAE en vibrations solidiennes.

#### 1.2.5.1.2.1 Transformation de vibrations sonores aériennes en vibrations solidiennes

Le tympan est une fine membrane élastique semi-transparente séparant le CAE de l'oreille moyenne. Il s'apparente à un capteur de pression dont le rôle est d'osciller sous l'effet des variations de pression acoustique produite par le CAE et de transmettre ces vibrations à la chaîne tympano-ossiculaire.

La chaîne des osselets se compose (Musiek et Baran 2018b) :

- Du marteau, tenu par des ligaments et dont le manche est joint au tympan
- De l'enclume, le plus lourd des osselets tenu par des ligaments
- De l'étrier qui s'emboîte dans la fenêtre ovale de la cochlée, et est maintenu par un ligament annulaire élastique.

Les osselets ont pour but de transmettre l'énergie acoustique du tympan à l'oreille interne, par le biais d'une adaptation d'impédance entre un milieu aérien (caisse du tympan) et un milieu liquide (oreille interne). En effet, si les vibrations sonores aériennes étaient directement transmises aux liquides de l'oreille interne, 99% de l'énergie acoustique serait perdue par réflexion, dû à la différence de densité et de module de compressibilité qu'il existe entre l'air et l'eau (Bizley 2017). Ce phénomène crée une résistance à la transmission de l'énergie

acoustique, que l'on appelle l'impédance acoustique, décrit par l'équation suivante (Großöhminen, 2019) :

$$Z = \frac{F}{V} \quad \text{ou} \quad Z = \frac{(P \times S)}{V} \quad (2)$$

$F$  est la force exercée dans le milieu aérien ou liquidien,  $V$  est la vitesse de propagation des ondes,  $P$  est la pression acoustique et  $S$  est la surface du tympan (milieu aérien) ou de la fenêtre ovale (milieu liquidien).

En effet, la vitesse de propagation des ondes et la pression acoustique en milieu aérien et liquidien sont différentes. En milieu aérien, la vitesse de propagation et la pression acoustique sont plus faibles que dans un milieu liquidien. Ainsi les osselets ont pour mission d'amplifier la pression acoustique permettant de limiter la perte d'énergie entre les deux milieux.

Cette amplification étant de l'ordre de 20 à 30 dB (de 1000 à 10000hz) (Dong et Olson 2009; Bergevin et Olson 2014). Cependant, cette adaptation d'impédance dépend de la fréquence c'est à dire que la transmission à l'oreille interne n'est pas aussi efficace dans tous les domaines de fréquence.

#### 1.2.5.1.2.2 Protection de l'oreille = Reflexe Stapédien

Lorsqu'un son de forte intensité est détecté par la cochlée (>80db) l'information acoustique est transmise au système nerveux central. Une boucle reflexe commande la contraction des muscles rigidifiant la chaîne tympano-ossiculaire (Counter et al. 2016). Ce qui entraîne une diminution de l'énergie transmise à l'oreille interne. Il protège la cochlée contre les surstimulations sonores au niveau des cellules ciliées (Rumeau et al. 2011).

Mais ce processus a ces limites :

- Durée de protection courte car les muscles se fatiguent vite.
- Protection apportée faible (de l'ordre de 5 à 10 dB) qui varie selon la fréquence sonore
- Se produit après une latence de 40ms (boucle reflexe)
- Ne protège pas contre les bruits soudains (pétards, armes à feu)

#### 1.2.5.1.3 L'Oreille Interne

L'oreille interne (figure 4) est une structure complexe composée de deux parties majeures : la cochlée qui est l'organe de l'audition de l'oreille interne et le système vestibulaire, l'organe de l'équilibre. L'oreille interne et l'oreille moyenne ont pour ouvertures membranaires communes, les fenêtres ovale et ronde.

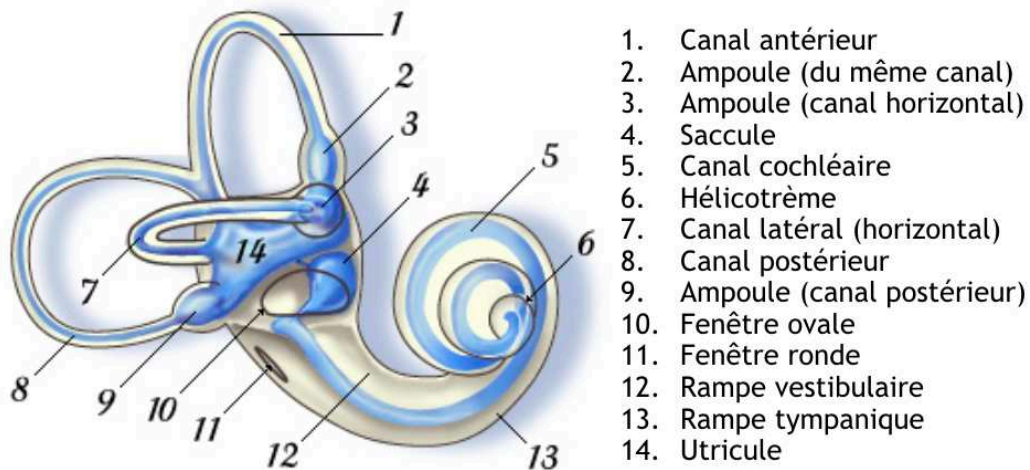


Figure 4: description anatomique de l'oreille interne (adapté du site cochlea)

### 1.2.5.1.3.1 La cochlée

#### 1.2.5.1.3.1.1 Anatomie

La cochlée est un canal osseux et creux en forme de spirale (escargot), dont la zone basale (la plus proche de l'oreille moyenne) est plus grande que la zone apicale. La cochlée osseuse est tapissée de structures membranaires élastiques qui épousent la forme de celle-ci et est divisée en trois parties : la rampe vestibulaire, la rampe tympanique et la rampe médiane ou autrement appelé canal cochléaire (Musiek et Baran 2018a).

La rampe vestibulaire est jointe à la fenêtre ovale de l'oreille moyenne et la rampe tympanique débouche sur la fenêtre ronde. Ces deux structures sont remplies de périlymphe chimiquement semblable au liquide cébrospinal. La rampe médiane se compose d'endolymphe dont la composition chimique se rapproche du liquide intracellulaire (Yost 2001; Torrecilla 2019; Casale et Agarwal 2020).

Ces trois divisions sont créées par deux membranes importantes : la membrane basilaire (MB) et la membrane de Reissner qui bordent la surface de la rampe médiane.

L'organe de Corti (figure 5), reposant sur la MB, est la structure de la perception auditive de la cochlée. Elle est nommée ainsi en hommage à l'anatomiste italien Alfonso Corti, qui découvrit en 1851 cette structure auditive (Kley 1986). Cet organe est constitué de cellules sensorielles (cellules ciliées internes et cellules ciliées externes), de cellules de soutien (cellules de Deiters) et d'une variété de membranes. Il parcourt toute la longueur du canal cochléaire dont le sommet est défini par la membrane tectoriale et la base de la lame réticulaire (Musiek et Baran 2018a).



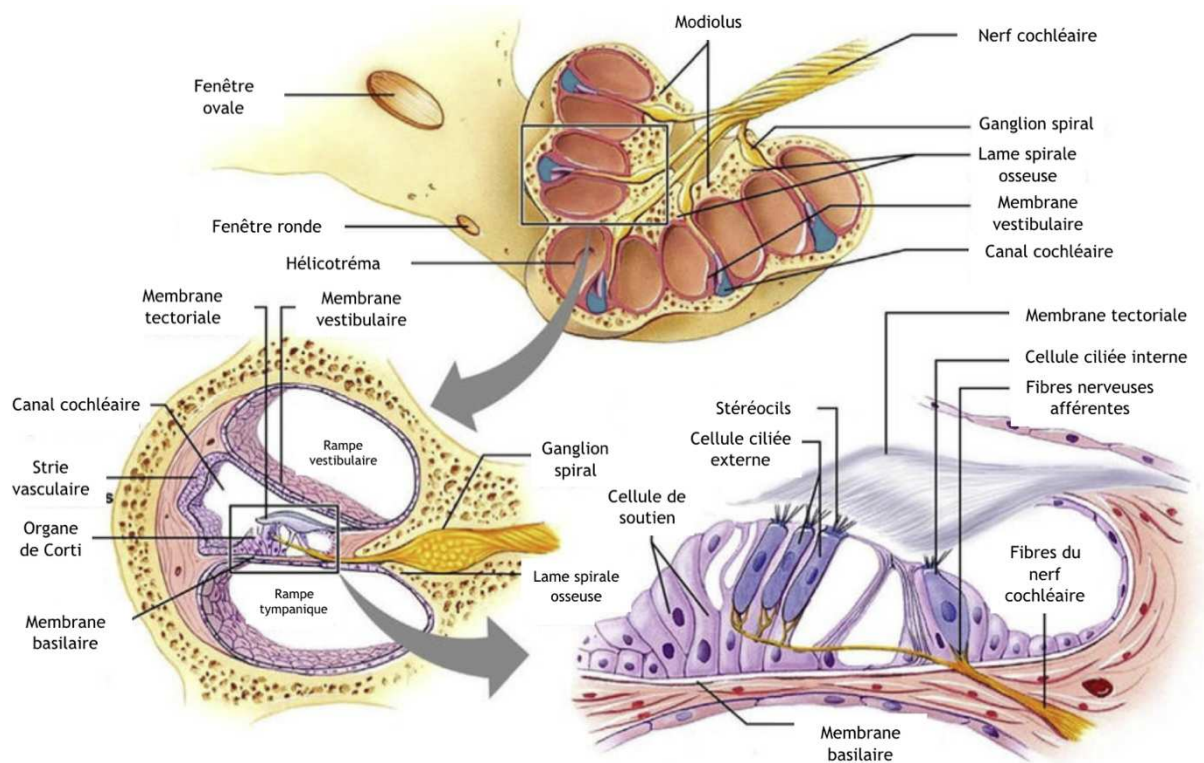


Figure 5: Anatomie de la cochlée. a. Détails d'une cochlée sectionnée. b. Illustration des trois compartiments de la cochlée. c. Relation des cellules ciliées cochléaires, de la membrane basilaire et de la membrane tectoriale (adapté de Morrill et al. 2017).

#### 1.2.5.1.3.1.2 Physiologie

La physiologie cochléaire commence lorsque les vibrations sonores de l'oreille moyenne arrivent par le biais de la fenêtre ovale. Cette fenêtre va transmettre ses vibrations à la périlymphe au niveau de la rampe vestibulaire qui vont se déplacer le long de la membrane basilaire de la base vers l'apex et permettre la stimulation des cellules ciliées (Casale et al. 2020). De plus, les liquides de la cochlée n'étant pas compressibles, les vibrations sonores sont également transmises à la rampe tympanique repoussant la fenêtre ronde vers l'oreille moyenne. Les deux fenêtres étant en opposition de phase, cela permet la déformation de la membrane basilaire et donc la propagation des ondes de pression le long de la cochlée (Vibert et al. 2019).

Selon la fréquence de ces ondes de pression, celles-ci activeront les cellules sensorielles dans une zone bien précise le long de la MB : plus la fréquence est élevée, plus les cellules stimulées seront proches de la zone basale ; plus la fréquence est basse et plus les cellules stimulées seront près de l'apex. Cette répartition des fréquences est appelée tonotopie cochléaire (Dang 2017).

##### 1.2.5.1.3.1.2.1 Les cellules ciliées externe : lieu d'une amplification sélective en fréquence

A l'endroit de la vibration maximale de la MB (fréquence de stimulus), les cellules ciliées externes (CCE) de l'organe de Corti sont cisailées entre la membrane basilaire et la membrane tectoriale. Le mouvement de la MB va provoquer la contraction des CCE à la fréquence du

stimulus, amplifiant les vibrations mécaniques de la cloison cochléaire, lesquelles seront transmises aux cellules ciliées internes (Vibert et al. 2019).

#### *1.2.5.1.3.1.2.2 Les cellules ciliées internes : lieu d'une transduction mécano-électrique*

Les cellules ciliées internes (CCI) sont le siège de la transduction mécano-électrique. Ce principe physique permet la transformation de l'énergie mécanique des vibrations sonores en énergie électrique propagée par le neurone.

En pratique, les vibrations de la MB mettent en contact les cils des CCI à la membrane tectoriale provoquant une dépolarisation par l'entrée de potassium ( $K^+$ ) dans ces cellules. Cette dépolarisation provoque la libération de glutamate (neurotransmetteur) à l'intérieur de la synapse de la CCI. Le glutamate va alors se fixer sur la membrane du neurone cochléaire. Lorsque la dépolarisation atteint le seuil d'excitation du neurone, un potentiel d'action se crée et se propage le long du neurone vers le système auditif central (Vibert et al. 2019; Ohmori 2019).

#### 1.2.5.1.4 Le système vestibulaire

Le système vestibulaire se constitue d'éléments périphériques et centraux qui ont une structure complexe. Le système vestibulaire central est situé dans le tronc cérébral et se compose principalement des noyaux vestibulaires. Le système vestibulaire périphérique est situé dans l'oreille interne au côté de la cochlée. Il se compose de trois canaux semi-circulaires (canal horizontal, vertical antérieur et postérieur) et de deux cavités (la saccule et l'utricule) qui baignent dans l'endolymphe.

Les trois canaux semi-circulaires sont disposés les uns aux autres de façon orthogonale. Cette disposition permet de détecter les mouvements et la rotation du corps. En effet, lors d'une rotation de mouvement, l'inertie entraîne le déplacement du liquide endolymphe, dans le sens inverse, qui est détecté par les cellules ciliées vestibulaires. Par conséquent, la disposition orthogonale permet de capturer un mouvement quelle que soit la rotation. Concernant les deux cavités (l'utricule et la saccule), elles représentent les organes de l'équilibre. L'utricule détecte le mouvement dans le plan horizontal et la saccule est responsable de la perception du mouvement ou de l'accélération dans le plan sagittal (Brosel et Strupp 2019).

Le système vestibulaire n'est pas d'avantage développé ici car cette partie se focalise principalement sur l'organe de l'audition dans le cadre des acouphènes.

## 1.2.5.2 Le système auditif central

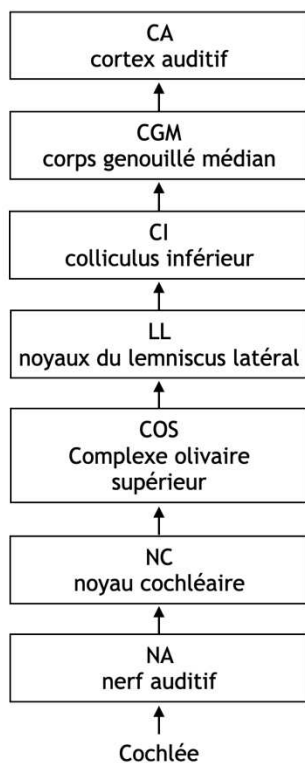
Le système auditif central est composé de six zones neuronales principales : le noyau cochléaire, le complexe olivaire supérieur, les noyaux du lemniscus latéral, le colliculus inférieur, le corps géniculé médial et le cortex auditif.

Cette chaîne complexe de cellules nerveuses, localisée dans le tronc cérébral auditif et le cortex cérébral, aide à traiter et à relayer les informations auditives, codées sous forme d'impulsions nerveuses, de la cochlée vers le cortex auditif du cerveau.

Les noyaux auditifs dit périphériques (noyau cochléaire, complexe olivaire supérieur et lemniscus latéral) procèdent à un traitement de l'information en majorité automatique ce qui est moins le cas pour les noyaux dit centraux (colliculus inférieur, corps géniculé médial, cortex auditif) qui ont tendance à être affectés par certains facteurs (la motivation, la décision, la connaissance ou la conscience).

De plus, la localisation et les perceptions binaurales dépendent de l'interaction des informations arrivant aux deux oreilles qui s'effectuent dans le système auditif ascendant.

### 1.2.5.2.1 Hiérarchie



Le système auditif central peut être vu comme une hiérarchie ascendante de noyaux (figure 6) allant du ganglion spiral au cortex auditif et se situant dans différentes structures anatomiques : le ganglion spiral se loge dans une cavité osseuse de la cochlée, les noyaux cochléaires et les complexes olivaires se trouvent dans le tronc cérébral tandis que le colliculus inférieur occupe le mésencéphale, le thalamus le diencephale, et le cortex auditif le télencéphale (Toga et Mazziotta 2000; Yost 2001; Musiek et Baran 2018b).

Figure 6: Hiérarchie ascendante des principaux niveaux du système nerveux auditif

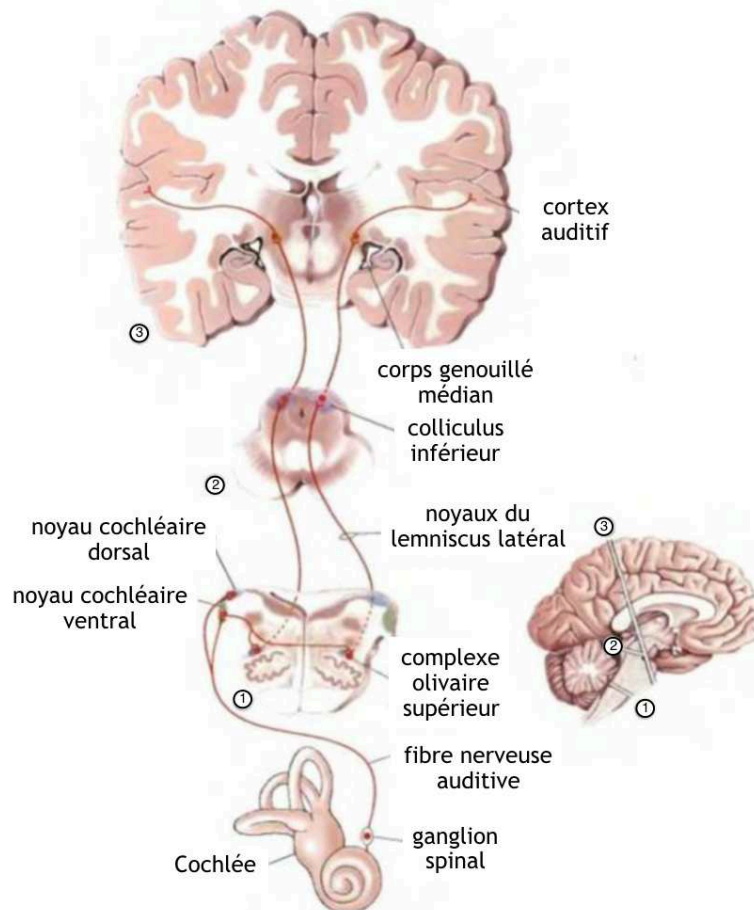


Figure 7: Illustration des différentes structures impliquées dans la perception sonore (de l'oreille interne au cortex auditif) (adapté de Bear et al., 2007)

## 1.2.5.2.2 Anatomie

### 1.2.5.2.2.1 Le nerf auditif (NA)

Le nerf auditif ou vestibulo-cochleaire, composante du huitième nerf crânien est formé de la fusion du nerf cochléaire et du nerf vestibulaire. Ces deux nerfs prennent leur origine dans les ganglions nerveux périphériques : le ganglion de Corti et le ganglion de Scarpa (Legatt 2018; Musiek et Baran 2018b).

Le nerf cochléaire a pour rôle de transporter les impulsions électriques des cellules sensorielles de la cochlée aux noyaux cochléaires du tronc cérébral. Quant au nerf vestibulaire sa mission est de recevoir les informations concernant le maintien de l'équilibre du corps (Legatt 2018).

Le nerf cochléaire est composé de deux types de fibres nerveuses : les neurones de type 1 et les neurones de types 2. Les neurones de type 1 myélinisés, sont reliés aux cellules ciliées internes (CCI) et composent 95% de l'ensemble des fibres du nerf cochléaire. A l'inverse les neurones de type 2 sont plus fins, non myélinisés et innervent les cellules ciliées externes (CCE) (Musiek et Baran 2018b).

### 1.2.5.2.2.2 Le noyau cochléaire (NC)

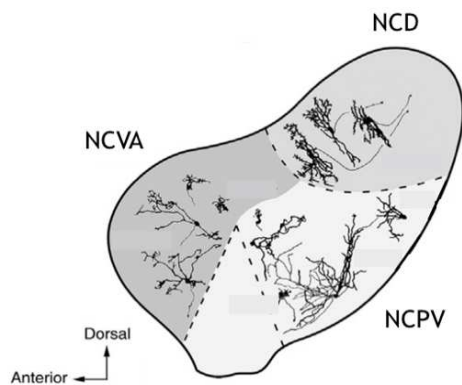


Figure 8: Coupe sagittale du noyau cochléaire du chat décrivant les trois parties du noyau (adapté de Osen et Roth, 1969)

Le noyau cochléaire (NC) (figure 8) est la première structure cérébrale du système auditif central. Il est le premier relai du nerf auditif dont les fibres vont se projeter dans les trois différentes parties du noyau cochléaire : le noyau cochléaire dorsal (NCD), le noyau cochléaire ventral (NCV), lui-même divisé en noyau cochléaire anteroventral (NCVA), et le noyau cochléaire posteroventral (NCPV) (Rubio 2018).

La structure du NC est complexe en raison de connexions synaptiques et de types de cellules variées et abondantes. Néanmoins, d'après les descriptions d'Osen (1969) et de Pfeiffer (1966), les cellules du NC notables sont : les cellules sphériques, multipolaires et globulaires que l'on retrouve en majorité dans le NCVA ; les cellules « pieuvres » (octopus) localisées dans le NCPV et les cellules pyramidales situées dans le NCD (Pfeiffer 1966; Osen 1969; Musiek et Baran 2018b).

### 1.2.5.2.2.3 Le complexe olivaire supérieur (COS)

Le complexe olivaire supérieur (COS) (figure 9) se situe dans la partie ventrale du pont. Il se compose d'un ensemble de noyaux dont les principaux sont : le noyau olivaire supérieur latéral (OSL), le noyau olivaire supérieur médian (OSM), le noyau médian du corps trapézoïde (NMCT) et d'autres noyaux périolivaires (NPO).

Les principales cellules qui composent le COS sont les cellules multipolaires et bipolaires qui sont présentes en majorité dans le OSM, et les cellules fusiformes qui composent le OSL (Thompson et Schofield 2000; Kandler 2019).

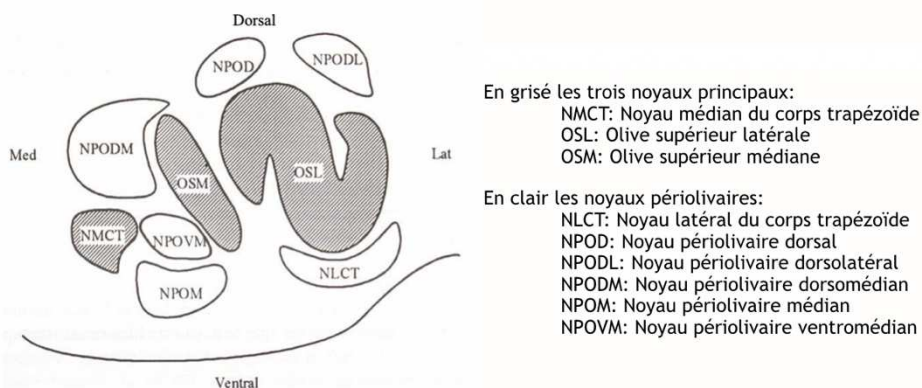


Figure 9: Coupe transversale du complexe olivaire supérieur décrivant les diverses parties du relais auditif chez le rat (adapté de Thompson and Schofield, 2000).

#### 1.2.5.2.4 Le lemniscus Latéral (LL)

Le noyau du lemniscus latéral se trouve dans la partie supérieure du pont. Il se distingue en trois parties : une zone dorsale (NDLL), une zone ventrale (NVLL) et d'une zone intermédiaire (NILL). On retrouve différents types de cellules dans les VNLL et NDLL : multipolaires, étoilées, globulaires allongées et ovoïdes (Covey et Casseday 1986; Oertel et Fay 2013).

#### 1.2.5.2.5 Le colliculus inférieur (CI)

On retrouve le colliculus inférieur (CI) (figure 10) dans la partie postérieure du mésencéphale. Il se compose de trois noyaux : le noyau central, le noyau dorsal et le noyau latéral. Les deux principaux types de cellules sont les cellules en forme de disque, qui sont les plus courantes, et les cellules étoilées (Oliver et Huerta 1992; Malmierca et Young 2015).

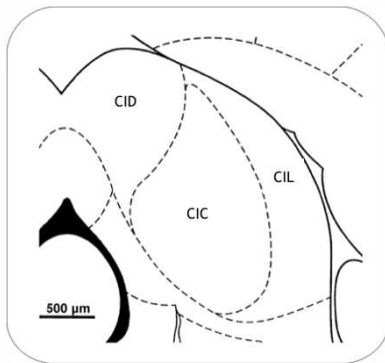


Figure 10: Schéma topographie d'une coupe frontale du noyau du colliculus inférieur : CID : noyau dorsal ; CIC : noyau central ; CIL : noyau latéral (adapté de Paxinos et Watson, 1998).

#### 1.2.5.2.6 Le corps genouillé médian (CGM)

Le corps genouillé médian (CGM) (figure 11) se localise dans la partie supéro-postérieure du thalamus. Il est à présent connu que d'autres structures du thalamus jouent un rôle dans le processus de l'audition comme le pulvinar, les noyaux postérieurs, les noyaux réticulaires. Le CGM se divise en trois parties : une zone ventrale, médiane et dorsale. Cette structure auditive se compose d'une variété de types de cellules. Dans la partie ventrale on retrouve les grandes cellules buissonnantes et les petites cellules étoilées tandis que les zones dorsale et médiane se composent de cellules étoilées, touffues, et allongées (Winer 1992; Musiek et Baran 2018b).

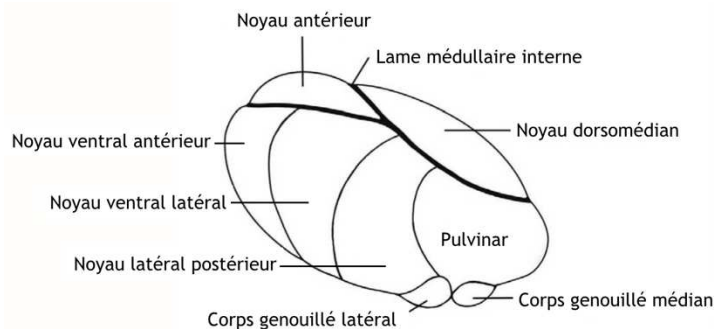


Figure 11: Schéma du thalamus et de ses différents noyaux (adapté de Elinor and Rowe, 2009)

### 1.2.5.2.2.7 Le cortex auditif (CA)

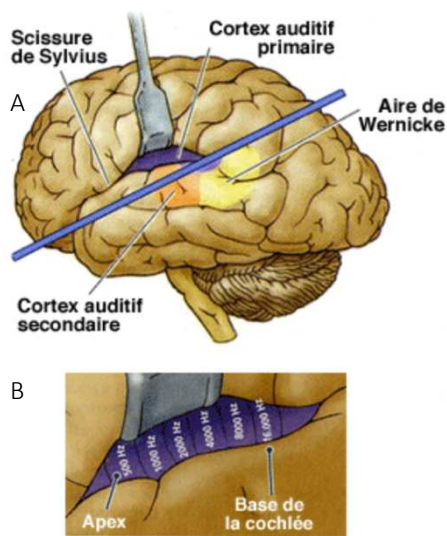


Figure 12: A. Coupe latérale du cortex auditif montrant le cortex auditif primaire, le cortex auditif secondaire, la scissure de Sylvius et de l'aire de Wernicke. B. Répartition des fréquences dans le cortex auditif primaire

Le cortex auditif (CA) (figure 12) chez l'Homme représente 8% de la surface du cortex cérébral. A l'inverse des autres structures cérébrales, il existe d'importantes différences structurelles du cortex auditif entre les diverses espèces de mammifères, et même entre les primates supérieurs et l'Homme.

Il comprend le cortex auditif primaire (AI) localisé dans le gyrus de Heschl et le cortex secondaire (AII) situé dans le gyrus temporal supérieur. Cette structure cérébrale peut être vue comme une division en couches (numérotées de I à VI) (Winer 1985; Vibert et al. 2019).

La composition du CA comme chez tous les mammifères est constituée à 85% de cellules pyramidales et à 15% de cellules multipolaires ou stellaires (Musiek et Baran 2018b).

### 1.2.5.2.3 Connectivité du Système Auditif Central

L'ensemble des connexions neuronales du système auditif central est composé de trois parties : les voies auditives afférentes, les voies commissurales et les voies efférentes.

#### 1.2.5.2.3.1 Les voies auditives afférentes (VAA)

Les voies auditives ascendantes (VAA) (figure 13) qui relient les différents relais centraux se projettent de manière binaurale mais avec une prédominance contralatérale. Par exemple, les influx nerveux provenant de l'oreille droite sont en majorité représentés dans l'hémisphère gauche (et inversement). Cependant, au-delà du noyau cochléaire chaque relai auditif reçoit également des informations sonores de manière binaurale. En effet, l'organisation des VAA possède quelques caractéristiques propre : Elle se projettent bilatéralement avec une prédominance des voies croisées (70 à 80% des afférences vers l'hémisphère cérébral contralatéral) par rapport aux voies afférentes ipsilatérales (20 à 30% des afférences vers l'hémisphère ipsilatéral) (Hutson et Morest 1996; Winer et Schreiner 2005; Vibert et al. 2019; Peterson et al. 2020).

Pour chaque noyau auditif, des connexions transversales reliant les côtés droite et gauche sont présentées que l'on appelle voies commissurales ou commissures (Pritchard et Alloway 2002; Hackett et Phillips 2011).

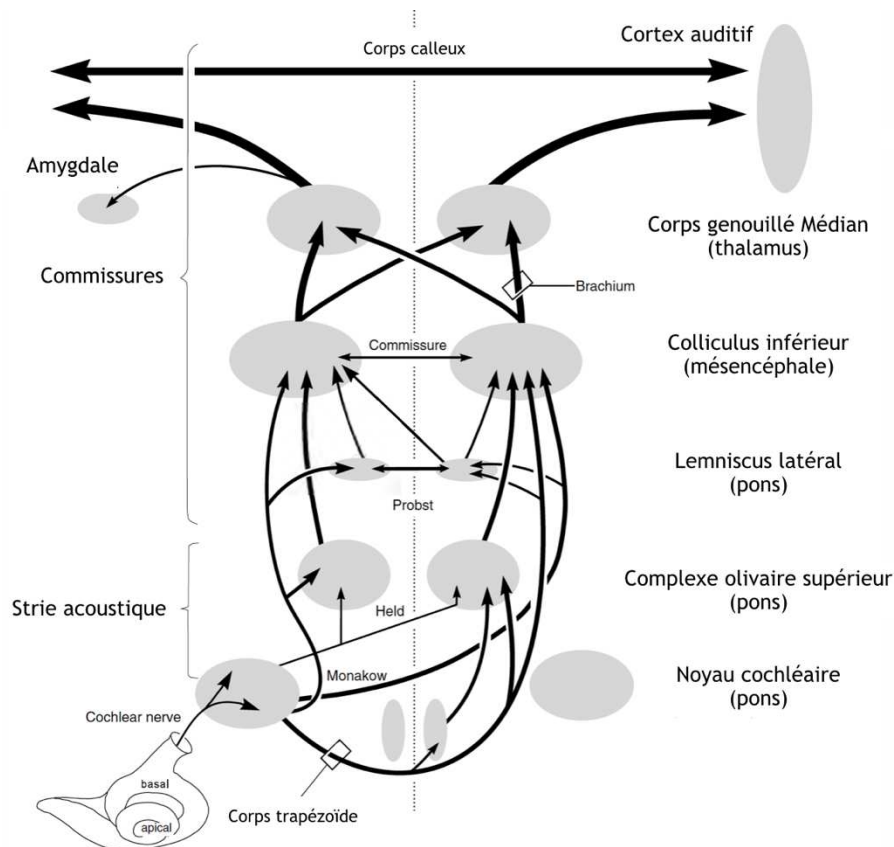


Figure 13: vue schématique des principales connexions ascendantes des voies auditives centrales (adapté de Hutson et Morest, 1996).

#### 1.2.5.2.3.1.1 Le nerf auditif

Les neurones auditifs issus du ganglion spiral pénètrent dans le tronc cérébral par le biais du sillon bulbo-pontique. Ils se divisent en se projetant uniquement dans les NC ipsilatérales (Simon et al. 2009).

#### 1.2.5.2.3.1.2 Le noyau cochléaire

Les projections afférentes du NC destinées aux autres noyaux ascendants auditifs se distribuent en trois voies de sortie : les stries acoustiques ventrale (ou corps trapézoïde), intermédiaire et dorsale (Moore 2000; Thompson et Schofield 2000; Cant et Benson 2006; Simon et al. 2009; Lorenzi 2017) :

- La *strie acoustique ventrale* ou *fascicule du corps trapézoïde* : elle est formée par les fibres du NCVA (cellules sphériques, globulaires et multipolaires) qui se projettent dans le complexe olivaire supérieur (COS) de manière bilatérale, jusqu'aux lemniscus latéral (LL) et le colliculus inférieur (CI).
- La *strie acoustique intermédiaire* ou *de held* : elle se compose de neurones octopus du NCPV. Ces derniers se projettent dans les noyaux pérolivaires des deux côtes et dans le LL et CI controlatéral.



- La *strie acoustique dorsale* ou *de von Monakow*. Regroupant les fibres provenant des cellules pyramidales du NCD, celles-ci se dirigent vers les noyaux du LL et CI controlatéraux.

#### 1.2.5.2.3.1.3 Le complexe olivaire supérieur (figure 14)

Le COS est le premier relais auditif à recevoir des connexions afférentes provenant des deux oreilles, par le biais des NC. Il est le premier site auditif où se produit une convergence de l'information sonore de manière binaurale (Moore 2000; Yin 2002; Celestia et Hickok 2015). Par exemple, les connexions afférentes de OSL vers le CI sont ipsilatérales pour les fréquences sonores basses et controlatérales pour les fréquences élevées (Moore 2000).

Il existe de nombreuses connexions afférentes intrinsèques au COS. La grande majorité de ces connexions afférentes se forment dans le NMCT pour se diriger de manière ipsilatérale vers les noyaux principaux OSL, OSM, NLCT et vers les noyaux périolivaires NPODL et POS. De façon plus minoritaire certains de ces noyaux fournissent également des afférences intrinsèques au COS ipsilatéral (OSM, NLCT et POSL). Le seul noyau connu pour fournir des afférences de manière controlatérale est le NVCT, qui se projette dans le OSL, NLCT et NPODL. (Thompson et Schofield 2000).

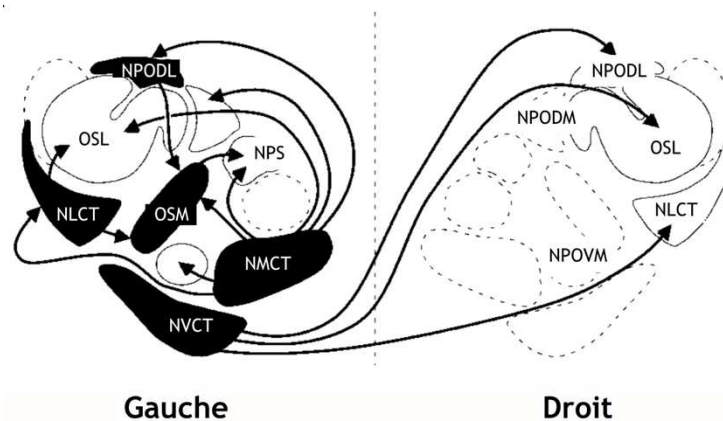


Figure 14: Schématisation des afférences intrinsèques du COS et des régions périolivaires : NMCT : Noyau médian du corps trapézoïde ; OSL : Olive supérieure latérale ; OSM : Olive supérieure médiane ; NLCT : Noyau latéral du corps trapézoïde ; NVCT : Noyau ventral du corps trapézoïde ; NPODL : Noyau périolivaire dorsolatéral ; NPODM: Noyau périolivaire dorsomédian ; NPOVM: Noyau périolivaire ventromédian ; NPS :Noyau périolivaire supérieur (adapté de Thompson et Schofield, 2000).

#### 1.2.5.2.3.1.4 Le lemniscus latéral

Le noyau ventral du lemniscus latéral (NVLL) reçoit majoritairement des afférences du noyau cochléaire anteroventral (CNVA) et du corps trapézoïde de manière controlatérale. Le noyau dorsal du lemniscus latéral (NDLL) reçoit des entrées bilatérales des CNVA et du noyau olivaire supérieur latéral (OSL) et des entrées ipsilatérales du noyau olivaire supérieur médian (MSO) et du NVLL (Glendenning et al. 1981; Schwartz 1992; Musiek et Baran 2018b).

#### 1.2.5.2.3.1.5 Le colliculus inférieur (figure 15)

Les connections afférentes vers le CI comprennent les projections du NC, du COS et NDLL ipsilatérales et controlatérales. Le NVLL a uniquement des connections afférentes vers le CI du côté ipsilatéral (Ehret 1997; Musiek et Baran 2018b).

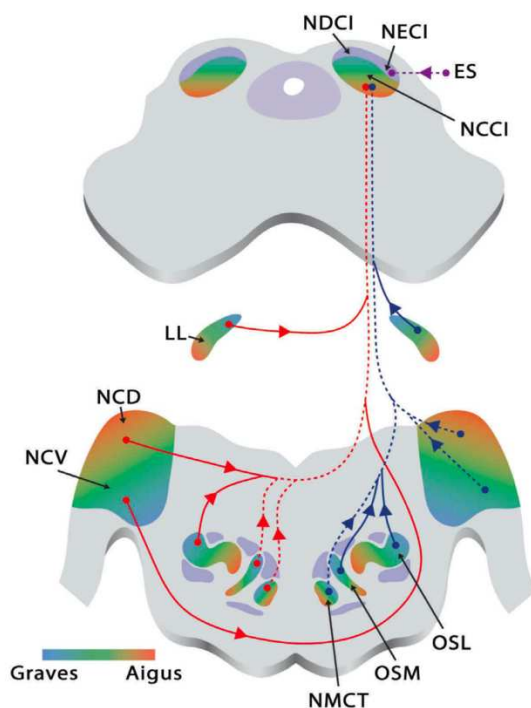


Figure 15: Représentation des afférences du CI.

*Le noyau central du colliculus inférieur (CI) reçoit des afférences directes de faisceaux d'origine controlatérale, issus des noyaux cochléaires ventral et dorsal (NCV, NCD), des olives supérieures latérale et médiane (OSL, OSM), du corps trapézoïde (NMCT) et du lemnisque latéral (LL) (traits rouges). Il reçoit également les projections de ces mêmes structures, mais du côté ipsilatéral (traits bleus). Les traits pleins marquent les ascendances majeures et les pointillés marquent les ascendances mineures. Enfin, le noyau dorsal du CI et le noyau externe du CI reçoivent des afférences thalamo-corticales, mais également pour le noyau externe, des entrées sensorielles somesthésiques (ES). Les dégradés de couleurs du bleu au rouge marquent les tonotopies connues des différentes structures (adapté de Lorenzi, 2017).*

#### 1.2.5.2.3.1.6 Le corps genouillé médian

Les connections d'entrées du CGM proviennent principalement des noyaux du CI ipsilatéraux avec des entrées mineures des noyaux du CI controlatéraux. Le noyau central du CI projette ces neurones dans la partie ventrale du CGM, alors que les neurones des parties dorsale et latérale du CI se connectent aux divisions médiale et dorsale du CGM.

La majorité des neurones du CGM innervent le cortex auditif, cependant une autre connexion a été découverte entre cette structure auditive et l'amygdale (Iwata et al. 1986). Cette connexion semble être un conduit pour déclencher la réaction de peur chez les animaux et contribuerait fortement à la mémorisation de sons menaçants (Ghosh et Chattarji 2015).

#### 1.2.5.2.3.1.7 Le cortex auditif

Les fibres neuronales provenant des relais auditifs inférieurs se projettent dans le cortex auditif primaire (AI) mais également dans le cortex auditif secondaire (AII). Les fibres se dirigeant vers le AI sont composées de gros neurones myélinisés où l'information circule rapidement. Elles prennent leur source dans le NCV, le CIC et le CGMV (Velenovsky et al. 2003; Lee 2013). Tandis que les neurones se projetant dans le AII sont non myélinisés, de petits diamètres et proviennent du NCD, du CID et du CGMD (Lee 2013). L'information transportée par ces fibres y est lente et dépourvu de sélectivité fréquentielle.

#### 1.2.5.2.3.1.8 Sauts de niveaux

Le système auditif central afférent ne se résume pas uniquement en une hiérarchie stricte et transversale, où chaque niveau innerve le niveau immédiatement supérieur et son niveau de manière transversale. Il existe également ce que l'on nomme des « sauts de niveaux ». En effet, certaines fibres de sortie du NC se projettent directement vers le LL et le CI sans passer par le COS (Moore 2000; Thompson et Schofield 2000; Simon et al. 2009; Lorenzi 2017), de même pour les neurones du SOC vers le CI sans passer par le LL (Rietzel et Friauf 1998; Gibbons et al. 2020), certaines connexions entre le LL et CGM sont développées (Henkel 1983; Casseday et al. 1989; Schofield et al. 2014) et des fibres du NC, CI se projettent directement dans le CGM (Malmierca et al. 2002; Anderson et al. 2006; Schofield et al. 2014).

#### 1.2.5.2.3.2 Les voies commissurales

Tout au long du système auditif central (du LL au CA) ces structures auditives homologues droites et gauches sont reliées par des neurones transverses appelés voies commissurales. Ces voies ont un rôle important dans le traitement binaural de l'information auditive et dans la transmission contralatérale du message auditif. Ces neurones transverses ont également pour but de moduler l'activité de ces relais auditifs (Lee et Winer 2008; Hackett et Phillips 2011; Cant et Oliver 2018; Rees et Orton 2019).

#### 1.2.5.2.3.3 Les voies auditives efférentes (VAE) (figure 16)

Hernández-Peón et son équipe (1956) ont été les premiers à trouver une réduction des potentiels évoqués dans le NC chez le chat tout en recevant des stimuli d'autres relais auditifs. Cette étude a permis de mettre en évidence la présence d'effets inhibiteurs au sein du système auditif central (Hernandez-Peon et al. 1956).

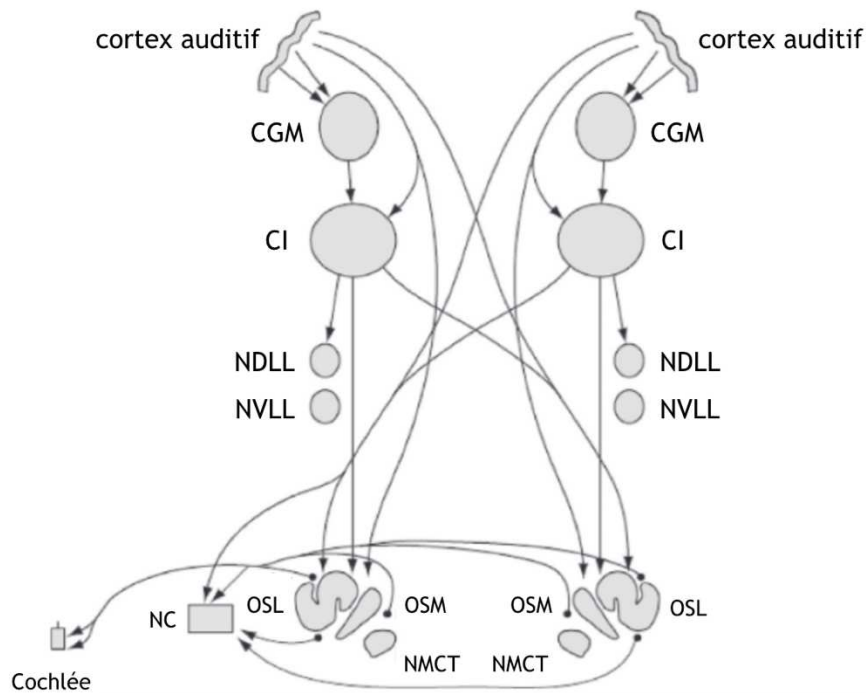


Figure 16: Schématisation des principales voies descendantes dans le système auditif central (adapté de pickles, 2013).

Le système efférent fonctionne dans le sens inverse du système afférent, c'est-à-dire qu'il part du cortex auditif vers la cochlée. Il a un rôle important dans la perception auditive et permet une modulation constante des messages afférents à tous les niveaux auditifs.

Il est connu qu'il existe un grand nombre de projections efférentes du CA vers le CI, COS (Feliciano et al. 1995; Coomes et al. 2005; Coomes et al. 2007; Peterson et al. 2020).

Dans un premier temps, les projections efférentes du CA se dirigent vers le CGM (Sauerland et al. 1972; Suga et Ma 2003), le CI (Mitani et al. 1983; Suga et Ma 2003) mais aussi vers le COS, CN (Feliciano et al. 1995; Schofield et Coomes 2006; 2005; Schofield et al. 2006; Peterson et al. 2020). Ces projections sont généralement bilatérales avec une dominance ipsilatérale.

Les voies efférentes du CI se dirigent vers le COS et le NC (Huffman et Henson 1990; Caicedo et Herbert 1993). Les projections vers le COS se terminent dans les neurones provenant du système olivocochléaire servant de connexion entre les relais ascendants et les régions les plus périphériques (Huffman et Henson 1990; Caicedo et Herbert 1993; Thompson et Thompson 1993; Suthakar et Ryugo 2017).

Les voies olivocochléaires efférentes (figure 17) ont été découvertes pour la première fois par Lorente de Nó (1933) et permettent un contrôle du nerf cochléaire (No 1933). Les fibres efférentes se divisent en un faisceau croisé et un faisceau direct, représentés par un système olivocochléaire médial (MOC) et latéral (LOC) situé dans le COS.

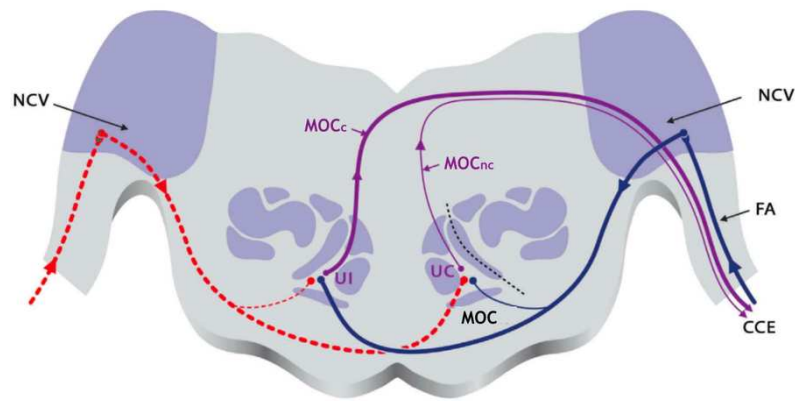


Figure 17: Schématisation des voies olivocochléaires efférentes médianes.

Les fibres afférentes (FA) provenant de la cochlée émettent des projections dans le NCV puis préférentiellement vers le MOC controlatéral (trait bleu épais) et de manière mineure vers le MOC ipsilatéral (trait bleu fin). Les traits violets représentent la voie réflexe gauche. En trait épais sont représentées les unités neuronales ipsilatérales (UI), sensibles aux stimulations de l'oreille gauche, se dirigeant vers les CCE de l'oreille gauche. En trait fin, des unités neuronales controlatérales (UC), principalement sensibles aux stimulations de l'oreille droite, émettent également des afférences vers les CCE de l'oreille gauche. Ainsi, le système efférent médian comporte deux boucles pour chaque oreille, 1) la voie croisée (SOc), 2) la voie non croisée (SOnc). (adapté de Lorenzi, 2017).

#### 1.2.5.2.4 Fonctionnalité et tonotopie

##### 1.2.5.2.4.1 Le noyau cochléaire

Le NC est le premier relai des voies auditives centrales. Il intervient dans le décodage de l'intensité, de la fréquence et de la durée des sons simples. Il transmet des informations spectrales aux relais auditifs ascendants (Rhode et Greenberg 1994; Cai et al. 2009; Eguia, Garcia et al. 2010; Paraouty et al. 2018). Certaines de ces cellules répondent plus particulièrement à des modulations de fréquence ou d'intensité. Grâce à la variété du type de cellules contenues dans les NC, ces cellules vont transformer l'information stéréotypée reçue du nerf auditif (NA) en une information plus spécifique.

##### 1.2.5.2.4.2 Le complexe olivaire supérieur

Le COS est le premier relai où convergent les informations sonores de manière binaurale provenant des NC. Cette structure auditive joue un rôle important dans la localisation spatiale des sources sonores et le démasquage binaural (Langford 1984; Tollin et Yin 2002; Donkelaar 2011; Jalabi et al. 2013; Leondes 2018). Le COS par l'intermédiaire du corps trapézoïde, joue un rôle dans l'intégration multimodale et dans les réponses acoustico-motrices (Huffman et Henson 1990; Dhillon et Horch 2004).

#### 1.2.5.2.4.3 Le lemniscus latéral

Le LL est essentiellement impliqué dans la localisation spatiale des influx sonores produits par ces afférences bilatérales (en majorité controlatérales), et par certains de ces neurones sensibles aux différences de phase.

#### 1.2.5.2.4.4 Le Colliculus inférieur

Le CI est le principal centre d'intégration auditif du mésencéphale où il reçoit la quasi-totalité des afférences des noyaux auditifs inférieurs et est la principale source afférente du CGM et CA convergent (Adams 1979; 1980; Winer et Schreiner 2005; Yang et al. 2020). Le CI a une fonction de triple relais, avec ces trois noyaux aux fonctions bien distinctes :

- Noyau central (CIC)

Le CIC comporte des neurones, qui permettent l'analyse des sons complexes par une bonne sélection fréquentielle et une bonne résolution temporelle (Escabí et Schreiner 2002; Lesica et Grothe 2008; Woolley et Portfors 2013). Ainsi ce noyau joue un rôle important dans la localisation spatiale et dans la perception des sources sonores en mouvement (Bock et Webster 1974; Schnupp et King 1997; Lesica et Grothe 2008; Ono et Oliver 2014).

- Noyau dorsal (CID)

Le CID possède une sélectivité fréquentielle plus faible que le CIC mais possède une habituation rapide.

- Noyau Externe (CIE)

Le CIE comporte des neurones répondant en majorité à des stimuli acoustiques complexes ou à des stimulations extra-auditives (réaction de sursaut, orientation du corps vers des stimuli sonore) (Driscoll et Tadi 2020). Il joue également un rôle dans l'intégration multimodale et dans les réponses acoustico-motrices (Huffman et Henson 1990).

Enfin, le CI par ses connections avec le colliculus supérieur, intervient dans la représentation visuo-auditive dans l'espace.

#### 1.2.5.2.4.5 Le corps genouillé médian (CGM)

Le CGM situé dans le thalamus est le dernier relai des voies auditives ascendantes avant le CA. Ce noyau s'illustre principalement dans le traitement des sons complexes et dans la latéralisation auditive (prédominance d'une oreille sur l'autre) (Galaburda 1986; Webster et Fay 2013). En effet, environ 90% des neurones du CGM fonctionnent de manière binaurale avec des interactions complexes (sommation, inhibition) et d'autres neurones sont sensibles plus particulièrement à une fréquence précise ou à des variations de fréquences d'intensité.

#### 1.2.5.2.4.6 Le cortex auditif (CA)

Le CA, dernière structure auditive dans le traitement et l'analyse du son est composé de deux régions fonctionnellement distinctes :

○ Le CA primaire

Le CA primaire est constitué de sous régions qui possède une organisation tonotopique (répartition des signaux sonores selon leur hauteur et leur fréquence). Ce cortex permet d'analyser et mémoriser la hauteur des sons (Weinberger 2012; King et al. 2018). Il a également pour rôle d'analyser la durée du son, son intensité et son timbre.

○ Le CA secondaire

Le CA secondaire possède des fonctionnalités spécifiques entre l'hémisphère gauche et droit :

- L'hémisphère gauche (HG) : Il est responsable de la compréhension des mots du langage (Heelan et al. 2019), de leur catégorisation et de la mémoire sémantique.
- L'hémisphère droit (HD) : Il est impliqué dans le traitement de la musique (Griffiths 1999; Halpern et al. 2004; Bunzeck et al. 2005; Martin et al. 2018) et dans l'analyse de la prosodie du langage.

En résumé, le système auditif central est responsable de la localisation et la discrimination sonore. Chacun des relais effectuent un travail spécifique de décodage et d'interprétation de l'information qui est ensuite transmis aux relais supérieurs, tout en respectant l'organisation tonotopique. Le tableau 1 est un résumé de cette organisation fonctionnelle.

Structure auditive	Origine de l'information auditive (Connexions monaurale, binaurale)	Organisation tonotopique		Rôle fonctionnel
		Basses Fréquences	Hautes Fréquences	
Noyau cochléaire	Monaurale (nerf cochléaire ipsilatéral)	Zone ventrale	Zone dorsale	<ul style="list-style-type: none"> <li>Décodage des sons simples (intensité, fréquence, durée)</li> <li>Transmission d'informations spatiales et des modulations</li> </ul>
Complexe olivaire supérieur	OSL-OSM : bilatérale, CT : controlatéral > ipsilatéral NPO: ipsilatéral > controlatéral	Zone dorsolatérale	Zone ventromédiane	<ul style="list-style-type: none"> <li>Localisation spatiale auditive (interactions binaurales)</li> <li>Intervient dans les réponses acoustico-motrices</li> </ul>
Noyaux du lemniscus latéral	NDLL : bilatérale NVLL : controlatéral	Zone dorsale	Zone ventrale	Localisation spatiale auditive (DIP)
Colliculus inférieur	Binaurale Monaurale (ipsilatérale et controlatérale)	Zone dorsolatérale	Zone ventromédiane	<ul style="list-style-type: none"> <li>CIC : traitement des sons complexes et localisation spatiale auditive</li> <li>CIE : intégration multimodale et reflexe acoustico-moteur</li> </ul>
Corps genouillé médian	Binaurale	Zone dorsolatérale	Zone ventromédiane	<ul style="list-style-type: none"> <li>Latéralisation auditive</li> <li>Implication dans l'intégration multi sensorielle</li> </ul>
Cortex Auditif	Binaurale Controlatéral > ipsilatéral	Zone ventrolatérale	Zone dorsomédiane	<ul style="list-style-type: none"> <li>HG : compréhension des mots et mémoire sémantique</li> <li>HD : traitement de la musique et prosodie du langage</li> </ul>

Tableau 1: Correspondance anatomo-fonctionnelle pour les différentes structures du système auditif central (Adapté de « les cahiers de l'audition », 2010).



## 1.2.6 Physiopathologie des acouphènes

Bien que les acouphènes soient connus depuis l'Égypte antique, la pathophysiologie précise des acouphènes reste incertaine. Les mécanismes sous-jacents de ce symptôme complexe et multifactoriel, reste à ce jour un défi majeur de la communauté scientifique, en particulier pour les acouphènes chroniques.

Pendant plusieurs décennies, les études sur la physiopathologie des acouphènes se sont focalisées sur une origine cochléaire (Haider et al. 2018). Puis en 1981, cette hypothèse a été contredite par House et Brackmann, qui ont démontré qu'une section chirurgicale du nerf auditif, ne supprimait pas dans tous les cas les acouphènes (House et Brackmann 1981), supposant ainsi l'implication du système central auditif dans la genèse des acouphènes. De nos jours, la communauté scientifique s'accorde sur l'idée que les acouphènes résultent d'un dysfonctionnement de l'activité neuronale pouvant intervenir dans les différentes voies auditives, et être interprété par le cerveau comme un son (Jastreboff 1990). De plus, de nombreux chercheurs suggèrent que les acouphènes seraient provoqués par une réduction de la production neuronale dans la cochlée lors d'un traumatisme acoustique, ce qui déclencherait des mécanismes de neuroplasticité, et en résulterait une hyperactivité neuronale dans les circuits auditifs centraux (Yang et al. 2011; Schaette et McAlpine 2011; Schaette et Kempter 2012; Rüttiger et al. 2013; Arnaud J. Noreña 2015; Zhao et al. 2016; Salvi et al. 2017).

### 1.2.6.1 Origine au niveau cochléaire

De nombreuses hypothèses ont été suggérées pour tenter d'expliquer une réduction de l'activité cochléaire.

La première concerne un dysfonctionnement au niveau des cellules sensorielles. D'après Puel et ses collaborateurs (2006), il pourrait s'agir d'une anomalie provoquée en premier lieu au niveau des CCE puis des CCI. En effet, d'après certaines expériences *in vivo*, l'affection des CCE pourrait être due à des lésions des stéréocils de ces cellules chez l'Homme, à la suite d'un traumatisme acoustique (Puel et al. 2006), et/ou à une perte de motilité des CCE (capacité de se déplacer spontanément ou par réaction à des stimuli), ce qui augmenterait la sensibilité des CCI, et ainsi l'excitabilité de ces cellules cochléaires (Saunders 2007). En outre, les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) se sont avérés jouer un rôle important dans les acouphènes induits par le bruit. Il semblerait qu'une augmentation des niveaux de glutamate provenant des CCI, activerait les récepteurs NMDA et libéreraient un excès de calcium dans les dendrites du ganglion spiral. Cela provoquerait une surexcitation des récepteurs NMDA et par conséquent un afflux de calcium vers le nerf auditif, lors d'acouphènes (Sanchez, et al. 2015).

Une autre piste se tourne vers l'augmentation du potentiel endocochléaire. Le potentiel endocochléaire étant la somme de deux potentiels : un potentiel positif dû à une sécrétion active de  $K^+$  et un potentiel négatif dû à la diffusion passive des ions  $K^+$  des cellules ciliées. Une augmentation de potassium dans l'endolymphe peut provoquer une dépolarisation des CCI qui

déclenche à son tour une cascade d'évènements (ouverture des canaux calciques voltage-dépendants, afflux intracellulaire de  $Ca^{2+}$ ), conduisant à la libération de glutamate et à la dépolarisation des fibres cochléaires (Hudspeth 1985; Moser et al. 2006; Noreña 2015). Chez l'animal cette augmentation du potentiel endocochléaire semble être provoquée par une déflexion des stéréocils de CCE à la suite d'un traumatisme acoustique aigu (Patuzzi 2002).

La membrane tectoriale est aussi suspectée d'être impliquée dans le processus des acouphènes. En effet, lors de recherches expérimentales faites sur le cochon d'Inde il a été montré qu'une dépolarisation prolongée des CCI peut être due à un déplacement de la membrane tectoriale. Cette anomalie peut être due à une augmentation de pression dans la scala, un détachement de la membrane tectoriale ou une dégénérescence des CCE ou de leurs stéréocils (LePage 1989).

Il a également été démontré la présence de synaptopathie cochléaire dans des modèles animaux, en particulier dans des modèles murins de vieillissement, ou encore chez le rongeur suite à une exposition à un bruit fort ou suite à une administration de médicaments ototoxiques (Kujawa et Liberman 2009; Sergeyenko et al. 2013; Ruan et al. 2014; Haider et al. 2018). Il est à noter qu'en fonction de l'intensité, de la durée ou de la récurrence de cette exposition au bruit, ou en fonction de la nature du médicament ototoxique, de la dose utilisée et de la durée de l'administration, ces causes peuvent conduire à une perte irréversible de l'audition qui peut être accompagnée ou non d'acouphènes.

### 1.2.6.2 Plasticité neuronale des relais auditifs ascendants

L'hypothèse d'une hyperactivité dans les relais auditifs au niveau central semble se manifester par un mécanisme de compensation appelé « plasticité homéostatique » (Haider, 2018). La plasticité homéostatique au niveau du système nerveux central, est un processus permettant de réguler l'efficacité globale des entrées synaptiques (excitatrices et inhibitrices) sur un neurone, afin d'empêcher des modifications trop importantes de son niveau d'activité (Turrigiano, 2012 ; Delvendahl and Müller, 2019). Dans le cas du système auditif central, lorsque l'activité des synapses est modifiée en présence d'acouphènes, le neurone est capable d'activer des mécanismes compensateurs par le biais des connexions synaptiques excitatrices ou inhibitrices afin de contrebalancer ces changements. De nombreuses études réalisées chez l'homme et divers modèles d'animaux (rat, cochon d'Inde, souris, hamster), ont démontré des hyperactivités dans certaines régions comme le noyau cochléaire postéro-ventral (NCPV), le colliculus inférieur (CI), le noyau cochléaire dorsal (NCD), et le thalamus (Brozoski et al. 2007; Dong et al. 2010; Middleton et al. 2011; Vogler et al. 2011; Manzoor et al. 2013; Kalappa et al. 2014). De plus, plusieurs articles soutiennent le fait que le NCD soit le site d'induction des acouphènes, et provoquerait des changements de l'activité neuronale dans les relais auditifs de niveaux supérieurs (Brozoski et al. 2012; Dehmel et al. 2012).

Une explication possible de cette hyperactivité dans les noyaux auditifs, est une réduction de l'activité neuronale des synapses inhibitrices du système auditif, à la suite d'un traumatisme acoustique. En effet, une inhibition cochléaire réduite, provoquerait après administration médicamenteuse (salicylate de sodium) à faible dose (entre 400 et 200 mg/kg) une hyperactivité

dans les noyaux du CI et dans le AII mais n'entraînerait pas de plasticité neuronale dans le AI sur divers modèles d'animaux (Chen et Jastreboff 1995; Jastreboff et Sasaki 1986; Eggermont et Kenmochi 1998). Au niveau du faisceau olivocochléaire, après traumatisme sonore avec perte auditive, il a été montré lors d'expérimentation animale qu'un affaiblissement de l'inhibition des synapses efférents provoque une amplification de l'activité cochléaire et induirait des modifications neuronales dans les relais auditifs ascendants, se caractérisant par une réorganisation tonotopique (Yang et al. 2011). De plus, dans le noyau cochléaire, suite à un traumatisme acoustique induisant des lésions cochléaires, il a été montré une destruction de terminaisons nerveuses excitatrices et inhibitrices, suivie 24 à 32 semaines après l'exposition sonore d'une résurgence du nombre total de terminaisons excitatrices tandis que les terminaisons inhibitrices se rétablissent partiellement (Kim et al. 2004). Ainsi, il semblerait qu'une réduction de synapses inhibiteurs favoriserait une hyper excitabilité neuronale dans les voies auditives supérieures à l'origine des acouphènes.

Pour la majorité de la communauté scientifique, il est assez bien établi que la plupart des relais auditifs peuvent être impactés par les acouphènes. Cependant, la question de savoir si les changements observés dans le gain central sont directement liés aux acouphènes ou plutôt à l'hyperacousie est encore un sujet de discussion (Knipper et al. 2013; Auerbach et al. 2014).

### 1.2.6.3 Implication des zones non-auditives

Avec l'utilisation croissante de l'imagerie dans la recherche physiopathologie des acouphènes, de nombreuses expérimentations soutiennent l'implication, en plus des zones centrales auditives, de zones centrales non-auditives dans le processus de développement des acouphènes. En effet, des zones non-auditives telles que le cortex préfrontal (CPF) ou sensorimoteur et le système limbique ont montré de signes de neuroplasticité chez les personnes souffrantes d'acouphènes (Vanneste et De Ridder 2011; Frank et al. 2012; Araneda et al. 2017). Certaines zones non-auditives telles que l'amygdale, l'insula antérieure, le gyrus antérieur et le cortex préfrontal chez l'Homme ont aussi été associées au développement et à la persistance de la perception des acouphènes (Schlee et al. 2009; Rauschecker et al. 2010; Roberts et al. 2010; De Ridder et al. 2014).

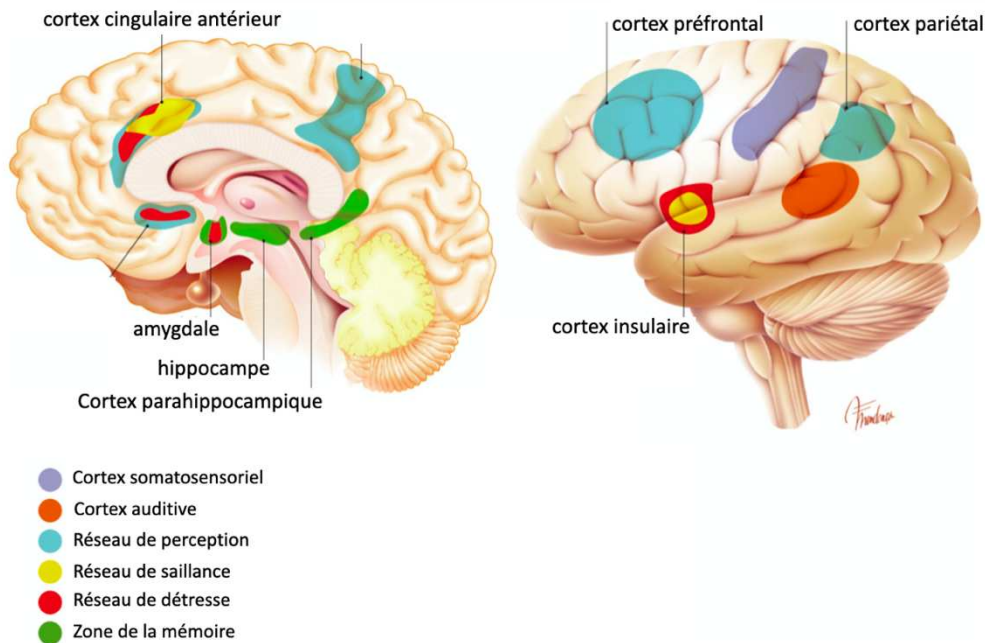


Figure 18: Certaines zones non-auditives impliquées dans la physiologie des acouphènes (adapté de Haider et al. 2018).

Le cortex cingulaire antérieur (CGA) est impliqué dans le processus de l'attention et peut être altéré en présence d'acouphènes (Shore et al. 2016). En effet, des corrélations ont été démontrées entre des modifications de l'activité neuronale dans le CGA et de mauvais résultats à des tests comportementaux auditifs et visuels basés sur le modèle de Stroop (Araneda et al. 2017). Ce modèle désigne une interférence entre une tâche principale, et un autre processus cognitif et permet d'évaluer le contrôle attentionnel d'une personne, c'est-à-dire la capacité d'une personne à diriger son attention, à choisir ce à quoi elle prête attention et ce qu'elle veut ignorer. Ainsi, ces résultats suggèrent que les acouphènes peuvent induire des troubles de l'attention. Ces mêmes auteurs ont observé une augmentation de l'activité cérébrale dans le CPF dorso-latéral chez les patients souffrant de ce symptôme. Cette augmentation cérébrale pourrait être due en partie aux tentatives du cerveau de neutraliser la perception des acouphènes en essayant d'annuler le bruit perçu lors d'acouphènes (Seydell-Greenwald et al. 2012).

Leaver et al (2011) de son côté suggère la capacité du CFP ventromédian d'exercer une influence inhibitrice sur le système auditif, soulignant le rôle clé de cette structure non auditive dans la perception des acouphènes (Rauschecker et al. 2010). Tandis que Araneda et al (2017) évoque l'implication du CFP ventromédian dans la suppression du bruit des acouphènes et de la régulation des émotions pour les personnes souffrant de ce symptôme.

D'après Egmer et Hirsh (2005a ;2005b) le CPF serait impliqué dans la résolution des conflits cognitifs de manière plus générale. Le conflit cognitif désigne les situations dans lesquelles une compétition apparaît entre différentes réponses possibles (Rothé,2012). En effet, le CPF dorsolatéral et le CFP ventromédian dans l'hémisphère droit influenceraient l'activité cérébrale mutuellement lors de tests comportementaux basés sur le modèle de Stroop. Ces résultats supposent l'influence de la perception des acouphènes sur la capacité de prise de décisions.

Un autre axe de recherche suggère l'existence d'une relation fonctionnelle entre les voies des systèmes limbiques et auditifs (Eichhammer et al. 2007; Kraus et Canlon 2012; Seydell-Greenwald et al. 2012; Leaver et al. 2016). Dans une variété de modèles animaux, une hyperexcitabilité a été décrite dans plusieurs régions du système limbique (Kapolowicz et Thompson 2020). En effet, immédiatement après la cessation d'une forte exposition au bruit ou après une administration de salicylate de sodium des structures comme l'amygdale, l'hippocampe et le cortex cingulaire présentaient des changements neuronaux (Chen et al. 2012; Niu et al. 2018; Wu et al. 2019; Hayes et al. 2019). Ces résultats soutiennent l'hypothèse que les régions du système limbique jouent un rôle important dans la manifestation et le maintien des acouphènes (Kapolowicz et Thompson 2020).

De plus, une étude menée par Tae et al. (2018) utilisant l'IRM chez des patients souffrant d'acouphènes observant une atrophie au niveau de l'amygdale suggère qu'une telle atrophie peut être due à une tentative d'auto-modulation de la perception du son des acouphènes par l'amygdale. Les auteurs soulignent également une diminution du volume de l'hippocampe gauche qui serait corrélée à une altération fonctionnelle des acouphènes auto-déclarée par le biais d'un questionnaire évaluant le handicap lié à ce trouble auditif. Après avoir constaté qu'aucun des patients de cette étude ne présentaient de troubles psychologiques, Tae et ses collègues émettent l'hypothèse qu'une réduction du volume de l'amygdale et l'hippocampe serait directement liée à la physiopathologie des acouphènes.

En outre, le rôle des hormones du stress (cortisol chez l'Homme et corticostérone chez le rat) n'est pas clairement défini dans la plasticité neuronale limbique après l'apparition d'acouphènes. Les recherches réalisées à ce sujet ont donné des résultats disparates et suggèrent une implication complexe du stress dans le phénomène des acouphènes (Wallhäusser-Franke et al. 2003; Singer et al. 2013; Kapolowicz et Thompson 2016).

Enfin, l'une des observations réalisées ces dernières années est l'implication de certaines zones non-auditives dans la transition entre acouphène temporaire et acouphène chronique (Leaver et al. 2016). En effet, certaines études suggèrent l'importance du système limbique (Jastreboff 1990; De Ridder et al. 2011; Wallhäusser-Franke et al. 2017) et du système préfrontal (Araneda et al. 2015) dans cette transition. Néanmoins les mécanismes induisant ce phénomène restent encore mystérieux.

En conclusion, des progrès significatifs dans la compréhension des mécanismes déclenchant les acouphènes ont été effectués depuis plus de trente ans. Bien que les acouphènes puissent être induits par des lésions périphériques, il semblerait que la genèse de ce symptôme se produise majoritairement dans le système central auditif, mais également dans des structures non-auditives, coïncidant avec la nature multifactorielle des acouphènes (Kaltenbach 2011).

## 1.3 État du diagnostic des acouphènes chez l'Homme

### 1.3.1 Bilan oto-rhino-laryngologique

Le diagnostic des acouphènes chez l'homme repose principalement sur un bilan oto-rhino-laryngologique.

#### 1.3.1.1 Interrogatoire, Questionnaire et Examen Clinique ORL

Lors d'un premier rendez-vous avec un médecin ORL, celui-ci va procéder à un interrogatoire lui permettant de caractériser l'acouphène du patient. Les renseignements demandés sont tournés vers la tonalité de l'acouphène : le patient entend-il plutôt un bourdonnement, sifflement ou chuintement ; la latéralité (gauche, droite, centrale ou bilatéral) ; les caractéristiques évolutives : comment sont apparus les acouphènes, variation de leurs perceptions au cours du temps et/ou si il y des pathologies intercurrentes ; les facteurs de modulations (exposition sonore, le stress, le sommeil, prise médicamenteuse), les conséquences apparues (troubles du sommeil, réactions antidépressives, troubles de l'attention et les symptômes orl associés (vertiges, hypo ou hyperacousie) (Londero et Blayo 2010). Puis cet interrogatoire est complété par un questionnaire que le patient doit remplir permettant de mesurer de manière subjective la sévérité et l'évolution de la symptomatologie. Plusieurs questionnaires ont été utilisés ces dernières années, mais celui dont l'usage est le plus répandu est le « tinnitus handicap inventory » (THI) (Hall et al. 2016; Skarżyński et al. 2020). Lors de ce rendez-vous un examen clinique orl et otoneurologique est également réalisé, complété par une évaluation des articulations temporomandibulaires et de la statique des cervicales ainsi que l'auscultation des axes arterioveineux en cas d'acouphènes pulsatiles (Thomassin et al. 2015; Lina-Granade et al. 2016).

#### 1.3.1.2 Audiométrie

Le test audiométrique s'avère être un examen indispensable car il permet de quantifier le déficit auditif généralement lié à l'acouphène et d'ajuster la suite du bilan oto-rhino-laryngologique. Un test audiométrique consiste pour le patient à entendre des sons purs d'intensité et de fréquence variable à l'aide d'un casque audio dans une cabine insonorisée. Dès que le patient perçoit un son, il appuie sur un bouton. Cet examen permet d'analyser de manière subjective les caractéristiques psychoacoustiques de l'acouphène. D'autres tests audiovestibulaires (tympantométrie, reflexe stapédien, potentiels évoque auditifs précoces, vidéonystagmographie, audiométrie hautes fréquences) peuvent être réalisés en fonction des résultats obtenus avec l'audiomètre (Londero et Blayo 2010; Thomassin et al. 2015).

## 1.3.2 Imagerie

Le recours à l'imagerie dans le diagnostic des acouphènes s'avère nécessaire uniquement en cas de diagnostic d'acouphènes objectifs. Ainsi, l'objectif de l'imagerie est d'éliminer certaines pathologies de l'oreille moyenne, l'oreille interne ou des voies auditives centrales nécessitant un traitement particulier.

Les acouphènes bilatéraux non pulsatiles ne nécessitent pas d'examen d'imagerie obligatoirement. Cependant dans le cas d'acouphènes unilatéraux, une imagerie par résonance magnétique (IRM) des canaux auditifs internes (CAI) sans produit de contraste sera réalisée (Bae et al. 2017), permettant de détecter d'éventuelles lésions du nerf auditif ou pathologies au niveau de l'oreille interne (infection ou tumeur labyrinthique). De plus, si une surdité de transmission est associée, une tomodensitométrie (TDM) sera faite pour détecter éventuellement une ostéosclérose, une atteinte traumatique ou une déhiscence canalaire (malformation qui se traduit par des sensations d'instabilité associées ou non à une surdité) (Pegge et al. 2017).

Lors d'un bilan pour des acouphènes pulsatiles, le type d'examen d'imagerie va dépendre s'il y a suspicion d'une anomalie tympanique ou vasculaire. En cas de suspicion d'anomalie du tympan, le médecin ORL prescrira une TDM et une IRM avec produit de contraste. En cas de suspicion d'anomalie vasculaire, une IRM neuro-vasculaire et une angio-IRM seront réalisées (Pegge et al. 2017).

## 1.4 Les différents outils de recherche en imagerie et modèles d'acouphènes

L'essor et le développement de techniques d'imagerie fonctionnelle appliquées au domaine des acouphènes ont mis en évidence l'existence d'altérations dans le système nerveux central. Ces résultats ont permis des progrès considérables dans la compréhension des mécanismes impliqués dans la génération des acouphènes. Ainsi la recherche sur les acouphènes est devenue une discipline neuroscientifique et a permis aux chercheurs de ne plus se limiter aux études sur l'oreille. De plus, l'imagerie fonctionnelle permet la mise en évidence objective de l'acouphène en s'approchant de la réalité de ce symptôme par la perception des modifications magnétiques, électriques ou radioactives dans les zones et structures cérébrales où le signal des acouphènes se manifeste. Ainsi l'approfondissement de la compréhension des acouphènes a conduit à l'utilisation de différents outils d'imagerie chez l'homme et chez l'animal.

Dans cette partie, l'objectif sera de présenter les différents outils d'imagerie fonctionnelles utilisés dans la recherche sur les acouphènes chez l'Homme et l'animal et d'évoquer brièvement leur implication dans la recherche de ce symptôme.

## 1.4.1 Chez l'Homme

Les outils d'imagerie fonctionnelle, chez l'Homme, ont pour but de mesurer l'activité neuronale dans les régions cérébrales lors de certaines tâches (parole, mouvement, ect.). Ils se composent de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), la tomographie par émission de positons (TEP), l'électroencéphalographie (EEG), et la magnétoencéphalographie (MEG). Ces techniques de neuro-imagerie peuvent se différencier par la manière dont est mesurée l'activité neuronale. L'objectif de l'IRMf et de la TEP est d'analyser les modifications locales du débit sanguin cérébral représenté par une mesure indirecte de l'activité neuronale. Tandis que l'EEG et la MEG permettent une mesure directe de l'activité neuronale en mesurant la création de courant ionique induit par les neurones (Adjamian et al. 2009; Lanting et al. 2009; Popovic 2019).

### 1.4.1.1 L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) fonctionnelle (ou IRMF) est une technique d'imagerie indirecte de l'activité neuronale, mesurant *in vivo* l'activité des aires du cerveau en détectant les changements locaux du flux sanguin. En effet, toute activation neuronale va s'accompagner d'un afflux sanguin afin de couvrir les besoins métaboliques liés à cette activation.

Ce phénomène va modifier le rapport oxyhémoglobine/désoxyhémoglobine, ce qui entraîne l'apparition d'un signal magnétique mesurable : Le signal BOLD ou Blood oxygen level-dependent. (figure 19) (Andreelli et Mosbah 2014). Ce signal est considéré comme un agent de contraste endogène où l'activité neuronale correspond à la différence de signal BOLD entre un état de repos et une tâche spécifique. Cependant le contraste BOLD s'avère être un marqueur indirect et non-quantitatif du métabolisme cérébrale (Chen et Glover 2015; Bright et al. 2019). Ainsi, d'autres méthodes d'IRMf ont pris leur essor telles que l'imagerie de perfusion cérébrale (IRMf de perfusion). Cette dernière méthode se caractérise par la mesure du débit sanguin cérébral régional (DSCr) et reflète le flux au niveau des capillaires sanguins. L'IRMf de perfusion permet d'accéder à des résolutions plus fines de l'ordre du sub-millimètre (Shen et Duong 2016).



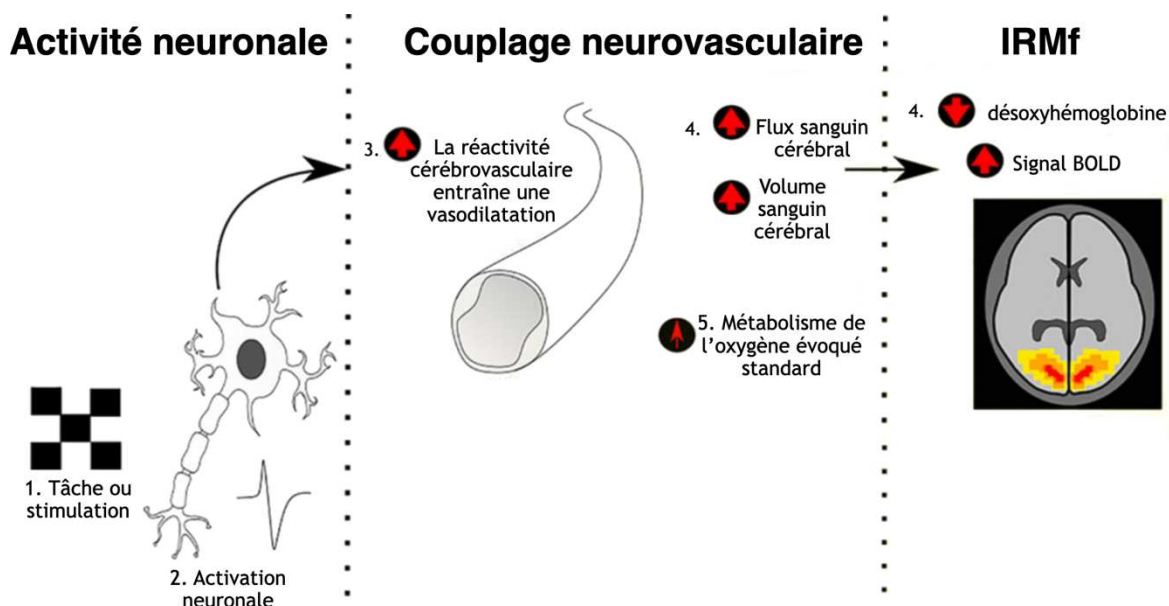


Figure 19: Illustration du processus de couplage neurovasculaire donnant lieu à une réponse BOLD (adapté de Wright et al., 2018).

La majorité des études IRMf dans la recherche sur les acouphènes chez l'Homme ont été réalisées à l'état de repos. En effet l'étude de l'état de repos est pertinente pour les patients souffrant d'acouphènes, car les acouphènes sont souvent les plus gênants lorsqu'une personne est au repos.

Dans les niveaux supérieurs du système auditif central, des diminutions de connectivité fonctionnelle (relation fonctionnelle intégrée entre des régions cérébrales spatialement séparées) ont été observées dans certaines études. Des réductions de connectivité fonctionnelle ont été montrées entre le colliculus inférieur (CI) et le cortex auditif (CA), entre le CA et le corps génouillé médian (CGM), le CI, et le noyau cochléaire (Lanting et al. 2014; Berlot et al. 2020). Ces résultats suggèrent que les acouphènes peuvent être associés à une réduction de l'inhibition neuronale au niveau de la voie auditive (Berlot et al. 2020). Par ailleurs, des chercheurs ont démontré une connectivité fonctionnelle réduite entre les cortex auditifs gauche et droit chez le groupe souffrant d'acouphènes (Kim et al. 2012). Les auteurs interprètent ces résultats comme l'indicateur d'un potentiel déséquilibre entre l'excitation et l'inhibition neurale à travers les hémisphères cérébraux. En effet, Smith et al, (2007) ont indiqué une latéralité des acouphènes. 83% de leur cohorte de patients souffrant d'acouphènes présentaient des acouphènes latéralisés, avec une activité fonctionnelle dans les CA et CI primaires chez les patients présentant des acouphènes du côté droit et dans le CGM chez les patients présentant des acouphènes du côté gauche. Cependant, une autre équipe n'a trouvé aucune différence entre un groupe malade et un groupe témoin en termes de latéralisation des acouphènes (Boyen et al. 2014).

Comme évoqué dans la partie 1.2.6.3, l'IRMf a grandement contribué à la découverte de l'implication de régions cérébrales extra-auditives dans le mécanisme des acouphènes. En effet, les chercheurs ont observé des changements de connexions fonctionnelles dans les zones non auditives telles que le cervelet, le parahippocampal, le préfrontal droit, le pariétal et les zones sensorimotrices chez les sujets acouphéniques (Maudoux et al. 2012). De nombreuses études

ont notamment mis en évidence le rôle capital de la région limbique dans le développement des acouphènes, région de traitement des émotions. Golm et son équipe (2013) ont montré des activations fonctionnelles chez les patients souffrant d'acouphènes dans les régions du cortex cingulaire antérieur, du cortex cingulaire moyen, du cortex cingulaire postérieur, du cortex rétrosplénial et de l'insula et également dans les zones frontales. De plus, il a été démontré une augmentation de la connectivité fonctionnelle dans l'amygdale gauche et le cortex préfrontal dorsomédial (CPF dm) (Kim et al. 2012), ainsi qu'une augmentation de l'activité de l'insula (Job et al. 2012). Cependant, des chercheurs comparant les réponses cérébrales à des sons entendus sur trois cohortes de patients (perte auditive bilatérale avec acouphènes (TIN) ; participants avec perte auditive bilatérale sans acouphènes (HL) et témoins avec audition normale sans acouphènes (NH)) ont constaté des augmentations des réponses insulaires et parahippocampiques chez les sujets TIN, des réponses uniquement dans l'amygdale chez le groupe NH, des temps de réponses aux sons plus rapides pour les groupes TIN et NH, mais pas pour le groupe HL. Ainsi les auteurs ont suggéré que le réseau limbique subirait une plasticité neuronale en présence d'acouphènes dans le parahippocampe et l'insula, plutôt que dans l'amygdale, et cette altération pourrait maintenir un avantage sélectif pour le traitement rapide des stimuli affectifs malgré une perte auditive (Carpenter-Thompson et al. 2014).

D'autres études ont indiqué des liens entre le niveau de détresse émotionnelle provoqué par les acouphènes et l'activation de certaines zones cérébrales. En effet, il s'emsemblerait qu'un réseau neuronal fronto-pariétal-cingulaire soit plus actif chez les patients souffrant d'acouphènes en grande détresse émotionnelle (Maudoux et al. 2012; Golm et al. 2013).

#### 1.4.1.2 Tomographie par émission de positons

La tomographie par émission de positons (TEP) est une méthode d'imagerie fonctionnelle quantitative et dynamique basée sur l'utilisation d'isotopes radioactifs émetteurs de positons (particules  $\beta^+$ ) et de caméras dédiées. Cet outil a pour fonction la mesure en trois dimensions de l'activité métabolique d'un organe grâce aux émissions de désintégration d'un produit radioactif préalablement injecté. En effet, le traceur injecté par voie veineuse marqué par un atome radioactif (carbone, fluor, azote, oxygène, ...) va émettre des positons après désintégration de l'atome radioactif. Les positons émis vont alors s'annihiler et produire deux photons gamma (Kim et Lee 2016). La détection de la trajectoire de ces photons par la caméra TEP va permettre de localiser le lieu de leur émission (figure 20). Ainsi le signal détecté sera informatisé en une image tridimensionnelle illustrant la position et la distribution in vivo du traceur. De plus, les radiotraceurs introduits dans la circulation sanguine, selon le composé biologique attaché à l'isotope, peuvent être utilisés pour détecter le changement de débit sanguin cérébral régional (rCBF), le métabolisme de l'oxygène ou le métabolisme du glucose en raison de l'activité cérébrale (Middleton et Tzounopoulos 2012).

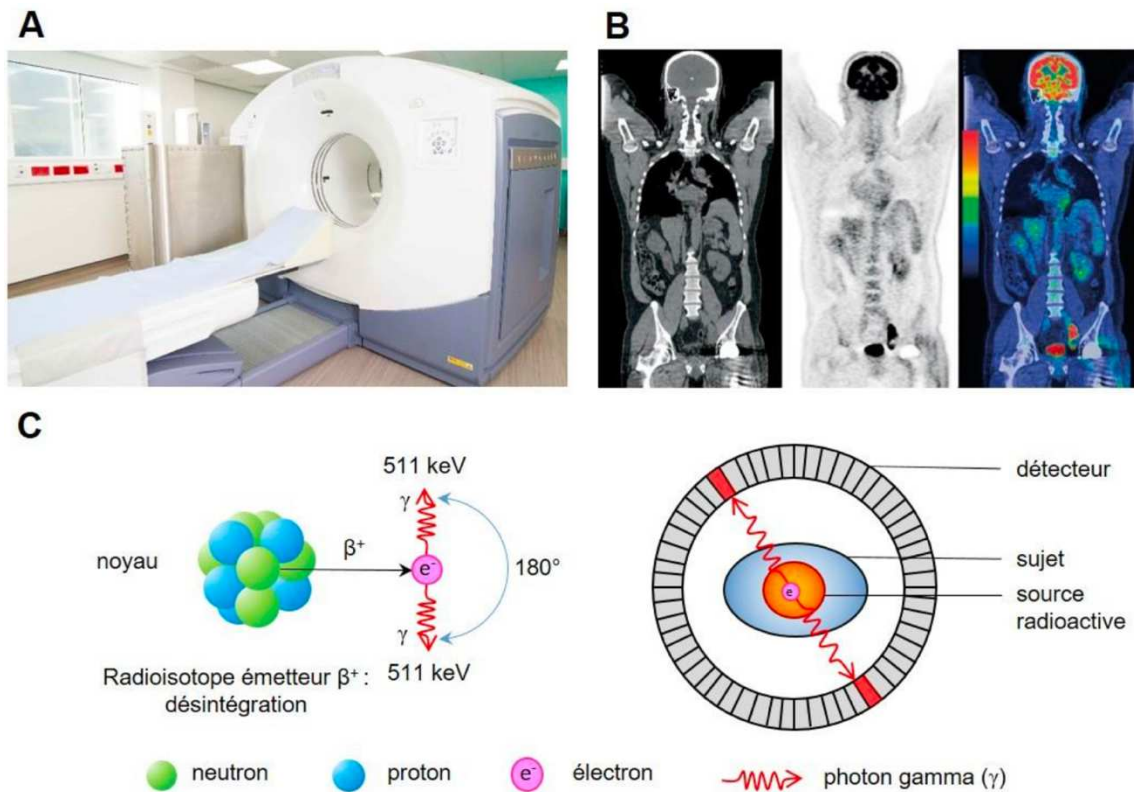


Figure 20: Principe de fonctionnement de l'imagerie TEP. A) Appareil utilisé lors d'une TEP à l'hôpital, dans un service de médecine nucléaire. B) Imagerie TEP réalisée chez un patient injecté avec le radiotracteur  $^{18}\text{F}$ -FDG une heure après injection. C) A gauche, la TEP utilise l'émission de deux photons (d'énergie 511keV) émis dans deux directions diamétralement opposées, faisant suite à l'annihilation d'un électron ( $e^-$ ) par un positon ( $\beta^+$ ). A droite, ces photons sont captés par des détecteurs situés autour du sujet qui permettent la déduction du site de désintégration du  $\beta^+$  (adapté de Poret, 2018).

La TEP provoquant un bruit de fond plus faible que l'IRMf, celle-ci s'avère une technique de choix pour des études expérimentales impliquant des tâches auditives (Kim et Lee 2016). Ainsi, en 1998, Lockwood et son équipe ont révélé une augmentation du débit sanguin cérébral régional (DSCr) dans le cortex auditif controlatéral pour des patients souffrant d'acouphènes dans une oreille. Arnold et al. (1999) ont montré une augmentation de l'activité métabolique dans le cortex auditif primaire du côté gauche dans un groupe de patients souffrant d'acouphènes chroniques tandis qu'une autre équipe a démontré une augmentation du (DSCr) de manière bilatérale dans les zones temporo-pariétales mais pas dans le cortex auditif primaire. Giraud et al. (1999) ont quant à eux été l'une des premières équipes de chercheurs à démontrer un lien entre perception des acouphènes et activation neuronale dans les zones extra-auditives telles que les régions temporo-pariétales (Giraud et al. 1999). Par la suite, une corrélation positive de la gravité des acouphènes a été démontrée dans les régions limbiques avec l'activation du gyrus postéro-inférieur et de l'interface parahippocampique-hippocampe postérieure de manière bilatérale (Schecklmann et al. 2013).

### 1.4.1.3 Électroencéphalographie/ Magnétoencéphalographie

L'électroencéphalographie (EEG) et la magnétoencéphalographie (MEG) sont des techniques non invasives mesurant respectivement le champ électrique et le champ magnétique résultant

de l'activité neuronale. L'EEG est une méthode d'exploration cérébrale qui mesure l'activité électrique du cerveau par des électrodes placées sur le cuir chevelu. Tandis que la MEG est une méthode de mesure des champs magnétiques générés par les neurones du cerveau. Dotée d'une résolution temporelle élevée, cet appareil MEG mesure les champs magnétiques créés par le flux électrochimique qui traverse les neurones du cerveau (Lanting et al. 2009; Popovic 2019).

Une caractéristique importante du cerveau, reflétée par ces deux techniques est sa capacité à alterner entre un état synchronisé et un état désynchronisé, représentés dans les signaux enregistrés, par des oscillations de haute et basse amplitude (Lopes da Silva 1991; Pfurtscheller et Lopes da Silva 1999; Adjamian 2014). Les données MEG/EEG peuvent être enregistrées de différentes façons reflétant différents processus cérébraux (Muthukumaraswamy et al. 2010). Le plus souvent l'activité neuronale est dite évoquée, induite ou spontanée. L'activité spontanée fait référence à l'activité cérébrale en cours et en l'absence de tout stimulus, tandis que les oscillations provoquées et induites sont liées à des stimuli externes mais différents dans leur relation de phase avec le stimulus (Varela et al. 2001; David et al. 2006; Adjamian 2014). De plus, les réponses spectrales MEG/EEG sont analysées sur des bandes de fréquences EEG traditionnelles qui présentent différentes caractéristiques spatio-temporelles. Généralement, ces réponses spectrales sont regroupées en ondes delta (pour les oscillations comprises entre 1 et 4 Hz), ondes thêta (de 4 à 7 Hz), ondes alpha (de 7 à 13 Hz), ondes bêta (de 13 à 30 Hz), et pour les très hautes fréquences en ondes gamma (> 30 Hz) (Lanting et al. 2009).

De nombreux chercheurs ont examiné la réponse spontanée à l'état de repos chez les patients souffrant d'acouphènes. Des études utilisant l'EEG et la MEG ont identifié plusieurs altérations de la puissance de fréquence entre les groupes :

- Diminution de la puissance des ondes alpha dans les régions temporales et frontales (Weisz et al. 2005; Moazami-Goudarzi et al. 2010; Zeng et al. 2011; Schlee et al. 2014).
- Augmentation de la puissance des ondes delta (Weisz et al. 2005; Moazami-Goudarzi et al. 2010; Adjamian et al. 2012).
- Augmentation de la puissance des ondes thêta (Moazami-Goudarzi et al. 2010)
- Augmentation de la puissance des ondes gamma (Ashton et al. 2007; Weisz et al. 2007; Lorenz et al. 2009; van der Loo et al. 2009).

Grâce à une étroite collaboration entre R. Llinas et D. Jeanmonod (1998), il a été développé le modèle de dysrythmie thalamocorticale. Ce modèle offre un mécanisme de base commun à tous les troubles fonctionnels cérébraux (maladie de Parkinson, épilepsie, troubles obsessionnels compulsifs, acouphènes, ...), s'appuyant sur l'organisation des secteurs thalamocorticaux impliqués dans les fonctions motrices, sensorielles et cognitives. Dans le cadre des acouphènes, ce dysfonctionnement se caractérise par une réduction de l'activité alpha (Weisz et al. 2011; Zeng et al. 2011; Müller et al. 2013) en conjonction avec une augmentation de l'activité gamma (Adjamian 2014; Neff et al. 2019). L'hypothèse de ce modèle repose sur un manque d'information entrant provenant de l'oreille (par lésion de l'oreille interne ou du nerf auditif) amenant le réseau thalamocortical qui sous-tend la fonction auditive vers une suractivité, qui est à l'origine de l'apparition de l'acouphène (Neff et al. 2019). En effet, Zeng et al. (2011) et

Müller et al. (2013) suggèrent que cette diminution des ondes alpha dans le cortex auditif serait due à une diminution de l'inhibition de l'activité neuronale auditive et par conséquent induirait une augmentation de l'excitabilité des neurones. Cependant le rôle des ondes gamma reste incertain (Neff et al. 2019). Des recherches récentes (Sedley et al. 2012) ont proposé que l'activité des ondes gamma reflète une tentative d'inhibition des acouphènes.

De plus, l'activité accrue dans les bandes inférieures (delta et thêta) est liée à l'activité des neurones désafférenciés (neurones dont le mécanisme neurologique permettant le transport des sensations provenant des voies afférentes a été interrompu) (Llinás et al. 2005). En effet, Neff et al. (2019) n'ont pas trouvé d'altération des bandes delta et font l'hypothèse que les fréquences les plus basses ne seraient pas directement impliquées dans les corrélats neuronaux de la perception des acouphènes mais seraient simplement présentes après la désafférentation neuronale. A l'inverse, Adjamian et al. (2012) ont démontré une augmentation des ondes delta pour les personnes souffrant d'acouphènes et de perte auditive.

## 1.4.2 Chez l'animal

La prévalence croissante des acouphènes a rendu indispensable une meilleure compréhension du développement de la base neurologique des acouphènes. Les études animales ont grandement contribué à cette compréhension. En effet, les expérimentations animales permettent une meilleure résolution spatiale et temporelle et donc des études plus précises de l'ordre du sub-millimètres. Néanmoins, elles peuvent nécessiter des études invasives avec l'utilisation de l'électrophysiologie. De plus, il a été indispensable de développer des protocoles induisant des acouphènes soit par voie médicamenteuse ou par traumatisme acoustique, mais également de développer des tests comportementaux afin de valider la présence de ce symptôme.

### 1.4.2.1 Modèles expérimentaux des acouphènes

#### 1.4.2.1.1 Le salicylate

Le salicylate de sodium est un composé actif de l'aspirine (acide acétylsalicylique) qui est connu depuis plus d'un siècle pour provoquer des acouphènes chez l'Homme (Sée, 1877). Chez l'animal c'est dans le milieu des années 80 que Pawel J. Jastreboff mis en évidence l'apparition d'acouphènes par injection de salicylate de sodium (Jastreboff et al. 1988). De par cette découverte, le salicylate est devenu la molécule de référence pour l'étude des acouphènes et est alors très vite utilisé dans de nombreuses études expérimentales basées sur des tests comportementaux et l'électrophysiologie puis sur l'imagerie vers les années 2000. Par conséquent, la plupart des connaissances sur les acouphènes proviennent des recherches basées sur ce modèle d'acouphènes induit par salicylate de sodium (Jastreboff et Sasaki 1994; Cazals et al. 1998; Bauer et al. 1999; Cazals 2000; Puel et Guillon 2007; Ruel et al. 2008; Jung et al. 2014; Chen et al. 2015; Yi et al. 2016; Muca et al. 2018). Ce phénomène s'explique par les

nombreux avantages qu'offre ce modèle : réversibilité, facilité d'utilisation par son mode d'administration par injection, induction d'acouphènes dans 100% des cas avec une administration de salicylate suffisante (Cazals et al. 1998; Guitton et al. 2003; Daniel Stolzberg, Salvi et al. 2012).

#### 1.4.2.1.2 Le traumatisme acoustique

Le traumatisme acoustique est le deuxième modèle d'induction des acouphènes chez l'animal. Ce modèle connu un élan à la fin des années 1990 et au début des années 2000 (Kaltenbach et McCaslin 1996; Zhang et Kaltenbach 1998; Eggermont et Kenmochi 1998; Brozoski et al. 2002; Heffner et Harrington 2002b; Seki et Eggermont 2003; Kaltenbach et al. 2004). Ces études ont été basées sur des expériences menées sur des rats, hamsters et chats exposés à divers sons de forte intensité à l'aide d'une chambre insonorisée et examinés des semaines voire des mois après l'exposition.

L'augmentation de l'utilisation de ce modèle s'explique en grande partie par le fait qu'il provoque des acouphènes chroniques au bruit qui est la principale cause des acouphènes chez l'Homme (Puel et al. 2002). Ce modèle reflète donc la réalité clinique et les recherches expérimentales développées, semblent beaucoup plus pertinentes. Cependant cette méthode d'induction des acouphènes demeure difficile à réaliser, seulement une partie des animaux développent des acouphènes (Heffner et Harrington 2002b; Guitton et Dudai 2007) et ce processus est beaucoup plus long que l'induction par le salicylate de sodium.

### 1.4.2.2 Les outils d'analyses

#### 1.4.2.2.1 Tests comportementaux

Avant toute mesure via l'imagerie fonctionnelle, il est important de pouvoir s'assurer de la présence d'acouphènes chez les animaux traités (soit par traumatisme acoustique ou injection de salicylate de sodium). Par conséquent, depuis que Jastreboff et son équipe ont établi que les acouphènes pouvaient être détectés chez les animaux (Jastreboff et al. 1988), une variété de tests comportementaux a été développée. A ce jour il n'existe pas de test comportemental standard dans la détection des acouphènes. Chaque modèle animal possédant ces avantages et ces inconvénients. L'ensemble de ces tests peuvent être divisés en trois catégories : des modèles utilisant le conditionnement de la peur (Jastreboff et al. 1988; Heffner et Harrington 2002b), des modèles récompensant l'apprentissage (Guitton et al. 2003; Lobarinas et al. 2004; Heffner et Koay 2005) et les tests de réflexe de sursaut pour la détection des lacunes (Turner et al. 2006).

L'ensemble de ces modèles est décrit ci-dessous :

- Le modèle Jastreboff

Le modèle Jastreboff, développé dans les années quatre-vingt, considère les acouphènes comme étant l'opposé du silence (Jastreboff et al. 1988). Ce modèle est basé sur des aversions conditionnées, c'est-à-dire qu'il utilise un paradigme de privation de nourriture ou de boisson. En effet, le principe de ce test consiste à analyser le comportement de rats léchant pour obtenir de l'eau et soumis à un bruit de fond continu (large bande, BBN, à 60 dB, SPL) avec des périodes de silence insérées de manière aléatoire. Avant le test, tous les rats avaient reçu un choc électrique léger lorsqu'ils buvaient pendant les périodes de repos et certains rats de la cohorte ont ensuite reçu une dose systémique élevée (300 mg / kg) de salicylate de sodium. En résumé, les rats sous salicylate se sont comportés comme s'ils ne pouvaient pas entendre les périodes de silence et ont continué à lécher (pendant le test, le choc électrique a été désactivé). En revanche, les animaux témoins non salicylés ont brusquement cessé de lécher pendant les périodes de repos (Brozoski et Bauer 2016). Ainsi, Jastreboff et son équipe ont été les premiers à mettre en évidence la présence des acouphènes chez les animaux par le biais d'un test comportemental. Toutefois, le paradigme de privation sur quoi le modèle se base s'avère très stressant pour les animaux, 10% à 15% d'entre eux perdaient leur masse corporelle lors de l'apprentissage.

- Le modèle Guitton

Le modèle Guitton se base sur le modèle Jastreboff sans induire de stress ni d'anxiété chez l'animal. Ce modèle consiste à conditionner un animal à exécuter une tâche motrice en réponse à un signal sonore. Ce test est basé sur la formation de rats à sauter d'un point A à un point B lors d'un signal sonore (les rats sautent d'un sol de cage électrifiée à un poteau isolé lorsqu'un signal sonore est présent) (Guitton et al. 2003). Après traitement au salicylate, les rats exécutent théoriquement la tâche même en absence de son extérieur et enregistrent un plus grand nombre de sauts que les rats témoins (figure 21). Ce modèle est assez efficace en termes de temps d'apprentissage (le temps d'entraînement des rats est rapide). Néanmoins, cette tâche étant modérément pénible, les animaux ont généralement un faible taux de saut sans choc du pied.

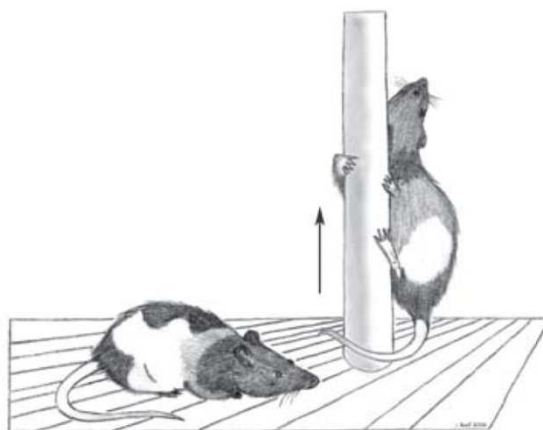


Figure 21: Représentation schématique du modèle Guitton

Les animaux sont conditionnés à sauter à un mât en réponse à une stimulation sonore. Chaque série est constituée de 10 essais. Le conditionnement en lui-même nécessite de 4 à 7 séries d'une durée comprise entre 15 et 20 minutes. Une fois conditionné, l'animal est testé quotidiennement pendant 9 jours. Deux types de mesures sont réalisées : 1) les réponses correctes (le nombre de fois où l'animal exécute la tâche en réponse au son) et 2) les faux positifs (le nombre de fois où l'animal exécute la tâche alors qu'aucun son ne lui est présenté). En absence de son, l'animal n'exécute pas la tâche et le nombre de faux positif est quasi nul (contrôle). Si ce même animal reçoit une injection quotidienne de salicylate (300mg/kg, i.p.), il exécute la tâche alors qu'aucun son ne lui est présenté. En fait, il se comporte comme s'il entendait un son parce qu'il a un acouphène.

#### ○ Le modèle Heffner

Le modèle Heffner se base sur un paradigme de privation de boisson. Le principe est de former des hamsters à lécher en présence de son et de stopper ce léchage pendant une période de silence suivi d'un choc (Heffner et Harrington 2002a). Les hamsters ont ensuite subi un traumatisme unilatéral à 10 kHz pour provoquer des acouphènes. Pendant les périodes de silence, les animaux souffrant d'acouphènes prennent contact avec le bac de léchage, autrement dit ils réagissent comme si un son était présent. En utilisant, une variante de cette méthode, Heffner et ses collègues ont utilisé le léchage en combinaison avec une préférence de lieu conditionné (droite, gauche) pour détecter les acouphènes chez l'animal (Heffner et Koay 2005). Pour ce faire, les animaux ont été soumis à des essais successifs composés de périodes de silence ou de son latéralisé (droit ou gauche). Les hamsters assoiffés (l'eau n'étant disponible que pendant l'entraînement et les tests quotidiens) reçoivent une récompense en eau uniquement s'ils se tournent du côté approprié de la provenance du son. L'animal a ensuite subi un traumatisme sonore unilatéral pour provoquer des acouphènes et remis dans l'appareil de test. Les résultats ont montré que les hamsters souffrant d'acouphènes déplaçaient leur réponse lors des essais silencieux vers le côté de leur oreille exposée, interprétant l'acouphène unilatéral comme un signal physique. Quant aux rats témoins, ils n'ont présenté aucun choix cohérent à gauche ou à droite. Ainsi Heffner et al. a pu utiliser le choix du bec gauche ou droit pour indiquer les acouphènes et sa localisation latérale (Heffner 2011). Cependant, ce modèle nécessite un apprentissage chez l'animal long, atténuant certains des avantages du paradigme du léchage.



○ Le modèle Laborinos/Salvi

Lobarinas et al. ont proposé une méthode de suppression du léchage ne nécessitant pas de restriction hydrique ni de stress physiologique (Lobarinas et al. 2004). Ce modèle implique dans un premier temps une restriction alimentaire, puis délivre des granulés de nourriture à intervalles réguliers (1min). La livraison de nourriture programmée induit un taux naturel et élevé de léchage de l'eau entre chaque granule, appelé polydipsie (soif excessive). À ce stade, un paradigme d'évitement des chocs a été utilisé pour permettre aux animaux de lécher librement entre les boulettes de nourriture en silence, mais chaque fois qu'un des six sons était présent et qu'il léchait le bec, un choc était présenté. Le choc a permis de supprimer efficacement le léchage et, avec l'entraînement, les animaux ont appris à arrêter de lécher chaque fois qu'un son était présenté. Cette procédure a permis une collecte relativement stable des données de rats individuels. De plus, comme le choc dans ce modèle était toujours associé à un léchage lors d'un son, la réponse ne s'est pas rapidement éteinte comme dans le modèle de Jastreboff et a permis de collecter des données sur de longues périodes.

○ Le modèle de Turner

Le modèle de Turner est basé sur le « startle reflexe ». Le « startle reflexe » est la mesure de l'intensité du réflexe de sursaut lors de l'envoi d'un son bref et de forte intensité. Concrètement, un signal est introduit pour avertir l'animal avant l'envoi du bruit. Ce signal peut être un son de fréquence particulière et de faible intensité, appelé « Prepulse », ou une période de silence introduite dans un son continu, appelée « Gap ». Lorsque l'animal associe le signal à l'arrivée d'un bruit fort, l'intensité du sursaut sera diminuée.

La méthode de startle reflex comporte deux parties (figure 22) :

- Le Prepulse Inhibition (PPI) est un son de fréquence particulière et de faible intensité envoyé avant le son de forte intensité. Plusieurs fréquences sont testées. Ces fréquences sont également utilisées pour la deuxième partie de la méthode (la détection Gap). Le test PPI sert de contrôle précieux pour les déficits auditifs et les déficits temporels qui pourraient expliquer tout déficit de la détection Gap.
- La détection GAP est une courte période de silence introduite dans un son continu, avant le son de forte intensité. Chaque session comprend une fréquence continue précise. Différentes fréquences sont utilisées, elles correspondent aux fréquences testées précédemment par le PPI. C'est le test de la détection GAP qui suggérera la présence d'acouphènes, sur une ou plusieurs fréquences testées.

L'hypothèse de ce modèle est qu'en présence d'acouphènes, le signal (ici un « gap » introduit dans un son continu) annonçant l'arrivée d'un son de forte intensité est masqué. L'animal n'est plus averti de la survenue d'un son provoquant le sursaut, donc son réflexe du sursaut ne sera plus inhibé.

Aujourd'hui, ce paradigme de sursaut est utilisé dans de nombreuses études sur les acouphènes, car il évite la nécessité de former les animaux et peut également être utilisé comme outil de dépistage. Cependant, ce paradigme nécessite également une optimisation méthodologique minutieuse (Schaeffe 2014). De plus, les techniques utilisées pour collecter et analyser les données GPIAS varient selon les laboratoires, ce qui rend difficile la comparaison des résultats et la reproductibilité des données (Galazyuk et Hébert 2015).

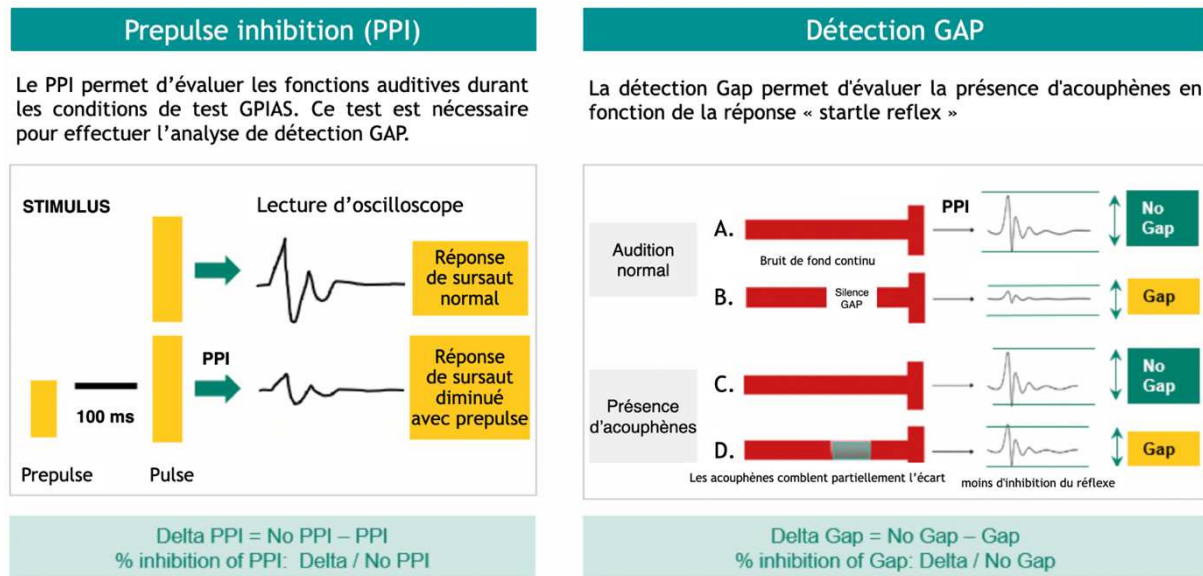


Figure 22: Schéma de la méthode startle reflex composée du «Prepulse Inhibition» (PPI) et de la détection GAP.

*Dans le test PPI* : un premier son est envoyé à une fréquence précise et de faible intensité (prepulse) avant l'envoi d'un deuxième son de forte intensité (pulse).

*Dans le test GAP* : A. un bruit de fond continu suivi d'une impulsion de sursaut provoque une réponse de «sursaut complet» B. Un espace silencieux, inséré avant l'impulsion de sursaut sert de signal d'avertissement C-D. Les sujets normaux peuvent détecter ce signal et leur réponse est inhibée. Les sujets présentant des acouphènes ne peuvent vraisemblablement pas détecter l'écart silencieux également en raison de leur bourdonnement interne, de sorte que leur réponse est moins inhibée

#### 1.4.2.2.2 Électrophysiologie

L'activité électrique des cellules neuronales constitue un des mécanismes fondamentaux du fonctionnement cérébral. Il y a donc un intérêt majeur à enregistrer de tels signaux électriques par le biais d'instrumentations spécifiques. Chez l'homme la méthode utilisée est l'électroencéphalographie qui permet l'investigation non invasive de l'activité électrique du cerveau à l'aide d'électrodes placées sur la surface crânienne. Cependant l'interprétation des signaux EEG demeure problématique. En effet, il est difficile de le relier de manière précise à une activité intracrânienne : les signaux sont le résultat déformé par la traversée des tissus, de l'activité de plusieurs millions de neurones (Hansen et al. 2010; Buzsáki et al. 2012; Cabral et al. 2014). Ainsi les signaux récoltés par l'électrophysiologie sur le modèle animal s'avèrent plus précis et complémentaires aux signaux EEG.

Au moyen de microélectrodes implantées en profondeur sous la boîte crânienne (dure-mère) l'électrophysiologie permet de mesurer les changements d'activités neuronales susceptibles

d'être liés ou en corrélation avec les acouphènes. Cette activité neuronale est évaluée par l'enregistrement des variations de potentiel nommés potentiels de champs ou « Local Fields Potential » (LFP) dans le milieu extracellulaire (Sharott 2013), dont le but est de mesurer une réponse neuronale à un stimulus (activité neuronale évoquée par un son). Le signal intracrânien enregistré est alors généré à proximité de l'électrode reflétant l'activité électrique d'un ou d'un petit nombre de neurones (Adjajian 2014). De plus, un autre type d'enregistrement peut être utilisé, l'enregistrement dit « spontaneous firing rate » (SFR), correspondant à un taux de décharge de potentiel d'action en absence de son externe (activité neuronale spontanée).

Comme précédemment évoqué, chez l'animal il faut s'assurer de la présence d'acouphènes. Par conséquent, de nombreuses études ont confirmé la présence de ce symptôme chez les animaux analysés par le biais de tests comportementaux avant des mesures d'électrophysiologie (Yang et al. 2007; Heffner et Heffner 2012; Stolzberg et al. 2013). De plus, les études sur les animaux montrent une bonne concordance avec les études d'imagerie sur les humains qui ont révélé une hyperactivité chez les patients souffrant d'acouphènes (Lanting et al. 2009; Zeng et al. 2011; Müller et al. 2013).

Après injection de dose élevée de salicylate de sodium (SS), des changements de variation de SFR ou LFP ont été observés dans l'ensemble du système central auditif. Dans la plupart de ces structures auditives, une augmentation de l'activité neuronale a été démontrée dans le colliculus inférieur (Chen et Jastreboff 1995; Manabe et al. 1997; Chen et al. 2015), dans le corps géniculé médial (Chen et al. 2015) et le cortex auditif secondaire (Eggermont et Kenmochi 1998; Chen et al. 2015). A l'inverse une diminution de l'activité cérébrale est observée dans le cortex auditif primaire (Yang et al. 2007; Yang et al. 2011). De plus, des résultats contradictoires ont été observés dans le noyau cochléaire dorsal (NCD). En effet, Wei et son équipe (2010) ont montré une diminution de SFR dans cette structure alors que récemment Martel et al. (2019) a observé une augmentation de l'activité neuronale dans le NCD. D'après Martel et al. (2019), ces différences de résultats peuvent s'expliquer par des protocoles *in vitro* différents mais également par des temps de mesure du courant neuronale différents après injection de SS.

En ce qui concerne le développement d'acouphènes suite à un traumatisme acoustique (TA), des augmentations de SFR ou LFP ont également été démontrées dans les différentes structures auditives : dans le noyau cochléaire (dorsaux et ventraux) (Brozoski et al. 2002; Finlayson et Kaltenbach 2009; Vogler et al. 2011; Wu et al. 2016), dans le colliculus inférieur (Ma et al. 2006; Manzoor et al. 2012; 2013; Coomber et al. 2014) et dans le cortex auditif primaire (Noreña et al. 2006; Basura et al. 2015).

Les différents résultats démontrés concernant le salicylate et les traumatismes sonores chroniques présentent des similarités mais également des différences. Outre ces résultats dans les différentes zones auditives, des caractéristiques distinctes ont été observées entre ces deux moyens d'induction des acouphènes. Noreña et al. (2010) a démontré une augmentation de l'activité neuronale corticale chez des cobayes dont les acouphènes ont été induits par injection de SS (350 mg/kg) et par traumatisme acoustique. Au cours de ses expérimentations, alors qu'il observait une augmentation neuronale chez tous les animaux injectés au SS, les effets dus au

traumatisme acoustique étaient plus subtils et variables chez les animaux avec TA. De plus, l'évolution dans le temps des changements neuronaux après TA étaient également variables.

#### 1.4.2.2.3 Neuroimagerie

Les méthodes de neuroimagerie utilisées dans les modèles animaux incluent l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), la tomographie par émission de micro-positons (microPET) et la méthode dite « Manganese Enhancement Magnetic Resonance Imaging » (MEMRI). Les outils d'IRMf et de MEMRI sont basés sur la résonance magnétique nucléaire dans des champs magnétiques puissants et permettent l'obtention de différents types d'images cérébrales anatomiques ou fonctionnelles. La MEMRI utilise le chlorure de manganèse ( $MnCl_2$ ) comme agent de contraste afin de suivre l'activité cérébrale neuronale (Pautler 2004; Lee et al. 2007; Muca et al. 2018). Les ions  $Mn^{2+}$  pénètrent principalement dans les cellules actives par les canaux calciques voltage-dépendants et s'accumulent à l'intérieur des neurones. L'IRMf est dépendante du niveau d'oxygène sanguin et l'imagerie TEP est basée sur la détection de la radioactivité émise par un traceur administré à un sujet. Ces deux dernières méthodes d'imagerie sont décrites dans la partie 1.4.1 de ce chapitre.

Dans les études d'imagerie sur le petit animal, une résolution spatiale élevée est essentielle en raison de la petite taille du cerveau chez les rongeurs par rapport à celle des humains. La MEMRI peut fournir des informations fonctionnelles avec une résolution spatiale d'environ 100  $\mu m$ , tandis que la résolution de la technique PET est limitée par la taille des détecteurs de rayons gamma, offrant une résolution millimétrique. L'IRMf quant à elle, possède une résolution spatiale plus élevée que la TEP mais une résolution inférieure à celle de la MEMRI (résolution spatiale IRMf  $\sim 500 \mu m$ ; résolution spatiale MEMRI  $\sim 100 \mu m$  avec une force de champ magnétique élevée). De plus, le contraste obtenu par la MEMRI est directement lié à l'activité neuronale, ce qui n'est pas le cas de la IRMf dont le principe repose sur un couplage neurovasculaire donnant des informations neuronales de manière indirecte. L'anesthésie utilisée pour éviter les mouvements des animaux lors d'acquisitions IRMf peut affecter les réponses neuronales, y compris l'activité du système auditif (Cheung et al. 2001; Ter-Mikaelian et al. 2007; Schumacher et al. 2011; Malheiros et al. 2015). En revanche, le chlorure de manganèse ( $MnCl_2$ ) est administré avant l'imagerie, évitant ainsi les effets de confusion dû à l'anesthésie. Cependant la technique MEMRI ne peut pas être transposable chez l'Homme, du fait de la neurotoxicité de son agent de contraste (Bock et al. 2008; Apaydin et al. 2016).

Depuis plusieurs années, ces méthodes d'imagerie fonctionnelle ont elles aussi contribué à une meilleure compréhension des mécanismes physiologiques des acouphènes dans différents centres de traitement du système auditif.

Dans le noyau cochléaire (NC), grâce aux expérimentations MEMRI :

- En présence de salicylate de sodium (SS):

Holt et al. (2010) a pu démontré une augmentation de l'intensité du signal dans la partie dorsale du NC de manière bilatérale, 9h après la dernière injection de SS (330-350mg/kg) et après une injection de chlorure de manganèse ( $MnCl_2$ ) (66 mg/kg) intrapéritonéale (Holt et al. 2010). Jung et son équipe (2014) ont également observé une augmentation de  $Mn^{2+}$ , 6h après la dernière injection en SS dans la partie ventrale (NCV) et dorsale (NCD) de manière ipsilatérale à l'injection  $MnCl_2$  réalisée en transtympanique (Jung et al. 2014).

- Suite à un traumatisme acoustique (TA) provoqué :

A la suite d'un traumatisme acoustique (TA) provoqué par une exposition unilatérale à un BBN (Bruit à large bande) d'environ 106-116dB centré à 16kHz pendant 1h, Bauer et ses collègues ont observé, à court terme (24h après TA) une augmentation de l'intensité du signal dans le NCD du côté ipsilatéral au TA (Bauer et al. 2006). Cependant Muca et al., (2018), 25h après le TA n'ont pas observé de différence significative entre le groupe véhicule et le groupe avec TA (Muca et al. 2018). De plus, suite un TA à long terme (10 mois) Brozoski et son équipe ont constaté une augmentation de  $Mn^{2+}$  dans le CNV ipsilatéral au TA (Brozoski et al. 2007). D'autres résultats ont également été obtenu avec une variante de traumatisme acoustique provoqué par une exposition unilatérale à un BBN (Bruit à large bande) de 118dB centré à 10kHz pendant 4h. En effet, 2 jours après TA, Holt et al. (2010) n'a observé aucune différence significative dans le NC entre ces groupes d'animaux, tandis que Muca et al. (2018) quelques semaines après TA (4-8 semaines) a observé une diminution  $Mn^{2+}$  dans cette zone auditive.

Lorsque les acouphènes sont induits par SS, il semble qu'à court terme, cela provoque une augmentation de l'activité neuronale au moins dans le CND. De plus, les expérimentations MEMRI réalisées par Holt (2010) et Jung (2014), ont été précédées d'un test comportemental (GPIAS), ce qui renforce l'idée d'une corrélation entre des acouphènes et une hyperactivité dans le NCD. A l'inverse les résultats obtenus suite à un TA semble contradictoires. En effet, 1 jour après le TA, Bauer (2006), a observé une augmentation de l'intensité du signal  $Mn^{2+}$  dans le NCD alors que Muca (2018) également 1 jour après le TA n'a pas observé de différence significative entre ces groupes. En outre, 2 jours après un TA, Holt et al. (2010) n'a également pas observé de différence significative entre ces groupes. De plus, 1 à 2 mois après TA, Muca a observé une diminution  $Mn^{2+}$  dans le NC, alors que Brozoski et al (2010), 10 mois après le TA, a observé une augmentation de l'intensité du signal  $Mn^{2+}$  dans le CNV ipsilatéral au TA. Toutes ces expérimentations ont été précédées d'un test comportemental excepté Bauer (2006) et Brozoski (2007), ce qui peut mettre en doute une corrélation entre les acouphènes et les résultats obtenus par ces auteurs.

Dans le colliculus inférieur (CI), des résultats ont été obtenus par les trois méthodes fonctionnelles et ont ainsi pu être comparés. Une des rares expérimentations animales réalisées via la TEP a démontré une augmentation du  $^{18}F$ -FDG, dans le CI, 2h après injection de SS

(250 mg/kg) (Paul et al. 2009). Yi (2016) et Wu (2019) en utilisant également cet outil ont observé une augmentation de l'activité métabolique dans cette zone 14 jours après les injections SS (200 mg/kg) (Yi et al. 2016; Cong Wu et al. 2019). De plus, une étude IRMf a démontré une augmentation de connectivité fonctionnelle entre le CI et le corps géniculé médial (CGM), deux heures après injection de SS (300 mg/kg) (Chen et al. 2015). D'après l'auteur, cette augmentation est probablement due à l'amélioration de l'activité neuronale spontanée induite par SS dans le CI, qui est relayée au CGM. A la suite d'un traumatisme acoustique (TA) provoqué par une exposition unilatérale à un BBN (Bruit à large bande) d'environ 106-116dB centré à 16kHz pendant 1h, Bauer (2006) et Brozoski (2007) plusieurs mois après le TA (10-15 mois), ont observé une augmentation de l'intensité du signal dans le CI controlatéral par rapport au TA. A l'inverse après une exposition unilatérale à un BBN (Bruit à large bande) de 118dB centré à 10kHz pendant 4h, Muca et al. (2018) quelques semaines après un TA (4-8 semaines), a observé une diminution de  $Mn^{2+}$  dans cette zone de manière ipsilatérale au TA.

Ces résultats semblent indiquer une hyperactivité dans le CI due à des injections de SS à très court terme (2h après injection SS) et à plus long terme (2 semaines après injection SS) (Paul et al. 2009; Yi et al. 2016; Wu et al. 2019). La présence de SS dans cette structure provoquerait également des changements neuronaux dans la structure auditive supérieure (CGM) (Chen et al. 2015). Les résultats MEMRI démontrent après TA à long terme (1-15 mois), une diminution de l'activité neuronale au côté ipsilatéral au TA et en revanche une augmentation du  $Mn^{2+}$  de manière controlatérale. Comme pour les résultats obtenus sur le NC, toutes ces expérimentations animales ont été précédées d'un test comportemental excepté Bauer (2006) et Brozoski (2007), ce qui peut mettre en doute une corrélation entre les acouphènes et les résultats obtenus par ces auteurs.

Concernant le CGM, il a seulement été révélé une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre le CGM et le cortex auditif (CA). Cette augmentation peut être due à une augmentation de l'activité neuronale spontanée dans le CGM, qui peut être elle-même provoquée par une hyperactivité dans le CI (Chen et al. 2015). Ces résultats appuient l'hypothèse d'une réaction en cascade dans le système auditif, comme évoqué dans la partie 1.2.6 de ce manuscrit.

Dans le cortex auditif (CA), en présence de SS, une augmentation de l'activité métabolique a été observée 2 jours après injection SS (250 mg/kg) (Paul et al. 2009) et 14 jours après injection SS (200 mg/kg) (Yi et al. 2016; Wu et al. 2019). Chen et al. (2015), de son côté a observé une connectivité accrue entre le CA et deux structures auditives inférieures (le IC et le MGB), ce qui suggère la possibilité d'une boucle de rétroaction récurrente dans ce sous-réseau auditif. De plus, l'auteur met en évidence des connections fonctionnelles entre le CA et des zones non-auditives telles que l'amygdale et le cervelet. Ces zones non-auditives et le CA, montrent une augmentation de l'activité neuronale en présence de SS. Et pour finir après un TA, une diminution du  $Mn^{2+}$  a été observée dans le CA (Muca et al. 2018), contrairement à Brozoski et al. (2007) qui a démontré une augmentation de l'activité neuronale dans le CA primaire controlatéral au TA. Il s'avère qu'en présence de SS, une hyperactivité se produise dans le CA (Paul et al. 2009; Chen et al. 2015; Yi et al. 2016; Wu et al. 2019) mais également dans certaines

zones non auditives (Chen et al. 2015). Ce qui concorde avec les résultats constatés chez l'Homme. A l'inverse les résultats obtenus après TA semblent se contredire.

#### 1.4.2.2.4 Conclusion

Les études d'imagerie fonctionnelle et d'électrophysiologie réalisées à la fois chez les personnes souffrant d'acouphènes et sur des modèles animaux sont indispensables pour mieux comprendre les mécanismes induisant les acouphènes. Il y a environ une vingtaine d'années, la recherche sur les acouphènes était axée sur des modèles animaux. Néanmoins, le développement croissant des techniques de neuroimagerie a entraîné une vague d'études sur l'humain avec une prédominance de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) (Smits et al. 2007; Maudoux et al. 2012; J. Kim et al. 2012; Golm et al. 2013; Boyen et al. 2014), mais aussi les études basées sur l'électroencéphalographie (EEG) et la magnétoencéphalographie (MEG) (Weisz et al. 2005; Lorenz et al. 2009; Moazami-Goudarzi et al. 2010; Adjajian et al. 2012; Schlee et al. 2014). Certaines de ces études ont trouvé des résultats comparables à ceux trouvés sur les animaux (Giraud et al. 1999; Weisz et al. 2005; 2011; Müller et al. 2013; Schecklmann et al. 2013; Neff et al. 2019) en se focalisant sur le système auditif, en particulier le cortex auditif. Ces résultats suggèrent qu'une augmentation de l'activité neuronale, une réorganisation de la carte tonotopique, ainsi qu'une synchronisation neuronale, et une augmentation des taux de tir spontané (SFR) dans le système auditif sont des corrélats neuronaux potentiels des acouphènes (Roberts et al. 2010; Eggermont et Roberts 2015; Eggermont 2016). A l'inverse des expérimentations réalisées chez l'humain, les modèles animaux ont permis de mettre en évidence une hyperactivité neuronale sur l'ensemble du système auditif allant des noyaux cochléaires au cortex auditif, avec une prédominance d'études basées sur l'électrophysiologie et la MEMRI. Néanmoins, la comparaison des résultats obtenus par injection de SS et par TA indique des différences. En effet, là où une homogénéité des résultats est observée chez les animaux traités au SS quel que soit l'outil d'analyse utilisé (Electrophysiologie, MEMRI, TEP, IRMf) des résultats contradictoires sont observés par TA. Cette différence peut être expliquée car le TA provoque des effets plus subtils et variables chez les animaux et dans le temps des changements neuronaux variables entre les animaux ont été observés (Noreña et al. 2010). L'imagerie fonctionnelle des acouphènes chez l'Homme a en outre révélé une activité accrue dans les réseaux cérébraux non auditifs connus pour être impliqués dans la conscience, la mémoire et les émotions (Vanneste et De Ridder 2011; Maudoux et al. 2012; Schecklmann et al. 2013; Leaver et al. 2016; Araneda et al. 2017; Tae et al. 2018) et corroborés par de récentes expérimentations sur l'animal qui ont étendu leurs observations à ces régions (Chen et al. 2015; Du et al. 2017; Wu et al. 2019).

## 1.5 Objectifs de thèse

Depuis de nombreuses années, la prévalence des acouphènes montre une courbe de croissance inquiétante. Les nouveaux modes de vie des pays développés et émergents avec une augmentation de l'exposition au bruit et de l'urbanisation (Rawool et Colligon-Wayne 2008; Bhatt et al. 2016) accélèrent cette tendance et font des acouphènes un problème majeur de santé publique (Hébert et al. 2012; Rocha et Mondelli 2020).

La détermination de marqueurs physiologiques des acouphènes chez l'homme et chez l'animal reste un défi pour la communauté scientifique. L'objectif principal pour les chercheurs étudiant les acouphènes est de pouvoir fournir une mesure objective afin de quantifier les caractéristiques acoustiques/perceptives des acouphènes. Cette mesure quantitative permettrait d'évaluer les effets de divers agents induisant et limitant des acouphènes sur le petit animal, et de contribuer au développement d'essais thérapeutiques sur les acouphènes putatifs.

Des études antérieures ont fourni de nombreux indices possibles quant aux mesures physiologiques qui pourraient être adaptées (l'EEG/MEG, les émissions otoacoustiques, la pupillométrie, l'électrophysiologie, l'imagerie fonctionnelle cérébrale, les marqueurs génétiques, les composants sanguins ou salivaires et les marqueurs de stress, ...) mais dans l'ensemble aucune technique ne s'est révélée assez concluante pour être utilisée comme biomarqueur dans le traitement des acouphènes (Jackson et al. 2019; McFerran et al. 2019).

Cette thèse a pu être réalisée grâce au dispositif CIFRE et elle a été le fruit d'une collaboration étroite entre l'entreprise CILcare et le laboratoire Charles Coulomb / Équipe BionanoNMRI « spectroscopie et imagerie RMN ». L'entreprise CILcare est un prestataire de service préclinique spécialisé dans les troubles de l'audition (perte auditive, acouphènes, etc.). Cette société s'est donnée pour mission d'accélérer le développement de nouvelles thérapies pour prévenir et traiter les pertes auditives et les acouphènes. En d'autres termes, elle propose à ses clients d'accélérer le développement de leurs candidats médicaments sur des modèles pathologiques chez le rongeur. Cilcare s'est associée avec la plateforme d'imagerie BNIF de l'Université de Montpellier par le biais de cette thèse dans le but de développer des marqueurs physiologiques de l'acouphène chez le rat à l'aide de techniques d'imagerie par résonance magnétique. Ce projet a également été soutenu financièrement par la région Languedoc-Roussillon.

Depuis les années quatre-vingt, les techniques IRM connaissent un véritable essor et de nombreux progrès y ont été réalisés notamment en termes de résolution spatiale et de développement de diverses séquences d'acquisitions. Ce qui s'est révélé très utile dans une variété d'investigations en neurosciences à la fois en recherche préclinique et à des fins cliniques (Detre et al. 2012; Prasloski et al. 2012; Johansen-Berg et Behrens 2013; Dumoulin et al. 2018). De plus, lors d'études sur les mécanismes des acouphènes, cet outil d'imagerie a pour avantage d'explorer de manière non invasive l'ensemble du système auditif, de l'oreille interne au cortex auditif, mais également toutes autres structures cérébrales, pouvant être en lien avec ce



symptôme. Au cours des dernières années, des améliorations techniques et méthodologiques innovantes chez l'animal ont été apportées, notamment par l'utilisation de nouveaux agents de contraste à base de chlorure de manganèse, appelé « Manganese enhancement Magnetic Resonance Imaging » (MEMRI), modifiant localement les propriétés de relaxation des spins nucléaires. Le chlorure de manganèse en se diffusant principalement via les canaux calciques permet à cette technique de déterminer des zones cérébrales affectées par une hyperactivité neuronale après l'administration d'agents induisant des acouphènes.

Actuellement, il existe des controverses dans la littérature concernant la base pathologique des acouphènes et la méthode analytique la plus appropriée pour identifier la signature neurale des acouphènes. Pour accélérer le développement de nouvelles thérapies, il est essentiel d'établir des méthodes d'analyse plus robustes et standardisées notamment avec la MEMRI. Pour cela, nous allons rapporter nos travaux sur le développement d'une nouvelle méthode quantitative de détection des acouphènes chez le rat basée sur la « Manganese Enhancement Magnetic Resonance Imaging » MEMRI (Chapitre 3).

Une autre approche prometteuse concerne l'observation et la quantification *in vivo* de noyaux comme le sodium. En effet, l'ion sodium est connu pour jouer un rôle important dans le fonctionnement cellulaire et en particulier dans le fonctionnement des influx nerveux (Madelin et al. 2014; Francis et al. 2017; Gao et al. 2017). Des études IRM avancées ont démontré que la détermination de la concentration en sodium de différents tissus est accessible par l'IRM  $^{23}\text{Na}$ . Les différences mesurées révèlent une augmentation des niveaux de sodium dans les cellules pathologiques des cancers et des pathologies neurodégénératives (Petracca et al. 2016; Ridley et al. 2017; Nunes Neto et al. 2018; Eisele et al. 2019). Par conséquent dans un deuxième temps, nous décrirons le développement d'une méthode d'analyse des acouphènes basée sur l'ion sodium (IRM  $^{23}\text{Na}$ ) sur le rat et qui serait transposable chez l'Homme (Chapitre 4).

---

# CHAPITRE 2 : Développement d'une méthode quantitative permettant la détection des acouphènes par MEMRI sur modèle animal

---

## 2.1 Introduction

La méthode dite « Manganese Enhancement Magnetic Resonance Imaging » (MEMRI) consiste en l'utilisation de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) avec l'ajout d'un produit de contraste particulier le chlorure de manganèse ( $MnCl_2$ ). Le principe physique de l'IRM étant décrit dans la partie annexe, nous nous focalisons ici sur les caractéristiques physiques propres à tous les produits de contraste. Dans un deuxième temps nous nous intéressons aux effets biologiques du manganèse (Mn), l'ion métallique utilisé pour ces expériences.

### 2.1.1 Définition

Un agent de contraste (AC) utilisé en imagerie par résonance magnétique (IRM) est une substance injectable dans l'organisme permettant de créer un contraste artificiel sur une structure anatomique ou pathologique insuffisamment contrastée, dans le but d'améliorer la visualisation des organes exploités (Xiao et al. 2016). Développés dans les années quatre-vingt, les agents de contraste se sont imposés aujourd'hui comme des outils de diagnostic performants et indispensables dans 30% des IRM cliniques (Caravan et al. 2009 ; Xiao et al. 2016). De plus, ils exercent une action indirecte sur l'échantillon étudié c'est-à-dire que ce n'est pas la molécule de l'AC qui est visualisée mais son action sur les protons environnants.

### 2.1.2 Caractéristiques physiques des agents de contraste (AC)

Les agents de contraste peuvent être définis selon divers critères : leurs propriétés magnétiques, leur composition chimique ou par leur biodistribution (Geraldès et Laurent 2009 ; Xiao et al. 2016) (figure 23).



Figure 23: Classification des agents de contraste IRM en fonction de leurs applications, de la biodistribution, des propriétés magnétiques et de la composition chimique (adapté de Khairnar et al. 2019).

## 2.1.2.1 Propriétés magnétiques

La majorité des AC se retrouvent sous la forme d'ion paramagnétique ou de particule superparamagnétique (oxyde de fer).

### 2.1.2.1.1 Ion Paramagnétique

Le principe des AC paramagnétiques consiste en l'utilisation d'ions métalliques porteurs d'un ou plusieurs électrons non appariés (aussi appelés célibataires) créant ainsi un moment magnétique de spin électronique. Ce moment magnétique étant approximativement 700 fois plus intense que celui du proton, il se comporte comme un champ magnétique local qui peut perturber le moment magnétique des protons d'un échantillon et donc modifier le signal RMN (Berquist 2012). Cette modification du signal RMN se manifeste par un raccourcissement des temps de relaxation longitudinal (T1) et transversal (T2) (Xiao et al. 2016) (figure 24).

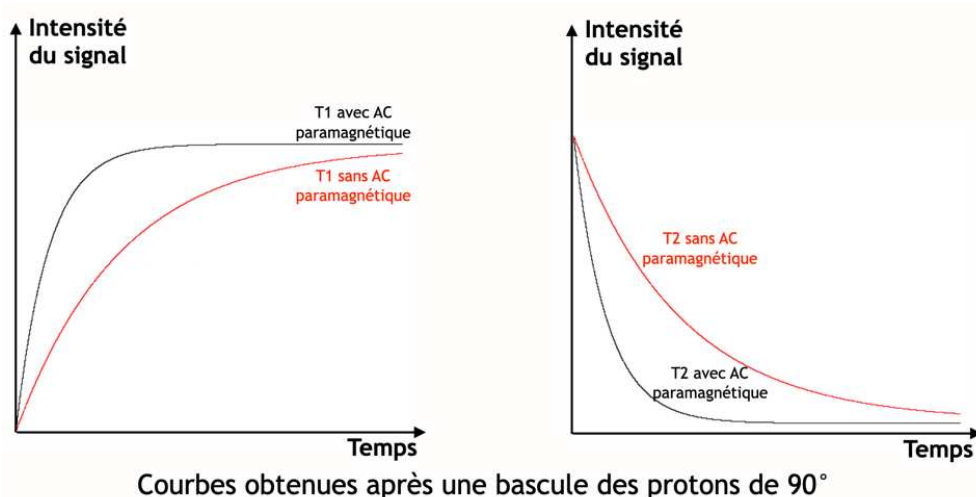


Figure 24: Effets des agents de contraste sur la relaxation longitudinale et transversale en fonction du temps

Les agents de contraste paramagnétiques sont généralement fabriqués à partir de dysprosium ( $Dy^{3+}$ ), de gadolinium métal lanthanide ( $Gd^{3+}$ ) ou de manganèse métal de transition ( $Mn^{2+}$ ) et bénéficient de propriétés hydrosolubles. Ces atomes possèdent un moment magnétique élevé grâce à leurs électrons non-appariés : le dysprosium en a quatre, le gadolinium en possède sept et le manganèse est constitué de cinq électrons non appariés (Geraldès et Laurent 2009 ; Xiao et al. 2016 ; Khairnar et al. 2019).

#### 2.1.2.1.2 Ion Superparamagnétique

Les AC superparamagnétiques sont des agents constitués de nanoparticules d'oxydes de fer sous la forme de colloïde. Ces colloïdes (systèmes dans lesquels des particules se trouvent en suspension dans un liquide) composés de très petites cristallites, permettent de manière homogène la fixation de milliers d'ions magnétiques au lieu d'un seul dans le cas des complexes paramagnétiques. Ainsi doté d'un fort moment magnétique ( $\mu$ ), 1000 fois supérieur aux propriétés paramagnétiques, celui-ci accélère localement le déphasage des spins des protons environnement, qui se manifeste par une perte du signal RMN par un effet T2 ou T2\* (Geraldès et Laurent 2009 ; Blondiaux et al. 2017).

En principe, n'importe quel matériau ferromagnétique subit une transition vers un état paramagnétique au-dessus d'une certaine taille critique (de l'ordre du nanomètre), en dessous de celle-ci survient le phénomène de superparamagnétisme (Geraldès et Laurent 2009).

#### 2.1.2.1.3 Relaxivité

La grandeur qui caractérise l'efficacité d'un agent de contraste est la relaxivité, notée  $r_i$  avec  $i=1$  ou  $2$ . Les agents de contraste ont pour caractéristique de raccourcir les temps de relaxation des tissus  $T_1$  et/ou  $T_2$ , autrement dit, d'augmenter les vitesses de relaxation des tissus  $R_1=1/T_1$  et/ou  $R_2=1/T_2$ . Les vitesses de relaxation observées sont alors les vitesses intrinsèques des tissus, auxquels on ajoute l'effet du produit de contraste. L'efficacité de ces produits sur les vitesses de relaxation est proportionnelle à leur concentration. La relaxivité décrit pour la

première fois par Bloembergen, Solomon et Morgan dans les années cinquante permet ainsi de mesurer la vitesse du retour à l'équilibre décrite par l'équation suivante (Tóth, et al. 2002 ; Jacques et al. 2010 ; Pierre et Allen 2017) :

$$\frac{1}{T_i(obs)} = \frac{1}{T_i(dia)} + r_i [AC] \quad (3)$$

Avec  $1/T_i(obs) = R_i(obs)$  le taux de relaxation mesuré,  $1/T_i(dia) = R_i(dia)$  le taux de relaxation des spins nucléaires avant l'ajout d'un agent de contraste,  $r_i$  la relaxivité et  $[AC]$  la concentration en ions paramagnétiques dans le milieu suite à l'ajout de l'AC. Généralement, le taux de relaxation des protons de l'eau  $R_i$  est donné en  $s^{-1}$  et la concentration d'un agent de contraste  $[AC]$  en mM, ainsi la relaxivité  $r_i$  a pour unité  $mM^{-1} s^{-1}$ .

De plus, à l'aide d'un profil de dispersion de relaxation magnétique nucléaire (RMN), nous pouvons caractériser l'influence de la température sur la relaxivité et la fréquence de Larmor. Par exemple, ici nous pouvons observer les profils de dispersions RMN de l'eau pour les solutions  $Mn^{2+}$  à des températures de 24,85°C et 4,85°C (figure 25).

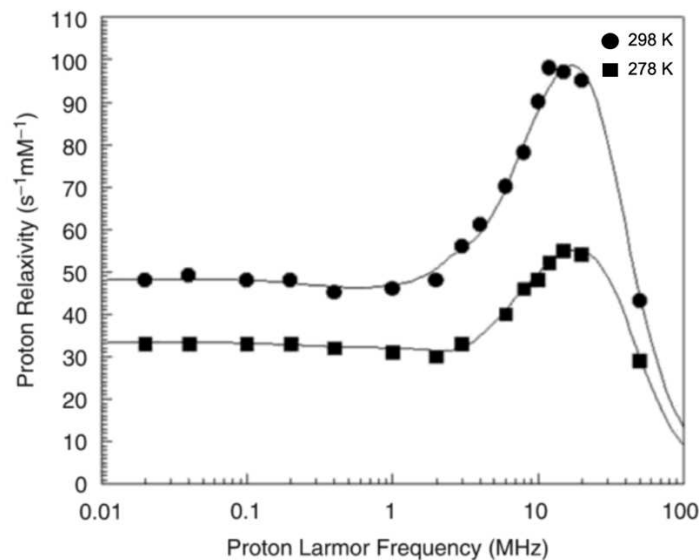


Figure 25: Profils de dispersions RMN de l'eau ( $^1H$ ) pour les solutions de  $Mn^{2+}$  à 298 K (24,85°C) et 278 K (4,85°C) (adaptée de Eldik et Bertini, 2005).

Ces profils de dispersion permettent de déterminer, pour un champ magnétique et une température donnée, leurs relaxivités  $r_1$  et  $r_2$ . A titre d'exemple, nos expériences MEMRI ont été réalisées à l'aide d'un agent de contraste, le chlorure de manganèse ( $MnCl_2$ ) et d'un imageur fonctionnant à 9,4T. Ainsi, d'après les travaux de Caravan et al, 2009, la relaxivité pour une température de 21°C est égale à  $r_1= 5,14 mM^{-1} s^{-1}$  et  $r_2= 117 mM^{-1} s^{-1}$  on note que  $r_2 \approx 23 \times r_1$  (Caravan et al. 2009).

En résumé, à la suite d'une acquisition IRM avec injection d'un agent de contraste chez l'Homme ou l'animal, la relaxivité et donc le taux de relaxation sont caractéristiques de la présence d'un AC, pour un tissu donné. En effet, en présence d'AC, le taux de relaxation se verra augmenter par rapport à un taux de relaxation sans AC. Ce phénomène étant visualisable

par un hypersignal lorsque l'image est pondérée T1 ou par un hyposignal si l'image est pondérée T2.

## 2.1.2.2 Classification et composition chimique

Pour rappel, les AC raccourcissent le temps de relaxation T1 (ou longitudinal) et T2 (ou transverse) des protons d'eau voisins (figure 24). Ces effets augmentent l'intensité du signal des images pondérées en T1 et réduisent l'intensité du signal des images pondérées en T2. Les AC en résonance magnétique sont généralement classés selon deux catégories : les AC positifs et les AC négatifs.

### 2.1.2.2.1 Les agents positifs

Les agents positifs sont des complexes paramagnétiques de gadolinium ( $Gd^{3+}$ ), manganèse ( $Mn^{2+}$ ) et de fer ( $Fe^{3+}$ ) qui ont un effet similaire sur T1 et T2. De plus, ils sont classés comme agents positifs du fait de leur valeur de spin élevée. Le T1 des tissus étant beaucoup plus élevé que le T2, l'effet prédominant de ces agents de contraste à de faibles concentrations est celui du raccourcissement T1 (Chahid 2012 ; Xiao et al. 2016). Ainsi, les tissus qui absorbent les agents à base de  $Gd^{3+}$ ,  $Mn^{2+}$  ou  $Fe^{3+}$  sont visibles en hypersignal pour les séquences pondérées en T1.

De plus, les ions  $Gd^{3+}$  ou  $Mn^{2+}$  ne sont pas utilisés sous leur forme ionique. En effet, la forme pure du  $Mn^{2+}$  perturbe le métabolisme cellulaire en interférant avec les flux de calcium et de son côté le  $Gd^{3+}$  montre sa toxicité par son taux d'élimination lente. En outre, il se dépose largement dans des organes tels que le foie, les reins, ou dans les os (Estelrich et al. 2015 ; Khairnar et al. 2019). Un processus physico-chimique, nommé chélation est réalisé au cours duquel est formé un complexe (le chélate) entre un ligand, dit chélateur et un cation (ou atome) métallique, dit chélaté. Ce complexe d'ions métalliques permet une augmentation de la stabilité thermodynamique et cinétique et une diminution de la toxicité (Tsapis 2017).

#### Agent de contraste à base de manganèse (Mn)

Nous nous focalisons ici brièvement sur l'ion manganèse utilisé lors de nos expérimentations MEMRI.

Le manganèse chélaté est utilisé sous la forme de diphosphate de dipyridoxyle de manganèse (Mn-DPDP) chez l'Homme dans la détection des lésions hépatiques. Dans le corps humain, le chélate se dissocie en manganèse et DPDP. Le manganèse est absorbé par les cellules hépatiques et excrété dans la bile, tandis que le composant DPDP est excrété par les reins (Harisinghani et al. 2001 ; Xiao et al. 2016).

L'IRM améliorée par le manganèse (MEMRI) utilise des ions manganèse non chélaté sous la forme du complexe : chlorure de manganèse ( $MnCl_2$ ). Cet agent de contraste a des applications uniquement en préclinique (expérimentation animale) du fait de sa toxicité (cf partie 2.1.3.5).

De plus, une étude a démontré que l'oxyde de manganèse sous la forme de nanoparticule semble être un agent de contraste positif prometteur dans la détection de cellules cancéreuses du rein (Li et al. 2018). En effet, les auteurs ont révélé lors d'expérimentations *in vitro* (culture cellulaire) et *in vivo* (sur des souris) une relaxivité T1 élevée, et une très bonne biocompatibilité avec les cellules rénales cancéreuses. Cependant, ces nanoparticules sont limitées au diagnostic d'un type de tissu/organe en raison de leur procédure de synthèse complexe.

#### 2.1.2.2.2 Les agents négatifs

Les agents de contraste négatifs influent sur l'intensité du signal en raccourcissant T2 et T2\* et montrent un hyposignal sur des images IRM pondérées en T2. Les nanoparticules d'oxyde de fer superparamagnétiques (« superparamagnetic iron oxide nanoparticles » (SPION)) appartiennent à ce groupe et produisent des inhomogénéités magnétiques locales du champ magnétique. Ces composés peuvent devenir des agents T1, selon la taille des particules.

Les agents négatifs à base de nanoparticules d'oxyde de fer sont classés selon la taille des particules (Tsapis 2017) :

- Les « Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide » (USPIO) sont des particules de taille nanométrique, inférieures à 50 nm.
- Les « Superparamagnetic Iron Oxide » (SPIO) qui sont également des particules nanométriques dont la dimension est comprise entre 50 nm à 1 µm.
- Les « micro-sized particles of iron oxide » (MPIO) de taille micrométrique dont la taille des particules sont supérieures à 1 µm.

De plus, les agents SPIONs présentent un contraste plus élevé à des concentrations plus faibles que les CA paramagnétiques en raison de leur moment magnétique plus élevé, qui se traduit par une plus faible toxicité (Khairnar et al. 2019). Par conséquent, ces agents semblent de bons candidats pour remplacer les AC paramagnétiques par leur relaxivité élevée, leur meilleure biocompatibilité et une bonne rétention sanguine. Cependant, les SPIONs présentent des inconvénients dans un environnement riche en eau, ils peuvent provoquer une inflammation locale par exemple causé par une excrétion de l'agent en quantité importante (Shokrollahi 2013). Il a été montré que les nanoparticules magnétiques sous leur forme pure provoquaient un effet d'encrassement biologique dans la circulation sanguine, c'est à dire une absorption non spécifique de macromolécules (protéines) sur la surface de nanoparticule. Cette absorption modifiant les propriétés de surface et les fonctions des nanoparticules, l'affinité de ces nanoparticules pour certaines cellules peut ainsi diminuer et provoquer une perte de superparamagnétivité (Lin et al. 2017). Cependant, ce phénomène biologique peut être résolu par des médicaments de surface avec divers agents tels que des polymères, des composés inorganiques, des protéines, etc (Arsalani et al. 2010 ; 2012 ; Khairnar et al. 2019).

### 2.1.2.3 Biodistribution et application

Les agents de contraste peuvent aussi être différenciés selon leur tissu cible. En effet, le ciblage d'AC est déterminé par le profil pharmaceutique de la substance. En clinique, ils sont différenciés selon trois catégories : les agents de contraste extracellulaire (ACE), les agents de contraste intravasculaires (ACIV) et les agents de contraste spécifiques aux organes (ACS).

#### 2.1.2.3.1 Agents de contraste extracellulaire (ACE)

Les agents extracellulaires (ACE) sont des nanoparticules de faible poids moléculaire avec une demi-vie courte (environ 1,5 heure). Ils peuvent rapidement se diffuser de la circulation sanguine vers le fluide extracellulaire (ECF) puis se distribuer dans le liquide extravasculaire et interstitiel (figure 26). Utilisés depuis de nombreuses années, les ACE sont fortement recommandés pour l'examen hépatobiliaire en clinique et sont constitués de gadolinium chélaté doté d'un composé organique tel que le DTPA (noms commerciaux : Dotarem, Clariscan et Omniscan) (Ersoy et Rybicki 2007; Aime et Caravan 2009). Ces agents sont principalement excrétés par le système rénal en raison d'une bonne solubilité dans l'eau. De manière significative, environ 98% des particules sont éliminées du corps en 24 heures.

#### 2.1.2.3.2 Agent de contraste intravasculaire (ACIV)

Les agents intravasculaires (ACIV) sont des ions métalliques à haut poids moléculaire (> 20 kDa) dont la diffusion se fait dans l'espace intravasculaire et dont l'élimination par les reins et le foie est lente (Lee et al. 2012 ; Khairnar et al. 2019). A l'inverse des ACE, ces agents de contraste ne se dispersent pas de la circulation sanguine vers l'interstitiel du fait de la grande taille des ions métalliques (figure 26). Restant plus longtemps dans la circulation sanguine et possédant une demi-vie plus longue, les ACIV sont de bons agents de contraste vasculaires. En clinique, ils sont majoritairement utilisés en angiographie (Pressacco et al. 2019). Cependant, ces agents peuvent provoquer des effets secondaires tels que des maux de tête, des sensations de brûlure et des nausées ont été rapportés (Goyen et al. 2005).



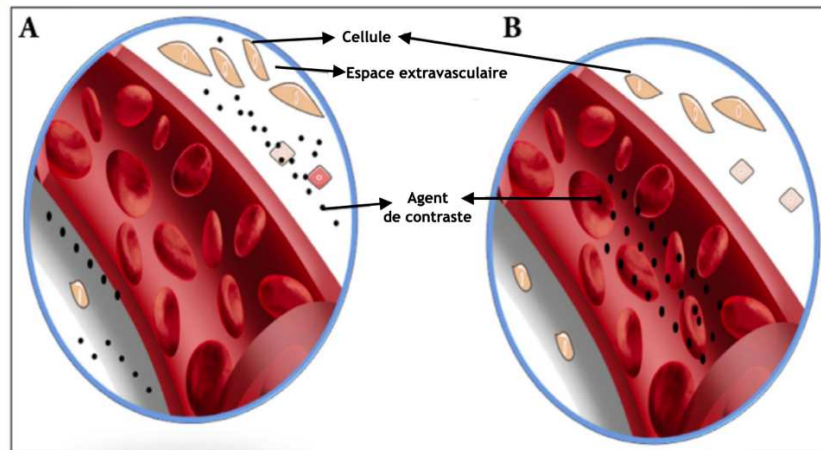


Figure 26: L'illustration montre le mécanisme (A) de l'agent de contraste extravasculaire, qui est introduit dans le fluide extracellulaire à partir du flux sanguin (B) de l'agent de contraste intravasculaire, qui reste quant à lui dans la circulation sanguine. (adapté de Khairnar et al, 2019).

### 2.1.2.3.3 Agents de contraste ciblés et spécifiques aux organes (ACS)

Les agents de contraste ciblés et spécifiques aux organes ont été conçus pour s'accumuler spécifiquement dans un organe ou un tissu donné. Ces ACS sont souvent utilisés pour des examens pathologiques du foie, de la rate, des os, du cerveau, de la lymphe et d'autres organes (Khairnar et al. 2019).

Les oxydes de fer et les liposomes ont suscité un intérêt particulier en tant qu'agents potentiels spécifiques aux organes.

Les particules d'oxyde de fer sont importés dans les cellules du système reticulo-endothélial (ou système phagocytaire mononuclée) par phagocytose ce qui offre un accès sélectif au foie, à la rate, aux ganglions lymphatiques et à la moelle osseuse (Xiao et al. 2016). En effet, Lu et al. (2009) ont synthétisé des SPIONs dopés au manganèse spécifique au foie. Les nanoparticules étant limitées en termes de solubilité, de propriété magnétique et de biocompatibilité, ces chercheurs ont formulé leurs nanoparticules d'oxyde par encapsulation dans des micelles. Les auteurs ont démontré que l'intensité du signal pondéré en T2 dans le foie de souris a été considérablement réduite de 80% en 5 min, ce qui peut aider l'étude des petites lésions hépatiques (Lu et al. 2009). Nakamura et al. (2018) ont formulé de leur côté des nanoparticules magnétiques composées d'oxyde de fer-phosphate de calcium pour cibler les macrophages. Ils ont démontré qu'une absorption cellulaire substantielle est observée dans les macrophages (RAW 264.7) sans aucune toxicité (Nakamura et al. 2018). De plus, on peut retrouver également les nanoparticules d'oxyde de fer ultra-superparamagnétiques (USPIO) qui sont utilisées comme AC pour cibler les ganglions lymphatiques et dont l'élimination se produit par phagocytose (Sitharaman et al. 2005).

Les liposomes constituent un autre groupe d'agent de contraste des ACS. En effet, des composés liposomiques à base d'ions paramagnétiques sophistiqués ont été développés. Une étude a démontré avec succès l'amélioration de l'intensité du signal RMN sur des images d'écho de spin pondérées en T1 (Kabalka et al. 1991). De nombreux efforts ont été faits pour que l'ion  $Gd^{3+}$  soit utilisé comme agent de contraste spécifique, dont de petits liposomes sont formés pour constituer une chélation. Ce chélate peut être utilisé comme agent de contraste spécifique pour le foie et la rate, le système lymphatique, mais aussi pour l'imagerie du système vasculaire (Schwendener 1994 ; Yadollahpour et al. 2016). L'un des AC à base de gadolinium, le gadofluorine P est appliqué pour le ciblage des ganglions lymphatiques. Cependant, Akai et son équipe (2018) ont démontré que le PEG-b-poly L-lysine-DOTA (Gd – micelle), induisait une amélioration plus élevée et plus prolongée de l'imagerie par résonance magnétique dans les ganglions lymphatiques normaux et enflammés comparé au gadofluorine P (Akai et al. 2018). D'autres ACS ont été développés à base de  $Ga^{3+}$  tel que Gd-EOB-DTPA et Gd-BOPTA utilisés dans l'imagerie hépatique (Botta et Tei 2012 ; Xiao et al. 2016).

Le développement d'ACS, dans le cadre d'expérimentations MEMRI, pourrait être intéressant, notamment pour leur faible toxicité. Par exemple, une étude publiée en 1997, comparant la biodistribution de  $Mn^{2+}$  entre le  $MnCl_2$  et le Mn-DPDP chez le rat ont démontré deux distinctions majeures entre ces deux agents de contraste : une absorption de  $Mn^{2+}$  au niveau cardiaque considérablement réduite avec le Mn-DPDP, et une excrétion rénale de  $Mn^{2+}$  uniquement avec le Mn-DPDP (Ni et al. 1997).

## 2.1.3 Caractéristiques biologiques du manganèse (Mn)/chlorure de manganèse

### 2.1.3.1 Présence dans l'environnement

Le manganèse (Mn) est un oligo-élément essentiel pour l'Homme, les animaux et les plantes. Il est l'un des métaux les plus abondants dans l'environnement que l'on peut retrouver de quatre façons différentes : via l'eau, l'alimentation, l'air ou par contact avec des produits industriels (Daoust 2012). Bien que le Mn soit un élément important pour le bon fonctionnement de l'organisme, au-dessus d'un certain seuil il devient néfaste. Nous présentons ci-dessous quelques exemples d'expositions toxiques du Mn.

Les plus fortes expositions au Mn se font généralement par le biais de l'alimentation. En moyenne un adulte consomme entre 31,7 et 31,8  $\mu g/kg$  pc/j (en masse de substance par kilogramme de poids corporel et par jour). Les besoins en manganèse du corps humain sont faibles et facilement comblés par l'alimentation. Cependant, une concentration élevée dans l'organisme provoque des symptômes proches de la maladie de Parkinson appelé manganisme.

Le manganèse peut également être inhalé via les pots d'échappements des véhicules et les pesticides. Dans les pays industrialisés, le Mn est présent dans le gazole sans plomb par le biais

d'un additif appelé méthylcyclopentadiényle tricarbonyle de manganèse (MMT). Une étude publiée en 2011 a déterminé que l'utilisation du MMT a entraîné une augmentation du Mn en suspension dans l'air d'environ 22% au Canada (Joly et al. 2011). En outre, il existe un risque important de neurotoxicité lié à l'exposition au Mn via les pesticides contenant cette molécule. Ainsi les travailleurs de l'agriculture, de l'horticulture et des personnes vivant à proximité de ces zones sont des populations à risque (Grandjean et Landrigan 2014).

Le Mn est souvent associé à des minerais de Fer. Ainsi les minerais dits métallurgiques peuvent posséder des teneurs de Mn dépassant les 35% et sont destinés à la fabrication d'alliage comme l'acier. Dans le monde industriel, le Mn est également utilisé dans la composition des engrais, du vernis, des fongicides, des piles, compléments alimentaires pour les hommes et les animaux, le verre et les feux d'artifice (Aschner et Dorman 2006 ; Daoust 2012).

Pour finir, de nombreuses usines utilisant des produits chimiques, tel que le permanganate ( $MnO_4^-$ ) vaporisé en Chine, afin de donner un aspect délavé aux pantalons Blue-Jeans (Daoust 2012), déverse les eaux usées qui ne sont pas correctement traitées à proximité des usines. Par conséquent d'importante quantité de Mn se retrouvent dans les rivières et les eaux de sources (Cusick et al. 2018; Huang et al. 2018; Hou et al. 2020).

### 2.1.3.2 Rôle biologique et physiologique

Le manganèse est présent dans la nature sous différents états d'oxydation dont les états les plus fréquents sont  $Mn^{2+}$ ,  $Mn^{4+}$  et  $Mn^{7+}$ . Des études ont montré que le chlorure de manganèse ( $MnCl_2$ ) serait l'espèce chimique de manganèse la plus absorbable (Keen et al. 2000 ; Ye et al. 2017). La voie d'absorption du Mn est aussi à prendre en compte puisque celui-ci est ingéré plus rapidement par inhalation que par les autres voies (Tjälve et al. 1996 ; Aschner et Dorman 2006). Cependant, la consommation alimentaire est la principale voie d'exposition au Mn, environ 3 à 5% du Mn ingéré est absorbé dans la circulation sanguine via le tractus gastro-intestinal (Chen et al. 2018). Au cours d'expérimentations in vivo chez l'animal, une absorption de Mn in utero, par inhalation, injection intraveineuse ou intrapéritonéale a été démontré contournant ainsi l'absorption du Mn par le système gastro-intestinal. Ces types d'absorptions peuvent entraîner une saturation de la capacité du foie à éliminer le Mn ou un dépôt de l'ion directement dans le cerveau provoquant une intoxication au Mn (manganisme) (Daoust 2012 ; Chen et al. 2018). Cependant, à des doses standards, l'homéostasie du manganèse est étroitement réglementée dans le corps pour éviter une accumulation excessive. Ainsi si le Mn absorbé n'est pas distribué dans l'organisme, il est excrété principalement dans les matières fécales via la bile. De manière plus limitée, le Mn peut être excrété par l'urine, le lait et la sueur.

Le Mn est nécessaire à notre organisme pour une multitude de fonctions tels que le développement du système squelettique, le métabolisme énergétique, l'activation des enzymes, le fonctionnement du système nerveux et le fonctionnement des gonades (Erikson et al. 2005 ; Ye et al. 2017 ; Lin et al. 2019). Il est également un anti-anxiogène protégeant les cellules contre

les dommages dus aux radicaux libres (Daoust 2012 ; Martinez-Finley et al. 2013 ; Lin et al. 2019).

### 2.1.3.3 Distribution du Mn dans le cerveau

#### 2.1.3.3.1 Distribution naturelle dans l'organisme

Le Mn est présent dans l'ensemble des tissus de l'organisme de façon hétérogène. Ainsi, on retrouve les taux les plus élevés dans les organes à fortes demandes énergiques comme les muscles, les reins, le foie, les os, les glandes surrénales et hypophysaires (Rahil-Khazen et al. 2002 ; O'Neal et Zheng 2015). Des concentrations intermédiaires se trouvent dans le cerveau, le cœur et les poumons (Modo et al. 2007). Les plus faibles concentrations sont localisées dans la graisse.

Cependant, cette distribution varie selon les espèces et notamment la distribution cérébrale. On estime entre 0,15 et 0,46 mg/kg la quantité de Mn dans les tissus cérébraux humains (Liu et al. 2014 ; O'Neal et Zheng 2015). Une étude comparant la distribution du Mn entre un primate non humain (ouistiti) et le rat a observé une quantité de Mn plus élevée dans les tissus cérébraux du ouistiti que du rat, pour une même dose de Mn (Bock et al. 2008). Cette forte accumulation de manganèse a été constatée plus particulièrement dans les régions proches des ventricules latéraux (cervelet, hippocampe, cortex visuel et striatum, liquide céphalo-rachidien (LCR)) chez le ouistiti et suggère que les primates non humains sont plus sensibles à la toxicité du Mn que les rongeurs. Une explication avancée par les auteurs est un transport du Mn par le liquide céphalorachidien via les ventricules latéraux plus larges chez les primates que chez le rat. Chez l'Homme, une étude récente utilisant comme AC, le mangafodipir ( $C_{22}H_{28}MnN_4O_{14}P_2$ ) a montré un rehaussement du signal en particulier sur les structures localisées en dehors de la barrière hémato-encéphalique telle que la glande pituitaire antérieure, le plexus choroïde et les glandes exocrines (Sudarshana et al. 2019). Cependant aucun rehaussement du signal net du LCR ou du parenchyme cérébral environnant n'a été démontré. Cela pourrait s'expliquer par la dose beaucoup plus faible de manganèse dérivée du mangafodipir par rapport au  $MnCl_2$  administré aux animaux.

#### 2.1.3.3.2 Distribution cérébrale suite à une administration de manganèse

Après administration du  $Mn^{2+}$  en voie systémique, celui-ci peut pénétrer le système nerveux central (SNC) par le biais de la barrière hémato-encéphalique (BHE), de la barrière sang-liquide céphalo-rachidien (LCR) et par le tractus olfactif (Lin et al. 2019).

#### 2.1.3.3.2.1 La barrière hémato-encéphalique (BHE)

La BHE est un filtre physiologique qui sépare le sang du liquide interstitiel cérébral (figure 27A). Cette barrière se compose de cellules endothéliales, de péricytes et d'astrocytes tapissant la paroi des capillaires sanguins (Abbott et Friedman 2012). La BHE filtre l'entrée de molécules et d'ions dans le tissu cérébral. Seules les substances gazeuses comme l'oxygène et le dioxyde de carbone diffusent facilement au travers de la barrière. Dans le plasma, environ 80% du Mn est lié à la globuline ou à l'albumine et une petite fraction est liée à la transferrine (Tf). Lorsque le Mn est lié à l'albumine ou à la globuline celui-ci ne peut pas traverser la BHE, la molécule formée ayant une masse moléculaire trop importante et étant instable (Critchfield et Keen 1992). A l'inverse lorsque le Mn est lié à la Tf (transporteur de fer( $Fe^{3+}$ )) celui-ci traverse la BHE (Gunter et al. 2013). Puis après avoir traversé la BHE, le Mn pénètre les ventricules puis les régions périventriculaires avant d'atteindre des zones plus éloignées du parenchyme cérébral (Lin et Koretsky 1997 ; Aoki et al. 2004 ; Conn 2016).

#### 2.1.3.3.2.2 La barrière sang-liquide céphalo rachidien (barrière sang-LCR)

La barrière sang-LCR est constituée par des cellules endothéliales reliées entre elles par les jonctions serrées des plexus choroïdes (PC) (Strazielle et Ghersi-Egea 2000) (figure 27B). Cette barrière a une surface 5000 fois moins importante que la BHE (Vandenhoute 2011) mais l'entrée du Mn est 100 fois plus rapide via les PC que la BHE. Il a été démontré que le Mn franchit les deux barrières (Yokel 2006 ; Bornhorst et al. 2012) cependant la barrière sang-LCR semble être la voie majeure du passage de la molécule (Bornhorst et al. 2012). Établit sur un modèle in vitro de cellules porcines, Bornhorst et son équipe suggèrent que le Mn, après injection ou ingestion, gagne le système nerveux central (SNC) via la barrière sang-LCR plutôt que via la BHE. Ils ont aussi montré que les cellules des PC accumulent plus le Mn que les cellules de la BHE.

A partir de la circulation sanguine et après avoir traversé la barrière sang-LCR, le Mn va pénétrer le plexus choroïde pour se diriger vers les ventricules, l'épendyme avant de se diffuser vers le parenchyme (Bock et al. 2008 ; Schmitt et al. 2011 ; Ghersi-Egea et al. 2018).

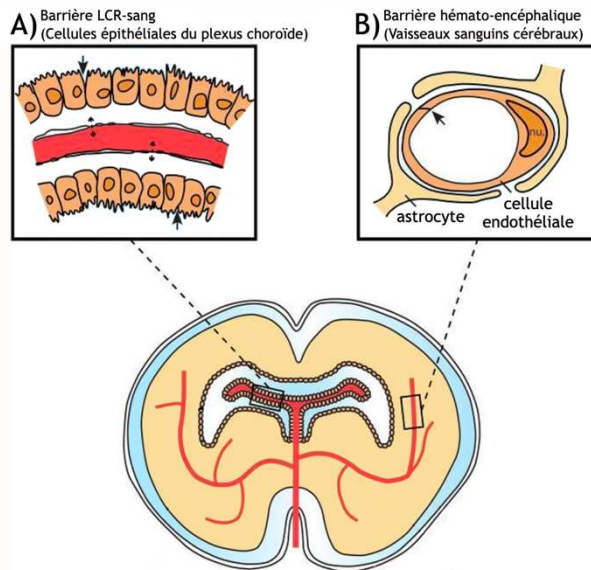


Figure 27: Illustration des deux barrières cérébrales (adapté de Liddelow et al, 2011).  
Coupe coronale d'un cerveau de rat, situé au niveau des hippocampes dorsaux.

- A) Barrière sang-LCR : elle se situe entre les vaisseaux sanguins des plexus choroïdes (PC) et le LCR. Les vaisseaux sanguins des PC sont fenêtrés et forment une barrière non restrictive (flèches du milieu). Les cellules épithéliales des PC sont liées par des jonctions serrées fonctionnelles.
- B) Barrière hémato-encéphalique. Elle se situe entre la lumière des vaisseaux sanguins cérébraux et le parenchyme cérébral. Les jonctions serrées des cellules endothéliales (flèches) forment la barrière physique arrêtant les mouvements des molécules.

### 2.1.3.3.3 La voie olfactive

La voie olfactive entre en contact avec l'épithélium olfactif qui permet un passage direct vers le cerveau sans traverser les deux barrières (BHE et barrière sang-LCR) (Henriksson et Tjälve 2000 ; Dorman et al. 2002 ; Ye et al. 2017). En effet, dans un premier temps, le Mn va préférentiellement s'accumuler dans le bulbe olfactif, puis le cortex olfactif, l'hypothalamus, le thalamus, l'hippocampe (Henriksson et Tjälve 2000 ; Leavens et al. 2007 ; O'Neal et Zheng 2015). A plus long terme, le Mn va migrer vers toutes les parties du cerveau, et même dans la moelle épinière. Une fois le Mn diffusé dans le cerveau, il semblerait que l'amélioration du contraste atteigne son équilibre 24h après une administration systémique ou locale (Takeda et al. 1995). De plus, le manganèse a un taux de clairance extrêmement lent qui peut prendre jusqu'à 300 jours, avec une demi-vie de 51 à 74 jours dans différentes régions du cerveau. Des études basées sur la MEMRI ont démontré une demi-vie réduite de  $Mn^{2+}$  de 5 à 12 jours (Han et al. 2008 ; Aschner et Dorman 2006 ; Chuang et al. 2009 ; Grünecker et al. 2013).

### 2.1.3.4 Entrée et transport du Mn dans le cerveau

Aujourd'hui nous savons que le Mn se diffuse par le biais de la BHE, la barrière sang-LCR et le tractus olfactif au moyen de transporteurs, néanmoins ces mécanismes de transport du Mn restent mal compris (Ye et al. 2017).

La littérature a identifié les canaux  $\text{Ca}^{2+}$  de type L (LTCC) et les récepteurs de l'acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA) comme les principales voies d'entrée du manganèse ( $\text{Mn}^{2+}$ ) dans les neurones (Mayer et Westbrook 1987 ; Narita et al. 1990 ; Carlson et al. 1994 ; Lu et al. 2007 ; Itoh et al. 2008 ; Bedenk et al. 2018). En effet, les canaux calciques et les récepteurs ionotropes sont définis comme étant des canaux ioniques protéique permettant le passage à grande vitesse des ions et situés au niveau synaptique. Mais ces deux éléments membranaires se distinguent par le type de stimuli qui permet leur ouverture (Magleby 2017) :

- Les canaux calciques de type L sont des canaux voltage dépendants dont leur ouverture est fonction de la variation du potentiel d'action. De plus, le courant ionique de type L (pour « long lasting ») possède une inactivation lente du canal voltage dépendent (Catterall 2011).
- Les récepteurs de l'acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA) sont des canaux chimio-dépendants dont l'ouverture dépend d'un ligand. En outre, les récepteurs NMDA sont activés par le glutamate et la glycine (acides aminés servant de ligand pour ces récepteurs) qui sont essentiels à la mémoire et à la plasticité synaptique (Paoletti et al 2013).

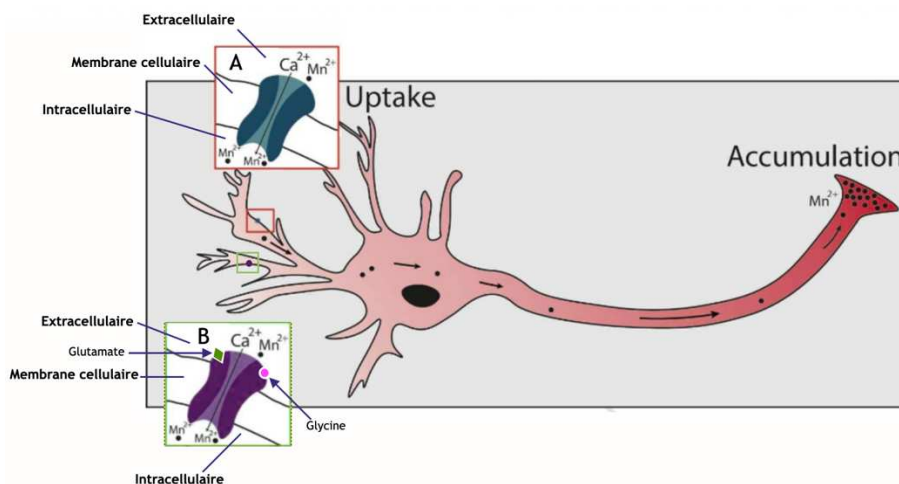


Figure 28: Représentation schématique de canaux ioniques protéique : A) Canal calcique voltage dépendent B) Récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Le glutamate et la glycine occupent leurs sites de liaison. S'il était occupé, le site allostérique causerait l'inactivation du récepteur (adapté de Bedenk et al. 2018).

Drapeau et Nachshen ont démontré que le contraste amélioré par le  $\text{MnCl}_2$  résultait de l'afflux d'ions  $\text{Mn}^{2+}$  via les canaux  $\text{Ca}^{2+}$  de type L et de leur accumulation dans les neurones après une dépolarisation (Drapeau et Nachshen 1984). En effet, le  $\text{Mn}^{2+}$  présente une similitude chimique élevée avec le calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ). A partir des années 1990, certaines études IRM ont démontré une suppression de changements de contraste du  $\text{MnCl}_2$  consécutif à des stimuli nerveux causés par l'administration d'inhibiteurs calciques comme le vérapamil (Narita et al. 1990), le diltiazem (Lu et al. 2007) ou encore le nifédipine (Berkowitz et al. 2011). Dans le système nerveux central (SNC), les LTCC possèdent 2 protéines-canaux (Cav1.2 et Cav1.3) qui sont codées par les gènes CACNA1C et CACNA1D. La majorité des LTCC du cerveau (environ 80%), sont de type Cav1.2 et sont principalement post-synaptiques, les protéines-canaux Cav1.3 sont quant à elles en majorité des canaux somatiques neuronaux (Westenbroek et al.

1990 ; Hell et al. 1993 ; Ludwig et al. 1997 ; Hetzenauer et al. 2006 ; Sinnegger-Brauns et al. 2009).

Itoh et al. (2008) après avoir injecté des antagonistes des récepteurs NMDAR comme la kétamine (anesthésiant) chez des rats, ils ont observé une diminution du signal MEMRI (Itoh et al. 2008). Ainsi, ces données ont indiqué que l'augmentation du signal RMN dépendant de  $Mn^{2+}$  était due à l'activation des neurones glutamatergiques (NMDAR). De plus, les auteurs suggèrent également que l'entrée du  $Mn^{2+}$  soit accélérée par une modification de la perméabilité de la barrière sang-LCR par l'action du glutamate ou des neurones glutamatermiques.

## 2.1.3.5 Toxicité du Mn

### 2.1.3.5.1 Manganisme

Le cerveau est l'organe le plus sensible à la toxicité du manganèse (Francis et Forsyth, 1995 ; Crossgrove et Zheng, 2004). En excès il peut entraîner un certain nombre de troubles neurocomportementaux connus sous le nom de manganisme (Ye et al. 2017 ; Chen et al. 2018 ; Miah et al. 2020). La maladie se caractérise par une vitesse de réponse neuronale réduite, des déficits de mémoire, une diminution des habilités motrices, une irritabilité, des changements d'humeur et un comportement compulsif (Ye et al. 2017). Des troubles de l'apprentissage ont également été observés chez des enfants présentant des taux de manganèse élevés dans leurs cheveux (Collipp et al. 1983 ; Ekanem et al. 2020). Le manganisme est souvent comparé à la maladie de Parkinson présentant des symptômes similaires (Santamaria et Sulsky 2010 ; Tuschl et al. 2013 ; Chen et al. 2015).

Le manganisme est une maladie irréversible, car le manganèse est éliminé lentement du cerveau (Schmitt et al. 2011). Toutefois, il semblerait que l'homme soit plus sensible à la toxicité du Mn comparé aux rongeurs (Newland 1999 ; Daoust 2012). Les auteurs émettant l'hypothèse d'une différence d'architecture cérébrale à l'origine de cet écart de sensibilité au manganèse. Bien que les mécanismes provoquant le manganisme endommagent les tissus cérébraux ne soient pas clairement compris, le stress oxydatif (une agression des cellules par des radicaux libres) ou l'apoptose (mort cellulaire programmée) ont été identifiés comme des mécanismes de cette maladie (Kontur et Fechter 1988 ; Farina et al. 2013 ; Alaimo et al. 2013 ; Peres et al. 2016 ; Chen et al. 2018 ; Nkpaa et al. 2019).

### 2.1.3.5.2 Toxicité dans les autres organes que le cerveau

Le manganèse peut avoir des effets toxiques sur d'autres organes que le cerveau. Sa toxicité dépend des doses auxquelles le corps est exposé :

- A dose normale : la présence de manganèse ne développe pas d'effet toxique sur l'organisme.



- A dose moyenne : il peut provoquer une augmentation de la sensibilité aux infections respiratoires (bronchite, pneumonie) ou une infertilité. De plus, chez le rongeur, le Mn peut induire un arrêt cardiaque (Jiang et Zheng 2005).
- A dose élevée, lors d'une exposition aigue décrite uniquement chez l'animal : le Mn s'accumule dans le cœur, les poumons et le foie et peut provoquer un arrêt cardiaque, une infection respiratoire ou des troubles hépatiques.

## 2.2 Matériels et Méthodes

### 2.2.1 Animaux

Les procédures expérimentales utilisées respectent la loi européenne sur l'expérimentation animale (2010/63/EU). Le maximum a été fait afin de minimiser le nombre d'animaux utilisés et la souffrance engendrée par l'expérimentation.

Au total, 26 rats mâles, de souches Long Evans ( $250 \pm 25$ g) et âgés de 8 semaines ont été utilisés (Janvier Labs). Avant de commencer l'étude, les rats ont été acclimatés pendant 7 jours dans l'animalerie des laboratoires CILcare, maintenue à  $22 \pm 6$  °C et soumis à un cycle standard lumière/obscurité.

### 2.2.2 Protocole expérimental

Le but de cette étude est de mettre en évidence la présence d'acouphènes par la technique d'imagerie MEMRI sur un modèle d'acouphènes induit par le salicylate de sodium (Holt et al. 2010; Jung et al. 2014).

#### 2.2.2.1 Test ABR (Auditory Brainstem Response)

Dans un premier temps, en début d'étude tous les rats ont subi un test ABR (« auditory brainstem response »).

Le test ABR a pour but de mesurer les réponses électriques (ondes cérébrales) des neurones ganglionnaires cochléaires et des noyaux de la voie auditive centrale suite à une stimulation du système auditif par l'émission d'un son (Zhou et al., 2006; Burkard et al., 2007). Ce test est une méthode objective d'évaluation du fonctionnement du nerf auditif de la cochlée jusqu'au tronc cérébral. Ainsi, il nous a permis de déterminer une potentielle perte auditive préexistante chez certains rats et de les exclure de notre cohorte initiale. De plus, ce test contient 5 formes d'onde identifiables, étiquetées de I à V. La vague I représente la réponse sommée du ganglion spiral et du nerf auditif tandis que les vagues de II à V représentent les réponses de la voie ascendante du système auditif central.

Le test ABR a été réalisé sur 5 fréquences : 2, 4, 8, 16 et 25 kHz, où l'intensité variait de 90 à 0 dB SPL pour chaque fréquence. Ainsi, l'enregistrement des réponses auditives (ondes) a été effectué via des électrodes placées sur la tête du rat. Toutes les mesures ont été réalisées sous anesthésie à l'isoflurane.

Un animal avec un seuil supérieur à 40 dB SPL dans une oreille à 16 kHz a été considéré comme ayant une perte auditive préexistante et a été éliminé de l'étude. Dans notre étude, 4 rats ont été exclus à la suite de ce test ABR.

### 2.2.2.2 GPIAS (Gap-Prepulse Inhibition of Acoustic Startle reflex)

Les rats ont ensuite été acclimatés à la détection GAP pendant 2 jours consécutifs, une semaine avant les tests GPIAS. Le principe de la GPIAS, appelé également modèle de Turner est décrit partie 1.4.2.2.1.

Puis, le test comportemental (GPIAS) a été réalisé sur les rats, ce test comprenant des essais PPI et des essais GAP en Jour 0 (Baseline) et Jour 1. Les animaux ont été entraînés à ce test 2 fois avant de faire la mesure de référence à J0. Une fois ce test réalisé (GPIAS Baseline), 3 rats présentant un pourcentage d'inhibition GAP strictement inférieur à 10 % ont été exclus définitivement de la cohorte. Puis les animaux ont été répartis au hasard soit dans le groupe traité au salicylate de sodium (TSS), soit dans le groupe véhicule. En Jour 1, deux heures après injection de salicylate de sodium (300 mg / kg ; IP) (qui correspond au pic de l'effet du salicylate ou d'injection saline), ce même test a été effectué.

Deux groupes d'animaux ont été testés avec des lectures d'acouphènes :

- Groupe 1 : les animaux ont été administrés avec une solution saline (NaCl 0,9% ; IP) ; n = 9
- Groupe 2 : les animaux ont été administrés avec du salicylate de sodium ( $C_7H_5NaO_3$  ; IP) ; n=10.

A J0, tous les animaux des deux groupes présentaient des résultats similaires. Les animaux du groupe véhicule ont eu des résultats constants entre J0 et J1, excepté un rat, qui a été exclu de notre étude. Pour le groupe salicylate, seuls les animaux ayant un résultat négatif à J1 montrant une potentielle présence d'acouphènes ont été sélectionnés pour passer le test MEMRI. Ainsi, deux rats du groupe salicylate ont été exclus à la suite de ce test GPIAS.

### 2.2.2.3 MEMRI

Ensuite, tous les rats ont reçu une injection transtympanique de chlorure de manganèse ( $MnCl_2$  ; 0,2 mmol/kg), au jour 3, 24 h avant l'imagerie IRM cérébrale. Cette injection a été réalisée sous anesthésie à l'isoflurane en utilisant un endoscope (Jin et al. 2013; Jung et al. 2014).

Pour finir, les rats ont été transférés la veille de la réalisation des acquisitions IRM vers la plateforme d'imagerie BNIF (Laboratoire Charles Coulomb).

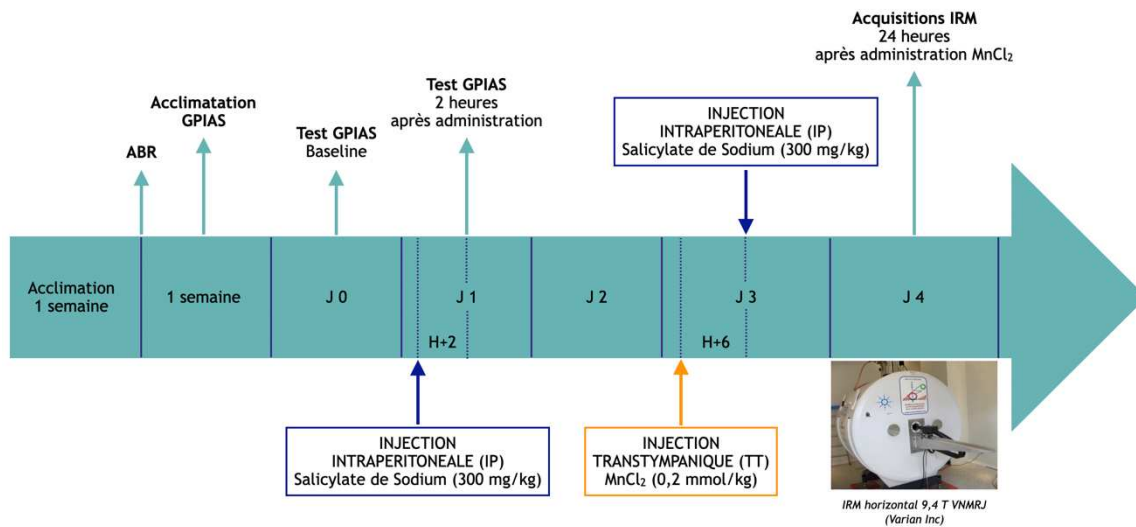


Figure 29: schéma du protocole expérimental utilisé combinant test comportemental (GPIAS) et imagerie fonctionnelle (MEMRI).

## 2.2.3 Administration médicamenteuse

### 2.2.3.1 Préparation du salicylate de sodium

Une solution de salicylate de sodium de 300 mg/kg dans de l'eau distillée (eau PPI) a été préparée (C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>NaO<sub>3</sub>, Sigma Aldrich, St Louis, MO, USA). Ainsi, la masse de la poudre de salicylate de sodium a été calculée en fonction du poids de chaque animal (300 mg de salicylate de sodium équivaut à 1 kg de masse corporelle). Puis, cette poudre a été dissoute dans une solution de NaCl (0,9%) (1,7ml pour 1 kg de masse corporelle).

Les rats véhicules ont reçu une solution de NaCl (0,9%) (1,7ml pour 1 kg de masse corporelle).

La dose de salicylate de sodium de 300 mg/kg a été choisie selon des résultats préliminaires réalisés au sein du laboratoire CILcare et en accord avec la littérature (Turner et Parrish 2008).

### 2.2.3.2 Préparation du Chlorure de Manganèse (MnCl<sub>2</sub>)

Une solution de MnCl<sub>2</sub> de 0,2 mmol/kg dans de l'eau PPI a été préparée (MnCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O, Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA). Par conséquent, la masse de poudre de MnCl<sub>2</sub> a été calculée en fonction du poids de chaque rat (39,58 mg pour 1 kg de masse corporelle). Puis la poudre a été dissoute dans de l'eau PPI.

La dose de  $MnCl_2$  de 0,2 mmol/kg a été choisie suite à une série d'expérimentations in vivo réalisées au sein de la plateforme BNIF. Les doses de 0,1 mmol/kg, 0,2mmol/kg et 0,3mmol/kg de  $MnCl_2$  ont été testées sur 6 rats. Les résultats ont démontré que la dose 0,3 mmol/kg présentait un rehaussement du signal le plus élevé, suivie de la dose 0,2 mmol/kg puis de la dose 0,1 mmol/kg. Cependant le décès d'un rat a été constaté après une injection de 0,3 mmol/kg de  $MnCl_2$ . Ainsi, la dose de 0,2 mmol/kg présentait un rapport rehaussement du signal RMN/neurotoxicité le plus adéquat.

## 2.2.4 Étude comportementale: Gap Prepulse Inhibition of the Acoustic Startle Reflex (GPIAS)

### 2.2.4.1 Le materiel

Le test GPIAS est effectué à l'aide du matériel et des logiciels de Kinder Scientific. Les bruits de fond sont émis par un haut-parleur et des stimuli de sursaut sont émis par un deuxième haut-parleur situé dans le plafond de la chambre d'essai (cage en métal) (figure 30), à 15 cm au-dessus de la tête de l'animal. Le plancher de la chambre est fixé à un transducteur piézoélectrique et fournit une mesure de la force de sursaut appliquée au plancher. Les bruits de fond dans la chambre de sursaut consistent en un bruit à large bande (BBN) de niveau SPL de crête de 60 dB ou un bruit filtré passe-bande.



Figure 30: Photo de la chambre d'essai permettant la réalisation des tests GPIAS

## 2.2.4.2 Le déroulement du test comportemental

### Acclimations GPIAS :

Les acclimations GPIAS consistent à familiariser pendant une heure les rats à l'expérimentateur, à la chambre d'essai, aux odeurs de la pièce, etc. Puis une session de test GAP est effectuée par la suite.

### Test GPIAS :

Le test GPIAS comprenant des essais PPI et des essais GAP est décrit dans la partie 1.4.2.2.1 de ce manuscrit (Turner et al. 2006).

Les essais PPI sont utilisés pour mesurer les effets non-spécifiques et les facteurs de confusion, tels que la léthargie, l'habituation, l'adaptation et la perte auditive. La perte auditive est une préoccupation, car elle affecte également le GPIAS, c'est-à-dire que si un sujet entend mal l'enveloppe sonore, l'écart intégré est moins perceptible et moins efficace pour inhiber le sursaut acoustique (Brozoski et Bauer 2016).

Chaque session de test commence par une période d'acclimation de 3 minutes suivie de trois essais consistant en un bruit de forte intensité provoquant un sursaut abrupt (durée de 115 dB SPL 50 ms), qui sert à habituer la réponse de sursaut à une ligne de base plus stable. Ces essais sont nommés "startle only". Les données de ces trois premiers essais initiaux ne sont pas utilisées dans l'analyse des résultats.

Le reste de la session se compose d'essais de « startle-only », présentés avant ou après les essais comportant le signal « gap » (GAP) ou le signal « prepulse » (PPI), de manière équilibrée. Les détections PPI et GAP ont été mesurées à 4 fréquences (10, 12, 16 et 24 kHz) et à un bruit à large bande (BBN). La fréquence du son envoyée variait systématiquement pendant le reste de la session. Les bandes de fréquences pour les essais GAP et PPI sont présentées par ordre croissant puis par ordre décroissant pour chaque session. Cette session est répétée trois fois lors d'un test GPIAS. Chaque essai est répété 12 à 24 fois par fréquence selon le nombre de fréquences testées pendant le test GPIAS (12 répétitions pour 5 fréquences testées et 24 répétitions pour 3 fréquences testées). Les signaux "Gap" et "Prepulse" commencent 100 ms avant le stimulus de sursaut, ont une durée de 50 ms et sont formés avec une élévation/décroissance de 1 ms. L'intervalle entre les essais est randomisé par le logiciel, afin d'éviter l'habituation de l'animal et une diminution de la réaction de sursaut.

## 2.2.4.3 Analyse des résultats

Lors de l'analyse des résultats, plusieurs paramètres sont étudiés pour les essais PPI et GAP : le delta ( $\Delta$ ), le pourcentage d'inhibition (% inhibition) et la différence de % d'inhibition entre GPIAS et PPI ( $(\% \text{ d'inhibition Gap}) - (\% \text{ d'inhibition PPI})$ ).

Pour chaque animal, les calculs ont été réalisés à partir de la valeur médiane (médiane  $\pm$  écart médian absolu (MAD)) des 12 essais pour chaque paramètre de PPI ou GPIAS (Pas de PPI,

PPI, Pas de Gap, Gap). De plus, pour chaque rat, le pourcentage d'inhibition de Gap ( $1 - \text{Gap} / \text{No gap} * 100$ ) a été calculé et les valeurs obtenues ont été moyennées pour chaque groupe.

Ensuite pour chaque groupe, la valeur moyenne (moyenne  $\pm$  erreur standard à la moyenne (SEM)) a été calculée pour chaque paramètre du PPI ou du GPIAS (Pas de PPI, PPI, Pas de GAP, GAP).

#### 2.2.4.4 Critères d'exclusion pour l'analyse

Les exclusions d'animaux de l'analyse ont été effectuées sur la base de trois critères prédéfinis :

- Le temps de réponse à l'impulsion : de 265 à 320 ms
- Le pourcentage d'inhibition de l'écart  $< 10\%$  au départ pour tous les groupes
- Le pourcentage d'inhibition de l'IPP  $< 35\%$  au départ pour tous les groupes

### 2.2.5 IRM in vivo

#### 2.2.5.1 Réalisation des acquisitions

Les acquisitions IRM ont été réalisées sur un appareil 9.4 Tesla (Agilent Varian 9.4/160/ASR, Santa Clara, Californie, USA) équipé d'un MAGNEX TS1276D, d'une bobine SHS cérébrale 400 MHz (BNIF, France), associée à un système d'acquisition d'imagerie (Agilent, Palo Alto, Californie, États-Unis).



Figure 31: IRM 9.4 Tesla de la plateforme BNIF. Le champ magnétique de l'IRM 9.4T est environ 200 000 fois supérieur au champ magnétique terrestre.

PARAMETRES IRM	DONNEES
Champ de vision (FOV : Field of View)	60 x 30 mm
Taille de la matrice	512 x 256 avec un zero filling
Orientation des coupes	Axial
Épaisseur de coupe	1 mm
Espace entre les coupes	0 mm
Temps de Répétition (TR)	490 ms
Temps d'Écho (TE)	12,63 ms
Nombre de moyenne	8
Nombre de coupes	12
Nombre d'Écho (NE)	3
Temps d'acquisition	17 min

Tous les animaux ont reçu une administration transtympanique de  $MnCl_2$  (0,2 mmol/kg) 6h avant la dernière injection de salicylate de sodium (300mg/kg) ou de solution NaCl (0,9%), mais 24h avant l'IRM. Lors des acquisitions IRM, les rats ont été anesthésiés (2% d'isoflurane, litre/minute d'O<sub>2</sub>), en utilisant un équipement d'anesthésie compatible avec la résonance magnétique (amagnétique) et un système de support animal (Minerve Siemens A.G., Erlangen, Allemagne)/RS2D (Haguenu, France). La respiration et la température corporelle sont monitorées en continu à l'aide du système de surveillance et de déclenchement pour petit animal (modèle 1025, SA Instruments, Inc., New York, États-Unis). La respiration est maintenue autour de 40 respirations/minute en ajustant le niveau d'isoflurane et le débit d'oxygène. De plus, chaque animal a été maintenu dans une position stable grâce à l'utilisation d'un berceau chauffant équipé d'une tête et d'un porte-dent. La tête de rat est positionnée au centre de l'aimant IRM dans une antenne dédiée, fixée au berceau.

### 2.2.5.2 Optimisation des paramètres IRM : Temps de Répétition

Avant de débiter nos expériences in vivo, un temps de répétition (TR) a été déterminé dans le but d'optimiser le contraste entre deux zones proches (zone auditive et zone non auditive). Des acquisitions MEMS (la séquence MEMS est décrite partie A.1.7.2) ont été réalisées sur un rat après administration de  $MnCl_2$  et salicylate de sodium (selon le protocole partie 2.2.2.3) avec différents temps de répétition (TR) (400, 600 et 1000 ms).

Afin d'analyser les images IRM et déterminer le TR de notre séquence MEMS, une série d'étapes a été nécessaire à l'aide des logiciels Image J et Matlab :

- Réalisation de Région d'intérêt (ROI)

La première étape a consisté en la réalisation de régions d'intérêt sur une coupe contenant le noyau cochléaire ipsilatéral. Une région d'intérêt de l'anglais « Région of Interest » (ROI) est défini comme étant un ensemble de voxel délimité (région) à partir d'une image d'origine (figure 32B).

A l'aide du logiciel Image J, des ROIs ont été réalisés sur trois images IRM représentant la même coupe avec différents TR. Ces ROIs ont été effectués sur une zone auditive : le noyau cochléaire ipsilatéral, une zone non auditive proche du noyau cochléaire ipsilatéral et sur le vestibule contenant une forte quantité de chlorure de manganèse ( $MnCl_2$ ) (figure 32B). Ainsi, la moyenne d'intensité du signal a été calculée pour chacun de ces ROIs.

- Ajustement de courbe.

A l'aide des données (moyennes) obtenues par la réalisation de ROIs, des ajustements de courbe ont été effectués permettant de simuler la relaxation en pondération T1 dans les zones étudiées. Cet ajustement exponentiel a été effectué en utilisant la méthode des moindres carrés. (figure 32A).

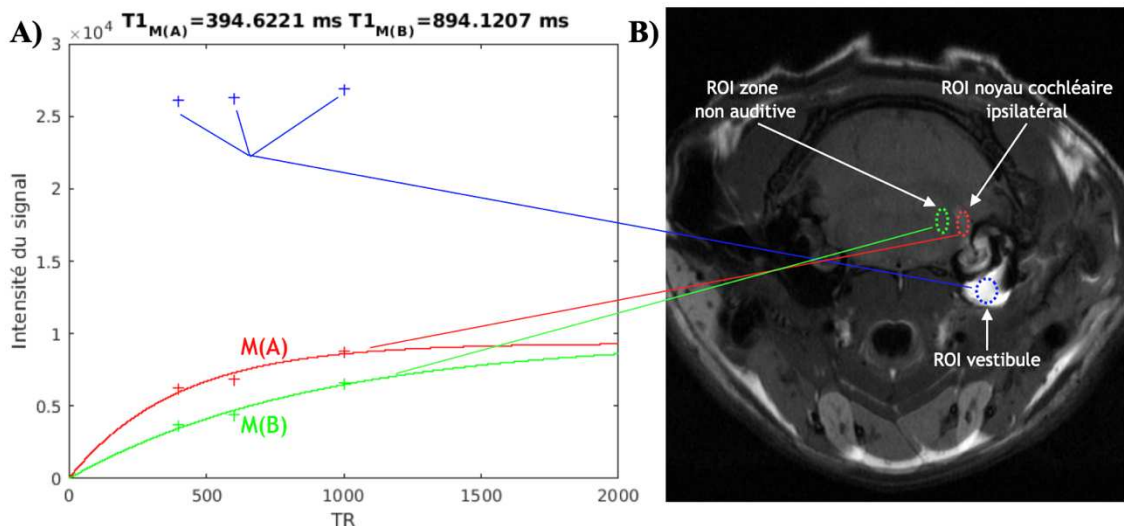


Figure 32: A) Courbes de simulation en pondération T1 pour le noyau cochléaire ( $M(A)$ ) et une zone non auditive ( $M(B)$ ). En bleu, les points correspondent à l'intensité du signal RMN du  $MnCl_2$  selon le TR, réalisés à partir du ROI du vestibule. Cette structure auditive, contient généralement la quantité la plus importante de  $MnCl_2$  suite à une injection transtympanique. B) Image IRM au format DICOM avec visualisation des ROIs réalisés.

- Détermination du contraste maximale

La seconde étape consiste à calculer la différence entre les courbes de la zone auditive et de la zone non auditive en pondération T1 :

$$Y = M(A) - M(B) \quad (4)$$

Où  $M(A)$  représente la courbe de la zone auditive et  $M(B)$  représente la courbe de la zone non auditive.



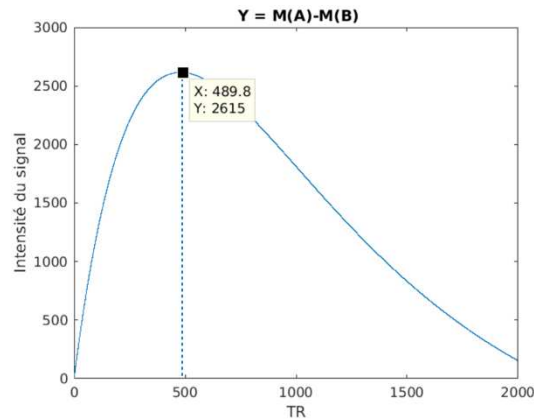


Figure 33: Courbe représentant la différence de contraste entre la zone auditive et la zone non auditive

L'amplitude maximale de la courbe représente le contraste maximal entre la zone auditive et la zone non auditive, et elle permet de déterminer un TR optimal de 490 ms.

## 2.2.6 Méthode d'analyse des données IRM

Une fois les expérimentations IRM in vivo réalisées avec une injection du chlorure de manganèse ( $MnCl_2$ ) administrée en voie transtympanique, de grandes variations de diffusion de  $MnCl_2$  dans le cerveau ont été observées entre les rats. Bien que cette injection, réalisée par microchirurgie, ait été soigneusement contrôlée pour délivrer la même dose de  $MnCl_2$  pour tous les rats, il peut y avoir des différences de diffusion du  $MnCl_2$  lors de l'injection transtympanique, due au positionnement de la pointe de l'aiguille. La différence de taille de la trompe d'Eustache et de la fenêtre ronde entre les animaux peut également donner lieu à des différences d'absorption de  $MnCl_2$  dans la cochlée (Jin et al. 2013).

Par conséquent, une méthode quantitative a été mise au point pour palier à ce problème. De plus une méthode d'exclusion individuelle des animaux a été élaborée dans un premier temps. Cette méthode a pour but d'exclure les animaux comportant des quantités de  $MnCl_2$  trop faible pour être exploitable.

## 2.2.6.1 Méthode d'exclusion individuelle des animaux

L'ensemble des étapes permettant l'exclusion individuelle des animaux est schématisé ci-dessous :

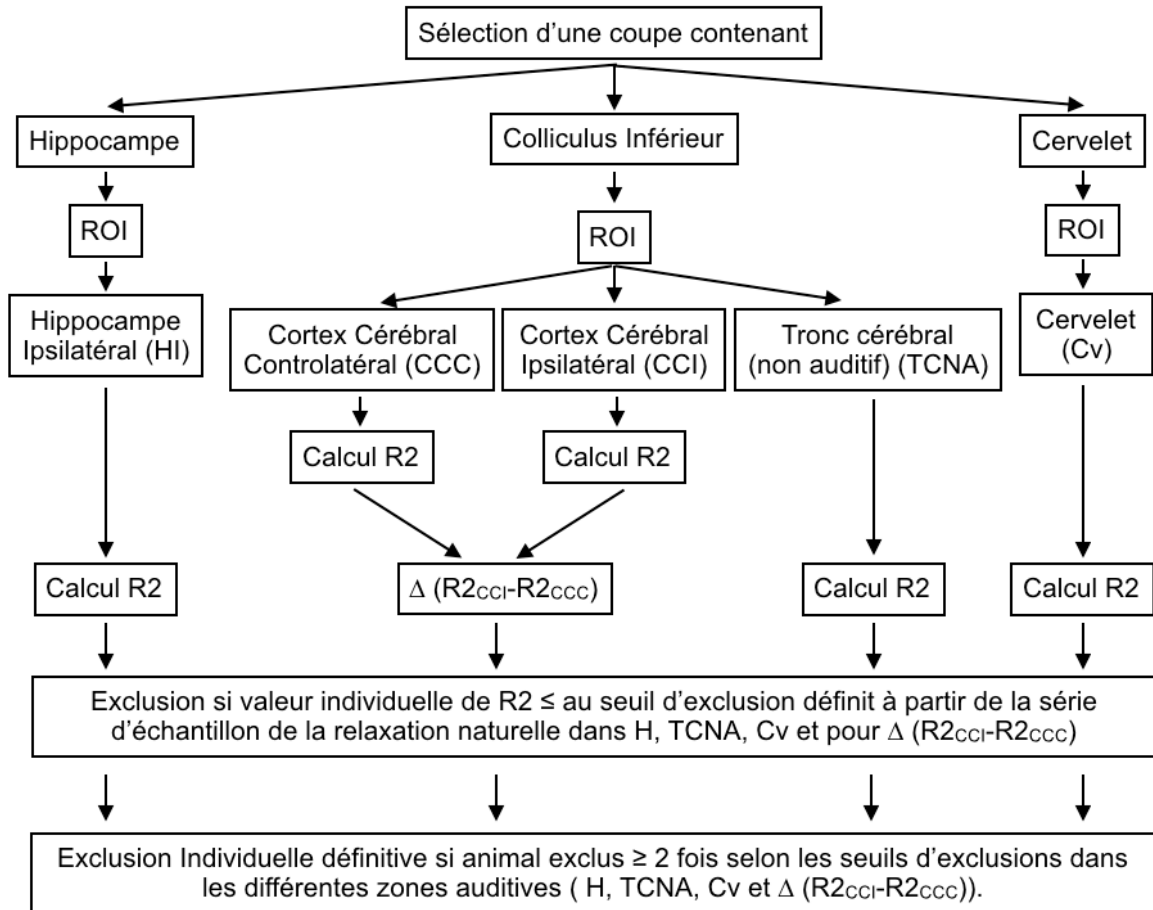


Figure 34: Description de la procédure d'exclusion des animaux en fonction de la concentration du  $MnCl_2$  dans le cerveau

Les taux de relaxation (R2) dans différentes zones non auditives, telles que l'hippocampe ipsilatéral (HI), le tronc cérébral non auditif (TCNA), le cervelet (Cv) et le cortex cérébral ( $\Delta R_{2CCI-CCC}$ ) ont été analysés pour une cohorte d'animaux et comparés pour chaque zone non auditive à une base de données (6 animaux, qui n'ont pas reçu de  $MnCl_2$ , ni de salicylate de sodium), appelée taux de relaxation naturelle des tissus. La relaxation naturelle des tissus ( $R_{20}$ ) est le taux de relaxation initiale des tissus, en absence d'agent de contraste et de produit médicamenteux.

### 2.2.6.1.1 Sélection de coupes

Lors des acquisitions IRM, 12 coupes ont été réalisées contenant l'ensemble des zones auditives, ainsi que certaines structures non-auditives comme l'hippocampe et le cervelet (figure 35).

La première étape a été de sélectionner individuellement une coupe par zone non auditive, c'est-à-dire de sélectionner une coupe contenant l'hippocampe, la zone médiane des colliculus inférieurs et le cervelet. Cette sélection de coupes a été réalisée à l'aide du logiciel Image J et de l'atlas de Paxinos et Watson (2009).

### 2.2.6.1.2 Réalisation des ROIs

La seconde étape a consisté à définir des ROIs sur les coupes IRM sélectionnées à l'aide de programmes développés sous l'environnement Matlab :

- sur la coupe contenant l'hippocampe : un ROI a été réalisé sur l'hippocampe du côté ipsilatéral (figure 35\_A)
- sur la coupe contenant les colliculus inférieurs : des ROIs sur le cortex cérébral du côté ipsilatéral et controlatéral ont été réalisés ainsi que sur une zone du tronc cérébral non auditif (figure 35\_B)
- sur la coupe contenant le cervelet : un ROI a été effectué sur l'ensemble du cervelet (figure 35\_C).

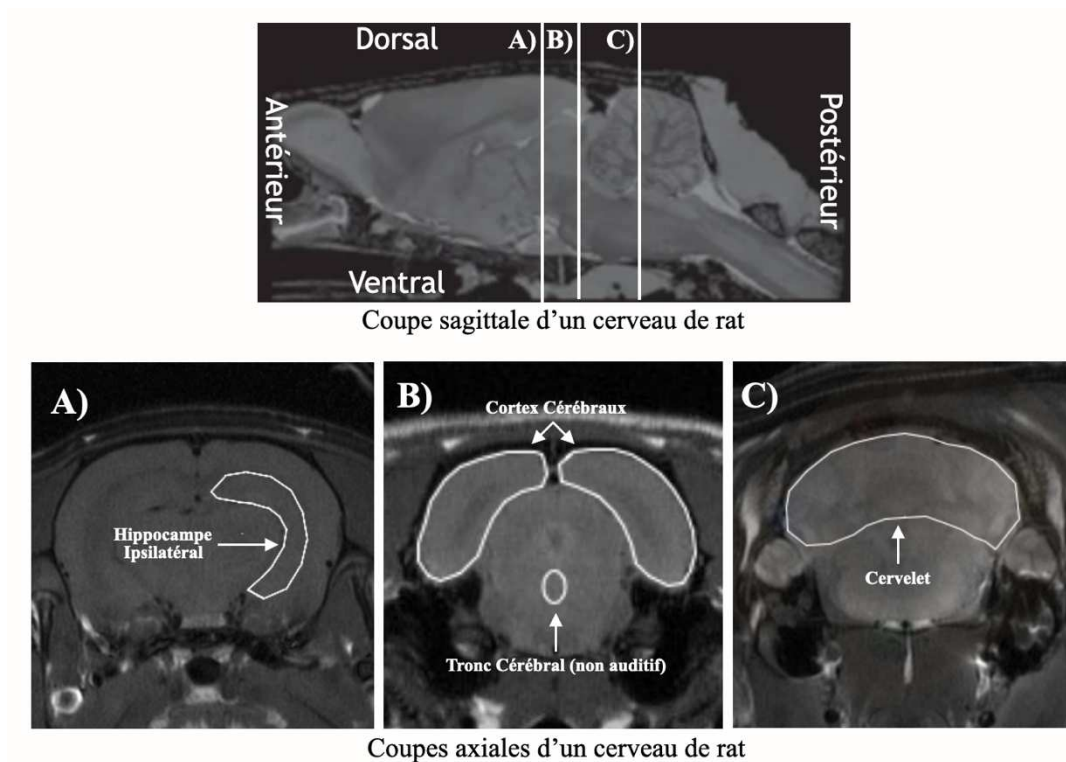


Figure 35: Image cérébrale IRM (coupe axiale) pondérée T1 réalisée avec imageur 9.4 T (400 MHz). Les flèches pointent vers les régions d'intérêts (ROIs) suivantes sur des coupes distinctes : hippocampe (A), tronc cérébral (non-auditif) et cortex cérébraux (B), cervelet (C)

Les contours de ces zones non auditives ont été définis à l'aide de l'atlas de Paxinos et Watson (2009).

### 2.2.6.1.3 Calcul du taux de relaxation T2 (R2)

Après avoir sélectionné les limites des différents ROIs précédemment énoncés, le taux de relaxation (R2) a été déterminé voxel à voxel à partir de l'équation suivante.

$$R_2 = \frac{1}{2TE} \times \log \frac{echo1}{echo3} \quad (5)$$

Où TE (Temps d'Écho) = 0,01263s et le rapport  $\log \frac{echo1}{echo3}$  représente le ratio d'intensité de signal entre deux échos voxel à voxel. L'équation de R2 a été obtenue à partir des solutions des équations de Bloch (La démonstration mathématique est décrite partie A.2).

La cartographie R2 ainsi obtenue a été appliquée voxel à voxel sur les différents ROIs précédemment énoncés. Cette cartographie est représentée par une « colormap » rouge, bleu, vert (RBV), permettant d'observer les variations des valeurs R2 au sein de chaque ROI.

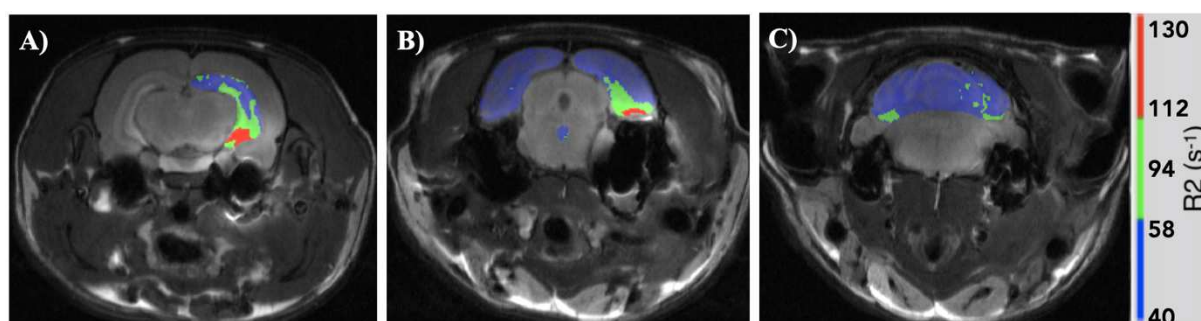


Figure 36: Cartographie R2 (palette de couleur rouge-vert-bleu (RVB)) superposée sur des images cérébrales IRM pondérées en T1 sur l'hippocampe ipsilatéral (A), sur les cortex cérébraux et le tronc cérébral (non auditif) (B) et sur le cervelet (C).

### 2.2.6.1.4 Exclusion des données selon un seuil

#### 2.2.6.1.4.1 Distribution des valeurs

Une fois les moyennes calculées individuellement, celles-ci sont ensuite observées à l'aide d'un graphique pour chaque zone analysée. Les rats injectés au salicylate de sodium (croix rouge) sont séparés des rats véhicules (croix bleu). Et les valeurs du taux de relaxation (R2) individuelles de l'ensemble de la cohorte (rats TSS, rats véhicules) sont comparées à une base de données d'animaux n'ayant ni reçu une injection de  $MnCl_2$ , ni une injection de salicylate de sodium (n=6) (croix noir). Les valeurs représentent la relaxation naturelle des tissus analysés (figure 37).

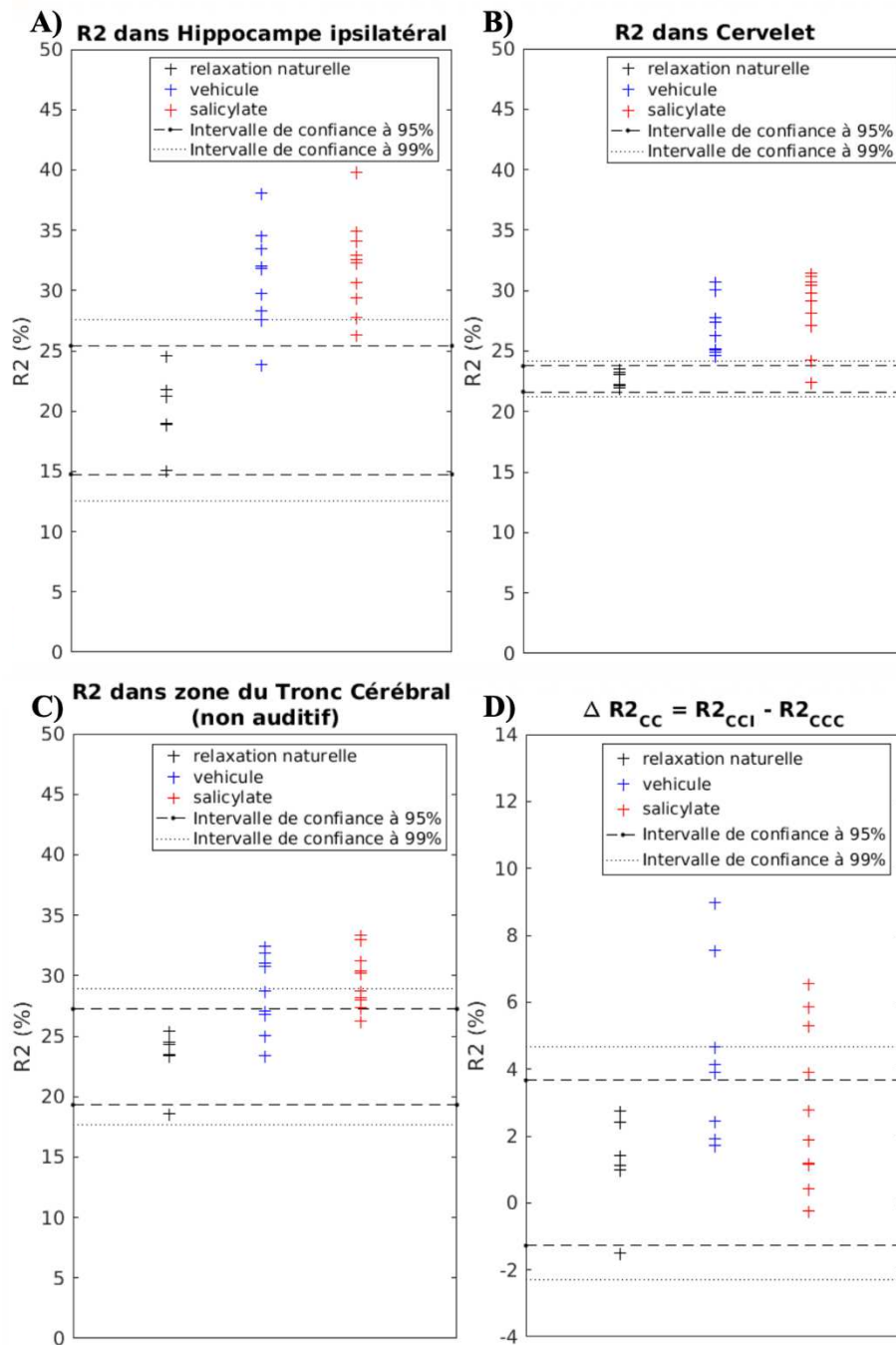


Figure 37: Distribution des valeurs individuelles du taux de relaxation ( $R2$ ) pour les cohortes relaxation naturelle, véhicule et salicylate dans différentes zones non auditives : A) hippocampe ipsilatéral, B) cervelet, C) tronc cérébral non auditif, D) cortex cérébraux.

Élimination des données selon un seuil d'exclusion défini à un intervalle de confiance à 95% et 99% de la série d'échantillons du taux de relaxation naturelle ( $R2_0$ ).

#### 2.2.6.1.4.2 Seuil d'exclusion

Pour chaque zone non-auditive étudiée (H, TCNA, Cv et  $\Delta R2_{cci-ccc}$ ), des seuils d'exclusions ont été mis en place, basés sur les valeurs des taux de relaxation naturelle des tissus ( $R2_0$ ). Nous avons modélisé la répartition statistique du  $R2_0$  par une loi normale. La distribution normale est

représentée graphiquement par une courbe en cloche ou une courbe de gauss (« gaussienne »). Elle est caractérisée par sa moyenne ( $\mu$ ) et son écart type ( $\sigma$ ) selon la loi normale :

$$p(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \exp -\frac{(x - \mu)^2}{2\sigma^2} \quad (6)$$

Le but de cette distribution gaussienne est de pouvoir déterminer quel rat a été correctement injecté en  $MnCl_2$ . Ici, nous avons introduit la notion d'intervalle de confiance, qui permet d'estimer la proportion de valeurs du  $R2_0$ .

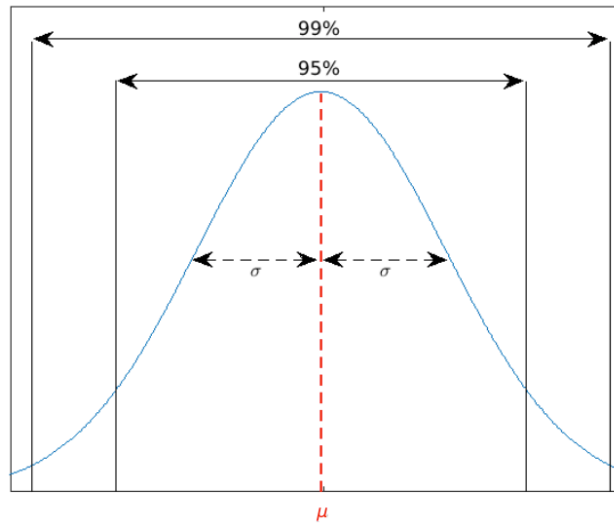


Figure 38: Exemple de distribution du taux de relaxation naturelle (dans l'hippocampe, cervelet ou tronc cérébral (non auditif)) suivant une loi normale avec une moyenne  $\mu$  et un écart type  $\sigma$ . Intervalle de confiance défini à 95% et 99%.

Ainsi, nous avons utilisé un modèle de loi normale centré réduit pour pouvoir calculer le seuil maximal permettant un intervalle de confiance à 95% et à 99%.

L'équation de la loi normale n'ayant pas de solution sous la forme d'une fonction usuelle, les intervalles de confiances ont été définis en nous basant sur la table normale centrée réduite (« Tables Loi Normale »).

#### 2.2.6.1.5 Exclusion des données selon un seuil de 95% et 99%

En fonction des différentes zones non auditives les valeurs de  $R2$  de la cohorte qui sont inférieures ou égales aux seuils d'exclusion de 95% et 99% sont éliminées.

Un récapitulatif de tous les animaux exclus selon les zones non auditives et des deux seuils d'exclusion est présenté dans le tableau 2. Si l'animal a été exclu sur au moins 2 zones non auditives, cet animal est alors définitivement exclu de la cohorte.

A)

Critère d'exclusion	Intervalle de confiance	Salicylate										Vehicule								
		N°1	N°2	N°3	N°4	N°5	N°6	N°7	N°8	N°9	N°10	N°1	N°2	N°3	N°4	N°5	N°6	N°7	N°8	N°9
R2 dans Hippocampe	95 %															X				
R2 dans Cervelet						X														
R2 dans Tronc cérébral (non auditif)						X	X								X	X	X	X		
$\Delta R2_{cc}$		X			X		X	X		X	X		X			X				X
<b>TOTAL</b>		1			1	2	2	1		1	1		1		1	3	1	1	1	

B)

Critère d'exclusion	Intervalle de confiance	Salicylate										Vehicule								
		N°1	N°2	N°3	N°4	N°5	N°6	N°7	N°8	N°9	N°10	N°1	N°2	N°3	N°4	N°5	N°6	N°7	N°8	N°9
R2 dans Hippocampe	99 %					X	X									X	X			
R2 dans Cervelet						X	X													
R2 dans Tronc cérébral (non auditif)				X		X	X	X		X				X	X	X	X	X	X	
$\Delta R2_{cc}$		X			X	X	X	X		X	X		X	X		X	X	X	X	X
<b>TOTAL</b>		1		1	1	4	4	2		2	1		1	2	1	3	3	2	2	

Non Exclu     
 Exclu par rapport à un critère d'exclusion     
 Définitivement exclu

Tableau 2: Récapitulatif des exclusions individuelles des animaux de la cohorte selon quatre critères d'exclusion. Ces exclusions ont été répertoriées en fonction d'un intervalle de confiance à 95% (A) et d'un intervalle de confiance à 99% (B).

## 2.2.6.2 Méthode d'analyse quantitative

Cette méthode d'analyse quantitative se base sur trois techniques de traitement d'images, développées sous l'environnement Matlab : le signal sur bruit (S/B) ; le ratio d'intensité du signal (RIS) et la méthode  $\Delta R2/R2$ . L'objectif étant de démontrer quantitativement la présence d'acouphènes chez les rats traités au salicylate de sodium par rapport aux rats véhicules.

Le signal sur bruit (S/B) est défini comme la moyenne de l'intensité du signal RMN d'un ROI du cerveau, (ici le colliculus inférieur ou le noyau cochléaire) divisée par la moyenne d'intensité du bruit instrumental de l'image (figure 39).

Le ratio d'intensité du signal (RIS) est défini comme la moyenne du signal RMN d'un ROI du cerveau (ici le colliculus inférieur ou le noyau cochléaire), divisée par l'intensité moyenne du signal RMN dans le ROI du muscle temporal superficiel (figure 40).

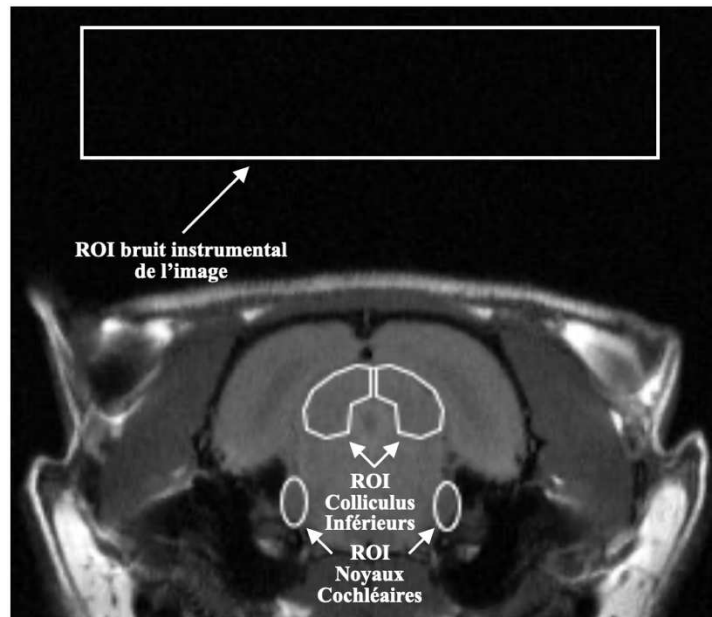


Figure 39: Image cérébrale IRM (coupe coronale) pondérée T1 réalisée avec imageur 9.4 T (400 MHz). Les flèches pointent vers les régions d'intérêts suivantes (ROIs): Bruit de l'image, cortex cérébral (zones non-auditive), colliculus inférieur et noyaux cochléaire (zones auditives)

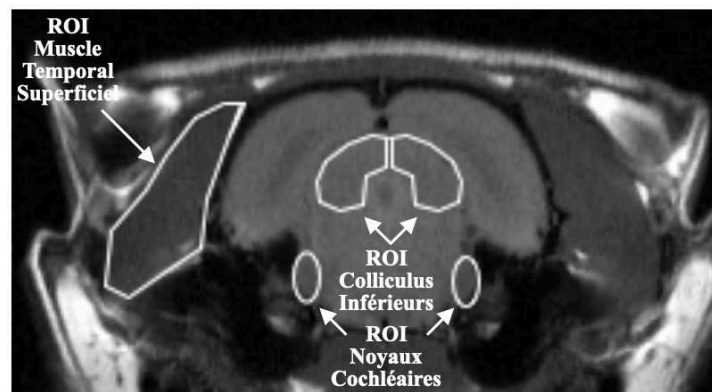


Figure 40: Image cérébrale IRM (coupe coronale) pondérée T1 réalisée avec imageur 9.4 T (400 MHz). Les flèches pointent vers les régions d'intérêts suivantes (ROIs): muscle temporal superficiel, cortex cérébral (zones non-auditives), colliculus inférieure et noyaux cochléaire (zones auditives)

Enfin, la méthode  $\Delta R2/R2$  est basée sur l'augmentation du rapport de la différence de taux de relaxation dans une zone d'intérêt auditive (le colliculus inférieur ou le noyau cochléaire), et le cortex cérébral (cortex visuel, cortex entorhinal, zones du subiculum et du cingulum) sur le cortex cérébral (figure 41).



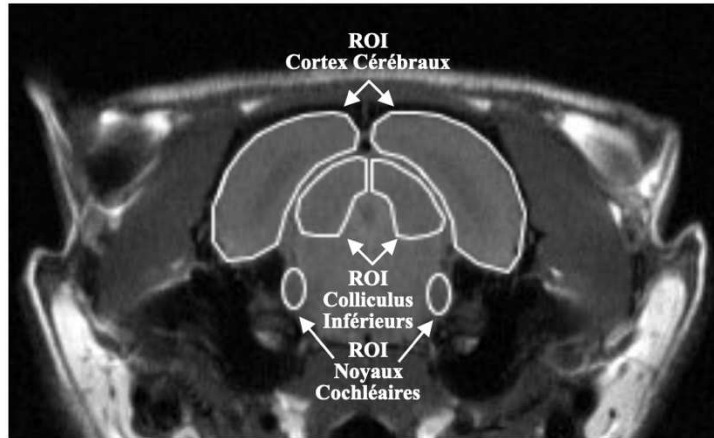


Figure 41: Image cérébrale IRM (coupe coronale) pondérée T1 réalisée avec imageur 9.4 T (400 MHz). Les flèches pointent vers les régions d'intérêt suivantes (ROIs): cortex cérébral (zone non-auditive), colliculus inférieur et noyaux cochléaire (zones auditives)

L'ensemble des étapes permettant l'exclusion individuelle des animaux est schématisé ci-dessous :

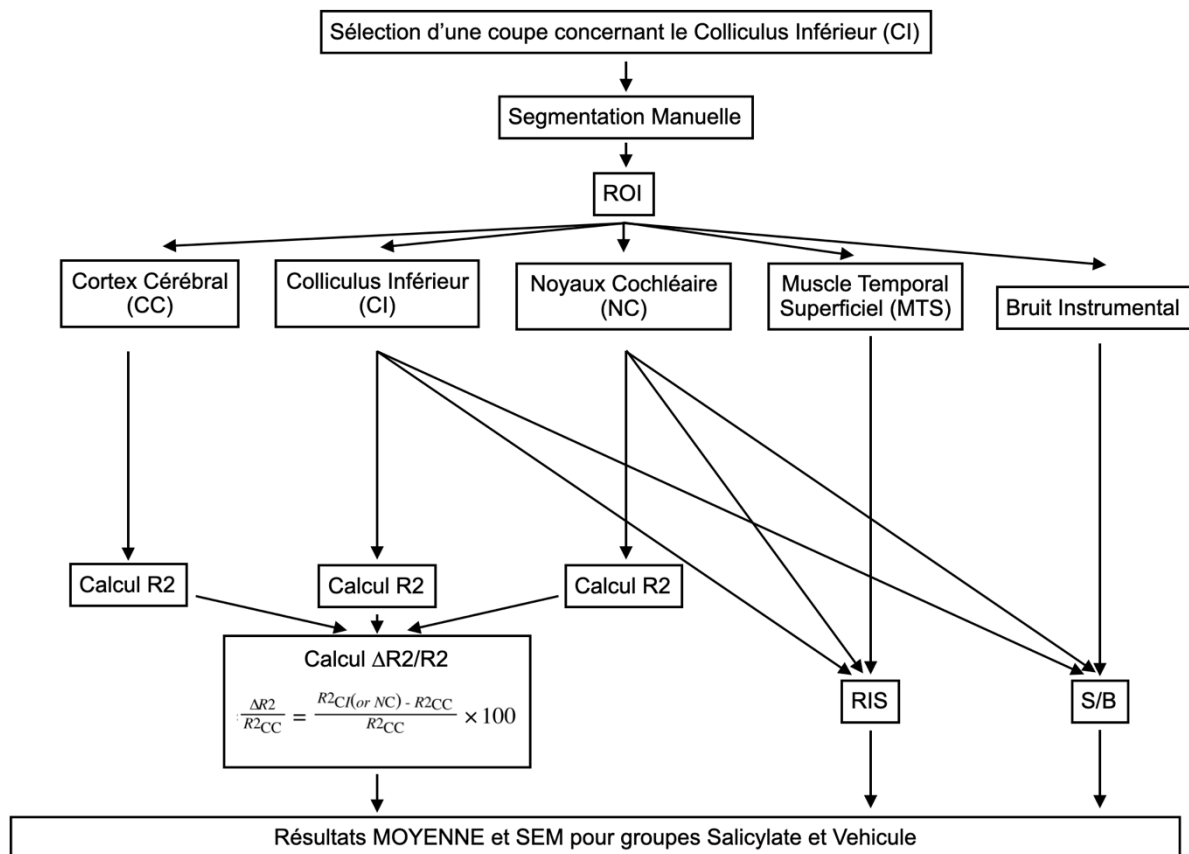


Figure 42: Représentation de la procédure de traitement d'images IRM pour les différents ROIs : CI (colliculus inférieur), CC (cortex cérébral), NC (noyau cochléaire), MTS (muscle temporal superficiel) et bruit instrumental de l'image. Trois méthodes d'analyse différentes sont affichées : le rapport signal/bruit (S/B), le rapport d'intensité du signal (RIS) et la méthode ( $\Delta R2/R2$ ).

### 2.2.6.2.1 Sélection des coupes

Dans un premier temps, la coupe contenant la partie médiane des colliculus inférieurs (CI), ultérieurement sélectionnée lors de la méthode d'exclusion individuelle des animaux (cf. 2.2.6.1) est de nouveau utilisée. Cette coupe permet généralement de visualiser à la fois, les colliculus inférieurs, le cortex cérébral ainsi que les noyaux cochléaires.

Lorsque les noyaux cochléaires (NC) ne sont pas visibles sur la coupe contenant les CI, une nouvelle coupe IRM est sélectionnée. Les NC ayant une épaisseur très fine (2mm), ils sont donc visibles sur très peu de coupes IRM. Ainsi, afin de sélectionner la coupe contenant le plus de volume des NC, l'opérateur est aidé d'images IRM 3D de la tête d'un rat visualisé grâce au logiciel Myrian.

### 2.2.6.2.2 Réalisation des ROIs

Sur la coupe contenant le CI, des ROIs ont été réalisés (figures 39,40 et 41) :

- sur des zones auditives (le CI ipsilatéral et controlatéral et le NC ipsilatéral et controlatéral)
- sur le muscle temporal superficiel (MTS) controlatéral et sur une zone supérieure de l'image (en haut de l'image) correspondant au bruit instrumental de l'image

De plus, le CC a déjà été analysé lors de la méthode d'exclusion individuelle des animaux (figure 35\_B).

Les zones d'intérêt auditives ont été définies à l'aide de l'atlas du cerveau de rat de Paxinos et Watson (2009).

### 2.2.6.2.3 Calcul du $\Delta R2$ , RIS et S/B

Après avoir sélectionné les contours des différents ROIs, le taux de relaxation ( $R2$ ) a été appliqué voxel à voxel au niveau du CI et du NC des deux côtés :

$$R2 = \frac{1}{2TE} \times \log \frac{echo1}{echo3} \quad (7)$$

Puis une cartographie  $R2$  a été appliquée voxel à voxel et le  $\Delta R2/R2$  a été calculé pour ces mêmes zones auditives à partir de l'équation suivante :

$$\frac{\Delta R2}{R2} = \frac{R2_{CI (ou NC)} - R2_{CC}}{R2_{CC}} \times 100 \quad (8)$$

Ensuite le RIS et S/B ont été calculés sur ces mêmes zones auditives.

La dernière étape a été de calculer la moyenne des données S/B, RIS et  $\Delta R2/R2$  pour l'ensemble des rats traités au salicylate de sodium, ainsi que pour l'ensemble des rats véhicules.

## 2.2.7 Analyses Statistiques

Les statistiques descriptives par groupe sont fournies sous forme de moyenne  $\pm$  SEM (moyenne arithmétique  $\pm$  erreur standard de la moyenne) pour les mesures du test GPIAS et pour la quantification du S/B, du RIS et du  $\Delta R2/R2$ . La signification statistique a été déterminée à l'aide du test t de Student utilisant le logiciel Prism avec la valeur de signification suivante : \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  et \*\*\*  $p < 0,001$ ; n représente le nombre d'expériences indépendantes.

## 2.3 Résultats

### 2.3.1 GPIAS

Tous les animaux sélectionnés ont montré des résultats probants durant le test GPIAS. Aucune différence significative d'inhibition du PPI n'a été observée pour le groupe traité au salicylate de sodium (TSS) par rapport au groupe véhicule à J0 et à J1. Ainsi, tous les animaux entendaient bien et réagissaient correctement au test de « startle reflex ». Une différence significative d'inhibition de détection GAP pour le BBN a été observée pour le groupe TSS par rapport au groupe véhicule à J1 confirmant la présence d'acouphènes pour tous les animaux testés en MEMRI.

### 2.3.2 Méthode d'exclusion des animaux en MEMRI

Après avoir réalisé le protocole d'exclusion individuelle des animaux, nous avons résumé nos résultats sous la forme de deux tableaux, en fonction d'un intervalle (ou seuil) de confiance à 95% (tableau 2\_A) et d'un seuil de confiance de 99% (tableau 2\_B). Lorsqu'un rat a été exclu sur au moins deux zones non auditives, celui-ci a été définitivement exclu de la cohorte. Pour rappel, ce protocole a été élaboré dans le but d'éliminer les animaux comportant des quantités de  $MnCl_2$  trop faible pour être exploitable.

Avec un intervalle de confiance à 95% (tableau 2.A), trois (3) animaux ont été exclus dont deux (2) rats TSS et un (1) rat véhicule. La cohorte étant constituée de dix-neuf (19) rats après la réalisation des tests ABR et GPIAS, la proportion d'exclusion a été calculée à 15,8% ( $\frac{3 \times 100}{19} = 15,8\%$ ).

Avec un seuil de confiance de 99% (tableau 2.B), neuf (9) animaux ont été exclus dont quatre (4) rats TSS et cinq (5) rats véhicules. Ainsi la proportion d'exclusion a été calculée à 47,4% ( $\frac{9 \times 100}{19} = 47,4\%$ ).

### 2.3.3 Méthode d'analyse quantitative

Dans cette partie nous allons décrire les résultats obtenus par la méthode de quantification développée lors de cette thèse (Méthode  $\Delta R2/R2$ ), puis dans un second temps nous allons comparer ces résultats avec les résultats obtenus par les méthodes S/B et RIS.

#### 2.3.3.1 $\Delta R2$

Comme précédemment évoqué, l'injection de  $MnCl_2$  réalisée par voie transtympanique, induit une diffusion de l'agent de contraste dans le cerveau de manière hétérogène et variable selon les animaux. Afin de comparer les animaux entre eux, une méthode de normalisation a été développée :  $\Delta R2/R2$ .

Par le tableau 3, nous pouvons observer les résultats obtenus pour différentes combinaisons de  $\Delta R2/R2$  selon un intervalle de confiance à 95% et 99%. Plus précisément, ce tableau décrit les moyennes obtenues par groupe (salicylate et véhicule) ainsi que les valeurs-p calculées. La localisation et les abréviations des ROIs sont présentés sur la figure 43.

La valeur-p qui signifie valeur de probabilité, est une mesure statistique comprise entre 0 et 1. Cette mesure permet de déterminer si un résultat observé dans notre étude préclinique peut être dû à un hasard ou non. De plus, si ce test génère une valeur-p inférieure ou égale à 0,05 ( $p \leq 0,05$ ) le résultat est considéré comme statistiquement significatif.

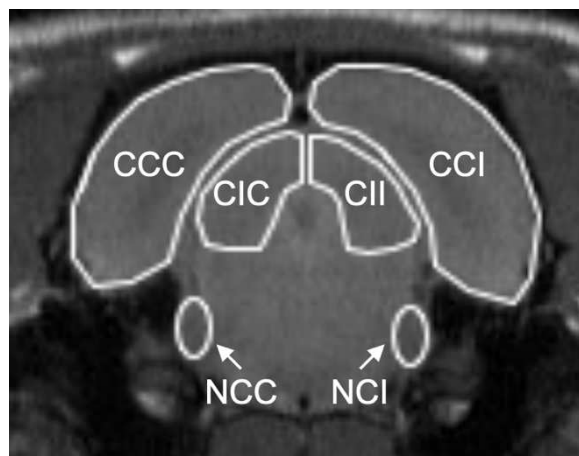


Figure 43: Localisation et abréviations des différents ROIs utilisés dans l'analyse  $\Delta R2/R2$ . De gauche à droite et de haut en bas : CCC : cortex cérébral controlatéral ; CCI : cortex cérébral ipsilatéral ; CIC : colliculus inférieur controlatéral ; CII : colliculus inférieur ipsilatéral ; NCC : noyau cochléaire controlatéral ; NCI : noyau cochléaire ipsilatéral.

		Exclusion à un intervalle de confiance à 95 %			Exclusion à un intervalle de confiance à 99 %		
		valeur-p	Moyenne (%)		valeur-p	Moyenne (%)	
			Vehicule (n=8)	Salicylate (n=8)		Vehicule (n=5)	Salicylate (n=6)
Colliculus Inférieur (CI)	(CI Ipsilatéral - CC Ipsilatéral)/CC Ipsilatéral	0,004	15,15	25,69	0,060	15,32	24,31
	(CI Controlatéral - CC Ipsilatéral)/CC Ipsilatéral	0,024	1,11	12,78	0,064	-1,21	12,79
	(CI Ipsilatéral - CC Controlatéral)/CC Controlatéral	0,142	26,91	42,66	0,231	24,89	44,06
	(CI Controlatéral - CC Controlatéral)/CC Controlatéral	0,955	23,23	23,48	0,842	25,75	24,54
Noyau Cochléaire (NC)	(NC Ipsilatéral - CC Ipsilatéral)/CC Ipsilatéral	0,033	21,81	53,59	0,193	22,50	49,97
	(NC Controlatéral - CC Ipsilatéral)/CC Ipsilatéral	0,019	-10,81	3,10	0,046	-13,24	1,32
	(NC Ipsilatéral - CC Controlatéral)/CC Controlatéral	0,069	33,71	70,75	0,113	31,69	78,83
	(NC Controlatéral - CC Controlatéral)/CC Controlatéral	0,063	-1,51	14,47	0,104	-5,61	13,97
<b>TOTAL des combinaisons <math>\Delta R2/R2</math> statistiquement significatifs</b>		4			1		

Résultat non statistiquement significatif  
 Résultat statistiquement significatif

Tableau 3 : Résumé des résultats obtenus par une exclusion à des intervalles de confiance à 95% et 99% : moyennes (%) des groupes véhicule et salicylate ainsi que les p-values obtenues pour les différentes combinaisons de  $\Delta R2/R2$  appliquées sur les colliculus inférieurs (CI) et le noyau cochléaire (NC). T-test:  $p < 0.05$ . Abréviation : CC : cortex cérébral.

- Selon un intervalle de confiance à 95%

Les combinaisons de  $\Delta R2/R2$  obtenant une différence significative entre le groupe véhicule et le groupe TSS proviennent des ROIs des zones auditives (colliculus inférieurs et noyaux cochléaires) normalisés par le cortex cérébral (CC) ipsilatéral (valeur-p: (CI Ipsilatéral – CC Ipsilatéral)/CC Ipsilatéral = 0,004 ; (CI Controlatéral – CC Ipsilatéral)/CC Ipsilatéral = 0,024 ; (NC Ipsilatéral - CC Ipsilatéral)/CC Ipsilatéral = 0,033 ; (NC Controlatéral - CC Ipsilatéral)/CC Ipsilatéral = 0,019).

- Selon un intervalle de confiance à 99%

Une combinaison de  $\Delta R2/R2$  a obtenu une différence significative entre les deux groupes provenant du noyau cochléaire ipsilatéral normalisé par le cortex cérébral ipsilatéral (valeur-p: (NC Ipsilatéral - CC Ipsilatéral)/CC Ipsilatéral = 0,046).

Au vu des résultats obtenus avec un intervalle de confiance à 99%, ce seuil semble trop restrictif (exclusion de 47,4% de la cohorte et résultats significatifs sur une combinaison de  $\Delta R2/R2$ ). Ainsi, la suite des résultats présentés a été obtenue avec un seuil de confiance à 95%.

Les figures 44 et 45 présentent les moyennes de  $\Delta R2/R2$  (%) et leur écart type pour les groupes TSS et véhicule provenant des ROIs du colliculus inférieur controlatéral (CIC) et ipsilatéral (CII) (figure 44) ; des ROIs du noyau cochléaire controlatéral (CNC) et ipsilatéral (CNI) (figure

45) normalisés par le cortex cérébral ipsilatéral (CCI). Les résultats décrits sont ceux obtenus avec et sans la méthode d'exclusion individuelle des animaux selon un intervalle de confiance à 95%.

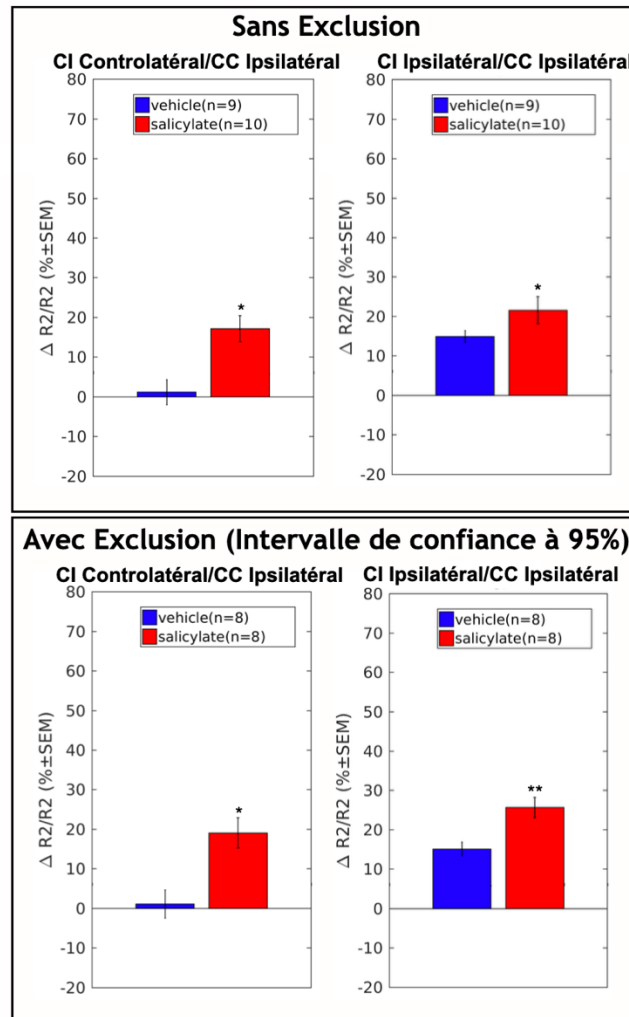


Figure 44: Résultats  $\Delta R2/R2_{CC}$  Ipsilatéral obtenus sans et avec une méthode d'exclusion individuelle (intervalle de confiance à 95%) sur le colliculus inférieur controlatéral (CIC) et ipsilatéral (CII). T-test : \*:  $p < 0.05$ ; \*\*:  $p < 0.01$ ; \*\*\*:  $p < 0.001$

Concernant les résultats obtenus sur le colliculus inférieur controlatéral (CIC), on observe une différence significative entre les deux groupes, avec et sans la méthode d'exclusion (sans exclusion : véhicule :  $1,174 \pm 3,151$  vs salicylate :  $10,601 \pm 2,161$ ; avec exclusion : véhicule :  $1,110 \pm 3,572$  vs salicylate :  $12,779 \pm 2,903$ ). Cependant les valeurs-p avec et sans la méthode d'exclusion sont proches (sans exclusion : 0,022 ; avec exclusion : 0,024).

Pour les résultats obtenus sur le colliculus inférieur ipsilatéral (CII), on observe également une différence significative entre les deux groupes (sans exclusion : véhicule :  $14,937 \pm 15,322$  vs salicylate :  $22,180 \pm 25,424$  ; avec exclusion : véhicule :  $15,148 \pm 17,207$  vs salicylate :  $25,686 \pm 25,536$ ). A l'inverse des résultats CIC, on observe une diminution de la valeur-p entre les résultats obtenus avec et sans la méthode d'exclusion (sans exclusion : 0,0297 ; avec exclusion : 0,0041). Les résultats de valeurs-p attestent d'une augmentation de la significativité des résultats avec la méthode d'exclusion.

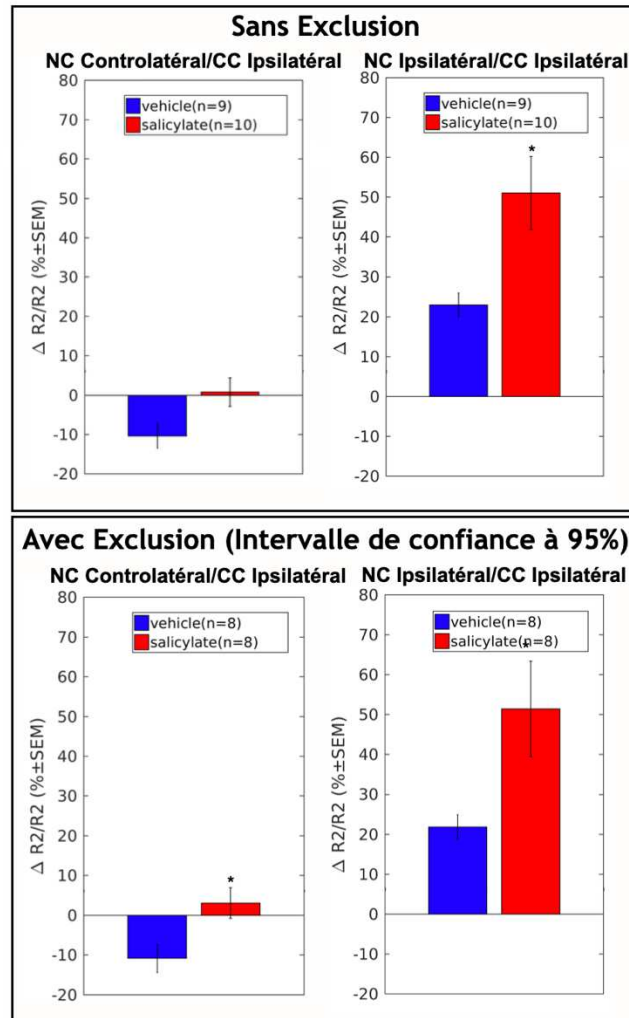


Figure 45: Résultats  $\Delta R2/R2_{CC Ipsilatéral}$  obtenus sans et avec une méthode d'exclusion individuelle (intervalle de confiance à 95%) sur le noyau cochléaire controlatéral (CNC) et noyau cochléaire ipsilatéral (CNI). T-test : \*:  $p < 0.05$ ; \*\*:  $p < 0.01$ ; \*\*\*:  $p < 0.001$

Concernant les résultats obtenus sur le noyau cochléaire controlatéral (NCC), on observe une augmentation de la différence entre les deux groupes avec et sans la méthode d'exclusion (sans exclusion : véhicule :  $-10,335 \pm 3,148$  vs salicylate :  $0,829 \pm 3,618$  ; avec exclusion : véhicule :  $-10,805 \pm 0,035$  vs salicylate :  $3,099 \pm 3,882$ ). Ainsi, on observe une diminution de la valeur-p entre les résultats obtenus avec et sans la méthode d'exclusion (sans exclusion : 0,058 ; avec exclusion : 0,019). Ce qui induit des résultats significatifs obtenus suite à l'application de la méthode d'exclusion.

Pour les résultats obtenus sur le noyau cochléaire ipsilatéral on observe des résultats similaires avec et sans la méthode d'exclusion (sans exclusion : véhicule :  $22,942 \pm 2,954$  vs salicylate :  $51,086 \pm 8,673$  ; avec exclusion : véhicule :  $21,806 \pm 3,092$  vs salicylate :  $51,393 \pm 11,946$ ). On constate que les résultats obtenus sans et avec la méthode d'exclusion sont significatifs, cependant une augmentation de la valeur-p a été constatée avec la méthode d'exclusion (sans exclusion : 0.0092. ; avec exclusion : 0.0310).

### 2.3.3.2 Méthode d'analyse standard : Rapport d'intensité du signal (RIS) et Signal sur Bruit (S/B)

- Rapport d'intensité du signal (RIS)

Les figures 46 et 47 présentent les moyennes de RIS et leur écart type pour les groupes TSS et véhicule provenant des ROIs du colliculus inférieur controlatéral (CIC) et ipsilatéral (CII) (figure 46) ; des ROIs du noyau cochléaire controlatéral (CNC) et ipsilatéral (CNI) (figure 47). Les résultats décrits sont ceux obtenus sans et avec la méthode d'exclusion individuelle des animaux avec un intervalle de confiance à 95%.

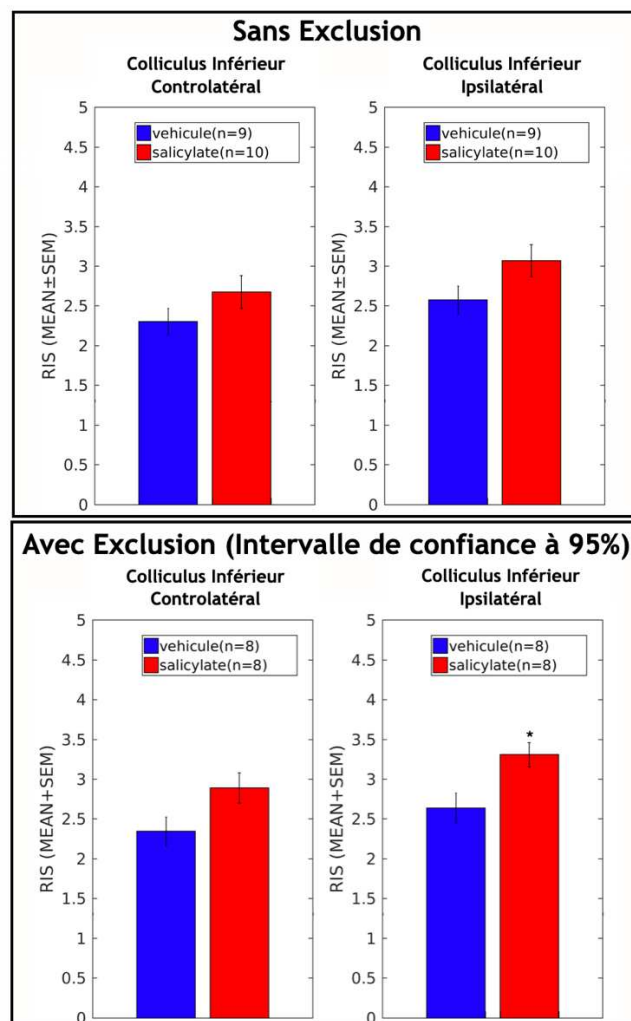


Figure 46: résultats RIS obtenus sans et avec une méthode d'exclusion individuelle (intervalle de confiance à 95%) sur le colliculus inférieur controlatéral (CIC) et ipsilatéral (CII). T-test : \*:  $p < 0.05$ ; \*\*:  $p < 0.01$ ; \*\*\*:  $p < 0.001$

Les résultats RIS obtenus sur le colliculus inférieur controlatéral (CIC), montre une différence non significative entre les deux groupes avec et sans la méthode d'exclusion (sans exclusion : véhicule :  $2,303 \pm 0,166$  vs salicylate :  $2,676 \pm 0,207$  ; avec exclusion: véhicule :  $2,346 \pm 0,182$  vs salicylate :  $2,890 \pm 0,189$ ). Une diminution de la valeur-p a été observée sur les résultats obtenus après l'application de la méthode d'exclusion, comparé aux résultats obtenus



sans cette méthode. Cependant, cette diminution ne permet pas d'observer des résultats significatifs (sans exclusion : 0,183 ; avec exclusion : 0,059).

Pour les résultats obtenus sur le colliculus inférieur ipsilatéral (CII), on observe également une différence entre les deux groupes (sans exclusion : véhicule : 2,575±0,178 vs salicylate : 3,072±0,201 ; avec exclusion : véhicule : 2,637±0,189 vs salicylate : 3,308±0,151). Une diminution de la valeur-p a été montrée sur les résultats obtenus après l'application de la méthode d'exclusion comparé aux résultats obtenus sans la méthode d'exclusion. A l'inverse des résultats CIC, cette diminution de la valeur-p permet d'obtenir une différence de signal significative entre les deux groupes avec la méthode d'exclusion (sans exclusion : 0,084 ; avec exclusion: 0,013).

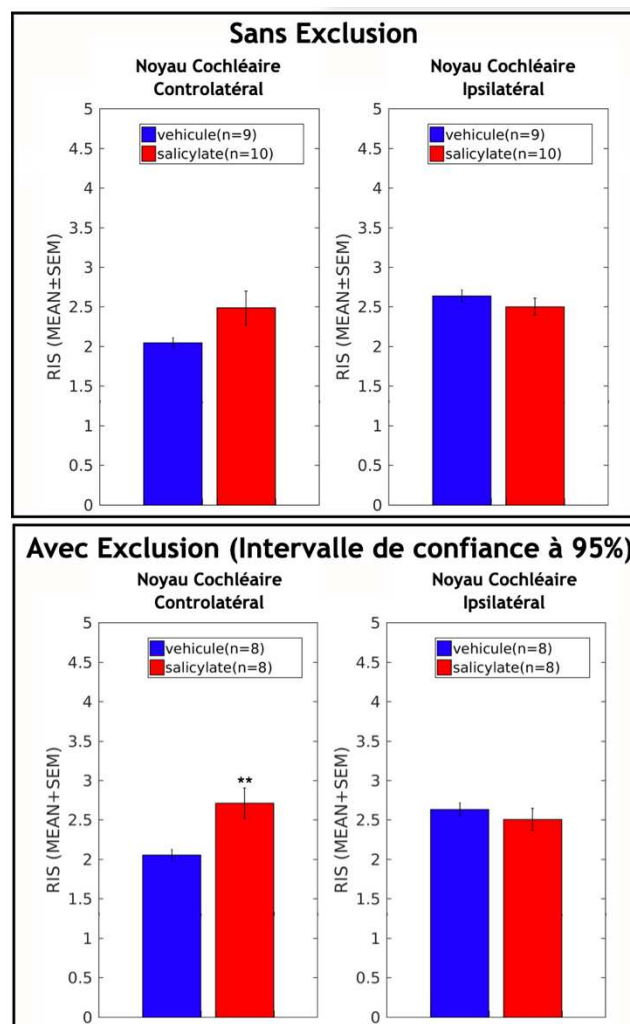


Figure 47: résultats RIS obtenus sans et avec une méthode d'exclusion individuelle (intervalle de confiance à 95%) sur le noyau cochléaire controlatéral (CNC) et noyau cochléaire ipsilatéral (CNI). T-test : \*:  $p < 0.05$ ; \*\*:  $p < 0.01$ ; \*\*\*:  $p < 0.001$

Concernant les résultats obtenus sur le noyau cochléaire controlatéral (NCC) on observe également une différence entre les deux groupes (sans exclusion : véhicule : 2,047±0,065 vs salicylate : 2,487±0,214 ; avec exclusion : véhicule : 2,054±0,073 vs salicylate : 2,713±0,193). On constate une diminution de la valeur-p entre les résultats obtenus sans la méthode

d'exclusion et avec la méthode d'exclusion (sans exclusion : 0,078 ; avec exclusion : 0,0065), ce qui permet d'obtenir une différence de signal significative pour le groupe traité.

Les résultats RIS obtenus sur le noyau cochléaire ipsilatéral (CNI) montre une augmentation des résultats non significative pour le groupe salicylate comparé au groupe véhicule (sans exclusion : véhicule :  $2,636 \pm 0,075$  vs salicylate :  $2,504 \pm 0,101$  ; avec exclusion: véhicule :  $2,634 \pm 0,085$ . vs salicylate :  $2,509 \pm 0,130$ ). De plus, avec la méthode d'exclusion la valeur-p n'est pas nettement diminuée (sans exclusion : 0,3184 ; avec exclusion: 0,435).

○ Rapport signal sur bruit (S/B)

Les figures 48 et 49 présentent les moyennes de S/B et leur écart type pour les groupes TSS et véhicule provenant des ROIs du colliculus inférieur controlatéral (CIC) et ipsilatéral (CII) (figure 48) ; des ROIs du noyau cochléaire controlatéral (CNC) et ipsilatéral (CNI) (figure 49). Les résultats décrits sont ceux obtenus sans la méthode d'exclusion individuelle et avec la méthode d'exclusion individuelle des animaux avec un intervalle de confiance à 95%.

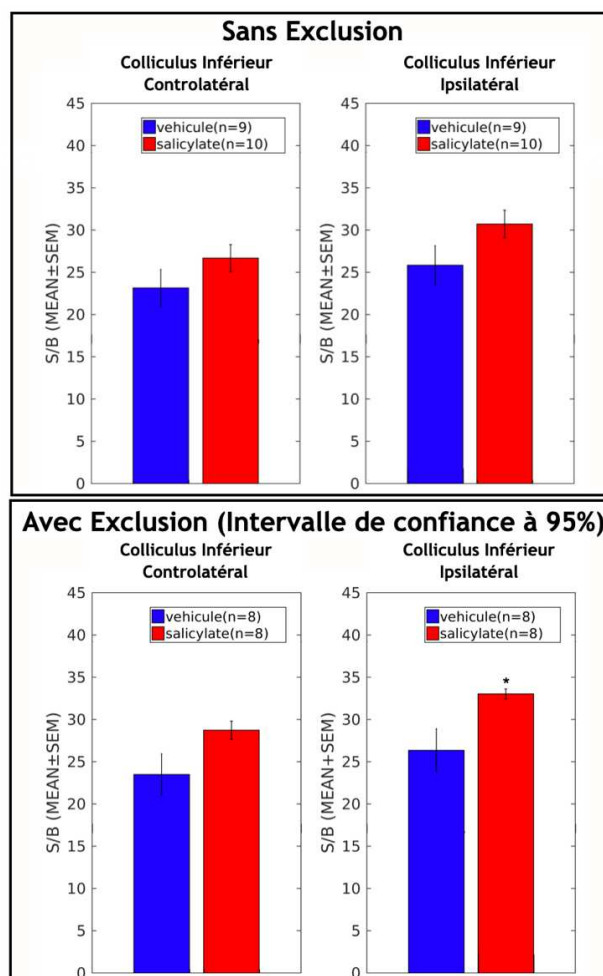


Figure 48: résultats S/B obtenus sans et avec une méthode d'exclusion individuelle (intervalle de confiance à 95%) sur le colliculus inférieur controlatéral (CIC) et ipsilatéral (CII). T-test : \*:  $p < 0.05$ ; \*\*:  $p < 0.01$ ; \*\*\*:  $p < 0.001$

Les résultats S/B obtenus sur le colliculus inférieur controlatéral (CIC), montre une augmentation de la différence des valeurs moyennes pour le groupe salicylate comparé au groupe véhicule mais non significative (sans exclusion : véhicule : 23,159±2,179 vs salicylate : 26,672±1,624 ; avec exclusion : véhicule : 23,492±2,443. vs salicylate : 28,726±1,077). De plus, avec la méthode d'exclusion la valeur-p a diminué sans permettre d'obtenir une différence significative (sans exclusion : 0,207 ; avec exclusion : 0,070).

Pour les résultats obtenus sur le colliculus inférieur ipsilatéral (CII) on observe également une différence de signal entre les deux groupes (sans exclusion : véhicule : 25,847±2,310 vs salicylate : 30,714±1,638 ; avec exclusion : véhicule : 26,363±2,554 vs salicylate : 33,018±0,598). A l'inverse des résultats CIC, on observe une diminution de la valeur-p entre les résultats obtenus sans et avec la méthode d'exclusion (sans exclusion : 0,099 ; avec exclusion : 0,024), ce qui permet d'obtenir une différence significative de signal pour le groupe traité.

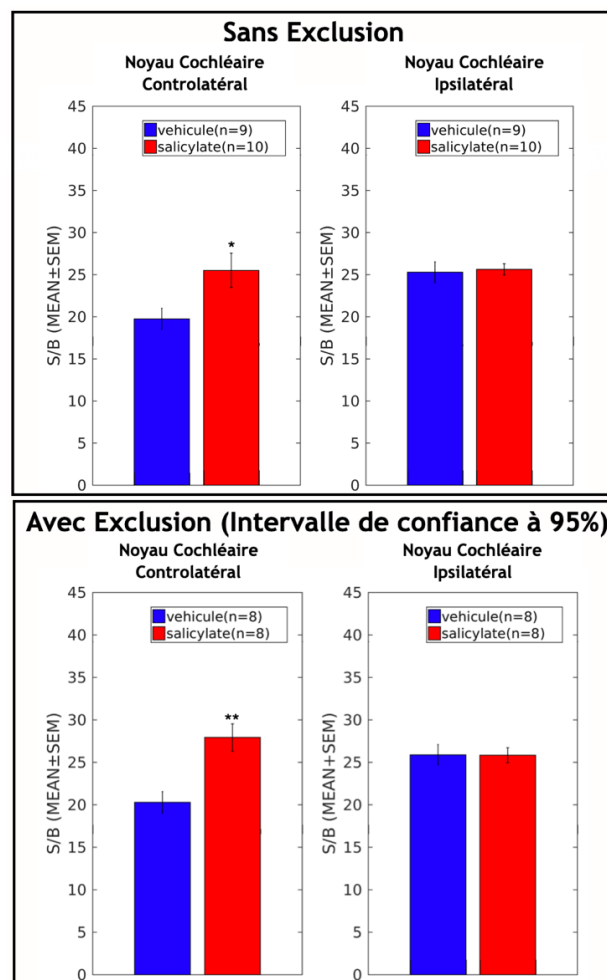


Figure 49: résultats S/B obtenus sans et avec une méthode d'exclusion individuelle (intervalle de confiance à 95%) sur le noyau cochléaire controlatéral (CNC) et noyau cochléaire ipsilatéral (CNI). T-test : \*:  $p < 0.05$ ; \*\*:  $p < 0.01$ ; \*\*\*:  $p < 0.001$

Concernant les résultats obtenus sur le noyau cochléaire controlatéral (NCC), on observe une augmentation de la différence significative entre les deux groupes entre sans et avec la méthode d'exclusion (sans exclusion : véhicule : 19,754±1,238 vs salicylate : 25,523±2,046 ; avec

exclusion: véhicule : 20,286±1,267 vs salicylate : 27,929±1,611 ). On observe une diminution du valeur-p entre les résultats obtenus sans avec la méthode d'exclusion (sans exclusion : 0.031 ; avec exclusion: 0.002), ce qui permet d'obtenir une augmentation de signal significative pour le groupe TSS.

Les résultats obtenus sur le noyau cochléaire ipsilatéral (CNI) montrent un signal équivalent entre les deux groupes, qui ne se modifie que très peu avec la méthode d'exclusion (sans exclusion : véhicule : 25,307±1,215 vs salicylate : 25,632±0,650 ; avec exclusion: véhicule : 25,894±1,207 vs salicylate : 25,826±0,824 ). Cependant avec la méthode d'exclusion la valeur-p augmente mais ne permet pas d'obtenir des résultats significatifs (sans exclusion : 0,811 ; avec exclusion : 0,963).

### 2.3.3.3 Récapitulatif des valeurs-p pour les 3 méthodes d'analyse quantitatives sans et avec méthode d'exclusion individuelle des animaux

Le tableau 4 présente un récapitulatif des valeurs-p obtenues entre le groupe TSS et le groupe véhicule. Ces résultats ont été obtenus à partir des différents ROIs auditifs et selon les 3 méthodes d'analyse sans (A) et avec la méthode d'exclusion (B).

A) **valeur-p sans exclusion**

	Colliculus Inférieur Controlatéral	Colliculus Inférieur Ipsilatéral	Noyau Cochléaire Controlatéral	Noyau Cochléaire Ipsilatéral
RIS	0,184	0,084	0,078	0,318
S/B	0,208	0,099	0,030	0,811
$\Delta R2/R2_{CCI}$	0,022	0,030	0,058	0,0092

B) **valeur-p avec exclusion (95%)**

	Colliculus Inférieur Controlatéral	Colliculus Inférieur Ipsilatéral	Noyau Cochléaire Controlatéral	Noyau Cochléaire Ipsilatéral
RIS	0,059	0,013	0,007	0,435
S/B	0,070	0,024	0,002	0,964
$\Delta R2/R2_{CCI}$	0,024	0,004	0,019	0,031

Résultat non statistiquement significatif  
 Résultat statistiquement significatif

Tableau 4 : Récapitulatif des valeurs-p obtenues selon 3 méthodes d'analyse (RIS, S/B,  $\Delta R2/R2_{CCI}$ ) sans exclusion (A) et avec exclusion (intervalle de confiance à 95%) (B) sur le colliculus inférieur controlatéral (CIC), le colliculus inférieur ipsilatéral (CII), le noyau cochléaire controlatéral (NCC) et le noyau cochléaire ipsilatéral (NCI). T-test:  $p < 0.05$

Pour la méthode RIS, la méthode d'exclusion a permis d'obtenir des résultats significatifs pour le colliculus inférieur ipsilatéral (CII) (0,013) et le noyau cochléaire controlatéral (NCC) (0,007).

Pour la méthode S/B, sans la méthode d'exclusion des résultats significatifs ont été observés sur le NCC (0,030), et avec la méthode d'exclusion, on observe des résultats significatifs également dans le CII (0,024). De plus la valeur-p dans le NCC a diminué avec la méthode d'exclusion (0,002).

Pour la méthode  $\Delta R2/R2$ , sans la méthode d'exclusion des résultats significatifs ont été observés sur le colliculus inférieur controlatéral (CIC) (0,022), le CII (0,030) et le noyau cochléaire ipsilatéral (NCI) (0,009), et avec la méthode d'exclusion, on observe des résultats significatifs dans les 4 ROIs, avec une diminution de la valeur-p dans le CII (0,004) et le NCC (0,019) et une augmentation dans le NCI (0,031).

En résumé, la méthode d'exclusion individuelle des animaux a permis une augmentation des résultats significatifs pour les différentes zones auditives (ROIs) avec les trois méthodes d'analyse.

Cependant, la méthode  $\Delta R2/R2$  a permis d'obtenir des résultats significatifs dans les 4 ROIs avec la méthode d'exclusion, et des valeurs-p les plus petits pour le ROI CII, où des résultats significatifs ont été obtenus avec les trois méthodes d'analyses. Cependant pour le ROI NCC des résultats significatifs ont été obtenus également pour les 3 méthodes d'analyse, le méthode S/B s'est avérée obtenir la valeur-p le plus faible.

## 2.4 Discussion

A ce jour, il existe des controverses dans la littérature concernant la base pathologique des acouphènes et la méthode analytique la plus adéquat permettant d'identifier la signature neuronale des acouphènes. Afin d'accélérer le développement de nouvelles thérapies, il est essentiel de mettre en place des méthodes d'analyse MEMRI plus robustes et standardisées. Dans le cadre de ces travaux de thèse, une technique innovante basée sur les propriétés de résonance magnétique a été développée, reposant sur les taux de relaxation transverse (R2).

### 2.4.1 GPIAS vs MEMRI

Lors de nos expérimentations in vivo, nous avons démontré une concordance entre un pourcentage d'inhibition négatif de détection GAP pour le BBN à J1 chez le groupe TSS et une absorption de  $Mn^{2+}$  significativement plus élevée dans le CI et le NC, à partir d'images pondérées T1 avec un aimant à haut champ (9,4 Tesla), chez le groupe TSS comparé au groupe véhicule. Cette complémentarité de résultats entre le test GPIAS et l'imagerie MEMRI a été mise en évidence lors de précédentes études étudiant les acouphènes sur le petit animal (Holt

et al. 2010; Jung et al. 2014; Ouyang et al. 2017). Nos résultats et la littérature suggèrent que la MEMRI peut être adéquat dans la détection d'une signature neuronale avec un modèle d'acouphène induit par salicylate de sodium. Au cours des dernières années la GPIAS a été de plus en plus utilisée, ce test comportemental ne nécessitant pas de phases d'entraînement de l'animal, à l'inverse des tests comportementaux récompensant sur l'apprentissage (Guitton et al. 2003; Lobarinas et al. 2004; Heffner et Koay 2005). Cependant les méthodes GPIAS utilisées pour analyser et collecter les données diffèrent d'un laboratoire à l'autre, ce qui rend difficile la comparaison des résultats et la reproductibilité des données (Galazyuk et Hébert 2015).

## 2.4.2 Méthode d'analyse MEMRI

### 2.4.2.1 Méthode $\Delta R2/R2$

La méthode  $\Delta R2/R2$ , repose sur le taux de relaxation T2, également nommé R2. Le taux de relaxation transversale (R2) a pour avantage de détecter l'accumulation d'ions paramagnétiques  $Mn^{2+}$  dans les neurones actifs principalement par le biais des canaux calciques voltages-dépendants (Narita et al. 1990; Carlson et al. 1994; Silva et Bock 2007; Lu et al. 2007; Bedenk et al. 2018). Dans notre étude, nous nous sommes focalisés sur l'analyse des neurones du colliculus inférieur (CI) et du noyau cochléaire (NC) appartenant au système auditif.

Nous avons mis en évidence une différence significative de résultats entre le groupe TSS et le groupe véhicule à un seuil de 95%, pour deux combinaisons de  $\Delta R2/R2$  appliquées sur le colliculus inférieur et deux combinaisons  $\Delta R2/R2$  appliquées sur le noyau cochléaire (tableau 3). Ces résultats statistiquement significatifs démontrent une absorption plus élevée de  $Mn^{2+}$  dans les CI et les NC pour le groupe TSS par rapport au groupe véhicule. Jung et al. ont rapporté qu'une transmission synaptique excitatrice accrue peut contribuer à une augmentation de l'accumulation de l'ion  $Mn^{2+}$  dans les structures auditives (Jung et al. 2014). De plus, d'après la littérature il semblerait que les acouphènes soient caractérisés par une hyperactivité neuronale dans les circuits auditifs centraux développés à la suite d'une diminution de la production neuronale cochléaire (Yang et al. 2011; Schaette et McAlpine 2011; Schaette et Kempter 2012; Noreña 2015; Sedley et al. 2016; Marks et al. 2018). Ce qui laisse à penser qu'une augmentation de l'absorption de  $Mn^{2+}$  soit plus spécifique dans les neurones du système auditif chez un animal avec des acouphènes induits par le salicylate par rapport à un animal véhicule. Un mécanisme probable de cette accumulation de  $Mn^{2+}$ , serait que le salicylate influence la conductance pré- et post-synaptique de plusieurs canaux ioniques en modulant l'activité des neurotransmetteurs (Lu et al. 2011; Jung et al. 2014).

#### Normalisation par le cortex cérébral

Lors d'une injection transtympanique (TT), le  $MnCl_2$  commence à se diffuser du tympan à la cochlée par l'intermédiaire de la fenêtre ronde. Il pénètre ensuite dans les nerfs cochléaires par

l'endolymphe et la périlymphe, puis se diffuse dans l'ensemble des structures auditives (Salt et Plontke 2005; Tang et al. 2017).

Cependant, à l'aide d'une cartographie R2, nous avons pu constater, une absorption de  $Mn^{2+}$  élevée dans plusieurs zones non auditives comme le cortex cérébral, l'hippocampe, et le cervelet (figure 50). Cette observation confirme les résultats d'une précédente étude démontrant des hypersignaux localisés dans des tissus non auditifs tels que la cavité nasale, l'hypophyse, le bulbe olfactif, le tractus olfactif, l'hippocampe et le colliculus supérieur chez certains rats, après injection de  $MnCl_2$  réalisée en transtympanique (Tang et al. 2017). Ainsi, il a été proposé que non seulement le  $MnCl_2$  pénétrait dans les voies auditives, mais également dans d'autres voies neuronales par le biais des vaisseaux sanguins et des muqueuses des vaisseaux sanguins (Franklin et al., 2008), pour se redistribuer dans le liquide céphalo-rachidien puis dans le plexus choroïde (Tang, 2017).

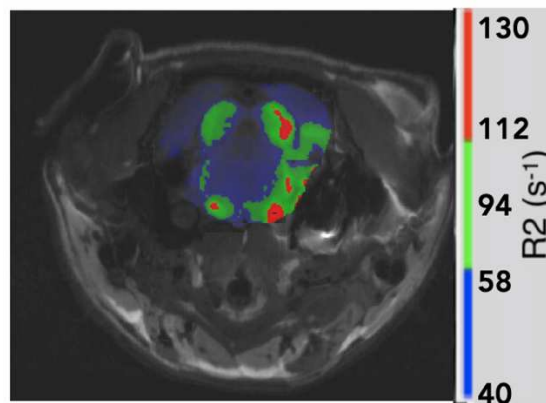


Figure 50: Cartographie R2 (palette de couleur rouge-vert-bleu (RVB)) superposée sur des images cérébrales IRM pondérées en T1 sur l'ensemble du cerveau. Coupe IRM sélectionnée au niveau des colliculus inférieurs.

Dans le cortex cérébral, une absorption de  $Mn^{2+}$  plus accrue du côté ipsilatéral comparé au côté controlatéral a été observée. Pour rappel, afin de s'affranchir d'une disparité de diffusion de  $MnCl_2$  interindividuelle dans le cerveau, spécifique à une injection TT, les résultats obtenus par la méthode de  $\Delta R2/R2$  ont été normalisés par rapport au R2 du cortex cérébral ipsilatéral ou controlatéral. Les résultats présentés dans le tableau 3 montrent des résultats statistiquement significatifs obtenus uniquement avec une normalisation par le cortex cérébral ipsilatéral (CCI). Il semblerait que le cortex cérébral controlatéral (CCC) ne contienne pas suffisamment de  $Mn^{2+}$  dans ses tissus. Ainsi, le CCI peut être considéré comme une référence de la quantité moyenne de  $Mn^{2+}$  dans les tissus cérébraux non auditifs.

### Résultats $\Delta R2/R2$

Le tableau 3 représente la significativité statistique des résultats obtenus. Entre les quatre combinaisons de  $\Delta R2/R2$  statistiquement significatives, nous avons observé une valeur-p plus faible pour la combinaison (CI Ipsilatéral – CC Ipsilatéral)/CC Ipsilatéral, suivi de la combinaison (NC Controlatéral – CC Ipsilatéral)/CC Ipsilatéral, puis (CI Controlatéral – CC Ipsilatéral)/CC Ipsilatéral et enfin (NC Ipsilatéral – CC Ipsilatéral)/CC Ipsilatéral. Chen et al. a rapporté une hyperactivité bilatérale dans différentes zones auditives suite à une injection

intrapéritonéale de salicylate de sodium (Chen et al. 2015). Par conséquent, nous partons de l'hypothèse que cette variation de valeurs-p entre les différentes combinaisons peut être due à la diffusion de  $MnCl_2$  lors d'une injection transtympanique, qui a pour caractéristique de se propager selon un gradient de diffusion depuis le site d'injection. En effet, Tang et al., a démontré que le noyau cochléaire présentait une absorption de  $Mn^{2+}$  la plus élevée, suivi du lemnisque latéral, du corps géniculé médial, du colliculus inférieur et du cortex auditif, suite à une injection transtympanique (Tang et al. 2017). De plus, nous avons observé une absorption de  $Mn^{2+}$  de manière bilatérale dans le CI et NC avec des valeurs moyennes de  $\Delta R2/R2$  plus élevées du côté ipsilatéral pour les deux groupes étudiés (tableau 3), comme rapporté précédemment (Lee et al. 2007; Lee et al. 2012; Tang et al. 2017).

Nous avons également démontré des résultats statistiquement significatifs du côté ipsilatéral, mais également du côté controlatéral dans le noyau cochléaire pour les deux groupes étudiés. Ce qui suggère un transport de  $MnCl_2$  du noyau cochléaire ipsilatéral au noyau controlatéral cochléaire. Néanmoins, à notre connaissance aucune commissure neuronale entre les deux noyaux n'est connue à ce jour. De plus faibles valeurs moyennes de  $\Delta R2/R2$  sont constatées du côté controlatéral par rapport au côté ipsilatéral. Cependant une valeur-p plus faible est constatée du côté controlatéral par rapport au côté ipsilatéral. Sur la figure 45, nous pouvons constater dans le NC ipsilatéral (NCI) après exclusion, une variabilité des valeurs  $\Delta R2/R2$  nettement plus élevée (SEM : 11,946) pour le groupe TSS par rapport au groupe véhicule (SEM : 3,092). Le NCI est une zone extrêmement proche du site d'injection. En prenant en compte la variation de la quantité de  $Mn^{2+}$  pénétrant dans le nerf auditif selon chaque animal, nous supposons que lorsque les neurones des NC ipsilatéraux sont hyperactivés en présence d'acouphènes, le manganèse va pénétrer dans les neurones du nerf auditif préférentiellement, selon la quantité de  $MnCl_2$ . Autrement dit, plus la quantité absorbée dans le nerf auditif est grande et plus la valeur de  $\Delta R2/R2$  en présence d'acouphènes dans le NCI sera élevée. Phénomène que l'on ne retrouve pas dans le NC controlatéral (NCC) qui peut être dû à l'effet de diffusion de  $Mn^{2+}$  au sein du système auditif.

Dans le colliculus inférieur, des résultats significatifs ont également été trouvés du côté ipsilatéral et controlatéral, avec des valeurs moyennes de  $\Delta R2/R2$  plus faible obtenues du côté controlatéral. Nous pouvons supposer que le  $MnCl_2$  a été transporté par des projections neuronales auditives de niveau inférieur au CI de manière bilatérale. En effet, il a été démontré que le NC possède des projections afférentes vers le complexe olivaire supérieur (COS) de manière bilatérale, mais également des projections neuronales directement vers le lemniculus latéral (LL) et le CI controlatéral. Le COS et le LL possèdent des projections afférentes vers le CI ipsilatéral et controlatéral (cf partie 1.2.5.2.3.1). De plus, des voies commissurales existent entre les deux noyaux CI. Une valeur-p plus faible est constatée dans le CI ipsilatéral par rapport au CI controlatéral. Comme évoqué précédemment, plusieurs études ont montré une absorption de  $Mn^{2+}$  dans les voies auditives plus élevée du côté ipsilatéral comparé au côté controlatéral. (Lee et al. 2007; Lee et al. 2012; Tang et al. 2017).

D'après la figure 44, la différence de la valeur moyenne de  $\Delta R2/R2$  entre les deux groupes est plus importante du côté controlatéral comparé au côté ipsilatéral. De plus, pour le groupe



véhicule, la variabilité des résultats est nettement plus élevée du côté controlatéral. Ces résultats nous permettent de supposer, qu'en absence d'hyperactivité neuronale, le manganèse se propage de manière plus diffuse. Il se pourrait que ce phénomène varie en fonction de la quantité de  $Mn^{2+}$  présente dans les voies auditives, ce qui pourrait expliquer une valeur-p plus élevée du côté controlatéral.

En conclusion, il semblerait que les combinaisons (CI Ipsilatéral – CC Ipsilatéral)/CC Ipsilatéral et (NC Controlatéral – CC Ipsilatéral)/CC Ipsilatéral soit les plus pertinentes dans la détection des acouphènes, car le colliculus inférieur ipsilatéral et le noyau cochléaire controlatéral semblent être les zones auditives les moins impactées par les effets de diffusion du manganèse après injection TT.

### 2.4.2.2 Comparaison des méthodes de détection

De nombreuses études sur les acouphènes précliniques utilisant la MEMRI ont utilisé le Rapport d'intensité du signal (RIS) et du Signal sur Bruit (S/B) comme méthodes d'analyse (Holt et al. 2010 ; Lee et al. 2012 ; Jung et al. 2014 ; Gröschel et al. 2016 ; Muca et al. 2018). Dans cette étude, nous avons également comparé les résultats obtenus grâce à ces deux méthodes MEMRI « standards » avec les résultats trouvés à l'aide la nouvelle méthode quantitative  $\Delta R2/R2_{CCI}$ .

Nous avons obtenu des augmentations significatives d'absorption de l'ion  $Mn^{2+}$  dans chaque méthode d'analyse. Après application de la méthode d'exclusion de 95%, des résultats statistiquement significatifs ont été obtenus dans le CI ipsilatéral (CII) et le NC controlatéral (NCC) à l'aide des méthodes S/B et RIS (tableau 4), tandis que des résultats statistiquement significatifs ont été obtenus dans les quatre zones auditives étudiées à l'aide de la nouvelle méthode  $\Delta R2/R2_{CCI}$ .

Nous avons également observé une variabilité plus faible et des valeurs statistiquement significatives plus importantes avec la méthode d'analyse  $\Delta R2/R2$  dans le CII, ce qui n'est pas le cas dans le NCC, où les résultats statistiquement les plus significatifs ont été démontrés avec la méthode S/B. Cependant, la diffusion interindividuelle de  $MnCl_2$  propre à une injection TT a été corrigée dans l'approche  $\Delta R2/R2$  avec la normalisation par le CCI, ce qui n'est pas le cas avec les méthodes S/B et RIS. De plus, la méthode  $\Delta R2/R2$  repose sur les changements du taux de relaxation transversale (R2), dont les valeurs sont proportionnelles à la concentration de  $MnCl_2$ . Tandis que les méthodes S/B et RIS sont basées sur le contraste d'intensité de signal provenant de la relaxation longitudinale T1.

De plus, les rares études MEMRI réalisées sur un modèle d'acouphènes induit par le salicylate de sodium, ont démontré une absorption de  $Mn^{2+}$  uniquement dans les noyaux cochléaires (NC). Holt et al. (2010) a pu démontrer une augmentation de l'intensité du signal dans la partie dorsale du NC de manière bilatérale à la suite d'une injection de chlorure de manganèse ( $MnCl_2$ ) (66 mg/kg) intrapéritonéale (Holt et al. 2010). Quant à Jung et son équipe (2014), ils ont observé

une augmentation de l'intensité du signal dans la partie ventrale (NCV) et dorsale (NCD) de manière ipsilatérale à l'injection  $MnCl_2$  réalisée en transtympanique.

En comparant les trois méthodes d'analyse MEMRI, utilisées dans cette étude et la littérature, la méthode de  $\Delta R_2/R_{2CCI}$  a démontré des résultats statistiquement significatifs dans deux structures auditives essentielles dans le traitement sonore, le CI et le CN, aussi bien du côté ipsilatéral que controlatéral. En effet, cette méthode est basée sur une technique semi-automatique diminuant les biais humains et réduisant les erreurs humaines potentielles. De plus, le  $R_2$  est proportionnel à la concentration de  $MnCl_2$ , de sorte que la méthode  $\Delta R_2/R_2$  est plus sensible à l'accumulation de  $Mn^{2+}$  que les deux autres méthodes d'analyse.

### 2.4.2.3 Méthode d'exclusion individuelle des animaux

Dans cette étude, une méthode d'exclusion individuelle des animaux à un seuil de 95% a été développée et appliquée avant les méthodes d'analyse quantitatives. Cette méthode d'exclusion nous a permis de démontrer une augmentation de la significativité statistique des résultats dans le CI ipsilatéral (CII) et le NC controlatéral (NCC) pour chaque méthode d'analyse. Dans le CI controlatéral (CIC), de plus faibles variabilités des résultats ont été obtenus avec les méthodes S/B et RIS, sans pour autant obtenir des résultats statistiquement significatifs. A l'inverse, une augmentation de la variabilité des résultats a été trouvée dans le NC ipsilatéral (NCI) pour chaque méthode d'analyse. Ces résultats concordent avec nos observations précédentes (cf 2.4.2.1 Résultats  $\Delta R_2/R_2$ ) suggérant que le CII et le NCC soient les deux zones auditives les moins impactées par l'effet de diffusion du manganèse après injection TT lors de nos expérimentations.

Les critères d'exclusion utilisés dans cette méthode sont basés sur les taux de relaxation ( $R_2$ ) moyens dans différentes zones non auditives (l'hippocampe ipsilatéral, le tronc cérébral non auditif, le cervelet et le cortex cérébral ( $\Delta R_{2CCI-CCC}$ )). Dans la littérature, il a été montré en absence de stimulation sonore ou d'acouphènes, une forte augmentation de l'intensité du signal après l'administration de  $MnCl_2$  dans certaines zones non auditives telles que l'hippocampe et le cervelet (Yu et al. 2005; Tang et al. 2017). Cependant, il a également été démontré l'implication de l'hippocampe dans l'apparition des acouphènes (Cheng et al. 2016; Tae et al. 2018). Ce qui peut supposer un potentiel biais dans les résultats de  $R_2$  obtenus avec l'hippocampe pour le groupe TSS.

### 2.4.2.4 Limitations méthodologiques

Tout d'abord, bien qu'une normalisation par le cortex cérébral ipsilatéral (CCI) ait été mise en place pour palier au problème de variation de diffusion du  $MnCl_2$  par injection transtympanique, des effets de diffusion de l'agent de contraste sont supposés impactés les résultats obtenus notamment dans le NC ipsilatéral (NCI). Deuxièmement, les ROIs sont définis de manière manuelle. Bien que l'emplacement des ROIs aient été sélectionnés à l'aide d'un atlas de cerveau de rat, cela peut créer des problèmes dit opérateur-dépendant. C'est-à-dire que

la délimitation des ROIs peut différer légèrement d'une personne à l'autre. Troisièmement, comme précédemment évoqué, le  $MnCl_2$  se diffuse au travers du système nerveux grâce notamment aux récepteurs de l'acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA). Or certains médicaments prometteurs dans le traitement des acouphènes sont des antagonistes NMDA. Ainsi, l'analyse de l'efficacité de ces médicaments avec la MEMRI pourrait être biaisée. En effet, une diminution de l'activité neuronale observée en MEMRI pourrait être liée au blocage du passage du manganèse dans les voies neuronales et non pas à l'efficacité du médicament sur la diminution des acouphènes.

---

# CHAPITRE 3 : Développement d'une méthode quantitative de détection de l'ion sodium sur un modèle animal d'acouphènes par $^{23}\text{Na}$ IRM

---

## 3.1 Introduction

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) basée sur le noyau d'hydrogène est largement utilisée dans le domaine de la recherche et en clinique. Mais d'autres noyaux naturellement abondants dans le corps humain tels que le sodium ( $^{23}\text{Na}$ ), peuvent également être imagés et donner des informations fonctionnelles sur l'organisme (Gao et al. 2017). Les premières investigations des tissus biologiques par l'IRM du sodium ont commencé au début des années 1980, d'abord lors d'expérimentations *in vivo* sur l'animal, puis rapidement lors d'études cérébrales chez l'Homme. Dès la fin des années 1980, l' $^{23}\text{Na}$  IRM a été utilisée dans la détection de certaines tumeurs et de tissus ischémiques. Depuis les années 1990, de grandes avancées technologiques ont été apportées dans le domaine de l'imagerie comme l'intensité, la stabilité et la vitesse de commutation des champs magnétiques sur les scanners, l'amélioration des équipements électroniques et des bobines de Radiofréquence (RF) qui ont permis le développement de nouvelles séquences IRM plus rapides. Ces séquences rapides ont permis d'acquérir des images de la concentration en sodium en quelques minutes avec une résolution de l'ordre du millimètre (Madelin et al. 2014).

### 3.1.1 L'ion sodium dans les tissus biologiques

Le sodium est le deuxième atome le plus étudié en IRM après l'atome d'hydrogène. Il est un électrolyte essentiel au bon fonctionnement du corps humain, c'est-à-dire qu'il permet le passage d'un courant électrique lorsque celui-ci se déplace au travers de la membrane cellulaire. Ainsi, il est impliqué dans la physiologie cellulaire par le maintien du potentiel membranaire (différence de potentiel électrique entre le milieu intracellulaire et extracellulaire) et participe ainsi à l'activité cardiaque, à la transmission des influx nerveux et aux contractions musculaires (Madelin et al. 2014; Gao et al. 2017). De plus, il aide à maintenir l'homéostasie grâce à l'osmorégulation (maintien de la pression osmotique constante dans les fluides d'un organisme grâce à la régulation des concentrations en eau et en sel) et à la régulation du pH (Madelin et al. 2014).

### 3.1.1.1 Flux de l'ion sodium dans le milieu cellulaire

#### 3.1.1.1.1 Compartiment intracellulaire et compartiment extracellulaire

A l'échelle membranaire, deux compartiments peuvent être distingués : le compartiment intracellulaire et le compartiment extracellulaire. Le compartiment ou milieu intracellulaire, se compose de l'ensemble des éléments qui constitue une cellule et représente environ 80% du volume tissulaire. Le compartiment extracellulaire quant à lui représente tout ce qui est à l'extérieur d'une cellule, il se compose essentiellement d'eau, de protéines et de polysaccharides (Frantz et al. 2010). Il comprend 20% du volume tissulaire. Ces deux compartiments sont séparés par une membrane cellulaire (figure 51).

D'importants échanges ioniques se déroulent entre les deux compartiments, où une grande différence de concentration est observée : avec une concentration de l'ion potassium ( $K^+$ ) élevée à l'intérieur de la cellule ( $\sim 140$  mM) et faible à l'extérieur ( $\sim 5$  mM), tandis que la concentration en sodium ( $Na^+$ ) est faible à l'intérieur de la cellule ( $\sim 15$  mM) et élevée à l'extérieur (140 mM) (Madelin et al. 2014; Gao et al. 2017; Pivovarov et al. 2018) (figure 51).

Ces échanges ioniques peuvent se faire par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes, comme par exemple (Murphy et Eisner 2009; Madelin et al. 2014) :

- Les canaux  $Na^+$  voltage dépendants
- La pompe sodium – potassium ( $Na^+/K^+$ -ATPase).
- Les échangeurs  $Na^+/H^+$ ,  $Na^+/Ca^+$  et  $Na^+/Mg^+$
- Les co-transporteurs  $Na^+/CO_3^-$  et  $Na^+/K^+/2Cl^-$

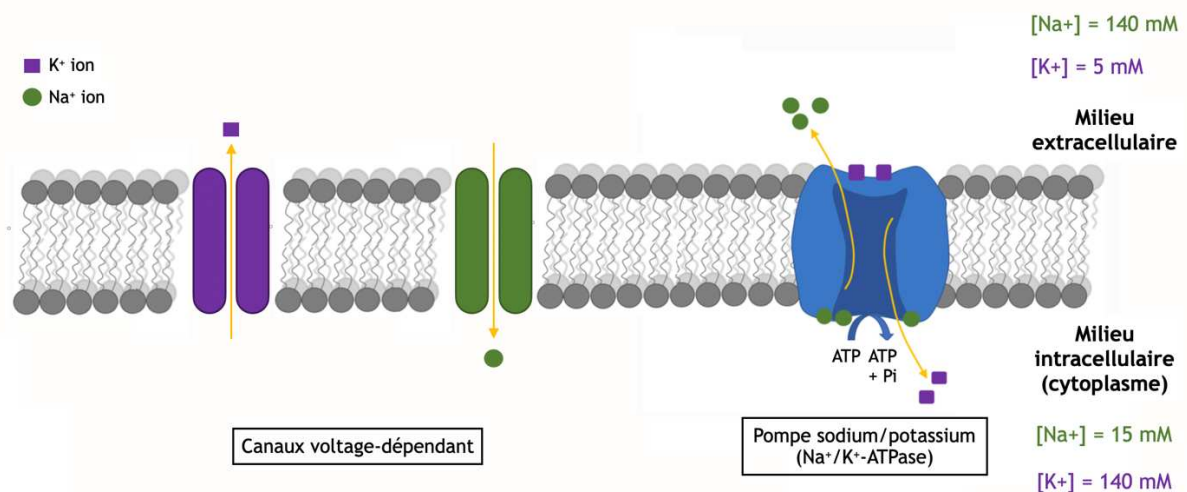


Figure 51: Schéma des compartiments intracellulaire et extracellulaire, ainsi que des canaux voltage-dépendants du sodium, du potassium et la pompe sodium/potassium ( $Na^+/K^+$ -ATPase) (adapté de Pivovarov et al. 2019).

### 3.1.1.1.2 Principe du potentiel d'action

Un potentiel d'action est une séquence rapide de variations de tension à travers une membrane. La tension membranaire est générée par des échanges d'ions entre les compartiments intracellulaires et extracellulaires des neurones. Ces flux d'ions sont rendus possibles grâce à des canaux sensibles aux variations du potentiel électrique : des canaux voltage dépendants s'ouvrent et se ferment selon le potentiel de membrane. Il s'agit des canaux sodiques et potassiques voltage dépendants (Grider et al. 2020).

Les potentiels d'actions se décomposent en quatre phases (figure 52) :

- Le potentiel de repos : les canaux voltage-dépendants sont fermés
- La phase de dépolarisation : C'est un événement du tout ou rien qui est initié par l'ouverture de canaux ioniques sodium dans la membrane plasmique.
- La phase de repolarisation : Elle est médiée par l'ouverture des canaux ioniques potassiques et la fermeture des canaux ioniques sodiques.
- Durant l'hyperpolarisation : les canaux sodiques sont fermés et les canaux potassiques sont toujours ouverts.

Pour rétablir l'équilibre approprié des ions, la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase induit le mouvement des ions sodium dans le compartiment extracellulaire et des ions potassium dans le compartiment intracellulaire.

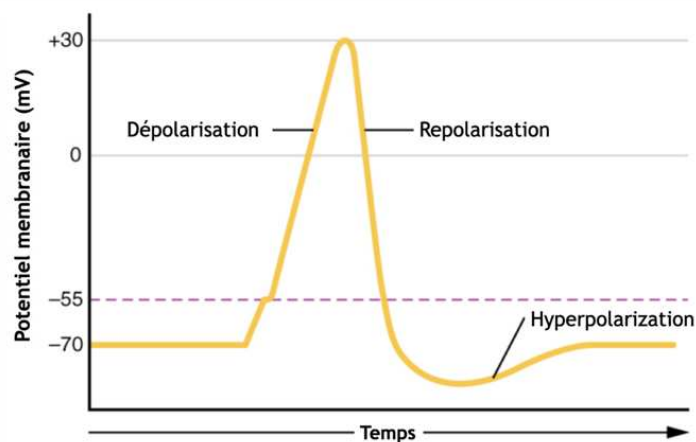


Figure 52: Schématisation des différentes étapes d'un potentiel d'action. La ligne en pointillé représente la tension de seuil. (adapté de Grider et al. 2020).

### 3.1.1.2 Comportement cellulaire en présence d'acouphènes suite à une administration de salicylate de sodium

Dans le domaine de l'audition, il s'avère que les canaux voltage dépendants, semblent jouer un rôle essentiel dans le mécanisme de l'influx nerveux auditif. En effet, plusieurs études ont démontré qu'en présence de salicylate de sodium (SS), les canaux sodiques voltage dépendants étaient bloqués dans le colliculus inférieur et le cortex auditif (Liu et al. 2007; Namikawa et al.

2017). Ce qui implique une diminution du courant induit  $\text{Na}^+$ , et ainsi une plus faible concentration de sodium dans le milieu intracellulaire.

Cependant cette hypothèse semble contradictoire à de nombreux essais thérapeutiques rapportant une diminution des acouphènes chez l'Homme de manière temporaire par administration intraveineuse de bloqueurs de canaux sodiques voltage dépendants comme la lidocaïne (Israel et al. 1982; Duckert et Rees 1983; Reyes et al. 2002; Kallio et al. 2008; Huang et al. 2018). La lidocaïne est un anesthésique local et un antiarythmique, qui interrompt l'initiation et la propagation des potentiels d'actions en bloquant les canaux sodiques voltage dépendants (Nav) (Hille 1977; Trellakis et al. 2007; Bourdin 2014). Il a été démontré que les acouphènes chroniques et la douleur présentaient des similitudes dans l'implication possible des canaux Nav et leur suppression par la lidocaïne (Cahana et al. 2004; Trellakis et al. 2007). Les essais thérapeutiques réalisés avec ce médicament ont montré une disparité de résultats concernant le pourcentage de réduction des acouphènes chez les patients selon les études, allant de 25% à 80%. Cette différence de résultats peut s'expliquer par l'affinité sélective que peuvent avoir certains isoformes des Nav dans le système auditif avec la lidocaïne (Nav1.1 à Nav1.9). De manière générale, l'affinité de la lidocaïne est forte lorsque le canal Nav est ouvert ou inactivé, et est faible lorsque le canal est au repos (Song et al. 2011; Bourdin 2014). De plus, le blocage des canaux par la lidocaïne est plus rapide et efficace lorsque les canaux sont activés de façon répétée. Par conséquent, en situation d'hyperpolarisation pendant de longues périodes, il a été observé une faible affinité des canaux Nav pour la lidocaïne, alors que lors de dépolarisation répétitive, un blocage de haute affinité a été montré. C'est un phénomène connu sous le nom d'usage-dépendant (Trellakis et al. 2007; Calvin et al. 2011; Bourdin 2014).

L'activité neuronale est également due à des changements de l'excitabilité intrinsèque des neurones. En d'autres termes, l'activité neuronale est dépendante de la conductance ionique (facilité ou non des ions à traverser un canal ionique), qui elle-même est contrôlée par le niveau d'expression de gènes qui encodent les isoformes des canaux ioniques (Noreña et Farley 2013). Dans le cas des canaux Nav, neuf isoformes composent ces canaux nommés de Nav1.1 à Nav1.9 (Bourdin 2014). En particulier, l'isoforme Nav1.6 prédominant dans les axones et dans les nœuds de Ranvier matures semble jouer un rôle primordial dans de nombreuses maladies dégénératives, mais également en présence d'acouphènes. En effet, il a été démontré que l'expression et la distribution de Nav1.6 ont une relation étroite avec les maladies neurologiques caractérisées par une hyperexcitabilité neuronale (Meisler et al. 2016; Qin et al. 2017). Une étude récente a démontré une forte corrélation entre l'expression de Nav1.6 dans les neurones inhibiteurs et excitateurs des noyaux cochléaires et les acouphènes (Yin et al. 2020). Les résultats de cette étude suggèrent que l'expression et la distribution aberrante de Nav1.6 pourraient participer à un changement de l'équilibre inhibition/excitation des neurones et contribuer par la suite à l'hyperactivité liée aux acouphènes dans les noyaux cochléaires.

### 3.1.2 Propriétés RMN du noyau sodium

Bien que le noyau du sodium soit le deuxième noyau le plus étudié en IRM après le noyau d'hydrogène, la sensibilité RMN entre les deux noyaux est très différente. En effet, la sensibilité RMN du sodium est nettement inférieure à celle de l'hydrogène. Ainsi l'IRM du sodium possède un signal sur bruit (S/B) intrinsèquement bas, qui peut aller jusqu'à 20000 fois inférieur au S/B du proton, et se traduire par une faible résolution spatiale et un temps d'acquisition long (Madelin et al. 2014; Ianniello et al. 2019).

En mécanique quantique, le noyau sodium est traité comme un spin 3/2, ce qui a pour conséquence de générer quatre états (niveaux) d'énergie : 3/2, 1/2, -1/2 et -3/2, alors que le noyau d'hydrogène n'en possède que deux (1/2, -1/2) (figure 53).

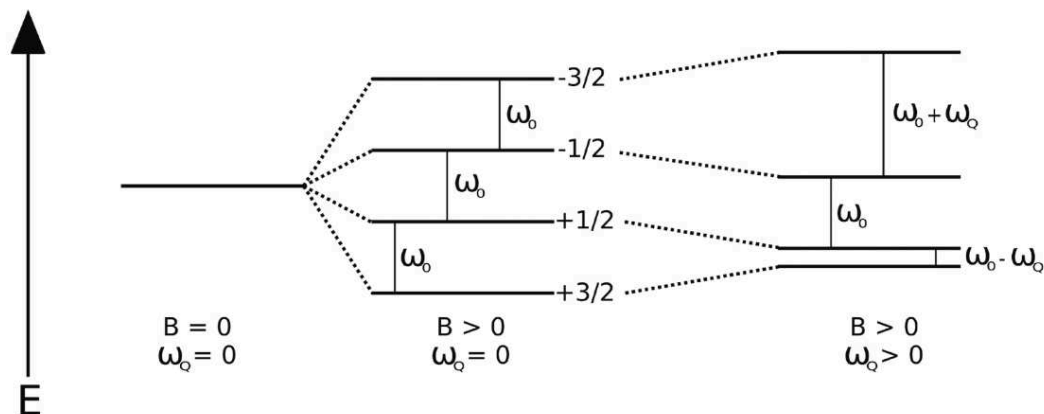


Figure 53: Effet Zeeman dans un système spin 3/2. A gauche : En absence de champ magnétique externe, les niveaux d'énergie sont dégénérés. Au milieu : L'application d'un champ magnétique externe conduit (en absence d'interaction quadripolaire) à une division équidistante des niveaux d'énergie. A droite : Une interaction quadripolaire supplémentaire conduit à un déplacement des niveaux internes vers une énergie inférieure tandis que les niveaux externes sont déplacés vers le haut. Le résultat final est une modification des transitions extérieures (adapté de Gottawald et al. 2016).

Ainsi dans un régime semi-solide tel que les tissus biologiques, cette configuration provoque un comportement de relaxation bi-exponentiel de la relaxation transversale (T2), avec la capacité de détecter 60% de l'intensité totale pour la composante courte et 40% pour la composante T2 longue (Berendsen et Edzes 1973; Qian et al. 2015). Afin de détecter les deux composantes T2, des techniques d'imagerie avec des temps d'écho ultracourts (UTE) inférieurs à 0,5 ms sont nécessaires (Madelin et al. 2014).

### 3.1.3 Application biomédicale de l'IRM du sodium (<sup>23</sup>Na IRM)

Nous allons présenter un aperçu des expérimentations in vivo déjà réalisées de l'<sup>23</sup>Na IRM sur diverses pathologies cérébrales. Dans cette partie, nous nous focaliserons sur les méthodes de détection de la concentration de sodium utilisées, les séquences, et le type d'échange sodique impliqué pour chaque pathologie.



De nombreuses études ont été effectuées sur le cerveau depuis les années quatre-vingt, dans un premier temps pour montrer la faisabilité de l'IRM quantitative du sodium cérébral, puis pour évaluer sa possible utilisation dans l'évaluation de maladies telles que les tumeurs, les accidents vasculaires cérébraux, la sclérose en plaques (SEP), la maladie d'Alzheimer (MA) ou la maladie de Huntington (HD). L'objectif de l' $^{23}\text{Na}$  IRM est de détecter les variations d'intégrité et de viabilité cellulaires par des changements de la concentration intracellulaire de sodium et/ou du volume extracellulaire dus à ces pathologies (Hilal et al. 1985; Boada et al. 2005; Ouwerkerk 2011; Madelin et al. 2014).

### 3.1.3.1 Mesure de la concentration de sodium dans les tissus biologiques

Pour évaluer le dysfonctionnement de tissus biologiques, la majorité des études  $^{23}\text{Na}$  IRM mesurent la concentration tissulaire de sodium (CTS) et la fraction volumique cellulaire (FVC) (Madelin et al. 2014). Les concentrations tissulaires totales de sodium (CTS) sont définies comme étant la moyenne pondérée en volume des compartiments de sodium intracellulaire (normal : 10-15 mmol/l) et extracellulaire (normal : 140-150 mmol/l) (Huhn et al. 2019), décrit par l'équation suivante :

$$CTS = FVC \times [Na]_{in} + (1 - FVC) \times [Na]_{ex} \quad (9)$$

Où  $[Na]_{in}$  est la concentration sodique dans le compartiment intracellulaire et  $[Na]_{ex}$  est la concentration sodique dans le compartiment extracellulaire.

Le CTS reflète l'homéostasie des ions sodium. Si une cellule perd sa capacité à maintenir un gradient d'ions sodium à travers sa membrane cellulaire, elle cesse d'être viable (Thulborn et al. 2009).

Pour permettre la différenciation des compartiments intracellulaire et extracellulaire, deux types de séquence IRM sont généralement utilisés : Les séquences d'inversion-récupération (IR) et les séquences d'impulsion par filtrage triple quantique (FTQ).

Une séquence IR est une séquence d'écho de spin (SE) précédée d'une impulsion d'inversion de  $180^\circ$ . Cependant ce type de séquence permet le calcul des concentrations intracellulaires et extracellulaires de manière indirecte. De plus, les temps de relaxation dans les structures pathologiques sont inconnus et des temps de relaxation modifiés peuvent affecter la quantification (Huhn et al. 2019).

Une séquence FTQ est basée sur la relaxation T2 et permet de séparer différents signaux des ions sodium du fait de leur mobilité restreinte et variable entre les deux compartiments (Matthies et al. 2010; Fleysher et al. 2013; Worthoff et al. 2019). Cependant, ces types de séquence IR et FTQ sont sensibles aux artefacts dus à une inhomogénéité du champ, un faible

S/B ou des temps d'acquisition longs. De plus, le calcul des concentrations sodiques intracellulaires et extracellulaires est indirect tout comme les séquences IR (Gast et al. 2018).

Dans notre étude exploratoire par IRM du sodium, nous nous sommes restreints à utiliser des séquences rapides en écho de gradients afin d'estimer la CTS des zones auditives d'un modèle d'acouphènes chez le rat.

### 3.1.3.2 Expérimentations in vivo

Les expérimentations cérébrales basées sur l' $^{23}\text{Na}$  IRM sont en majorité des études cliniques focalisées sur les accidents vasculaires cérébraux (AVC), certaines tumeurs, et des maladies neurodégénératives telles que la sclérose en plaques (SEP), la maladie d'Alzheimer et la maladie de Huntington.

#### 3.1.3.2.1 Accident vasculaire cérébral (AVC)

L'accident vasculaire cérébral correspond à une obstruction ou une rupture d'un vaisseau sanguin dans le cerveau. On distingue deux types d'AVC : l'AVC hémorragique qui représente 20% des cas et l'AVC ischémique qui correspond à 80% des cas.

Lors d'AVC aigus, plusieurs études ont démontré une CTS très élevée dans les zones affectées (valeur CTS dans une structure cérébrale affectée jusqu'à 50% au-dessus de la valeur CTS dans une zone cérébrale homologue de l'hémisphère controlatéral), qui serait due à un dysfonctionnement prolongé de la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ATPase}$ . De plus, il semblerait qu'au cours d'une ischémie, le déplacement des ions sodium dans le compartiment intracellulaire accompagné d'un efflux d'ions potassium déclencherait des processus en cascade conduisant éventuellement à l'apoptose (Yu 2003; Tsang et al. 2011; Madelin et al. 2014; Huhn et al. 2019).

#### 3.1.3.2.2 Tumeurs

Les tumeurs cérébrales primaires telles que les gliomes sont des tumeurs qui prennent naissance dans le parenchyme cérébral et se décomposent en trois catégories : les astrocytomes, les épendymomes et les oligodendrogliomes. Ces tumeurs peuvent être classées selon une échelle de malignité appelée grade. Dans ces tissus, une division cellulaire non régulée conduisant à une prolifération cellulaire exagérée, semble être initiée par des modifications de la cinétique d'échange  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , induisant des modifications de pH dans les compartiments intracellulaire et extracellulaire. Ce mécanisme peut également être associé à une activité réduite de la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ATPase}$  impliquant une augmentation de la concentration intracellulaire de sodium (Madelin et al. 2014).

Une première étude basée sur l' $^{23}\text{Na}$  IRM a été menée par Ouwerkerk et coll. sur des patients atteints de gliomes en 2003. Les auteurs ont identifié des différences significatives de CTS au niveau des tissus tumoraux et des tissus environnants par rapport aux tissus controlatéraux des

tissus tumoraux, dans la matière grise, dans la matière blanche et dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Ces travaux montrent que l'IRM sodique peut être utilisée pour quantifier la CTS chez les patients atteints de tumeurs cérébrales et démontrent une concentration de sodium accrue de 50 à 60% dans les tumeurs par rapport à celle des régions cérébrales normales (Ouwkerk et al. 2003).

Une autre étude a démontré une augmentation de CTS chez 15 patients atteints de gliomes de différents grades. L'utilisation de l'imagerie IR dans cette étude a permis une différenciation supplémentaire de ces lésions en supprimant le signal du LCR et des œdèmes. De plus, tous les glioblastomes (grade IV) ont démontré des intensités de signal IR sodique plus élevées que les tumeurs de grade I à III. Cette étude montre qu'une combinaison d'IRM sodique avec et sans pondération de relaxation T1 par IR peut révéler d'importantes caractéristiques physiologiques des tissus et aider à caractériser et à classer les tumeurs (Nagel et al. 2011).

### 3.1.3.2.3 Maladies neurodégénératives

Les maladies neurodégénératives sont des pathologies chroniques progressives qui touchent le système nerveux central. Ce sont des maladies incurables et invalidantes qui entraînent la dégénérescence progressive et la mort des neurones. Ici, nous allons nous attarder sur les recherches cliniques de l'IRM du sodium concernant la sclérose en plaques, la maladie de Huntington et la maladie d'Alzheimer.

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie neurologique inflammatoire qui se caractérise par une focale et une diffusion dans les matières blanche et grise. Ce mécanisme est causé par une démyélinisation des axones et par des lésions et pertes neuro-axonales. Les canaux sodiques semblent jouer un rôle dans cette dégénérescence neuronale en entraînant une action inverse des échangeurs  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ , provoquant une surcharge en calcium dans le compartiment intracellulaire des axonales et donc induisant une dégénérescence axonale (Madelin et al. 2014).

En 2010, Inglese et ses collègues démontraient pour la première fois une augmentation de CTS d'environ 31% des tissus lésés par rapport à des tissus non-lésés de la matière blanche chez des patients atteints de sclérose en plaques (Inglese et al. 2010). Ces résultats sont en accord avec d'autres études effectuées quelques années plus tard (Zaaraoui et al. 2012; Paling et al. 2013; Maarouf et al. 2014; Eisele et al. 2019). La concentration moyenne sodique dans les tissus-lésés était de 35,3 mM, nettement supérieure aux valeurs des tissus non-lésés dans la matière blanche, qui étaient aux alentours de 26 mM.

Une autre étude a comparé des patients atteints de SEP précoce (< 5 ans), des patients atteints de SEP avancés (>5 ans) et des patients sains (Zaaraoui et al. 2012). Les auteurs ont analysé la CTS dans trois compartiments différents : dans les tissus lésés, dans la matière grise et dans les tissus non-lésés de la matière blanche. La CTS a été augmentée à l'intérieur des tissus lésés démyélinisés dans le groupe SEP précoce de 14,5% et dans le groupe SEP avancé de 22% par rapport aux tissus de la matière blanche chez les patients sains. Uniquement chez les patients

atteints de SEP avancée, une augmentation de la CTS d'environ 11% a été observée dans la matière blanche non-lésée, ainsi qu'une augmentation de 14% dans la matière grise. De plus, une augmentation de CTS au sein du tronc cérébral, du cervelet et du cortex temporal a été décelée chez les patients atteints de SEP précoces, alors que chez les patients avancés des augmentations sur l'ensemble du cerveau ont été observées. D'après les auteurs l' $^{23}\text{Na}$  IRM peut être d'une grande aide dans la surveillance de nouvelles lésions tissulaires.

Une étude préliminaire a montré que les patients atteints de la maladie de Huntington (n=13) présentaient également une augmentation du CTS d'environ 10% dans le cerveau entier par rapport aux témoins sains (n=13). Le noyau caudé présentait la CTS la plus élevée qui était en corrélation avec l'atrophie de la matière grise (Reetz et al. 2012). Une autre étude préliminaire sur la maladie d'Alzheimer (n = 5) a démontré une augmentation de 7,5% de la CTS cérébrale. Les auteurs ont également montré une corrélation inverse entre cette augmentation de la CTS et le volume de l'hippocampe (Mellon et al. 2009). Cependant, pour ces deux études préliminaires aucune explication satisfaisante de ces augmentations de CTS n'a pu être proposée en raison des données limitées, de la faible résolution et du manque de différenciation entre la teneur en sodium intracellulaire et extracellulaire.

### 3.1.4 Conclusion

Malgré une faible résolution spatiale, et des temps d'acquisition longs, l' $^{23}\text{Na}$  IRM permet d'obtenir des informations physiologiques complémentaires à l' $^1\text{H}$  IRM, en atteste les nombreuses études pilotes prometteuses qui ont déjà été réalisées (Madelin et al. 2014). De plus, une potentielle implication de l'ion sodium dans le développement des acouphènes est décrite dans la littérature. Ainsi, à notre connaissance, notre étude est la première à tenter d'analyser les changements de concentration de sodium dans le cerveau en présence d'acouphènes.

## 3.2 Matériels et Méthodes

L'objectif de cette étude est de développer un protocole expérimental permettant de mettre en évidence la présence d'acouphènes par la technique d'IRM du sodium sur un modèle d'acouphènes induit par le salicylate de sodium. Cette technique a pour avantage d'être une méthode d'imagerie transposable chez l'Homme contrairement à la méthode MEMRI (Chapitre 2). Dans un premier temps, nous avons mis en place un protocole de validation in vitro de notre antenne sodium. Puis nous avons réalisé des expérimentations in vivo chez le rat sur un modèle d'acouphènes induit par salicylate de sodium.

### 3.2.1 Validation de l'antenne sodium In vitro

Une antenne dédiée au noyau de sodium a été développée pour l'utilisation d'un canal d'émission/réception spécifique à 106 MHz (9,4T Agilent) (les caractéristiques de cette antenne

sont décrites dans la partie A.3.5 de l'annexe), afin de réaliser les études de quantification. Cette quantification a eu pour but de déterminer les paramètres IRM optimaux pour une séquence rapide en écho de gradient (GEMS) à l'aide d'échantillons (fantômes) de concentration en sodium distinctes.

### 3.2.1.1 Élaboration d'échantillon sodium (fantômes)

Des fantômes (flacons en plastique d'un volume 1 ml) contenant différentes concentrations de NaCl 0,9% et 1% d'agar-agar ont été réalisés. L'agar-agar a été choisie comme substance gélifiante afin d'imiter les tissus biologiques. De plus, les concentrations choisies correspondent à un panel de concentration en sodium que l'on retrouve dans les tissus cérébraux (20, 50, 100, 154 mM) (Madelin et al. 2014) (figure 54).



Figure 54: fantômes utilisés lors de la quantification *in vitro* de l'antenne dédiée au noyau sodium

### 3.2.1.2 Optimisation des paramètres IRM avec une séquence GEMS

L'optimisation des paramètres IRM a été effectuée avec une séquence GEMS (le principe de cette séquence est décrit partie A.1.7.3) et permet d'obtenir des informations sur le noyau sodium. Cet ion a pour caractéristique d'avoir une relaxation transverse très rapide. En effet, une composante T2 court (entre 0,5 et 5ms) contribue généralement à 60% du signal total (Madelin et al. 2014; Riemer et al. 2014; Qian et al. 2015; Milani et al. 2019). Afin de détecter cette composante T2, il est indispensable d'utiliser une séquence avec un temps d'écho (TE) adapté (inférieur à 5ms), ce qui est rendu possible avec une séquence GEMS.

Une quantification du signal  $^{23}\text{Na}$  IRM a été réalisée sur la base de notre séquence  $^{23}\text{Na}$  IRM à l'aide de différents fantômes et comparé à leur concentration respective. La méthode de quantification utilisée est décrite par la figure 55. Elle a permis de déterminer les paramètres optimaux (TR, TE, angle de bascule, épaisseur de coupe, etc.) pour une séquence GEMS (voir tableau 5).

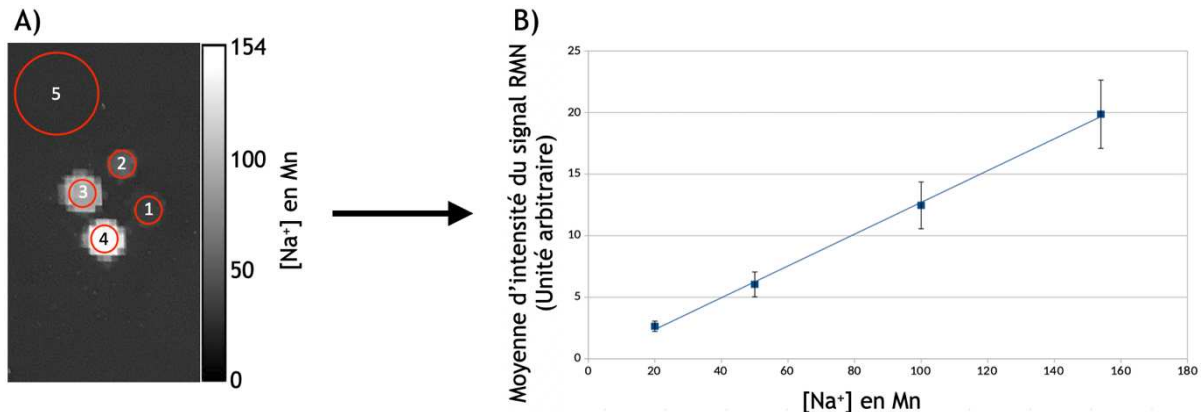


Figure 55: Méthode de quantification du sodium: A) Sélection des ROIs sur le bruit de fond (5) (servant de référence pour une concentration de sodium de 0 mM) et sur les fantômes de 20(1), 50(2), 100(3), 154 mM(4). B) L'intensité moyenne du signal est calculée pour chaque ROI. Puis une normalisation par l'intensité moyenne du bruit de fond est effectuée sur les différents fantômes, et tracée en fonction de leurs concentrations connues de sodium. Lorsqu'une relation linéaire est obtenue entre les deux variables du graphique, la quantification du sodium est optimale, ainsi que les paramètres IRM utilisés lors de l'acquisition de l'image (A).

PARAMETRES IRM	DONNEES
Champ de vision (FOV: Field of View)	70 x 35 mm
Taille de la matrice	128 x 64 avec un zero filling
Orientation des coupes	Axial
Épaisseur de coupe	5 mm
Espace entre les coupes	0 mm
Temps de Répétition (TR)	6,89 ms
Temps d'Écho (TE)	3,46 ms
Angle de bascule	90°
Nombre de moyenne	2048
Nombre de coupes	1
Nombre d'Echo (NE)	1
Temps d'acquisition	15 min

Tableau 5: Paramètres IRM optimaux pour une séquence GEMS adapté à un imageur RMN 9,4T

### 3.2.2 Expérimentations in vivo réalisées chez le rat sur modèle d'acouphènes induit par solution médicamenteuse (salicylate de sodium)

Une fois les paramètres IRM optimaux déterminés, des expérimentations in vivo sur le rat ont été réalisées.

#### 3.2.2.1 Animaux

6 rats mâles, de souches Long Evans ( $250 \pm 25$ g) et âgés de 8 semaines ont été utilisés (Janvier Labs). Avant de commencer l'étude, les rats ont été acclimatés pendant 7 jours, maintenus à 22

± 6 ° C et soumis à un cycle standard lumière / obscurité dans l'animalerie du CECEMA (Centre d'Élevage et de Conditionnement Expérimental des Modèles Animaux, Université de Montpellier, France).

### 3.2.2.2 Protocole Expérimental

Deux séries d'acquisition Proton/Sodium ont été réalisées sur chaque rat. La première série d'acquisition a servi de référence, c'est-à-dire que les rats n'avaient pas d'acouphènes. A la fin de cette première série d'images, une injection de salicylate (300 mg/kg) a été réalisée. Puis deux heures après l'injection médicamenteuse une deuxième série d'acquisition a été effectuée (figure 56). Un délai de deux heures a été choisi entre l'injection médicamenteuse et cette deuxième série d'acquisition, en accord avec de nombreuses études démontrant l'apparition d'un pic de l'effet des acouphènes deux heures après l'injection d'une dose de salicylate de sodium (Guitton et al. 2003; Yang et al. 2007; Stolzberg et al. 2011; Sheppard et al. 2014).

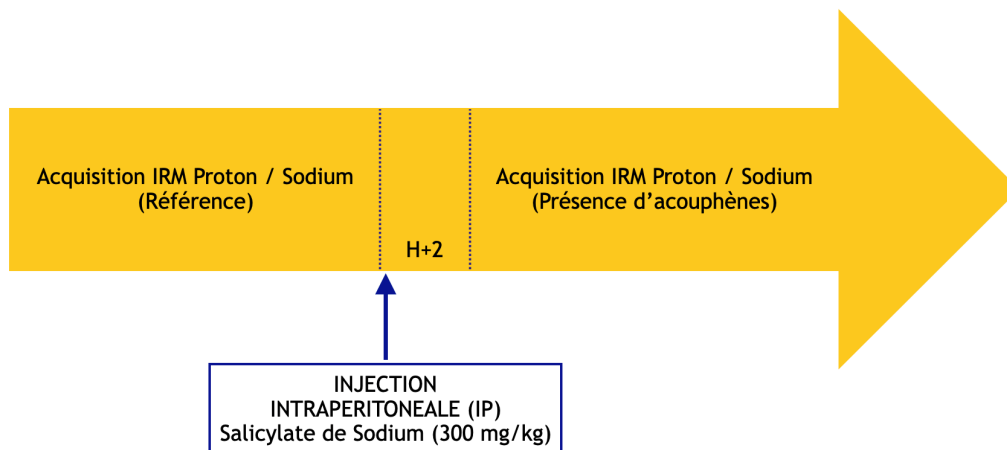


Figure 56: Schéma du protocole expérimental in vivo utilisé

### 3.2.2.3 Administration médicamenteuse (préparation du salicylate de sodium)

Une solution de salicylate de sodium de 300 mg/kg dans de l'eau PPI a été préparée ( $C_7H_5NaO_3$ , Sigma Aldrich, St Louis, MO, USA). Ainsi, la masse de la poudre de salicylate de sodium a été calculée en fonction du poids de chaque animal (300 mg de salicylate de sodium équivaut à 1 kg de masse corporelle). Puis, cette poudre a été dissoute dans une solution de NaCl (0,9%) (1,7ml pour 1 kg de masse corporelle).

Les rats véhicules ont reçu une solution de NaCl (0,9%) (1,7ml pour 1 kg de masse corporelle). La dose de salicylate de sodium de 300 mg/kg a été choisie selon des résultats préliminaires réalisés au sein du laboratoire CILcare et en accord avec la littérature (Turner et Parrish 2008).

### 3.2.2.4 Réalisation des acquisitions

Les acquisitions IRM du noyau d'hydrogène et les acquisitions du noyau de sodium ont été réalisées à l'aide de deux antennes RMN distinctes. Toutes les images ont été acquises en coupe axiale sur un appareil 9.4 Tesla (Agilent Varian 9.4 / 160 / ASR, Santa Clara, Californie, USA) équipé d'un MAGNEX TS1276D, associé à un système d'acquisition d'imagerie (Agilent, Palo Alto, Californie, États-Unis).

L'antenne dédiée au noyau d'hydrogène est une bobine de type cage d'oiseau « birdcage » en quadrature 400 MHz. Les acquisitions  $^1\text{H}$  IRM ont été obtenues à l'aide d'un protocole de séquence multi coupe écho de spin pondérée T1 (MEMS, Multiple Echo Multi Slices) en utilisant les paramètres suivants :

PARAMETRES IRM	DONNEES
Champ de vision (FOV : Field of View)	70 x 35 mm
Taille de la matrice	512 x 256 avec un zero filling
Orientation des coupes	Axial
Épaisseur de coupe	1 mm
Espace entre les coupes	0 mm
Temps de Répétition (TR)	500 ms
Temps d'Echo (TE)	12,63 ms
Nombre de moyenne	8
Nombre de coupes	12
Nombre d'Echo (NE)	3
Temps d'acquisition	17 min

Tableau 6: Paramètres IRM pour une séquence MEMS adapté à un imageur RMN 9,4T

L'antenne dédiée au noyau du sodium est une bobine de type saddle coil cérébrale 105MHz (BNIF, France). Les acquisitions sodium ont été obtenues à l'aide d'un protocole de séquence multi coupe écho de gradient pondérée T2 (GEMS, Gradient Echo Multi Slices) dont les paramètres sont décrits dans le tableau 5.

Lors de la préparation de chaque animal, un berceau chauffant équipé d'une tête et d'un porte-dent a été utilisé permettant de maintenir l'animal dans une position stable. La tête de rat a été positionnée au centre de l'aimant IRM dans une antenne dédiée fixée au berceau. Une fois la série d'acquisition proton réalisée (12 coupes axiales), l'animal est maintenu à l'intérieur de l'aimant, et l'expérimentateur procède à un changement d'antenne, permettant d'acquérir la coupe sodium. A l'aide des images proton, le positionnement de la coupe sodium selon la direction z est déterminé au niveau du système auditif (des noyaux cochléaires aux colliculus inférieurs). Des tubes en plastique remplis de NaCl (0,9%) ont été placés sous le ventre et sur la tête de l'animal, afin de pouvoir réaliser par la suite un recalage d'image.



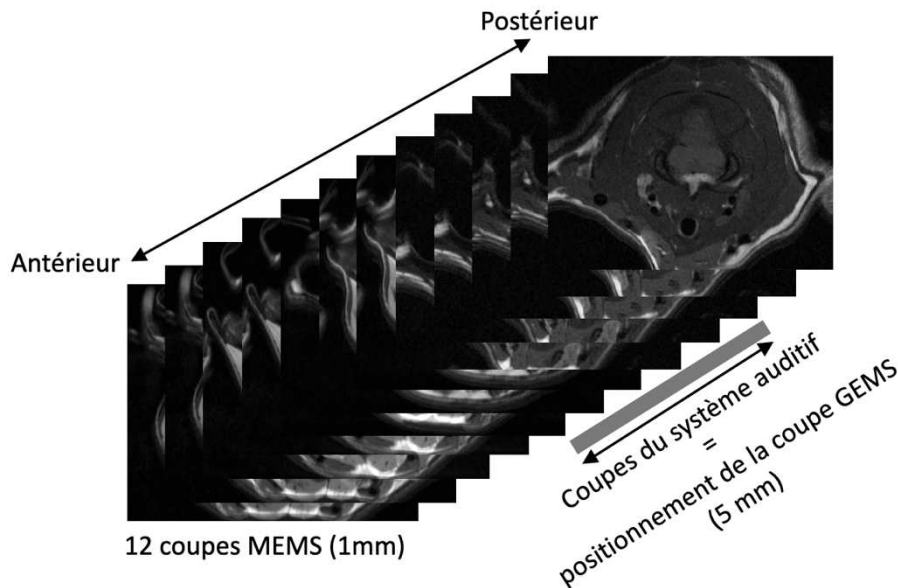


Figure 57: Positionnement de l'image  $^{23}\text{Na}$  IRM au niveau du système auditif par rapport aux images  $^1\text{H}$  IRM

Au cours des acquisitions IRM, les rats ont été anesthésiés (2% d'isoflurane, litre/minute d'O<sub>2</sub>), en utilisant un équipement d'anesthésie compatible avec la résonance magnétique (amagnétique) et un système de support animal (Minerve Siemens A.G., Erlangen, Allemagne)/RS2D (Haguenau, France). La respiration et la température corporelle sont monitorées en continu à l'aide du système de surveillance et de déclenchement pour petits animaux (modèle 1025, SA Instruments, Inc., New York, États-Unis). La respiration est maintenue autour de 40 respirations/minute en ajustant le niveau d'isoflurane et le débit d'oxygène.

### 3.2.3 Mise en place d'une méthode d'analyse des données IRM

#### 3.2.3.1 Méthode de recalage des images $^1\text{H}/^{23}\text{Na}$

Comme précédemment évoqué, nous avons fait le choix d'utiliser deux antennes distinctes ( $^1\text{H}$  et  $^{23}\text{Na}$ ). En effet, une antenne double accord  $^1\text{H}/^{23}\text{Na}$  est complexe à développer. De plus, le couplage de deux bobines affecte la fréquence de résonance et dégrade le signal sur bruit, pouvant limiter la transmission RF (Wiggins et al. 2016). Néanmoins, la manipulation de deux antennes distinctes lors des expérimentations peut créer des décalages entre une image MEMS ( $^1\text{H}$  IRM) et une image GEMS ( $^{23}\text{Na}$  IRM) pour un même rat. Par conséquent, un recalage d'image a été effectué entre une image  $^{23}\text{Na}$  IRM et une image  $^1\text{H}$  IRM pour chaque rat, et pour chaque type d'expérimentation (Baseline, après injection SS).

Les principales étapes de la méthode de recalage que nous proposons sont présentées à l'aide de la figure 59 et décrites ci-dessous :

### 1) Redimensionnement des images $^{23}\text{Na}$ IRM et $^1\text{H}$ IRM

Les images  $^{23}\text{Na}$  IRM et  $^1\text{H}$  IRM sont redimensionnées à une taille matricielle de 520x1024.

### 2) Lissage de l'image GEMS

L'analyse des images basse résolution obtenue par  $^{23}\text{Na}$  IRM est effectuée après un redimensionnement aux images  $^1\text{H}$  IRM et un lissage à l'aide d'une érosion et d'un filtrage gaussien.

### 3) Recalage de l'image $^{23}\text{Na}$ IRM en fonction de l'image $^1\text{H}$ IRM à partir des coordonnées des tubes de sodium

Les tubes de sodium observés sur les images  $^{23}\text{Na}$  IRM et  $^1\text{H}$  IRM nous ont permis de réaliser le recalage d'images, par le biais d'une transformation rigide : une translation et rotation de l'image.

Une translation peut être interprétée comme l'ajout d'un vecteur constant pour chaque point d'une image ou d'une figure, c'est-à-dire qu'il s'agit d'un déplacement d'un point ou d'un ensemble de points d'une position d'origine vers une nouvelle positionnement.



Figure 58: Illustration d'une translation d'image

- *Détection automatique des tubes de sodium sur les deux images*

Dans un premier temps, les contours des tubes de sodium ont été détectés automatiquement sur les deux images à l'aide d'une transformation de Hough. Une transformation de Hough est une technique de reconnaissance de formes, qui permet de détecter des objets bien précis dans une image. Dans notre cas, lorsque cette transformation détecte un cercle, celui-ci est caractérisé par un point de coordonnées  $(x,y)$  correspondant au centre du cercle et par son rayon  $(r)$ .

- *Trie des coordonnées du centre des tubes de sodium*

Pour chaque image, les coordonnées du centre des cercles sont triées dans l'ordre croissant selon les coordonnées  $x$ . Ainsi, les coordonnées du tube de sodium avec la plus petite valeur  $x$  pour l'image  $^1\text{H}$  IRM  $(x_2,y_2)$  et pour l'image  $^{23}\text{Na}$  IRM  $(x_1,y_1)$  sont sélectionnées et correspondent au même tube de sodium.

- *Calcul du vecteur de translation entre une image  $^1\text{H}$  IRM et une image  $^{23}\text{Na}$  IRM*

La différence entre les coordonnées  $(x_1, y_1)$  et  $(x_2, y_2)$  représente le vecteur de translation ( $\beta$ ) et est calculée à l'aide des équations suivantes :

$$\begin{aligned}\beta_x &= x_2 - x_1 \\ \beta_y &= y_2 - y_1\end{aligned}\tag{10}$$

#### 4) Application du vecteur de translation sur l'image $^{23}\text{Na}$ IRM

Une rotation de l'image  $^{23}\text{Na}$  IRM peut être ajoutée si nécessaire.

Enfin, une cartographie RVB (Rouge, Vert, Bleu) des tubes de sodium de l'image  $^{23}\text{Na}$  IRM a été appliquée sur l'image  $^1\text{H}$  IRM afin de vérifier le recalage d'image.

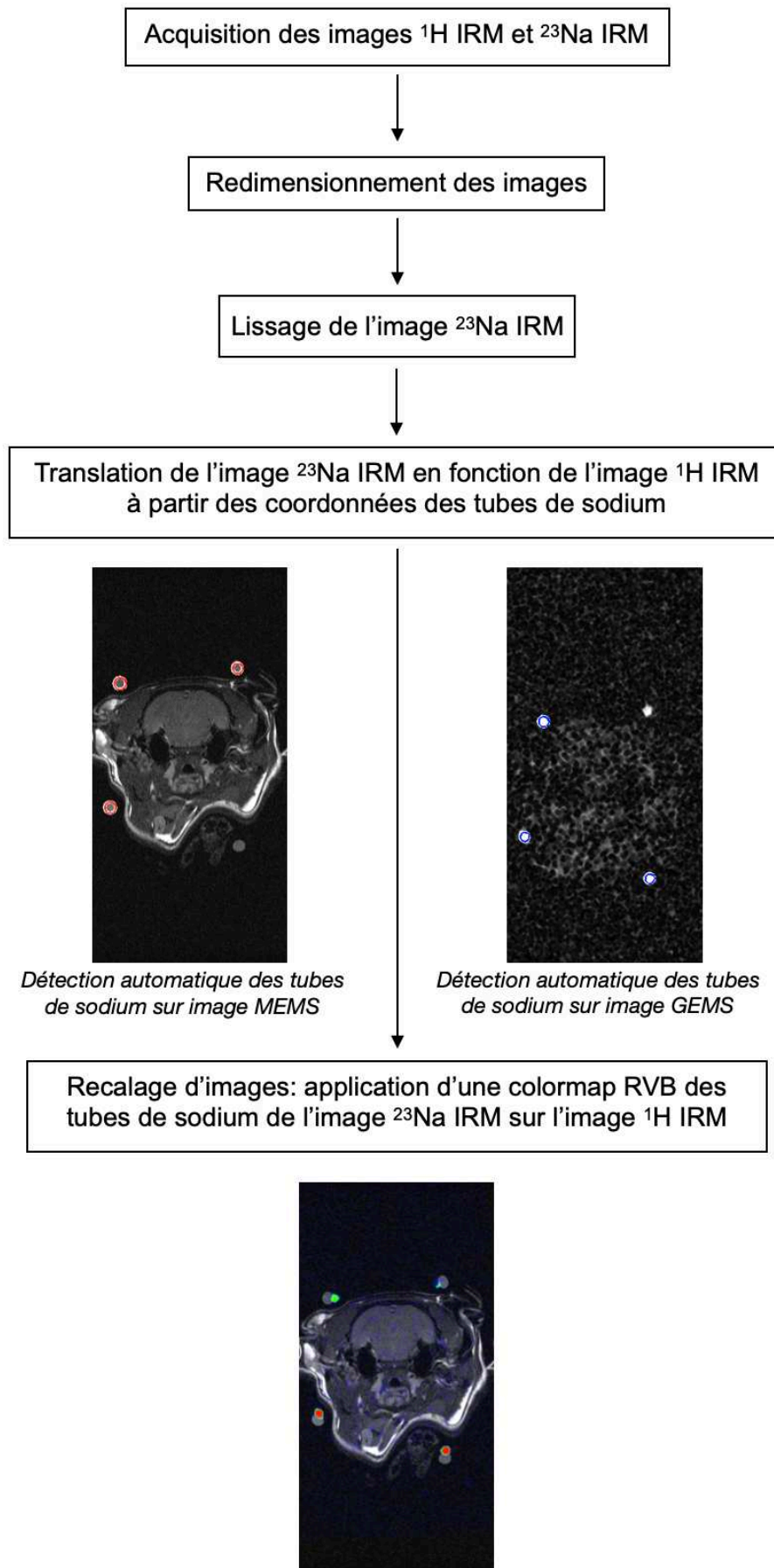


Figure 59: Principales étapes de la méthode de recalage d'images  $^{23}\text{Na}$  IRM et  $^1\text{H}$  IRM

### 3.2.3.2 Méthode d'analyse des données sodium

#### 3.2.3.2.1 Réalisation des ROIs

Dans un premier temps, des ROIs ont été définis sur une coupe  $^1\text{H}$  IRM contenant les colliculus inférieurs à l'aide d'un programme développé sous l'environnement Matlab. Ces différents ROIs ont été réalisés sur l'ensemble des contours du cerveau, sur les colliculus inférieurs droite et gauche, le cortex cérébral droit et gauche (figure 60).

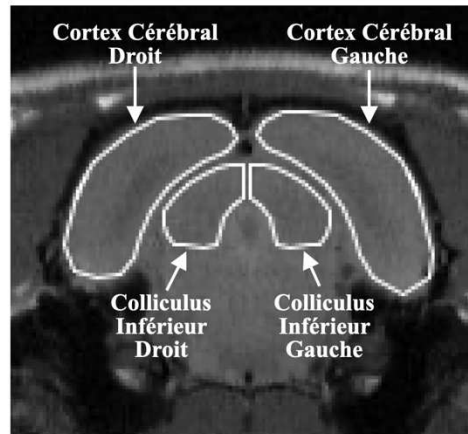


Figure 60: Image cérébrale IRM (coupe coronale), séquence MEMS pondérée T1 réalisée avec imageur 9.4 T (400 MHz). Les flèches pointent vers les régions d'intérêt suivantes (ROIs): cortex cérébraux droit et gauche, les colliculus inférieurs droite et gauche.

Par la suite, chaque ROI a été appliqué sur l'image GEMS.

#### 3.2.3.2.2 Visualisation d'histogrammes

Une fois les ROIs appliqués sur l'image  $^{23}\text{Na}$  IRM, la distribution de l'intensité du signal sodique dans chaque ROI a été analysée à l'aide d'histogrammes (figure 61).

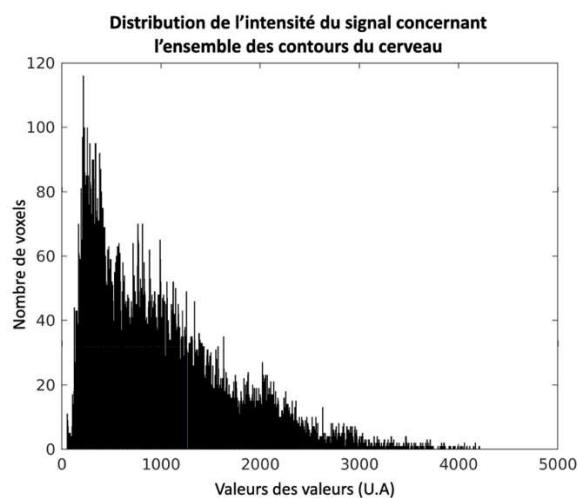


Figure 61: Exemple d'histogramme

### 3.2.3.2.3 Normalisation de la distribution de l'intensité du signal des ROIs par un tube de sodium

Pour une même structure anatomique, les contours d'un ROI sur une image  $^1\text{H}$  IRM « baseline » avant injection de SS et une image  $^1\text{H}$  IRM après injection de SS peuvent être différents. Ainsi, afin de s'affranchir de cette contrainte, pour chaque histogramme l'intégrale sous la courbe a été calculée et normalisée par la surface du ROI (moyenne des valeurs de l'axe des ordonnées,  $\Sigma(y)$ ).

$$P([0; \infty[) = \frac{\int_0^\infty f(x)dx}{\Sigma(y)} \quad (11)$$

La distribution des valeurs de chaque histogramme a été normalisée par la valeur moyenne d'un tube de sodium (précédemment évoqué pour le recalage d'image) et multipliée par 154, correspondant à la concentration moyenne de sodium (mM) des tubes. La distribution des valeurs pour un même ROI entre l'image  $^{23}\text{Na}$  IRM « baseline » et l'image  $^{23}\text{Na}$  IRM après injection de SS sont visualisées sur un même graphique.

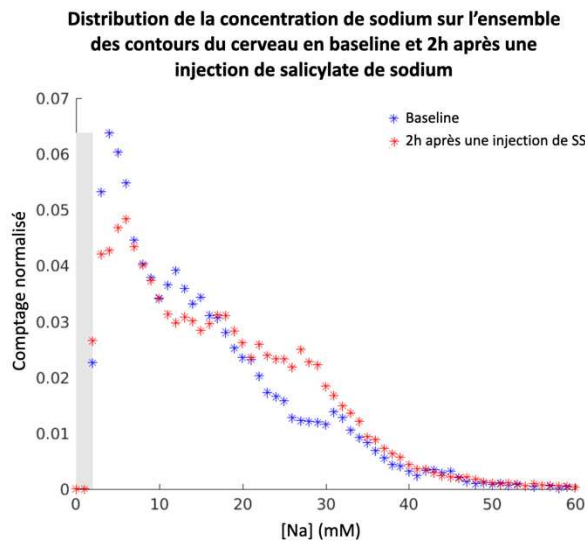


Figure 62: Exemple de graphique

La dernière étape consiste à calculer un pourcentage d'augmentation ou de diminution entre les deux images  $^{23}\text{Na}$  IRM pour chaque ROI.

Afin d'obtenir un indicateur, nous suggérons de suivre le pourcentage moyen d'augmentation ou de diminution de la quantité de Na dans chaque ROI.

$$MS = \frac{\bar{x}_s - \bar{x}_B}{\bar{x}_B} \times 100 \quad (12)$$

Où  $\bar{x}_B$  est la valeur moyenne de la distribution de la concentration en sodium avant injection de SS « Baseline » et  $\bar{x}_s$  est la valeur moyenne de la distribution de la concentration en sodium 2h après injection de SS.

### 3.3 Résultats et Discussion

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à l'impact du salicylate de sodium provoquant des acouphènes et pouvant se traduire par la modification de la répartition du flux d'ions sodique au sein des tissus biologiques. Nous avons étudié différentes régions d'intérêt incluant l'ensemble des contours du cerveau sur la coupe  $^1\text{H}$  IRM sélectionnée, les colliculus inférieurs, ainsi que les cortex cérébraux.

Dans les tissus biologiques, le noyau  $^{23}\text{Na}$  montre une décroissance bi-exponentielle de la relaxation transversale ( $T_2$ ) avec une composante courte et une composante longue. D'après Ridley et al. (2018), une aimantation estimée à partir de la fraction du signal associée à la composante  $T_2^*$  longue peut être une bonne approximation de la concentration en sodium du milieu extracellulaire, et la composante  $T_2^*$  courte une bonne approximation de la concentration sodique du milieu intracellulaire (Ridley et al. 2018). D'après la littérature, ces  $T_2^*$  sont estimés entre 0,5 et 5 ms pour la composante courte et de 15 à 30 ms pour la composante longue.

En partant de ces hypothèses et du TE de 3,46 ms utilisé lors de nos acquisitions  $^{23}\text{Na}$  IRM, nous avons déterminé la pondération  $T_2^*$  de l'intensité du signal totale correspondant au milieu intracellulaire ( $\text{Na}_{\text{intra}}$ ) et au milieu extracellulaire ( $\text{Na}_{\text{extra}}$ ) à l'aide de l'expression suivante du retour à l'équilibre de l'aimantation :

$$M_{xy}(t) = M_0 e^{-\frac{TE}{T_2^*}}$$
$$M_{xy}^{\text{intra}} = M_0^{\text{intra}} e^{-\frac{3,46}{3}} = M_0^{\text{intra}} \times 0,32 \quad (13)$$
$$M_{xy}^{\text{extra}} = M_0^{\text{extra}} e^{-\frac{3,46}{20}} = M_0^{\text{extra}} \times 0,84$$

Nos estimations montrent que l'intensité du signal détectée lors de nos expérimentations  $^{23}\text{Na}$  IRM correspond à environ 32% du sodium contenu dans le milieu intracellulaire et à 84% du sodium contenu dans le milieu extracellulaire. Ainsi, nous pouvons supposer que le signal détecté lors de notre séquence en écho de gradient  $^{23}\text{Na}$  IRM est majoritairement représentatif de la quantité de l'ion sodium dans le milieu extracellulaire.

En effet d'un point de vue physiologique, la concentration sodique totale (CTS) reflète la moyenne pondérée en volume des compartiments intracellulaire ( $[\text{Na}]_{\text{normal}} = 10\text{-}15 \text{ mmol/l}$ ) et extracellulaire ( $[\text{Na}]_{\text{normal}} = 140\text{-}150 \text{ mmol/l}$ ). La différence de concentration de Na entre les deux compartiments est de l'ordre d'un facteur 10. Dans les tissus biologiques normaux, la CTS est déterminée au environ de 42 mM (Christensen et al. 1996; Huhn et al. 2019), où le milieu intracellulaire représente environ 80% du volume tissulaire contre 20% pour le milieu extracellulaire (Madelin et al. 2014; Huhn et al. 2019). (figure 63\_A). Lors du développement de pathologies cérébrales, une augmentation du volume fractionnel dans le milieu

extracellulaire peut apparaître causée par des modifications de l'état métabolique des tissus et de l'intégrité des membranes cellulaires (Ridley et al. 2018). La CTS est alors augmentée par rapport à la CTS dans les tissus normaux tout en conservant les concentrations sodiques propres aux deux compartiments (figure 63\_B).

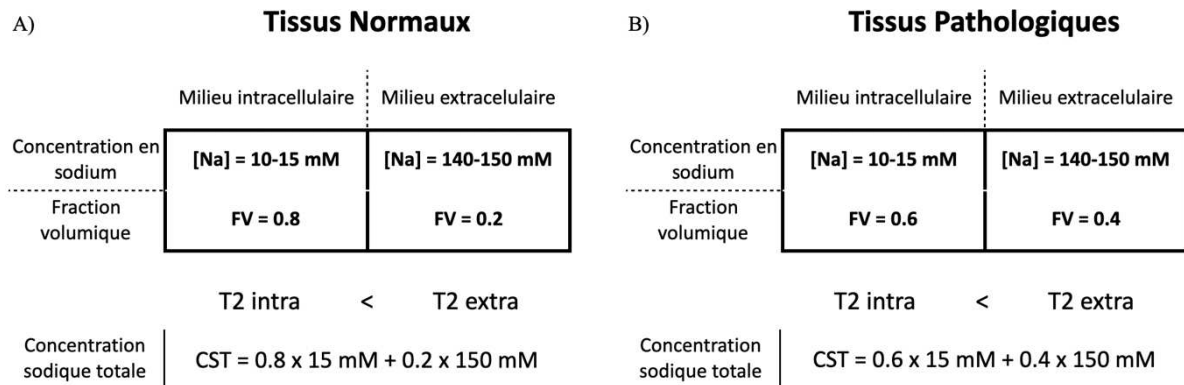


Figure 63: Modèles schématiques des compartiments intracellulaire et extracellulaire A) dans les tissus normaux et B) dans les tissus pathologiques (Thulborn et al. 1999).

Afin d'analyser le comportement du flux d'ions sodique dans le milieu extracellulaire avant et après une injection de salicylate de sodium, nous avons estimé un pourcentage d'augmentation/de diminution par le Marqueur Sodique (MS). Le MS a été calculé sur les différents ROIs délimités de manière individuelle sur chaque rat. Le tableau 7\_A présente un récapitulatif des signes positifs ou négatifs de MS dans les ROIs, obtenus sur 5 rats. Le tableau 7\_B présente quant à lui les valeurs des MS sur les mêmes ROIs et pour les mêmes rats que pour le tableau 7\_A.

A)

ROI (Region of Interest)	Animaux				
	N°1	N°2	N°3	N°4	N°5
Colliculus Inférieur droit	+	+	-	+	+
Colliculus Inférieur gauche	+	-	-	+	-
Cortex cérébral droit	+	+	+	+	+
Cortex cérébral gauche	+	-	-	+	+
Cerveau en entier	+	+	-	+	+

B)

ROI (Region of Interest)	Animaux				
	N°1	N°2	N°3	N°4	N°5
colliculus Inférieur droit	32,8	14,3	-6,6	1,8	64,8
colliculus Inférieur gauche	38,3	-8,6	-18	66,5	-29,7
cortex cérébral droit	10,4	73,4	40,2	53,1	19,8
cortex cérébral gauche	24,7	-20,8	-12,4	9,1	32,1
cerveau en entier	13,0	17,5	-4,7	10,8	8,8

Tableau 7: Récapitulatif des données PBM. A) signes positifs et négatifs B) valeurs numériques



Dans un premier temps, dans le colliculus inférieur (CI), nous avons constaté une augmentation (MS +) pour l'ensemble des rats étudiés excepté pour le rat N°3 dans le CI droit. A l'inverse dans le CI gauche, un ratio de 3/5 rats présente un pourcentage de diminution (PBM -). De plus, de fortes différences de MS ( $\Delta$ MS) entre les deux CI peuvent être observées pour le rat N°4 ( $\Delta$ MS = 64,7) et pour le rat N°5 ( $\Delta$ MS = 94,5).

Par conséquent, les résultats mettent en évidence une potentielle augmentation du volume de l'espace extracellulaire dans le CI droit, et une variabilité de résultats entre les deux CI (droit et gauche), excepté pour le rat N°1. Aussi, nous émettons l'hypothèse que le phénomène de neuro-inflammation pourrait provoquer une augmentation de l'espace extracellulaire dans les tissus pathologiques en présence d'acouphènes. En effet, depuis quelques années la communauté scientifique s'intéresse à la neuro-inflammation. Celle-ci s'avère importante dans le maintien de l'homéostasie du système nerveux central contre les agressions externes et internes (infections, blessures), mais elle peut devenir néfaste lorsqu'elle devient chronique, notamment lors de troubles neurologiques. En effet, la neuro-inflammation chronique a été démontrée comme étant une composante pathologique majeure des maladies cérébrales telles que l'autisme, la schizophrénie, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques et les AVC (McCoy et Tansey 2008; Kemanetzoglou et Andreadou 2017; Alawieyah Syed Mortadza et al. 2018; Karpenko et al. 2018). Plusieurs articles ont également démontré des corrélations entre des réponses neuro-inflammatoires dans les voies auditives et la présence d'acouphènes induit par traumatisme acoustique (Fuentes-Santamaría et al. 2014; 2017; Wang et al. 2019). La neuro-inflammation est un phénomène qui se manifeste principalement dans le milieu extracellulaire par un enchaînement d'événements en cascade (libération d'adénosine permettant l'activation de cellules de la microglie, qui vont à leur tour favoriser la libération de cytokines pro-inflammatoires) (Latini et Pedata 2001; Wang et al. 2019). De plus, dans une récente étude  $^{23}\text{Na}$  IRM étudiant la sclérose en plaques chez l'Homme, il a été montré une diminution de la fraction volumique dans le parenchyme cérébral chez des patients malades. Les auteurs suggèrent que cette diminution pourrait refléter l'expansion de l'espace extracellulaire dans les tissus pathologiques (Petracca et al. 2016).

Par ailleurs, nos résultats peuvent supposer un potentiel effet du salicylate de sodium qui ne serait pas dû à la présence d'acouphènes. En effet, dans le cortex cérébral (CC), nous avons observé un pourcentage d'augmentation (MS +) pour l'ensemble des rats étudiés dans le CC droit, et pour un ratio de 3/5 rats dans le CC gauche. De même que dans le CI, de fortes variations de MS ont été constatées entre les côtés droit et gauche du CC. Cette augmentation de MS dans une zone non-auditive telle que le cortex cérébral peut s'expliquer par le fait, que le salicylate de sodium provoque de nombreux effets secondaires tels que des acouphènes, une hypersensibilité et certains troubles du système nerveux central (SNC) entre autres (Temple 1978; Gong et al. 2008). En outre, certains auteurs suggèrent que le salicylate affecte la fonction neuronale indépendamment du système auditif, par interaction avec des canaux/récepteurs membranaires spécifiques, tels que les canaux sodiques et les canaux potassiques (Yanxing Liu et Li 2004a; 2004b).

Enfin, sur le cerveau en entier l'ensemble des rats étudiés excepté pour le rat N°3, le MS a révélé un pourcentage d'augmentation allant de 8,8 à 17,5%. De plus, nous avons observé une augmentation de MS légèrement supérieure dans les CI par rapport au cerveau en entier. Ceci pourrait être liée, comme évoqué précédemment, à l'effet du salicylate de sodium qui peut affecter l'ensemble du fonctionnement du système nerveux central (Yanxing Liu et Li 2004a; Yanxing Liu et al. 2005; Gong et al. 2008).

Sur une coupe IRM « épaisse » réalisée en  $^{23}\text{Na}$  IRM, l'image reconstruite tient compte de tous les tissus contenus dans cette coupe. Plus une coupe a une épaisseur élevée et plus des effets de volume partiel peuvent apparaître. Dans notre étude, les acquisitions  $^{23}\text{Na}$  IRM ont une épaisseur de coupe élevée de 5mm contre 1 mm pour les acquisitions  $^1\text{H}$  IRM. Ainsi, pour une acquisition  $^{23}\text{Na}$  IRM, l'intensité de signal obtenue à partir des différents ROIs (cerveau en entier, CC droit et gauche, CI droit et gauche) peut correspondre à différents tissus en fonction de l'épaisseur des structures anatomiques. Ce phénomène pourrait expliquer la variation de résultats MS obtenue entre le côté droit et gauche dans le CC et le CI. En effet, entre le côté droit et gauche du CC et du CI, les tissus intégrés peuvent être de nature différente. A l'avenir des améliorations techniques pourraient être faites au niveau des acquisitions  $^{23}\text{Na}$  IRM, grâce à la conception d'antennes et l'utilisation de séquences IRM « ultra » rapides (Ridley et al. 2018) afin de tenter de mieux détecter la composante courte de la décroissante du noyau de sodium.

En résumé, nos premiers résultats semblent démontrer une possible augmentation de volume de l'espace extracellulaire en présence d'acouphènes induit par injection de salicylate de sodium. Néanmoins, il semblerait que cette augmentation soit également visible dans une moindre mesure dans des zones non-auditives, due à un effet global du salicylate de sodium dans le cerveau. Lors de futures expérimentations  $^{23}\text{Na}$  IRM, il serait intéressant d'utiliser un modèle animal induisant des acouphènes par traumatisme acoustique, permettant de comparer les résultats avec nos résultats préliminaires.



# Conclusion Générale

A ce jour, il n'existe pas de solution thérapeutique permettant de traiter les acouphènes en raison d'une méconnaissance de ses mécanismes physiopathologiques et du manque de modèles fiables permettant de développer de nouvelles solutions médicamenteuses en recherche préclinique. Néanmoins, depuis quelques années les possibilités apportées par la résonance magnétique sont de plus en plus exploitées avec l'utilisation d'une variété de techniques IRM (Imagerie par Résonance Magnétique). Un grand nombre de ces techniques utilisent des agents de contraste tels que le chlorure de manganèse (MEMRI) ou le sodium (NaMRI). En effet, ces deux agents de contraste permettent l'obtention d'informations quantitatives sur le fonctionnement cellulaire dans le cerveau.

Au cours de cette thèse, nous avons pu développer une méthode d'analyse robuste, appelée  $\Delta R2/R2$  révélant une hyperactivité caractéristique de la présence d'acouphènes dans des structures auditives importantes telles que les colliculus inférieurs et les noyaux cochléaires sur le petit animal, à l'aide de la méthode dite « Manganese Enhancement Magnetic Resonance Imaging » (MEMRI). Néanmoins, cette méthode IRM présente quelques inconvénients. Premièrement, la technique MEMRI ne peut pas être transposable chez l'Homme, du fait de la neurotoxicité de son agent de contraste ( $MnCl_2$ ). Deuxièmement, les récepteurs de l'acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA) ont été démontrés comme une voie d'entrée du manganèse ( $Mn^{2+}$ ). Or certains médicaments prometteurs dans le traitement des acouphènes sont des antagonistes NMDA. Ainsi, l'analyse de l'efficacité de ces médicaments avec la MEMRI pourrait être biaisée. C'est pourquoi, dans un second temps, nous avons proposé de développer une méthode d'analyse basée sur l'IRM sodique sur un modèle animal induisant des acouphènes. L'IRM du sodium présente l'avantage d'être régulièrement utilisée dans la détection de certaines pathologies neurodégénératives, tumeurs et AVC chez l'Homme. Nos résultats préliminaires ont montré une potentielle augmentation du volume de l'espace extracellulaire dans les colliculus inférieurs chez le rat, en présence d'acouphènes. Néanmoins, cette augmentation du volume extracellulaire ne semble pas complètement spécifique au système auditif en présence de salicylate de sodium.

Les perspectives de ce travail sont multiples. Au cours de cette thèse, nous avons travaillé sur un modèle animal induisant des acouphènes par injection de salicylate de sodium. A l'avenir, il serait intéressant de réaliser de nouvelles expérimentations précliniques sur un modèle animal induisant des acouphènes par traumatisme acoustique, aussi bien avec la méthode MEMRI que la méthode IRM sodique. Ces nouvelles expérimentations permettraient de comparer les résultats déjà obtenus avec un modèle d'induction des acouphènes connu pour se rapprocher de la réalité clinique. De plus, il serait important dans le cadre de futures études d'effectuer des améliorations au niveau de l'instrumentation IRM afin d'augmenter le rapport signal sur bruit (S/B) et de diminuer l'effet de volume partiel observé sur les acquisitions  $^{23}Na$  IRM.

Le développement d'une méthode de quantification robuste ( $\Delta R2/R2$ ) et l'application de l' $^{23}\text{Na}$  IRM dans la détection des acouphènes ouvre de nouvelles perspectives dans le domaine de la recherche sur les acouphènes.

# ANNEXE

## A.1 L'Imagerie par résonance magnétique

### A.1.1 Le proton et le magnétisme

Les protons sont les éléments de base de la résonance magnétique. Ces particules de charges positives situées dans le noyau de l'atome, forment avec les neutrons ce que l'on appelle les nucléons. Ces éléments atomiques sont composés de sous-particules, les quarks. Chaque nucléon est constitué de trois quarks liés entre eux par « l'interaction forte ». On distingue deux types de quarks :

- Les quarks *up* (symbole = u) dont la charge électrique représente  $+2/3$  de celle d'un électron ;
- Les quarks *down* (symbole = d) dont la charge électrique est de  $-1/3$  de celle de l'électron.

Par conséquent, les protons sont constitués de deux quarks *up* et d'un quark *down* ce qui conduit à une charge électrique de  $+1$ . Quant aux neutrons ils se composent d'un quark *up* et de deux quarks *down*: leur charge électrique est alors nulle. (figure 64). Cette répartition des quarks détermine le moment magnétique global du nucléon.

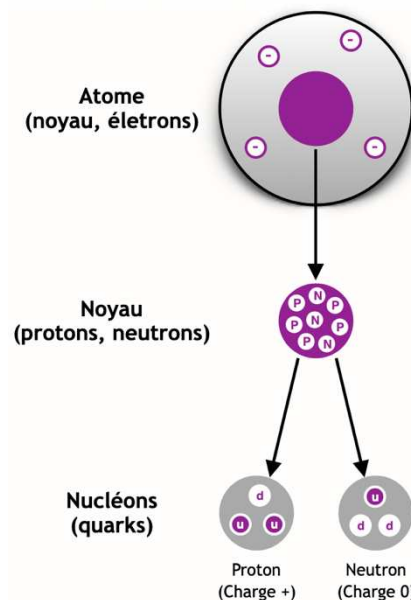


Figure 64: Représentation schématique des éléments d'un atome

Dans une vision classique, chaque particule est animée d'un mouvement de précession, elle induit une rotation individuelle autour d'un axe passant par son propre centre. Ce phénomène

est également nommé « spin », qui est la traduction anglaise de tourner sur soi-même. Pour rappel, toute charge en mouvement induit autour d'elle un champ magnétique appelé *moment magnétique* et symbolisé par un vecteur d'aimantation  $\mu$ . Bien qu'électriquement neutre, les neutrons possèdent également un moment magnétique. La distribution de charge des quarks en rotation va induire un *moment magnétique* que l'on peut représenter comme un *dipôle magnétique* (assimilé à un *petit aimant* avec un pôle positif et négatif) animé d'un mouvement de rotation (figure 65).

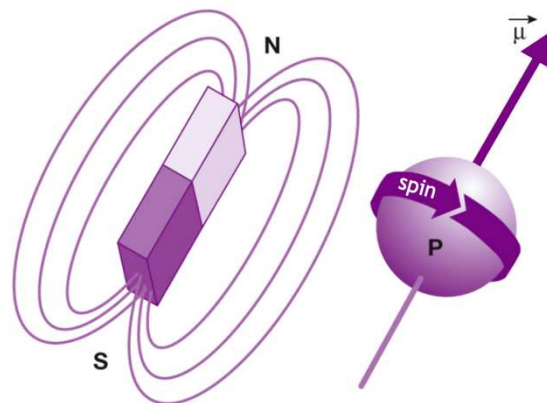


Figure 65: Représentation du spin et du moment magnétique du proton

Selon le modèle dit « en couche », au sein du noyau de l'atome, les nucléons (comme les électrons) vont se répartir sur différentes couches d'énergie. Sur ces couches, sous l'influence d'un champ magnétique intense ( $B_0$ ), les neutrons et les protons s'apparient (c'est-à-dire qu'il y a des protons alignés dans le sens du champ magnétique (parallèle) et d'autres alignés dans le sens inverse au  $B_0$  (antiparallèle) sur deux niveaux d'énergie différents) et leurs moments magnétiques s'annulent deux par deux. De ce fait, seuls les atomes à nombre *impair* de nucléons (ayant un nucléon « isolé » dit non apparié sur une couche externe) possèdent un moment magnétique « total » qu'on qualifie d'intrinsèque ou élémentaire (figure 66). A noter, que la proportion de spins parallèles est supérieure à celle des spins antiparallèles selon la statistique de Boltzmann. Ainsi, le moment magnétique intrinsèque ( $M$ ) se retrouve dans le même sens que  $B_0$ .

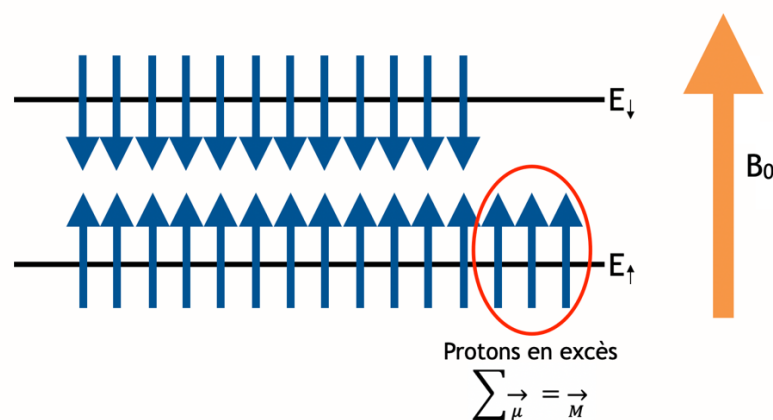


Figure 66: Populations de deux niveaux d'énergie d'une assemblée de spins nucléaire 1/2 avec un excès de population dans l'état de basse énergie ( $\vec{M}$ ).

## A.1.2 Interaction noyau-champ magnétique

L'imagerie par résonance magnétique donne la possibilité pour certains noyaux atomiques d'interagir avec un champ magnétique. Les champs magnétiques utilisés en IRM sont très élevés de l'ordre de quelques teslas pour la clinique (1,5T ou 3T) et jusqu'à 11T en recherche. En comparaison le champ magnétique terrestre est de l'ordre de 50  $\mu$ T.

Les principaux noyaux d'intérêt biologique possédant des propriétés magnétiques sont les noyaux d'hydrogène ( $^1\text{H}$ ), l'isotope du carbone ( $^{13}\text{C}$ ), du fluor ( $^{19}\text{F}$ ), du phosphore ( $^{31}\text{P}$ ) (spin 1/2) et du sodium ( $^{23}\text{Na}$ ) (spin 3/2) (tableau 8). L'atome principalement étudié est l'atome d'hydrogène formé d'un seul proton, car il est massivement présent dans le corps. En effet, bien que les atomes d'hydrogènes ne représentent que 10% de la masse corporelle, ils participent à 86% de la composition chimique de l'organisme répartie majoritairement dans les molécules d'eau et de graisse. Ainsi il possède un rapport gyromagnétique (rapport entre le moment magnétique et le moment cinétique d'une particule) qui lui est propre et un moment magnétique intrinsèque très élevé, donnant lieu à un phénomène de résonance très net.

Noyau	Spin	Rapport gyromagnétique ( $\gamma$ ) ( $10^7 \text{ T}^{-1} \text{ s}^{-1}$ )	Fréquence de transition dans un champ de 9,4T (MHz)
$^1\text{H}$	1/2	26,752	400,0
$^{13}\text{C}$	1/2	6,728	100,6
$^{19}\text{F}$	1/2	25,162	376,5
$^{31}\text{P}$	1/2	10,841	162,1
$^{23}\text{Na}$	3/2	7,080	105,92

Tableau 8: Caractéristiques de quelques noyaux usuels

A l'état naturel et sous l'influence d'un champ magnétique  $B_0$ , le spin nucléaire donne naissance à un moment magnétique intrinsèque ( $\mu$ ) dont l'amplitude est proportionnelle à la valeur du spin. Ce moment magnétique ( $\mu$ ) animé d'un mouvement de précession autour de l'axe de  $B_0$ , à sa fréquence angulaire de précession ( $\omega_0$ ) proportionnelle à l'intensité du champ magnétique ( $B_0$ ) et au rapport gyromagnétique ( $\gamma$ ) spécifique du noyau, correspond à la relation de Larmor ( $\nu_0$ ).

$$\nu_0 = \frac{\gamma B_0}{2\pi} \quad (14)$$

Cependant, dans cette configuration l'aimantation de  $B_0$  est si importante par rapport à l'aimantation macroscopique ( $M$ ), qu'il est impossible de l'étudier. Pour ce faire, l'aimantation macroscopique  $M$  doit être déviée de l'axe  $B_0$ , afin d'apporter une composante transversale  $M_{xy}$ . Seule cette composante transversale rend l'étude de l'aimantation  $M$  théoriquement possible. Cette bascule d'aimantation nécessite un apport d'énergie externe.



### A.1.3 Principe de la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Le principe de la mesure de résonance magnétique nucléaire est de mettre le moment magnétique  $M$  en mouvement de précession autour d'un champ  $B_0$  puis de perturber ce mouvement à l'aide d'un deuxième champ magnétique  $B_1$  appliqué pendant un court instant. Cela a pour effet de dévier la trajectoire de  $M$ .

Le phénomène de résonance magnétique peut être abordé selon deux approches : une approche vectorielle et une approche quantique :

#### A.1.3.1 L'approche vectorielle

La bascule de l'aimantation ( $M$ ) est rendue possible par l'application d'un champ magnétique  $B_1$  dans une direction perpendiculaire à  $B_0$ . Ce champ magnétique est produit à l'aide d'une onde électromagnétique (onde radiofréquence) générée le plus souvent par l'application d'un courant sinusoïdal provenant d'une antenne RMN dont la fréquence est égale à la fréquence de précession des moments  $\mu$  autour de  $B_0$  que l'on appelle la fréquence de résonance ( $\nu_0$ ).

$$\nu_{RF} = \nu_0 = \frac{\gamma B_0}{2\pi} \text{ (MHz)} \quad (15)$$

Les moments magnétiques subissent alors l'action de la résultante  $B_0 + B_1$  qui a pour effet de basculer  $M$  autour de l'axe de  $B_1$ . Cette bascule de  $M$  ne s'effectue pas de manière linéaire mais s'accompagne d'un mouvement de précession de  $M$  (autour de  $B_0$ ) à la fréquence de résonance  $\nu_{RF}$ .

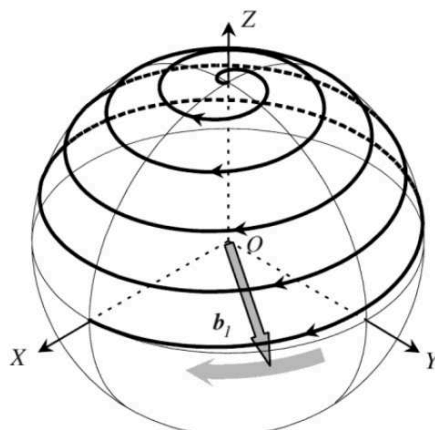


Figure 67: Trajectoire de l'aimantation en présence d'un champ  $B_1$  tournant à la fréquence de Larmor

De plus, la naissance de l'aimantation  $M_{xy}$  est liée à la mise en phase progressive des aimantations microscopiques ( $\mu$ ) pendant l'émission de l'onde RF. En effet, avant l'émission de l'impulsion RF,  $M$  ne présente pas de composante transversale car les vecteurs

d'aimantations microscopiques ( $\mu$ ) précèdent en étant déphasés. Or lorsque l'on applique une onde RF ces aimantations microscopiques tendent à se mettre en phase, il y a naissance d'une aimantation transversale  $M_{xy}$ .

Une fois que l'aimantation  $M$  a basculé dans le plan perpendiculaire à  $B_0$ , le champ  $B_1$  est interrompu, l'aimantation transversale est alors maximale. Le système est alors hors-équilibre et l'aimantation  $M$  tend à retrouver sa position initiale en présence de  $B_0$  seul (aimantation longitudinale). On observe un retour à l'équilibre qui s'accompagne d'une émission d'onde électromagnétique que l'on peut détecter : c'est le signal de RMN.

### A.1.3.2 L'approche quantique

L'apport d'énergie par l'onde RF peut s'expliquer d'un point de vue quantique. Tout d'abord, il semble important d'établir les bases de cette vision quantique en donnant une explication énergétique aux positions parallèles et antiparallèles décrit précédemment. Les positions sont différentes dans le sens où elles correspondent à des niveaux d'énergie différents :

- La position parallèle correspond à un niveau de basse énergie
- La position antiparallèle correspond à un niveau de haute énergie

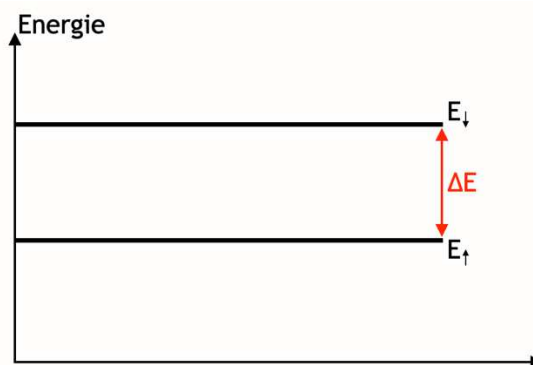


Figure 68: Deux états d'énergie d'un spin 1/2 et la différence d'énergie de ces deux états ( $\Delta E$ )

Entre la position parallèle et antiparallèle, il existe un écart d'énergie  $\Delta E$ . En effet, Bohr a démontré que la différence entre deux niveaux d'énergie est égale à la fréquence de résonance (fréquence de Larmor) multiplié par la constante de Planck ( $h$ ).

$$\Delta E = \gamma \cdot h \cdot B_0 \quad (16)$$

De plus, plus le champ  $B_0$  utilisé est intense et plus cette différence d'énergie entre les deux niveaux augmente. On augmente alors le signal reçu. L'apport d'énergie aux protons ne peut se faire que si l'onde RF transporte une énergie égale à  $\Delta E$  et permet ainsi le passage des protons entre deux états d'énergie. L'écart d'énergie  $\Delta E$  dépend du noyau considéré, et ne varie qu'avec le champ magnétique  $B_0$ .

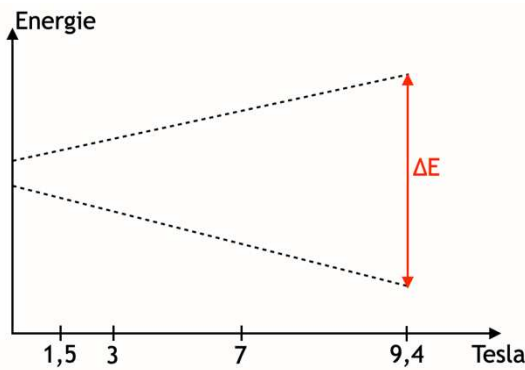


Figure 69: La différence d'énergie ( $\Delta E$ ) augmente lorsque le champ magnétique augmente.

Une partie de l'énergie de l'onde RF émise par l'antenne RMN est dissipée sous forme de chaleur dans le milieu extérieur mais une faible partie va générer une nouvelle onde RF de même fréquence que l'onde initiale. C'est cette onde qui va être recueillie par la partie réceptrice de l'antenne après la fin de l'émission de l'onde RF originale. Ce signal recueilli va décroître rapidement en fonction du temps, il est généralement représenté par une sinusoïde amortie que l'on appelle FID « free induction decay » ou « décroissance de l'induction libre » en français. (cf A.1.5).

## A.1.4 Temps de relaxation T1 et T2

Le phénomène de résonance magnétique apparaît lors de l'arrêt de l'onde RF. Ainsi se produit un retour de l'aimantation macroscopique  $M$  à son état d'équilibre initial nommé relaxation. Ce retour à l'équilibre est caractérisé par l'apparition simultanée de deux phénomènes :

- La relaxation longitudinale
- La relaxation transverse.

### A.1.4.1 La relaxation longitudinale ou relaxation spin-réseau

D'un point de vue vectoriel, l'arrêt de l'onde RF décrit le retour de l'aimantation  $M$  à son état antérieur avant l'excitation par l'impulsion RF. Le phénomène est gouverné par les équations de Bloch. Ainsi, en admettant que la vitesse de retour vers l'état d'équilibre est proportionnelle à l'écart entre la valeur de  $M_z$  et sa valeur à l'équilibre thermique ( $M_0$ ), l'équation du mouvement de  $M_z$  devient (figure 70) :

$$\frac{dM_z}{dt} = -\frac{(M_z - M_0)}{T_1} \quad (17)$$

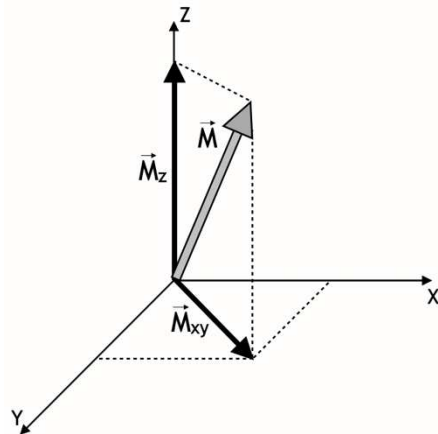


Figure 70: Phénomène de relaxation  $M$  a deux composantes : l'une sur l'axe  $Z$  et l'autre sur l'axe  $XY$ .

La relation décrivant cette repousse en fonction du temps ( $t$ ) d'allure exponentielle est définie selon l'équation suivante :

$$M_z(t) = M_0 - [M_0 - M_z(0)]e^{-\frac{t}{T_1}} \quad (18)$$

Et quand  $M_z(0) = 0$  :  $M_z(t) = M_0 (1 - e^{-\frac{t}{T_1}})$

D'un point de vue quantique la repousse de cette composante longitudinale correspond au retour des protons au niveau de plus basse énergie. Ce retour des spins s'accompagne d'une libération d'énergie sous forme thermique qui est transmise au milieu moléculaire environnant. On parle alors de relaxation spin-réseau qui est caractérisée par le temps de relaxation  $T_1$ .

Par définition,  $T_1$  est l'intervalle de temps correspondant à la récupération de 63% de l'aimantation longitudinale initiale (figure 71).

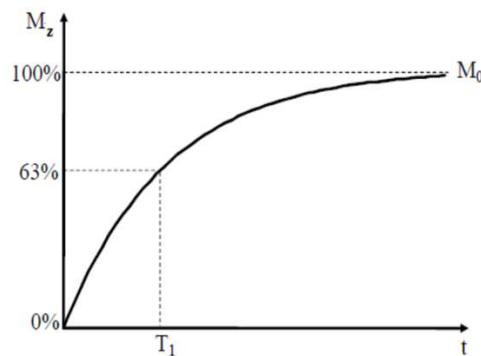


Figure 71: Évaluation de la composante longitudinale  $M_z$  après arrêt de l'impulsion RF en fonction du temps

Cette constante est propre :

- A chaque tissu du corps

Chaque environnement moléculaire a une relaxation spin-réseau propre qui dépend du calibre des molécules du milieu (l'échange d'énergie sera plus élevé dans un milieu composé de grosses molécules).

- A l'intensité du champ magnétique  $B_0$

D'un point de vue quantique, plus l'écart d'énergie ( $\Delta E$ ) sera important, plus la dispersion d'énergie dans le réseau sera grande, augmentant le temps de relaxation  $T_1$ . (Ex : de 1 à 3 T, les valeurs de  $T_1$  pour le même tissu seront augmentées).

### A.1.4.2 La relaxation transversale ou relaxation spin-spin

Simultanément à la réapparition de l'aimantation longitudinale, une diminution progressive de l'aimantation transversale est observée. Celle-ci est due au déphasage progressif des protons, différent selon le tissu étudié. Ce phénomène de déphasage est dû à des interactions électromagnétiques des protons entre eux. Ainsi, cette relaxation se nomme également relaxation spin-spin. Ces déphasages reflètent les inhomogénéités de champ propre à chaque tissu (à leur nature physico-chimique). Cette décroissance de l'aimantation  $M_{xy}$  est décrite en fonction du temps par une courbe exponentielle décroissante et définit par l'équation suivante :

$$M_{xy}(t) = M_0 e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (19)$$

Cette décroissance exponentielle est caractérisée (entre autres) par le temps de relaxation  $T_2$ . Ce paramètre  $T_2$  est l'intervalle de temps correspondant à la perte de 63% de la magnétisation transversale initiale depuis la cessation de RF (figure 72). Contrairement au  $T_1$ , les valeurs  $T_2$  sont moins dépendantes de l'intensité  $B_0$  mais sont modifiées en fonction de la nature physico-chimique du milieu étudié.

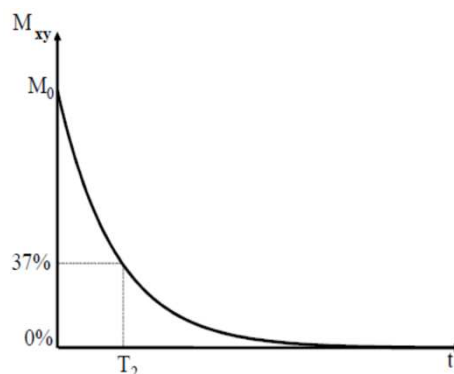


Figure 72: Évaluation de la composante transversale  $M_{xy}$  après arrêt de l'impulsion RF en fonction du temps.

En résumé, les relaxations longitudinale et transversale apparaissent simultanément après l'émission d'une onde électromagnétique RF. Les temps de repousse  $T_1$  sont nettement supérieurs aux temps de décroissance  $T_2$  (environ 10 fois supérieur). De plus, les valeurs des relaxations  $T_1$  sont liées au champ magnétique  $B_0$ , à l'inverse des relaxations  $T_2$  qui ne dépendent pas de  $B_0$ .

### A.1.4.3 Temps caractéristique $T_2^*$

Comme indiqué précédemment, l'aimantation transversale ou spin-spin et par conséquent le signal RMN, décroît avec la constante de temps  $T_2$ . Cette décroissance du signal est due à l'inhomogénéité extrinsèques (liées  $B_0$ ) qui induit une accélération de la vitesse de

décroissance de l'aimantation transversale. Ce phénomène peut être décrit par une constante de temps  $T_2^*$  :

$$M_{xy}(t) = M_0 e^{-\frac{t}{T_2^*}} \quad (20)$$

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2^{inh}} \quad (21)$$

Où  $T_2^{inh}$  caractérise cette perte de cohérence due aux variations spatiales du champ.

Pour pallier à ce phénomène, Hahn et al, a développé en 1950 une séquence nommée Écho de spin (ES) (Hahn 1950). Le principe de cette séquence est de placer une impulsion RF de  $90^\circ$  ( $\pi/2$ ), puis une nouvelle impulsion à  $180^\circ$  ( $\pi$ ). Cette impulsion supplémentaire va permettre d'inverser les populations de spin sur les deux niveaux d'énergie mais également de s'affranchir des inhomogénéités extrinsèques en imposant aux spins un rephasage afin de retrouver un « vrai »  $T_2$ .

### A.1.5 Signal RMN

Pour rappel, la mesure RMN consiste à mesurer la différence d'énergie entre les différents états d'énergie du système de spin sous forme de signal. Les informations contenues dans l'aimantation  $M_{xy}$  sont obtenues par le biais du phénomène d'induction (production de courant induit par un aimant) sous forme de courant électrique à l'aide d'une antenne réceptrice. On obtient alors un courant électrique alternatif décroissant sous forme de sinusoïde amortie, que l'on nomme signal FID « free induction decay » en français signal de précession libre.

Cette sinusoïde amortie est caractérisée par trois paramètres :

- sa fréquence, qui correspond à la fréquence de résonance
- son amplitude de départ, qui dépend du nombre de protons dans l'échantillon, de l'intensité de l'onde RF, de l'intensité du champ magnétique et de l'environnement physicochimique des protons (l'amplitude correspond à l'intensité du courant induite par l'onde RF dans la bobine réceptrice)
- l'exponentielle décroissante de sa courbe de décroissance libre

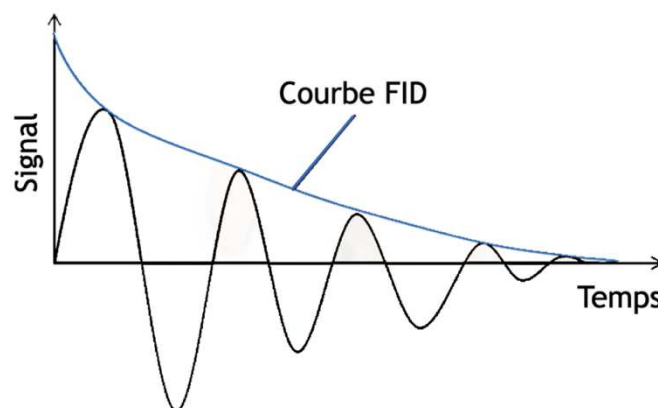


Figure 73: Schéma d'une sinusoïde amortie de manière exponentielle décroissante et sa courbe FID

Son allure pour un proton isolé est relativement simple : il s'agit d'une sinusoïde amortie exponentiellement (figure 73). Mais un signal FID devient plus complexe selon le nombre de noyaux mis en jeu : on obtient alors une somme de sinusoïdes amorties de caractéristiques différentes.

Enfin, pour pouvoir exploiter la mesure et obtenir une image il faut faire appel à différents gradients de champ magnétique pour pouvoir localiser le signal et remplir l'espace K par le biais d'une opération mathématique de traitement du signal : la transformée de Fourier.

## A.1.6 De l'écho à l'image : Codage Spatial

Dans le signal recueilli par une antenne sous la forme d'un courant électrique, celui-ci transporte les informations de l'ensemble d'un volume soumis aux impulsions RF, mais ne contient pas d'information spatiale permettant l'obtention d'une image. Par conséquent il est nécessaire de réaliser un codage spatial. Son principe repose sur la variation de champ magnétique dans l'espace, afin obtenir des différences mesurables de fréquence et de phase.

Une machine d'IRM se compose, outre l'aimant principal (créant l'intensité du champ  $B_0$ ), de trois paires de bobines produisant des gradients de champ magnétique. Un gradient de champ est un champ magnétique, variable dans l'espace qui va s'ajouter de manière progressive et linéaire au champ magnétique  $B_0$  et dont l'unité s'exprime en T/m (tesla/mètre) (figure 74). Ces gradients permettent de faire varier le champ magnétique dans les trois directions  $x$ ,  $y$  et  $z$  de l'espace. Par exemple, lorsque l'on applique un gradient de champ magnétique dans la direction  $x$ , il en résulte un champ magnétique  $B_z(x)$  qui varie de manière uniforme dans cette même direction. Le champ magnétique total et la fréquence de résonance qui en découle sont décrits par les équations suivantes :

$$\begin{aligned}
 B &= B_0 + B_z(x) && \Leftrightarrow && B = B_0 + x \cdot G_x \\
 \omega &= \omega_0 + \omega_x && \Leftrightarrow && \omega = \gamma(B_0 + B_z(x)) && \Leftrightarrow && \omega = \gamma \cdot B_0 + \gamma \cdot x \cdot G_x
 \end{aligned}
 \tag{22}$$

Où  $G_x$  est la valeur de ce gradient.

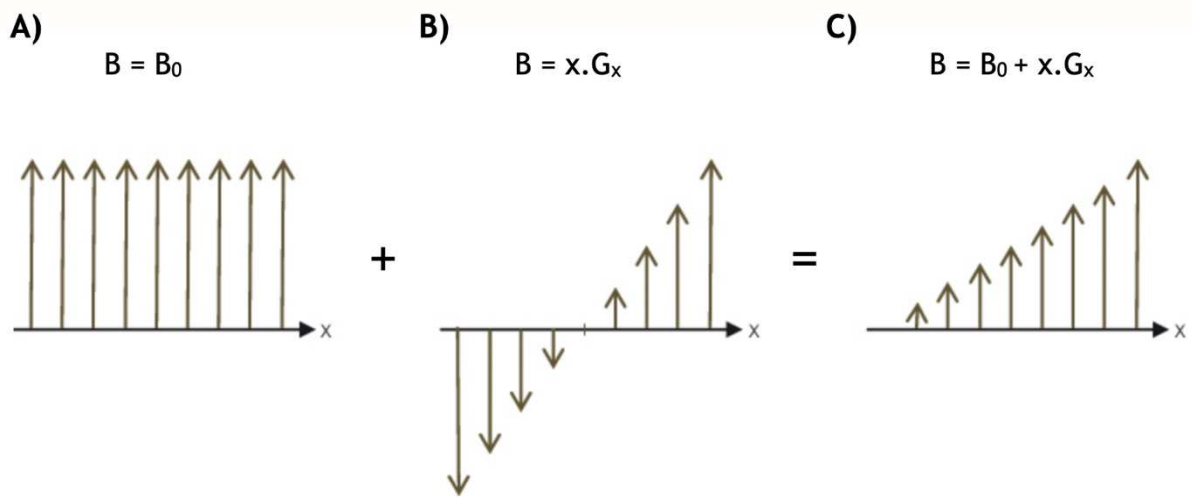


Figure 74: Effet d'un gradient de champ magnétique : A) Les protons sont soumis à un champ magnétique  $B_0$ . Les protons ont tous la même vitesse de rotation  $\omega_0 = \gamma B_0$ . B) Par l'action d'un gradient de champ magnétique ( $G_x$ ), la fréquence des protons dépend de leur position selon  $x$  :  $\omega_x = \gamma x G_x$ . C) Illustration de l'effet conjointe de  $B_0$  et  $G_x$ , où la fréquence de rotation des spins augmente selon  $x$  ( $\omega = \gamma B_0 + \gamma x G_x$ ).

Les différents gradients qui permettent le repérage spatial ont des propriétés identiques, mais ils sont appliqués à des temps différents et selon des directions distinctes. La présence du gradient dans l'une des trois directions ( $x$ ,  $y$  ou  $z$ ) entraîne une variation du champ magnétique dans la direction de l'espace correspondante et donc de la vitesse de rotation des spins (fréquence de résonance). L'extraction de la variation de fréquence de rotation (par transformée de Fourier) va permettre d'accéder à la localisation spatiale du signal. La réalisation d'une image IRM est permise par l'application de ces trois gradients de manière successive : gradient de sélection de coupe, puis gradient de fréquence et gradient de phase.

### A.1.6.1 Le gradient de sélection de coupe ( $G_{sc}$ ) : Excitation sélective

La première étape du codage spatial consiste à sélectionner le plan de coupe. Pour cela, le gradient de sélection de coupe ( $G_{sc}$ ) est appliqué simultanément à l'impulsion  $\pi/2$  dans une direction perpendiculaire au plan de coupe (direction  $z$ ). Ce gradient ( $G_{sc}$ ) va alors se superposer au champ magnétique  $B_0$  et permet aux protons de présenter un gradient de précession proportionnel au gradient de sélection de coupe ( $G_{sc}$ ). En effet, l'application du  $G_{sc}$  provoque une variation de la fréquence de résonance selon  $z$ , décrit par l'équation suivante :

$$\omega_z = \gamma \cdot G_{sc} \cdot z \quad (23)$$

La coupe à acquérir est sélectionnée selon sa fréquence de résonance. La fréquence de l'impulsion  $\pi/2$  qui est appliquée devient alors sélective du plan de coupe choisi : seuls les protons de cette coupe qui sont à la fréquence de Larmor vont alors basculer à  $90^\circ$  et contribuer à l'apparition d'un signal RMN. La fréquence de résonance des coupes voisines étant inférieure, les protons ne sont pas excités (figure 75). L'ensemble des coupes va être séquentiellement excité en faisant varier la fréquence de l'onde RF.



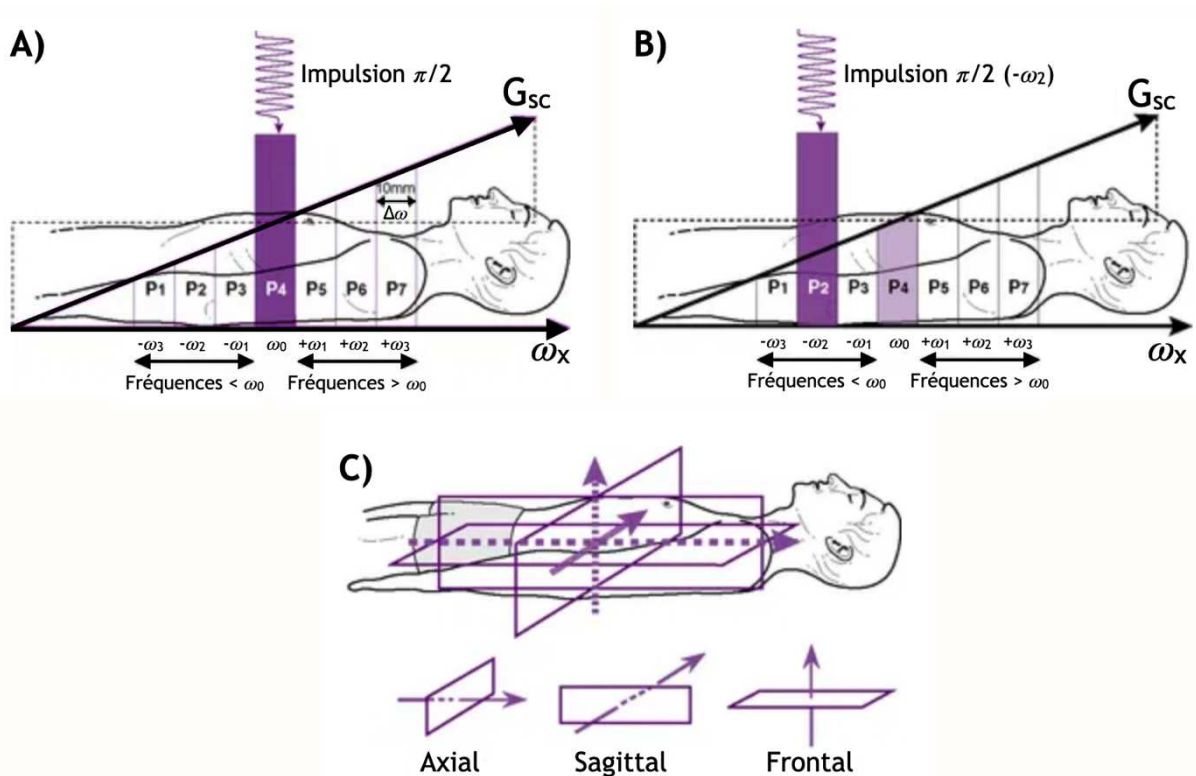


Figure 75: Sélection d'un plan de coupe : Application d'un gradient de sélection de coupe ( $G_{sc}$ ) selon l'axe  $z$  (cranio-caudal). La fréquence angulaire croît de  $-\omega_3$  à  $+\omega_3$  par coupe (P1 à P7) perpendiculaire à la direction du gradient en passant par  $\omega_0$  qui correspond à la fréquence de  $B_0$ . Si  $\omega_r = \omega_0$ , seuls les protons de P4 sont à la condition de résonance et vont basculer de  $\pi/2$  et donc contribuer à la formation du signal RMN. B) Sélection d'un autre plan de coupe : En modifiant la fréquence  $\omega_r$  de l'impulsion pour qu'elle corresponde, par exemple à  $-\omega_2$ , on peut sélectionner un plan de coupe voisin (ici P2). C) Pour réaliser des coupes axiales, sagittales ou frontales, le gradient de sélection de coupe ( $G_{sc}$ ) devra être orienté respectivement des pieds à la tête, de droite à gauche et d'avant en arrière.

De plus, il est impossible de générer une onde RF complètement pure, c'est-à-dire contenant une seule fréquence ( $\omega$ ). Ainsi, une onde  $\pi/2$  contient un ensemble de fréquence proche de la fréquence de résonance que l'on nomme bande de fréquence. La largeur de cette bande ( $\Delta\omega$ ) de fréquences influe sur l'épaisseur de coupe ( $e$ ) : plus elle est fine et plus il est possible d'obtenir une coupe étroite (figure 76).

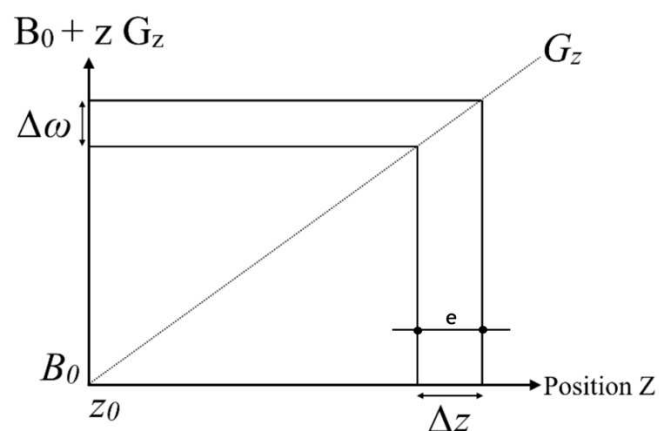


Figure 76: Sélection de la coupe lors de l'application du pulse de sélection en présence du gradient  $G_z$  dont l'épaisseur de coupe ( $e$ ) dépend de la largeur fréquentielle de l'excitation ( $\Delta\omega$ ).

De plus, l'épaisseur de coupe ( $e$ ) dépend également de l'intensité du gradient ( $G_{sc}^0$ ), dont la relation est décrite par l'équation suivante :

$$e = \frac{\Delta\omega}{\gamma G_{sc}^0} \quad (24)$$

Les protons déjà stimulés par le gradient  $G_{sc}$  vont être à nouveau stimulés par d'autres gradients de champ magnétique afin de coder leur position selon les directions horizontale et verticale.

### A.1.6.2 Localisation dans le plan de coupe

Après avoir sélectionné un plan de coupe, on peut recueillir un signal au temps TE qui correspond à la décroissance du signal. Ce signal se compose d'une moyenne de tous les signaux de la coupe mais il est impossible de déterminer d'où il provient.

En effet, à l'intérieur d'une coupe, chaque voxel est localisé en fonction de son abscisse (colonne) et de son ordonnée (ligne). Ainsi deux gradients orthogonaux sont utilisés afin de caractériser la matrice (tableau contenant  $n \times p$  valeurs où  $n$  est le nombre de lignes et  $p$  le nombre de colonnes) qui représente l'image du plan de coupe : le gradient de codage des fréquences  $G_f$ , permet de coder les colonnes et le gradient de codage des phases,  $G_\phi$ , permet de coder les lignes.

### A.1.6.3 Le gradient de phase ( $G_\phi$ )

La localisation des lignes de la matrice s'effectue grâce à l'application du gradient de phase ( $G_\phi$ ) pendant le recueil du signal RMN, selon la direction  $y$ . Contrairement aux gradients  $G_f$  et  $G_{sc}$ , aucun autre événement ne se produit simultanément à l'application de  $G_\phi$ . Pour rappel, les protons excités par une impulsion  $\Pi/2$  vont précesser en phase, ils vont donc être alignés. Si on introduit un gradient linéaire ( $G_\phi$ ) dans la direction  $y$ , les spins vont précesser à des fréquences différentes. Après l'arrêt de  $G_\phi$ , les protons vont reprendre leur fréquence initiale ( $\omega_0$ ), ce qui va provoquer un déphasage des protons les uns par rapport aux autres dans la direction  $y$ , qui dépend de la position des protons par rapport au gradient. En effet, plus les protons se trouvent loin sur l'axe  $Y$  et plus le déphasage augmente (figure 77). Le déphasage va donc dépendre de la durée d'application du gradient de phase, de son intensité  $G_\phi$  et de la position  $y$ .

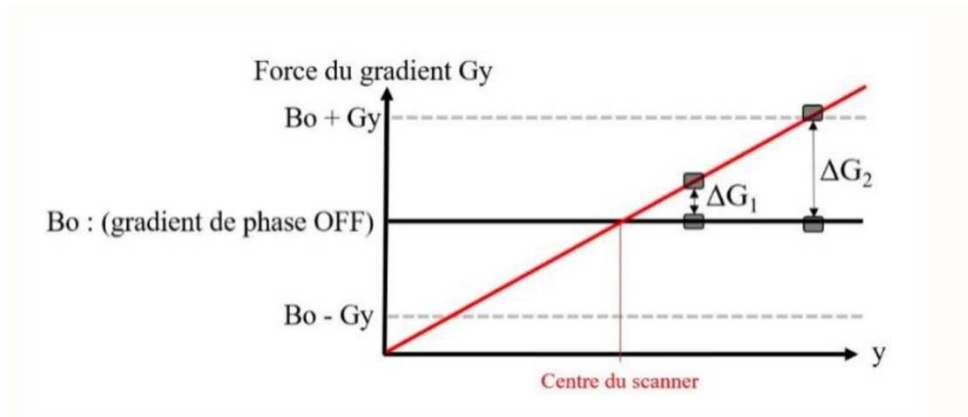


Figure 77: Le proton  $G_1$  est moins déphasé que le proton  $G_2$  puisque la variation de phase  $\Delta G_1$  est plus faible que la variation  $\Delta G_2$ . Le proton  $G_1$  a une amplitude de signal plus grande, on a donc une information sur sa position.

#### A.1.6.4 Le gradient de fréquence ( $G_f$ )

La dernière étape pour construire une image IRM se fait par l'application du gradient de fréquence ( $G_f$ ) dans la dernière direction, dans notre exemple suivant la direction  $x$ . Les spins tournent alors à des fréquences différentes, plus les spins se trouvent loin sur l'axe  $x$  et plus ils tournent vite. Ce phénomène est décrit par l'équation suivante :

$$\omega_x = \gamma \cdot G_f \cdot x \quad (25)$$

Il y a donc une variation de la fréquence le long de cette dimension  $x$ . Dans les faits, la bobine de gradient va mesurer un signal (par colonne) constitué de l'ensemble des informations contenue dans cette direction  $x$ , cependant le signal est composé d'un ensemble de signal possédant des fréquences différentes (train d'onde). En appliquant une transformée de Fourier sur ce train d'onde, on peut décomposer ce paquet d'onde de ce signal qui a deux caractéristiques : son amplitude et sa fréquence.

En résumé, un plan de coupe est en premier sélectionné grâce à une excitation sélective (RF et  $G_{sc}$ ) (figure 75). Puis dans ce plan de coupe, un codage de la phase ( $G_\phi$ ) et un codage de la fréquence ( $G_f$ ) sont effectués (figure 78\_A\_B). En faisant varier le gradient  $G_\phi$  et  $G_f$  entre chaque impulsion, chaque point enregistré est ainsi reconnu par sa phase et sa fréquence (figure 78). Grâce aux signaux enregistrés, une matrice est alors remplie ligne par ligne, ce l'on appelle : le plan de Fourier (figure 78\_C).

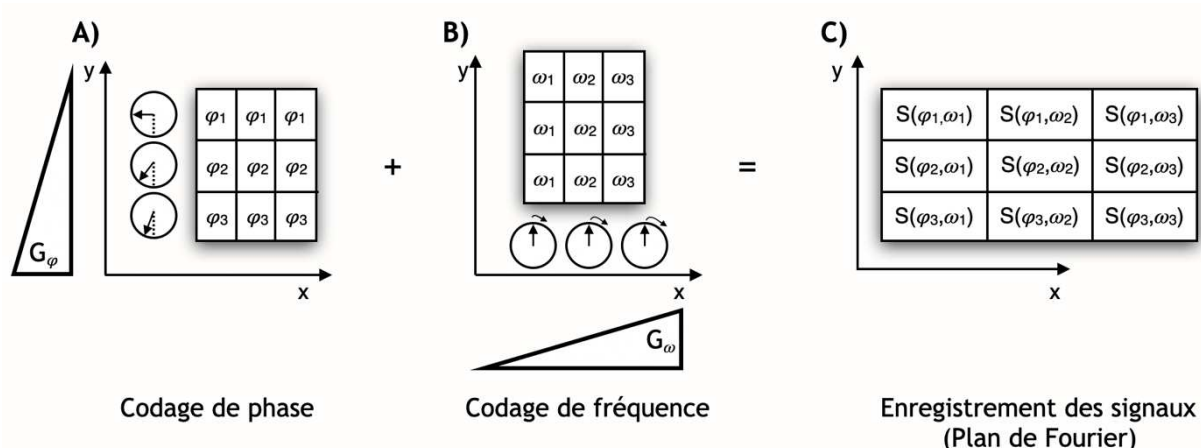


Figure 78: Illustration des effets du gradient de phase A) et du gradient de fréquence B) sur le signal (S) pour chaque point du plan de fourier.

Le signal enregistré est ensuite placé dans l'espace K, il suffit donc d'appliquer une transformée de Fourier inverse à deux dimensions sur l'espace K afin de retrouver les amplitudes correspondant à chaque fréquence ( $A_i$ ). En réalité, pour retrouver les coordonnées ( $x, y$ ) des amplitudes  $A_i$ , deux transformées de Fourier sont nécessaires ; l'une dans la direction de l'axe des fréquences du plan de Fourier et l'autre dans la direction de l'axe des phases. Ces deux transformées de Fourier peuvent se faire en une seule opération : une transformée de Fourier inverse à deux dimensions.

## A.1.7 Séquences IRM

### A.1.7.1 Temps de répétition (TR) et Temps d'Écho (TE)

Une séquence IRM se caractérise par deux principaux paramètres (figure 79) :

- Le temps d'écho (TE) correspond à la durée entre l'application d'une impulsion  $\pi/2$  et la moitié du temps de lecture.
- Le temps de répétition (TR), représente la durée entre deux impulsions  $\pi/2$ .



Figure 79: La séquence d'écho de spin est définie par deux paramètres de séquence : le temps de répétition (TR) qui sépare deux impulsions à  $90^\circ$  successives, et le temps d'écho (TE) qui sépare l'excitation de la mesure de l'écho.

Le TE et le TR sont deux paramètres réglables par l'opérateur qui vont servir à « moduler » la quantité d'informations  $T_1$  et  $T_2$  composant le signal FID.

En effet, les temps de relaxation  $T_1$  des tissus sont de l'ordre de grandeur des TR (TR court < 500ms ; TR long > 1500 ms), à l'inverse des temps de relaxation  $T_2$  qui sont nettement plus court (TR court < 30 ms ; TR long > 90 ms). Par conséquent, lorsque l'on fait varier la valeur de TR, la variation de signal qui en résulte est dépendante du temps de relaxation  $T_1$  du tissu, TR et  $T_1$  sont donc liés.

Pour bien comprendre, nous observons l'influence du TR sur les repousses  $T_1$  de deux tissus distincts (figure 80) :

- Pour un TR long, les deux tissus ont le temps de retrouver leur aimantation initiale, les deux tissus possèdent donc la même valeur d'aimantation longitudinale. Ainsi, lors d'une nouvelle bascule de l'aimantation, il n'y aura pas de contraste entre les deux tissus distincts.

Un contraste en IRM se définit comme étant une différence d'intensité de signal entre deux zones voisines permettant de distinguer des tissus de compositions distinctes.

Une expérience réalisée à un TR long n'est donc pas influencée par le paramètre  $T_1$ , on dit qu'il permet de dépendre le signal en  $T_1$ .

- Pour un TR court, les deux courbes de repousses  $T_1$  n'ont pas le temps de retrouver leur aimantation initiale, on constate alors une différence d'aimantation  $M_z$  entre les deux tissus, correspondant au contraste.

Un TR court permet donc de pondérer une image en  $T_1$ .

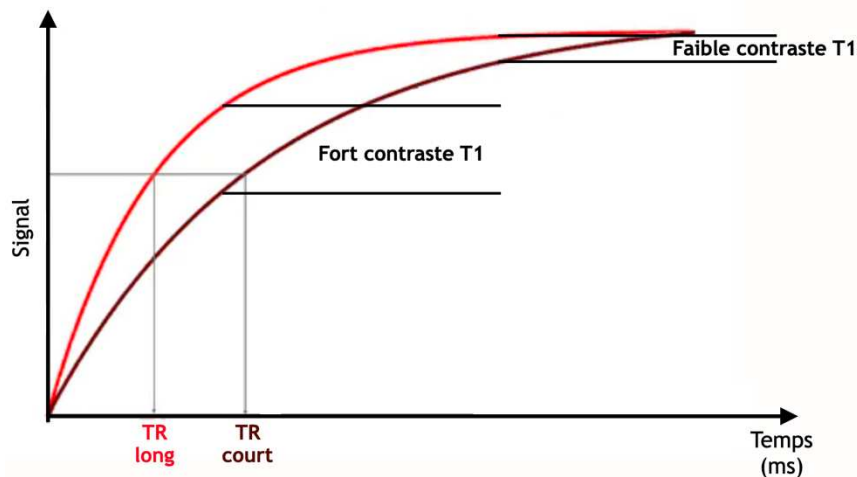


Figure 80: Influence du TR sur les écarts de contraste  $T_1$

Tout comme le TR, le temps d'écho (TE) influence le signal reçu. L'intensité des signaux diminue rapidement et la relaxation ne sera pas identique pour deux tissus qui ont des propriétés  $T_2$  différentes (figure 81) :

- Si le TE est court, les différences d'aimantation transverses entre deux tissus n'ont pas le temps d'apparaître. Ainsi, l'écho analysé sera dépourvu de contraste  $T_2$ , on dit qu'un TE court permet de dépendre le signal en  $T_2$ .

- Si le TE est long, les différences de T2 des tissus peuvent s'exprimer, laissant apparaître sur l'image un contraste entre deux tissus. Ainsi, un TE long permet de pondérer le signal en T2.
- Néanmoins, si le TE est trop long, l'aimantation transversale atteint un niveau si faible qu'il n'y a quasiment plus de signal analysable. Par conséquent, l'utilisation de TE supérieur au T2 des tissus n'apporte pas de signal et donc pas d'information.

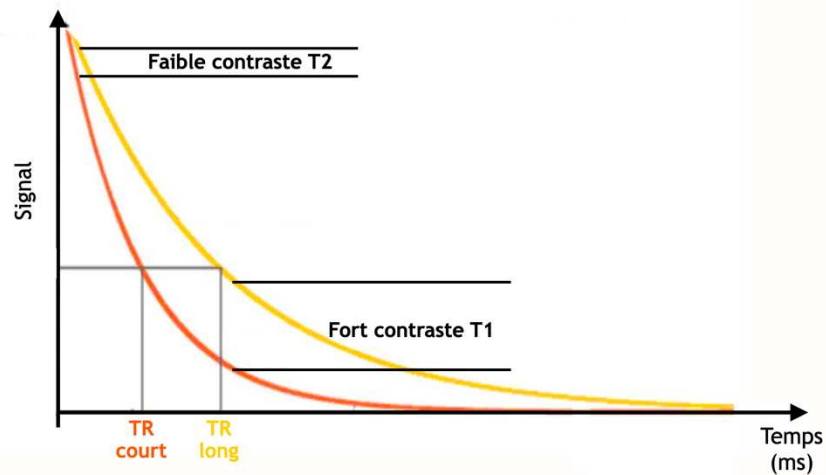


Figure 81: Influence du TE sur les écarts de contraste T2

### A.1.7.2 Séquence « Multi Echo Multi Slices » (MEMS)

Cette séquence « Multi Echo Multi Slices » est une variante de la séquence écho de spin. Elle se compose de plusieurs impulsions RF de  $180^\circ$  entre deux impulsions à  $90^\circ$ . Cet enchaînement est répété à chaque intervalle de temps TR (figure 79). Les impulsions à  $180^\circ$  permettent de s'affranchir du déphasage dû aux inhomogénéités de champ BO afin d'obtenir un T2 « vrai » comme expliquer précédemment. Cette séquence a la particularité acquérir une série d'échos multiples après une seule impulsion  $90^\circ$ . Chaque écho est acquis après une impulsion de  $180^\circ$ . Les données sont ensuite triées de telle sorte que toutes les lignes de codage de phase acquises à un certain temps d'écho soient utilisées pour produire une image. De plus, la séquence est répétée en incrémentant le gradient du codage de phase jusqu'à ce que l'image soit remplie. Ainsi le temps d'acquisition des images sera défini par :

$$T_{acq} = N_{ex} \times N_y \times TR \quad (26)$$

Où TR est le temps de répétition, pendant lequel on acquiert une ligne du plan de Fourier,  $N_y$  est le nombre de lignes du plan de Fourier (nombre de ligne de la matrice de l'image), chaque ligne correspondant à une valeur différente du gradient de phase, et  $N_{ex}$  est le nombre de fois que se voit répéter l'ensemble des mesures pour l'acquisition du plan de Fourier. Cependant, la durée d'acquisition de cette séquence est son principal inconvénient. En effet, un temps d'acquisition total est de l'ordre des minutes jusqu'à quelques heures pour les images à haute résolution.

### A.1.7.3 Séquence « Gradient Echo Multi Slices » (GEMS)

La séquence GEMS est une technique d'acquisition multi-coupes 2D à écho de gradient.

Une séquence en écho de gradient diffère d'une séquence en écho de spin par :

- Un angle de bascule inférieur à  $90^\circ$  ( $\alpha$ ).

Un angle de bascule  $\alpha$  qui diminue la quantité d'aimantation transversale  $M_{xy}$ . Ainsi le retour à l'aimantation longitudinale est plus rapide permettant de diminuer le TR entre chaque impulsion (figure 82). Grâce à ces modifications, les TR et les TE employés peuvent être réduits de façon importante. Par conséquent, les séquences d'écho de gradient et GEMS ont un TR relativement rapide (moins de 10 secondes par image) et un temps d'écho court (environ 3 à 5 ms). Par ailleurs, le gain de temps obtenu par ce type de séquence, a permis à l'imagerie 3D de voir le jour.

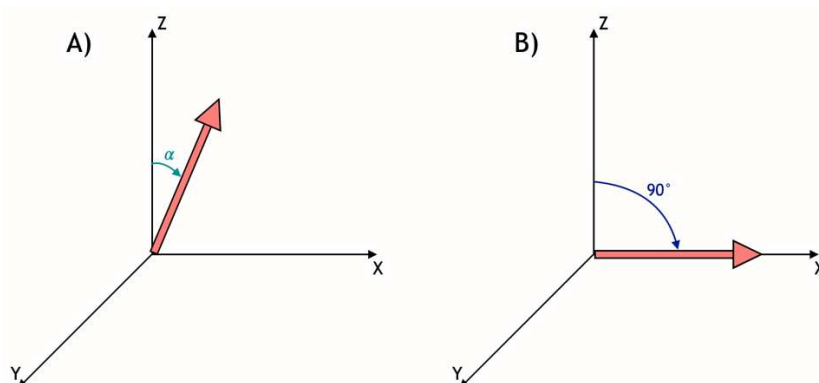


Figure 82: Schéma d'une bascule d'aimantation A) pour une séquence d'écho de gradient et B) pour une séquence d'écho de spin.

- Une absence s'impulsion RF de  $180^\circ$

Comme évoqué précédemment, à la suite d'une impulsion RF, le signal FID décroît selon une courbe  $T2^*$ . En absence d'impulsion  $180^\circ$  de rephasage, il n'est pas possible d'obtenir un « vrai »  $T2$ . Cette séquence est donc plus sensible aux artefacts de susceptibilité magnétique que la séquences en écho de spin. Ainsi pour obtenir un écho (de gradient), un gradient de lecture bipolaire est appliqué dans la direction du codage en fréquence permettant d'obtenir un cycle de rephasage / déphasage sous la courbe  $T2^*$  (figure 83). Le gradient bipolaire permet à la fois de recueillir le signal et de le coder en fréquence.

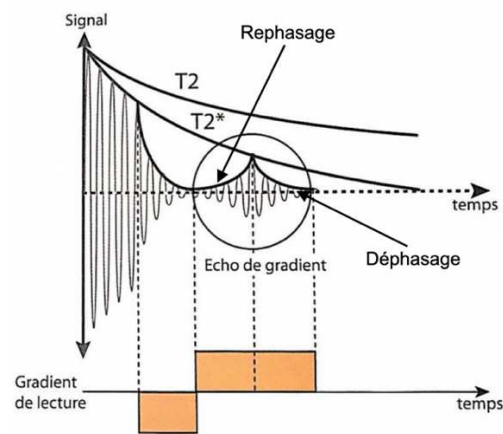


Figure 83: Création d'un écho sous la courbe de décroissance  $T2^*$  par la mise en place d'un gradient bipolaire : écho de gradient.

## A.2 Résolution des solutions des équations de Bloch

La cartographie R2 basée sur l'équation R2 ou  $1/T_2$ , a été obtenue par la démonstration mathématique suivante :

$$\begin{cases} M_{xy}(t_1) = M_{xy}(0) e^{-\frac{TE}{T_2}} \\ M_{xy}(t_3) = M_{xy}(0) e^{-\frac{3TE}{T_2}} \end{cases}$$

$$\begin{cases} M_{xy}(t_1) = M_{xy}(t_1) e^{-\frac{TE}{T_2}} \\ M_{xy}(t_3) = M_{xy}(t_3) e^{-\frac{3TE}{T_2}} \end{cases}$$

$$\begin{cases} M_{xy}(t_1) \\ M_{xy}(t_3) \end{cases} = e^{\frac{2TE}{T_2}} \quad (27)$$

$$\begin{cases} \ln \frac{M_{xy}(t_1)}{M_{xy}(t_3)} = \frac{2TE}{T_2} \end{cases}$$

$$\frac{1}{T_2} = \ln \frac{M_{xy}(t_1)}{M_{xy}(t_3)}$$



## A.3 Les antennes radiofréquences

### A.3.1 Définition

Une antenne (ou bobine) radiofréquence (RF) permet généralement à la fois de créer des impulsions radiofréquence (RF) et de détecter le signal RMN. Les bobines RF utilisées lors d'expérimentations de RMN sont conçues pour générer un champ magnétique homogène transversal ( $B_1$ ) bref (de l'ordre de quelques millisecondes) et intense ( $> 10\mu\text{T}$ ) permettant d'exciter et de basculer les spins d'un échantillon. De plus, les bobines inductives sont représentées par des circuits RLC, où des éléments de réglage y sont ajoutés afin d'atteindre la fréquence de Larmor et d'adapter l'impédance à  $50\ \Omega$ . Néanmoins, cela ne suffit pas à mener à bien toutes sortes d'expérimentations RMN. Une bobine RF doit également être adaptée à l'échantillon en termes de dimensions et être efficace. Les deux grandes caractéristiques jouant sur l'efficacité d'une bobine étant le signal sur bruit (S/B) et son homogénéité (Coillot et al. 2016).

### A.3.2 Principe d'émission/réception d'une antenne

Une bobine RF peut être utilisée comme émetteur pour créer un champ  $B_1$  ou comme récepteur pour détecter le signal RMN ou dans les deux modes. Lorsqu'une antenne fonctionne avec les deux modes, cette dualité de fonctionnement est rendue possible par le Théorème de réciprocité (van der Klink 2001). Ce théorème a démontré qu'une antenne pouvait à la fois réceptionner et émettre un signal RMN par l'existence d'une force électromotrice :

- En émission, le courant circulant dans l'antenne crée une force électromotrice, ce qui va créer un champ radiofréquence transverse  $B_1$ .
- En réception, les spins lors de leur retour à l'équilibre vont émettre un champ radiofréquence qui va induire dans l'antenne une force électromotrice.

### A.3.3 Configuration des bobines RF

Divers types de bobines RF existe à ce jour, cependant elles peuvent être classées en deux catégories : les bobines de surface (Ginefri et al. 2005; Ruytenberg et al. 2020) (figure 84\_B) et les bobines volumiques (Mispelter et al. 2006; Coillot et al. 2016) (figure 84\_A).

Les bobines RF volumiques, sont des antennes cylindriques qui permettent de générer des champs magnétiques homogènes ( $B_1$ ) et des images RMN uniformes de l'ensemble d'un échantillon (Pang et al. 2014). Les différents types d'antennes volumiques le plus souvent utilisées sont la bobine solénoïde, la « birdcage » ou bobine de cage à oiseaux en français, la « saddle coil » ou bobine de selle (figure 84\_A).

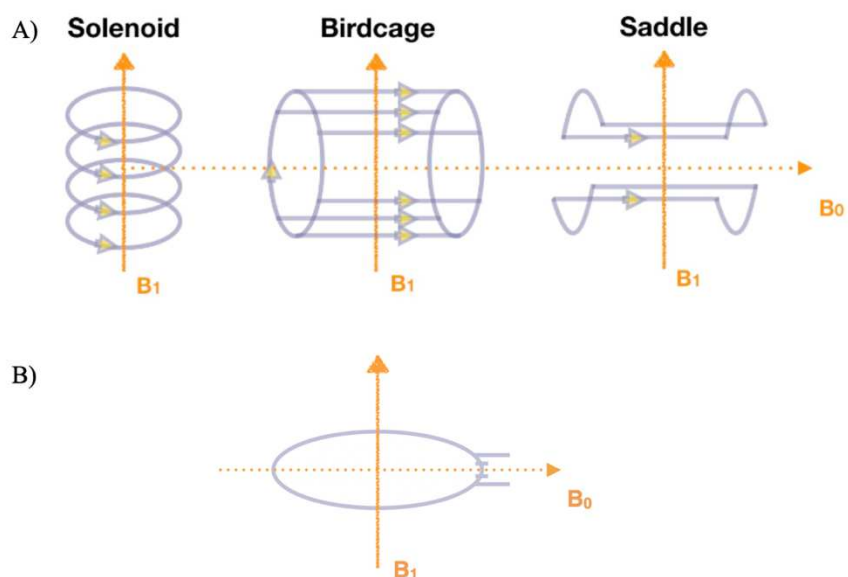


Figure 84: A) Illustration des bobines RF volumiques les plus utilisées en IRM. B) Illustration d'une bobine de surface. Le champ magnétique  $B_1$  est représenté pour chaque bobine RF.

Le choix entre ces bobines RF volumiques se traduira par un compromis entre homogénéité, sensibilité et adéquation à l'échantillon (forme et position de  $B_1$  par rapport à  $B_0$ ). Le tableau 9 décrit ces différentes bobines ainsi que leurs principaux avantages et inconvénients (Doty et al. 2007; Alonso et al. 2013).

Solénoïde	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilité élevée</li> <li>• S/N élevé</li> <li>• Bonne homogénéité du champ <math>B_1</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Configuration de la bobine ne permet pas de générer un champ <math>B_1</math> perpendiculaire à <math>B_0</math>, à moins de la placer perpendiculairement à <math>B_0</math>.</li> <li>• Moitié de la puissance transmise est gaspillée.</li> </ul>
Birdcage	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Champ <math>B_1</math> généré perpendiculaire à <math>B_0</math>.</li> <li>• S/N élevée</li> <li>• Bonne transmission de puissance</li> </ul>	
Saddle coil	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Facile à réaliser</li> <li>• Résolution spectrale élevée</li> <li>• Bonne homogénéité du champ <math>B_1</math></li> <li>• Champ <math>B_1</math> généré perpendiculaire à <math>B_0</math>.</li> <li>• Faible inductance et résistance</li> </ul>	Moitié de la puissance transmise est gaspillée

Tableau 9 : Liste des avantages et des inconvénients des bobines volumiques les plus utilisées en IRM.

Les bobines de surface sont des bobines RF avec une conception très simple. Grossièrement il s'agit d'une boucle de fil circulaire ou rectangulaire, placée sur l'échantillon, permettant une sensibilité magnétique élevée. Ce type de bobine est généralement utilisée pour réceptionner uniquement le signal RMN. En effet, lorsqu'une bobine de surface est utilisée en mode émission/réception, une bascule inhomogène des spins peut apparaître. De plus, ces antennes ont un champ de vue restreint, limité à la surface de l'échantillon. Leur utilisation permet de réduire le volume de spins excité d'un échantillon et donc de diminuer le bruit instrumental lors d'une acquisition. Ce type de bobine RF permet d'obtenir un S/B très élevé à la surface d'un échantillon. Cependant, la sensibilité magnétique varie en fonction de la distance par rapport à l'antenne. Par conséquent, plus le tissu d'un échantillon est éloigné de la bobine, moins il est sensible.

Dans notre étude, nous avons fait le choix de concevoir une bobine RF de type saddle. Ce type d'antenne est largement utilisé en grande partie pour sa simplicité de fabrication et de réglage comparé aux autres types de bobine (Salmon et al. 2006; Parsa et Mohammadzadeh 2019). Elle est constituée de quatre conducteurs (tiges) en fil de cuivre disposés à la surface du cylindre orienté dans la direction z. De plus, les bobines « saddle coil » sont caractérisées par plusieurs grandeurs géométriques : son diamètre D, sa longueur L, son angle d'ouverture  $\alpha = 120^\circ$ , et le diamètre du conducteur d (Salmon et al. 2006).

### A.3.4 Modèle électrocinétique : circuit RLC

Une bobine volumique RMN est un dipôle électrique qui peut être modélisé par :

- Une tension induite ou force électromagnétique ( $e$ ) qui résulte des variations du champ magnétique suivant le retour à l'équilibre des spins.
- Une résistance ( $R$ ) qui rend compte de la résistance de la bobine (perte par effet Joule) et de l'échantillon étudié (pertes magnétiques).
- Une inductance ( $L$ ) qui permet le stockage de l'énergie magnétique
- Une capacitance ( $C$ ) représente la résonance électrique du circuit.

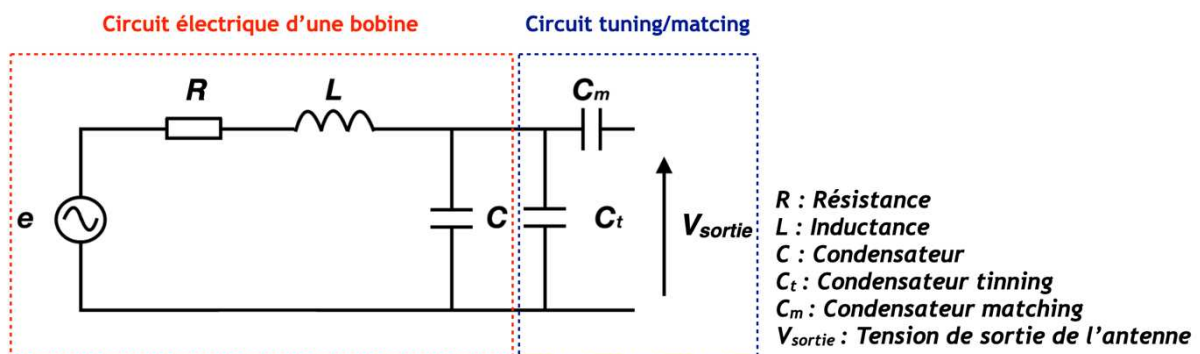


Figure 85: Représentation d'un circuit RLC avec son circuit tuning/matching (adapté de Coillot et al. 2016)

#### A.3.4.1 Le tuning : Accord en fréquence

La fréquence de résonance d'une bobine RF doit coïncider avec la fréquence de Larmor des noyaux à imager : hydrogène ( $^1\text{H}$ ), l'isotope du carbone ( $^{13}\text{C}$ ), du fluor ( $^{19}\text{F}$ ), du sodium ( $^{23}\text{Na}$ ). Pour cela, la bobine est généralement accordée à la fréquence de Larmor à l'aide d'un condensateur réglable ( $C_t$ ) en parallèle de la bobine.

### A.3.4.2 Le matching : Adaptation d'impédance

Lors d'une acquisition IRM, la bobine est reliée à un câble BNC (ligne de transmission). Pour assurer un transfert d'énergie maximal entre la source d'alimentation et la bobine RF, il est primordial que la bobine soit adaptée à  $50 \Omega$ . Pour cela, un condensateur ( $C_m$ ) en série est ajouté au circuit de la bobine permettant de maximiser la puissance émise et de limiter la puissance réfléchie qui pourrait endommager l'étage d'entrée des amplificateurs RF.

### A.3.4.3 Segmentation de l'antenne

Lors du développement d'une antenne, des condensateurs de segmentation (non variables) sont placés de façon régulière le long du fil de cuivre qui compose la bobine RF. Ces condensateurs ont pour rôle :

- De participer au réglage de la fréquence de résonance souhaitée.
- De maintenir le circuit RLC dans les approximations des régimes quasi stationnaires (ARQS), c'est-à-dire de maintenir la même intensité du courant en tout point d'une branche du circuit RLC.

Les condensateurs de segmentation en étant placés à une distance de  $\lambda/8$  les uns des autres permettent de négliger les effets de propagation des ondes présents à haute fréquence.

## A.3.5 Fabrication d'une antenne « saddle coil »

Lors de notre étude portant sur l' $^{23}\text{Na}$  IRM, nous avons mis au point, une antenne de type saddle coil. Les différentes étapes de fabrication de notre antenne, ainsi que les caractéristiques choisies sont décrites dans cette partie.

### A.3.5.1 Détermination de la fréquence de résonance en fonction du noyau à imager et de l'imageur IRM

Avant toute chose, nous avons dû déterminer la fréquence de résonance du noyau  $^{23}\text{Na}$  spécifique à un imageur RMN de 9,4T. Ainsi, il faut se rapporter à l'équation de Larmor :

$$\omega_0 = -\gamma B_0 \quad (28)$$

La fréquence de précession (fréquence de Larmor) est décrite par l'équation suivante :

$$f_0 = \frac{-\gamma B_0}{2\pi} \quad (29)$$

Sachant que le rapport gyromagnétique du noyau de sodium est de  $7,080 \times 10^7 \text{ T}^{-1}\text{s}^{-1}$ , la fréquence de résonance du noyau sodium sous l'influence d'un champ magnétique de 9,4T est de 105,921 MHz.

### A.3.5.2 Calcul de l'inductance propre

La première étape consiste à connaître l'inductance propre ( $L_p$ ) du fil de cuivre composant la bobine. Le fil de cuivre est tout d'abord fixé sur le support de l'antenne saddle coil imprimé par l'imprimante 3D (figure 86).

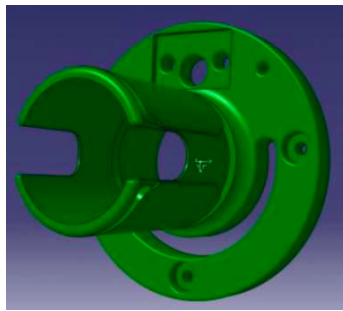


Figure 86: Dessin 3D de l'antenne saddle coil

Dans un second temps, nous avons placé un condensateur en parallèle de capacité connue. La capacité du condensateur doit être élevée permettant ainsi de négliger la capacité propre du fil de cuivre, de l'ordre de quelques picofarads. Pour notre antenne, une capacité de 130 pF a été utilisée.

Puis, à l'aide d'un analyseur de réseau (Méthode de Knight), l'inductance propre est décrite par l'équation suivante :

$$L_p = \frac{1}{(2\pi f)^2 \times C} \quad (30)$$

La fréquence de résonance de notre circuit est de 105,921 MHz et sa capacité de 130 pF ainsi, l'inductance propre de notre circuit est de  $1,737 \times 10^{-8} \text{ H}$  soit 0,1737 nH.

### A.3.5.3 Segmentation de l'antenne

Puis la capacité totale du circuit ( $C_{tot}$ ) a été calculée à l'aide de l'équation suivante :

$$C_{tot} = \frac{1}{(2\pi f)^2 \times L} \quad (31)$$

La fréquence de résonance de notre circuit est de 105,921 MHz et son inductance est de  $1,739 \times 10^{-8}$  H, ainsi la capacité totale du circuit ( $C_{tot}$ ) de notre circuit est de  $1,298 \times 10^{-10}$  F soit 129,8 pF.

Les condensateurs de segmentation sont placés tous les  $\lambda/10 = 28$  cm. La longueur du fil de cuivre utilisée pour l'antenne saddle coil est d'environ 51 cm. On en déduit qu'il est nécessaire d'utiliser 2 brins de longueurs équivalentes et de placer deux condensateurs sur le circuit. Puis en faisant varier les condensateurs de tuning/matching, si le pic de résonance (fréquence de Larmor) est trouvé, alors la capacité déduite est adéquate.

#### A.3.5.4 Test in vitro dans l'appareil IRM

Une fois toutes ces étapes réalisées, la fréquence de résonance a été testée sur l'imageur 9,4T.



# Références

- Abbott, N. Joan, et Alon Friedman. 2012. « Overview and Introduction: The Blood-Brain Barrier in Health and Disease ». *Epilepsia* 53 Suppl 6 (novembre): 1-6. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03696.x>.
- Adams, J. C. 1979. « Ascending Projections to the Inferior Colliculus ». *The Journal of Comparative Neurology* 183 (3): 519-38. <https://doi.org/10.1002/cne.901830305>.
- Adams, J. C. 1980. « Crossed and Descending Projections to the Inferior Colliculus ». *Neuroscience Letters* 19 (1): 1-5. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(80\)90246-3](https://doi.org/10.1016/0304-3940(80)90246-3).
- Adjamian, Peyman. 2014. « The Application of Electro- and Magneto-Encephalography in Tinnitus Research – Methods and Interpretations ». *Frontiers in Neurology* 5 (novembre). <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00228>.
- Adjamian, Peyman, Magdalena Sereda, et Deborah A. Hall. 2009. « The Mechanisms of Tinnitus: Perspectives from Human Functional Neuroimaging ». *Hearing Research* 253 (1): 15-31. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2009.04.001>.
- Adjamian, Peyman, Magdalena Sereda, Oliver Zobay, Deborah A. Hall, et Alan R. Palmer. 2012. « Neuromagnetic Indicators of Tinnitus and Tinnitus Masking in Patients with and without Hearing Loss ». *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO* 13 (5): 715-31. <https://doi.org/10.1007/s10162-012-0340-5>.
- Aime, Silvio, et Peter Caravan. 2009. « Biodistribution of Gadolinium-Based Contrast Agents, Including Gadolinium Deposition ». *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 30 (6): 1259-67. <https://doi.org/10.1002/jmri.21969>.
- Akai, Hiroyuki, Kouichi Shiraishi, Masayuki Yokoyama, Koichiro Yasaka, Masanori Nojima, Yusuke Inoue, Osamu Abe, Kuni Ohtomo, et Shigeru Kiryu. 2018. « PEG-Poly(L-Lysine)-Based Polymeric Micelle MRI Contrast Agent: Feasibility Study of a Gd-Micelle Contrast Agent for MR Lymphography ». *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI* 47 (1): 238-45. <https://doi.org/10.1002/jmri.25740>.
- Alaimo, Agustina, Roxana M. Gorjod, Esteban A. Miglietta, Alejandro Villarreal, Alberto J. Ramos, et Mónica L. Kotler. 2013. « Manganese Induces Mitochondrial Dynamics Impairment and Apoptotic Cell Death: A Study in Human Gli36 Cells ». *Neuroscience Letters* 554 (octobre): 76-81. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.08.061>.
- Alawieyah Syed Mortadza, Sharifah, Joan A. Sim, Veronika E. Neubrand, et Lin-Hua Jiang. 2018. « A Critical Role of TRPM2 Channel in A $\beta$ 42 -Induced Microglial Activation and Generation of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  ». *Glia* 66 (3): 562-75. <https://doi.org/10.1002/glia.23265>.
- Alonso, J., A. Soleilhavoup, A. Wong, A. Guiga, et D. Sakellariou. 2013. « Double Helix Dipole Design Applied to Magnetic Resonance: A Novel NMR Coil ». *Journal of Magnetic Resonance* 235 (octobre): 32-41. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2013.07.004>.
- Anderson, L. A., M. S. Malmierca, M. N. Wallace, et A. R. Palmer. 2006. « Evidence for a Direct, Short Latency Projection from the Dorsal Cochlear Nucleus to the Auditory Thalamus in the Guinea Pig ». *The European Journal of Neuroscience* 24 (2): 491-98. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04930.x>.



- Andersson, Gerhard. 2002. « Psychological Aspects of Tinnitus and the Application of Cognitive–Behavioral Therapy ». *Clinical Psychology Review* 22 (7): 977-90. [https://doi.org/10.1016/S0272-7358\(01\)00124-6](https://doi.org/10.1016/S0272-7358(01)00124-6).
- Andreelli, F., et H. Mosbah. 2014. « IRM fonctionnelle cérébrale : les principes ». *Médecine des Maladies Métaboliques* 8 (1): 13-19. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(14\)70677-7](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(14)70677-7).
- Aoki, Ichio, Yi-Jen Lin Wu, Afonso C Silva, Ronald M Lynch, et Alan P Koretsky. 2004. « In Vivo Detection of Neuroarchitecture in the Rodent Brain Using Manganese-Enhanced MRI ». *NeuroImage* 22 (3): 1046-59. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.03.031>.
- Apaydin, Melda, Oytun Erbas, et Dilek Taskiran. 2016. « Protection by Edaravone, a Radical Scavenger, against Manganese-Induced Neurotoxicity in Rats ». *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 30 (5): 217-23. <https://doi.org/10.1002/jbt.21780>.
- Araneda, Rodrigo, Anne G. De Volder, Naïma Deggouj, Pierre Philippot, Alexandre Heeren, Emilie Lacroix, Monique Decat, Philippe Rombaux, et Laurent Renier. 2015. « Altered Top-down Cognitive Control and Auditory Processing in Tinnitus: Evidences from Auditory and Visual Spatial Stroop ». *Restorative Neurology and Neuroscience* 33 (1): 67-80. <https://doi.org/10.3233/RNN-140433>.
- Araneda, Rodrigo, Laurent Renier, Laurence Dricot, Monique Decat, Daniela Ebner-Karestinos, Naïma Deggouj, et Anne G. De Volder. 2017. « A key role of the prefrontal cortex in the maintenance of chronic tinnitus: An fMRI study using a Stroop task ». *NeuroImage : Clinical* 17 (octobre): 325-34. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.10.029>.
- Arsalani, N., H. Fattahi, et M. Nazarpour. 2010. « Synthesis and Characterization of PVP-Functionalized Superparamagnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Nanoparticles as an MRI Contrast Agent ». *Express Polymer Letters* 4 (6): 329-38. <https://doi.org/10.3144/expresspolymlett.2010.42>.
- Arsalani, Nasser, Hassan Fattahi, Sophie Laurent, Carmen Burtea, Luce Vander Elst, et Robert N. Muller. 2012. « Polyglycerol-Grafted Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles: Highly Efficient MRI Contrast Agent for Liver and Kidney Imaging and Potential Scaffold for Cellular and Molecular Imaging ». *Contrast Media & Molecular Imaging* 7 (2): 185-94. <https://doi.org/10.1002/cmml.479>.
- Aschner, Michael, et David C. Dorman. 2006. « Manganese: Pharmacokinetics and Molecular Mechanisms of Brain Uptake ». *Toxicological Reviews* 25 (3): 147-54. <https://doi.org/10.2165/00139709-200625030-00002>.
- Ashton, Heather, Keith Reid, Richard Marsh, Ian Johnson, Kai Alter, et Tim Griffiths. 2007. « High Frequency Localised “Hot Spots” in Temporal Lobes of Patients with Intractable Tinnitus: A Quantitative Electroencephalographic (QEEG) Study ». *Neuroscience Letters* 426 (1): 23-28. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.08.034>.
- Auerbach, Benjamin D., Paulo V. Rodrigues, et Richard J. Salvi. 2014. « Central Gain Control in Tinnitus and Hyperacusis ». *Frontiers in Neurology* 5 (octobre). <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00206>.
- Bae, Y. J., Y. J. Jeon, B. S. Choi, J.-W. Koo, et J.-J. Song. 2017. « The Role of MRI in Diagnosing Neurovascular Compression of the Cochlear Nerve Resulting in Typewriter Tinnitus ». *American Journal of Neuroradiology* 38 (6): 1212-17. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5156>.
- Basile, Charles-Édouard, Philippe Fournier, Sean Hutchins, et Sylvie Hébert. 2013. « Psychoacoustic Assessment to Improve Tinnitus Diagnosis ». Édité par Manuel S. Malmierca. *PLoS ONE* 8 (12): e82995. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082995>.

- Basura, Gregory J., Seth D. Koehler, et Susan E. Shore. 2015. « Bimodal stimulus timing-dependent plasticity in primary auditory cortex is altered after noise exposure with and without tinnitus ». *Journal of Neurophysiology* 114 (6): 3064-75. <https://doi.org/10.1152/jn.00319.2015>.
- Bauer, C. A., T. J. Brozoski, R. Rojas, J. Boley, et M. Wyder. 1999. « Behavioral Model of Chronic Tinnitus in Rats ». *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 121 (4): 457-62. [https://doi.org/10.1016/S0194-5998\(99\)70237-8](https://doi.org/10.1016/S0194-5998(99)70237-8).
- Bauer, Carol A., Jennifer L. Berry, et Thomas J. Brozoski. 2017. « The Effect of Tinnitus Retraining Therapy on Chronic Tinnitus: A Controlled Trial ». *Laryngoscope Investigative Otolaryngology* 2 (4): 166-77. <https://doi.org/10.1002/lio2.76>.
- Bauer, Carol A, Luisa Ciobanu, Boris Odintsov, et Thomas J Brozoski. 2006. « Central Neural Activity in Rats with Tinnitus Evaluated with MEMRI », 1.
- Bedenk, Benedikt T., Suellen Almeida-Corrêa, Angela Jurik, Nina Dedic, Barbara Grünecker, Andreas J. Genewsky, Sebastian F. Kaltwasser, et al. 2018. « Mn<sup>2+</sup> Dynamics in Manganese-Enhanced MRI (MEMRI): Cav1.2 Channel-Mediated Uptake and Preferential Accumulation in Projection Terminals ». *NeuroImage* 169 (avril): 374-82. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.054>.
- Berendsen, Herman J. C., et Hommo T. Edzes. 1973. « The Observation and General Interpretation of Sodium Magnetic Resonance in Biological Material ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 204 (1): 459-85. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1973.tb30799.x>.
- Bergevin, Christopher, et Elizabeth S. Olson. 2014. « External and middle ear sound pressure distribution and acoustic coupling to the tympanic membrane ». *The Journal of the Acoustical Society of America* 135 (3): 1294-1312. <https://doi.org/10.1121/1.4864475>.
- Berkowitz, Bruce A., David Bissig, Deborah L. Bergman, Emanuela Bercea, Vijaya K. Kasturi, et Robin Roberts. 2011. « Intraretinal calcium channels and retinal morbidity in experimental retinopathy of prematurity ». *Molecular vision*.
- Berlot, Eva, Remo Arts, Jasper Smit, Erwin George, Omer Faruk Gulban, Michelle Moerel, Robert Stokroos, Elia Formisano, et Federico De Martino. 2020. « A 7 Tesla fMRI investigation of human tinnitus percept in cortical and subcortical auditory areas ». *NeuroImage: Clinical* 25 (janvier). <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102166>.
- Berquist, Thomas H. 2012. *MRI of the Musculoskeletal System*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Bhatt, Jay M., Harrison W. Lin, et Neil Bhattacharyya. 2016. « Tinnitus Epidemiology: Prevalence, Severity, Exposures And Treatment Patterns In The United States ». *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery* 142 (10): 959-65. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2016.1700>.
- Bizley, J. K. 2017. « Chapter 26 - Audition ». In *Conn's Translational Neuroscience*, édité par P. Michael Conn, 579-98. San Diego: Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802381-5.00042-7>.
- Blauert, Jens, et John S Allen. 1983. *Spatial Hearing: The Psychophysics of Human Sound Localization*. Cambridge (Mass.); London: MIT Press.
- Blondiaux, E, A Cochet, E Durand, S Kremer, et M Montaudon. 2017. *Imagerie médicale: Les fondamentaux: radioanatomie, biophysique, techniques et séméiologie en radiologie et médecine nucléaire*. Elsevier Health Sciences.

- Boada, Fernando E., George LaVerde, Charles Jungreis, Edwin Nemoto, Costin Tanase, et Ileana Hancu. 2005. « Loss of Cell Ion Homeostasis and Cell Viability in the Brain: What Sodium MRI Can Tell Us ». In *Current Topics in Developmental Biology*, 70:77-101. In Vivo Cellular and Molecular Imaging. Academic Press. [https://doi.org/10.1016/S0070-2153\(05\)70004-1](https://doi.org/10.1016/S0070-2153(05)70004-1).
- Bock, Gregory R., et William R. Webster. 1974. « Coding of Spatial Location by Single Units in the Inferior Colliculus of the Alert Cat ». *Experimental Brain Research* 21 (4). <https://doi.org/10.1007/BF00237901>.
- Bock, Nicholas A., Fernando F. Paiva, George C. Nascimento, John D. Newman, et Afonso C. Silva. 2008. « Cerebrospinal Fluid to Brain Transport of Manganese in a Non-Human Primate Revealed by MRI ». *Brain research* 1198 (mars): 160-70. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.12.065>.
- Bornhorst, Julia, Christoph A. Wehe, Sabine Hüwel, Uwe Karst, Hans-Joachim Galla, et Tanja Schwerdtle. 2012. « Impact of Manganese on and Transfer across Blood-Brain and Blood-Cerebrospinal Fluid Barrier in Vitro ». *The Journal of Biological Chemistry* 287 (21): 17140-51. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.344093>.
- Botta, Mauro, et Lorenzo Tei. 2012. « Relaxivity Enhancement in Macromolecular and Nanosized GdIII-Based MRI Contrast Agents ». *European Journal of Inorganic Chemistry* 2012 (12): 1945-60. <https://doi.org/10.1002/ejic.201101305>.
- Bourdin, Céline. 2014. « Etude des sous-unités auxiliaires du canal sodium dépendant du potentiel d'insecte: Approches moléculaires, électrophysiologiques et pharmacologiques », 341.
- Boyen, Kris, Emile de Kleine, Pim van Dijk, et Dave R. M. Langers. 2014. « Tinnitus-Related Dissociation between Cortical and Subcortical Neural Activity in Humans with Mild to Moderate Sensorineural Hearing Loss ». *Hearing Research* 312 (juin): 48-59. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2014.03.001>.
- Bright, Molly G., Paula L. Croal, Nicholas P. Blockley, et Daniel P. Bulte. 2019. « Multiparametric Measurement of Cerebral Physiology Using Calibrated fMRI ». *NeuroImage* 187 (février): 128-44. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.049>.
- Brosel, Sonja, et Michael Strupp. 2019. « The Vestibular System and Ageing ». In *Biochemistry and Cell Biology of Ageing: Part II Clinical Science*, édité par J. Robin Harris et Viktor I. Korolchuk, 195-225. Subcellular Biochemistry. Singapore: Springer. [https://doi.org/10.1007/978-981-13-3681-2\\_8](https://doi.org/10.1007/978-981-13-3681-2_8).
- Brozoski, T. J., C. A. Bauer, et D. M. Caspary. 2002. « Elevated Fusiform Cell Activity in the Dorsal Cochlear Nucleus of Chinchillas with Psychophysical Evidence of Tinnitus ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 22 (6): 2383-90.
- Brozoski, Thomas J., et Carol A. Bauer. 2016. « Animal Models of Tinnitus ». *Hearing Research, Special Issue: Annual Reviews* 2016, 338 (août): 88-97. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2015.10.011>.
- Brozoski, Thomas J., T. Joseph D. Spires, et Carol A. Bauer. 2007. « Vigabatrin, a GABA Transaminase Inhibitor, Reversibly Eliminates Tinnitus in an Animal Model ». *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO* 8 (1): 105-18. <https://doi.org/10.1007/s10162-006-0067-2>.
- Brozoski, Thomas Jeffrey, Kurt W. Wisner, Lauren T. Sybert, et Carol A. Bauer. 2012. « Bilateral Dorsal Cochlear Nucleus Lesions Prevent Acoustic-Trauma Induced Tinnitus in an Animal Model ». *Journal of the Association for Research in Otolaryngology* 13 (1): 55-66. <https://doi.org/10.1007/s10162-011-0290-3>.

- Bunzeck, Nico, Torsten Wuestenberg, Kai Lutz, Hans-Jochen Heinze, et Lutz Jancke. 2005. « Scanning Silence: Mental Imagery of Complex Sounds ». *NeuroImage* 26 (4): 1119-27. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.03.013>.
- Buzsáki, György, Costas A. Anastassiou, et Christof Koch. 2012. « The origin of extracellular fields and currents — EEG, ECoG, LFP and spikes ». *Nature reviews. Neuroscience* 13 (6): 407-20. <https://doi.org/10.1038/nrn3241>.
- Cabral, Joana, Morten L. Kringelbach, et Gustavo Deco. 2014. « Exploring the Network Dynamics Underlying Brain Activity during Rest ». *Progress in Neurobiology* 114 (mars): 102-31. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.12.005>.
- Cahana, Alex, Antonio Carota, Marie-Louise Montadon, et Jean Marie Annoni. 2004. « The Long-Term Effect of Repeated Intravenous Lidocaine on Central Pain and Possible Correlation in Positron Emission Tomography Measurements ». *Anesthesia and Analgesia* 98 (6): 1581-84, table of contents. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000113258.31039.c8>.
- Cai, Shanqing, Wei-Li D. Ma, et Eric D. Young. 2009. « Encoding Intensity in Ventral Cochlear Nucleus Following Acoustic Trauma: Implications for Loudness Recruitment ». *JARO: Journal of the Association for Research in Otolaryngology* 10 (1): 5-22. <https://doi.org/10.1007/s10162-008-0142-y>.
- Caicedo, A., et H. Herbert. 1993. « Topography of Descending Projections from the Inferior Colliculus to Auditory Brainstem Nuclei in the Rat ». *The Journal of Comparative Neurology* 328 (3): 377-92. <https://doi.org/10.1002/cne.903280305>.
- Cant, Nell B., et Christina G. Benson. 2006. « Organization of the Inferior Colliculus of the Gerbil (*Meriones Unguiculatus*): Differences in Distribution of Projections from the Cochlear Nuclei and the Superior Olivary Complex ». *The Journal of Comparative Neurology* 495 (5): 511-28. <https://doi.org/10.1002/cne.20888>.
- Cant, Nell B., et Douglas L. Oliver. 2018. « Overview of Auditory Projection Pathways and Intrinsic Microcircuits ». In *The Mammalian Auditory Pathways: Synaptic Organization and Microcircuits*, édité par Douglas L. Oliver, Nell B. Cant, Richard R. Fay, et Arthur N. Popper, 7-39. Springer Handbook of Auditory Research. Cham: Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-71798-2\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-71798-2_2).
- Caravan, Peter, Christian T. Farrar, Luca Frullano, et Ritika Uppal. 2009. « Influence of Molecular Parameters and Increasing Magnetic Field Strength on Relaxivity of Gadolinium- and Manganese-Based T1 Contrast Agents ». *Contrast Media & Molecular Imaging* 4 (2): 89-100. <https://doi.org/10.1002/cmml.267>.
- Carlson, R. O., D. Masco, G. Brooker, et S. Spiegel. 1994. « Endogenous Ganglioside GM1 Modulates L-Type Calcium Channel Activity in N18 Neuroblastoma Cells ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 14 (4): 2272-81.
- Carpenter-Thompson, Jake R., Kwaku Akrofi, Sara A. Schmidt, Florin Dolcos, et Fatima T. Husain. 2014. « Alterations of the Emotional Processing System May Underlie Preserved Rapid Reaction Time in Tinnitus ». *Brain Research* 1567 (juin): 28-41. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.04.024>.
- Casale, Jarett, et Amit Agarwal. 2020. « Anatomy, Head and Neck, Ear Endolymph ». In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531505/>.
- Casale, Jarett, Patricia F. Kandle, Ian Murray, et Najib Murr. 2020. « Physiology, Cochlear Function ». In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531483/>.

- Casseday, J. H., J. B. Kobler, S. F. Isbey, et E. Covey. 1989. « Central Acoustic Tract in an Echolocating Bat: An Extralemniscal Auditory Pathway to the Thalamus ». *The Journal of Comparative Neurology* 287 (2): 247-59. <https://doi.org/10.1002/cne.902870208>.
- Catterall, William A. 2011. « Voltage-Gated Calcium Channels ». *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 3 (8). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a003947>.
- Cazals, Y. 2000. « Auditory Sensori-Neural Alterations Induced by Salicylate ». *Progress in Neurobiology* 62 (6): 583-631. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(00\)00027-7](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(00)00027-7).
- Cazals, Y., K. C. Horner, et Z. W. Huang. 1998. « Alterations in Average Spectrum of Cochleoneural Activity by Long-Term Salicylate Treatment in the Guinea Pig: A Plausible Index of Tinnitus ». *Journal of Neurophysiology* 80 (4): 2113-20. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.4.2113>.
- Celesia, Gastone G., et Gregory Hickok. 2015. *The Human Auditory System: Fundamental Organization and Clinical Disorders*. Elsevier.
- Chahid, Bochra. 2012. « Développement et caractérisation de nouveaux agents de contraste lipidiques ultrasensibles pour l'imagerie par résonance magnétique destinés à l'imagerie moléculaire », 284.
- Chan, Yvonne. 2009. « Tinnitus: Etiology, Classification, Characteristics, and Treatment ». *Discovery Medicine* 8 (42): 133-36.
- Chen, Guang-di, et Pawel J. Jastreboff. 1995. « Salicylate-Induced Abnormal Activity in the Inferior Colliculus of Rats ». *Hearing Research* 82 (2): 158-78. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(94\)00174-O](https://doi.org/10.1016/0378-5955(94)00174-O).
- Chen, Guang-Di, Senthilvelan Manohar, et Richard Salvi. 2012. « Amygdala Hyperactivity and Tonotopic Shift after Salicylate Exposure ». *Brain Research, Advances in the Neuroscience of Tinnitus*, 1485 (novembre): 63-76. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.03.016>.
- Chen, Jingyuan E., et Gary H. Glover. 2015. « Functional Magnetic Resonance Imaging Methods ». *Neuropsychology review* 25 (3): 289-313. <https://doi.org/10.1007/s11065-015-9294-9>.
- Chen, Pan, Julia Bornhorst, et Michael Aschner. 2018. « Manganese Metabolism in Humans ». *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)* 23: 1655-79. <https://doi.org/10.2741/4665>.
- Chen, Pan, Sudipta Chakraborty, Tanara V. Peres, Aaron B. Bowman, et Michael Aschner. 2015. « Manganese-Induced Neurotoxicity: From C. Elegans to Humans ». *Toxicology Research* 4 (2): 191-202. <https://doi.org/10.1039/C4TX00127C>.
- Chen, Yu-Chen, Xiaowei Li, Lijie Liu, Jian Wang, Chun-Qiang Lu, Ming Yang, Yun Jiao, et al. 2015. « Tinnitus and Hyperacusis Involve Hyperactivity and Enhanced Connectivity in Auditory-Limbic-Arousal-Cerebellar Network ». *ELife* 4 (mai): e06576. <https://doi.org/10.7554/eLife.06576>.
- Cheng, Liang, Shao-Hui Wang, Yun Huang, et Xiao-Mei Liao. 2016. « The Hippocampus May Be More Susceptible to Environmental Noise than the Auditory Cortex ». *Hearing Research* 333 (mars): 93-97. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.01.001>.
- Cheung, S. W., S. S. Nagarajan, P. H. Bedenbaugh, C. E. Schreiner, X. Wang, et A. Wong. 2001. « Auditory Cortical Neuron Response Differences under Isoflurane versus Pentobarbital Anesthesia ». *Hearing Research* 156 (1-2): 115-27. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(01\)00272-6](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(01)00272-6).

- Christensen, James D., Bertrand J. Barrère, Fernando E. Boada, J. Michael Vevea, et Keith R. Thulborn. 1996. « Quantitative Tissue Sodium Concentration Mapping of Normal Rat Brain ». *Magnetic Resonance in Medicine* 36 (1): 83-89. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910360115>.
- Chuang, Kai-Hsiang, Alan P. Koretsky, et Christopher H. Sotak. 2009. « Temporal Changes in the T1 and T2 Relaxation Rates (DeltaR1 and DeltaR2) in the Rat Brain Are Consistent with the Tissue-Clearance Rates of Elemental Manganese ». *Magnetic Resonance in Medicine* 61 (6): 1528-32. <https://doi.org/10.1002/mrm.21962>.
- Coillot, Christophe, Rahima Sidiboulouar, Eric Nativel, Michel Zanca, Eric Alibert, Maida Cardoso, Guillaume Saintmartin, et al. 2016. « Signal Modeling of an MRI Ribbon Solenoid Coil Dedicated to Spinal Cord Injury Investigations ». *Journal of Sensors and Sensor Systems* 5 (1): 137-45. <https://doi.org/10.5194/jsss-5-137-2016>.
- Collipp, P. J., S. Y. Chen, et S. Maitinsky. 1983. « Manganese in Infant Formulas and Learning Disability ». *Annals of Nutrition & Metabolism* 27 (6): 488-94. <https://doi.org/10.1159/000176724>.
- Conn, P. Michael. 2016. *Conn's Translational Neuroscience*. Academic Press.
- Coomber, Ben, Joel I. Berger, Victoria L. Kowalkowski, Trevor M. Shackleton, Alan R. Palmer, et Mark N. Wallace. 2014. « Neural Changes Accompanying Tinnitus Following Unilateral Acoustic Trauma in the Guinea Pig ». *European Journal of Neuroscience* 40 (2): 2427-41. <https://doi.org/10.1111/ejn.12580>.
- Coomes, Diana L., Ryan M. Schofield, et Brett R. Schofield. 2005. « Unilateral and Bilateral Projections from Cortical Cells to the Inferior Colliculus in Guinea Pigs ». *Brain Research* 1042 (1): 62-72. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.02.015>.
- Coomes Peterson, Diana, et Brett R. Schofield. 2007. « Projections from Auditory Cortex Contact Ascending Pathways That Originate in the Superior Olive and Inferior Colliculus ». *Hearing Research* 232 (1-2): 67-77. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2007.06.009>.
- Counter, S. Allen, Leo H. Buchanan, Fernando Ortega, Anthony B. Jacobs, et Göran Laurell. 2016. « Assessment of the Brainstem-Mediated Stapedius Muscle Reflex in Andean Children Living at High Altitudes ». *High Altitude Medicine & Biology* 18 (1): 37-45. <https://doi.org/10.1089/ham.2016.0082>.
- Couth, Samuel, Naadia Mazlan, David R. Moore, Kevin J. Munro, et Piers Dawes. 2019. « Hearing Difficulties and Tinnitus in Construction, Agricultural, Music, and Finance Industries: Contributions of Demographic, Health, and Lifestyle Factors ». *Trends in Hearing* 23 (janvier): 233121651988557. <https://doi.org/10.1177/2331216519885571>.
- Covey, E., et J. H. Casseday. 1986. « Connectional Basis for Frequency Representation in the Nuclei of the Lateral Lemniscus of the Bat *Eptesicus Fuscus* ». *Journal of Neuroscience* 6 (10): 2926-40. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.06-10-02926.1986>.
- Critchfield, J. W., et C. L. Keen. 1992. « Manganese + 2 Exhibits Dynamic Binding to Multiple Ligands in Human Plasma ». *Metabolism: Clinical and Experimental* 41 (10): 1087-92. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(92\)90290-q](https://doi.org/10.1016/0026-0495(92)90290-q).
- Cunnane, Mary Beth. 2019. « Imaging of Tinnitus ». *Neuroimaging Clinics* 29 (1): 49-56. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2018.09.006>.
- Cusick, Sarah E., Ericka G. Jaramillo, Emily C. Moody, Andrew S. Ssemata, Doreen Bitwayi, Troy C. Lund, et Ezekiel Mupere. 2018. « Assessment of blood levels of heavy metals including lead and manganese in healthy children living in the Katanga settlement of Kampala, Uganda ». *BMC Public*

*Health* 18 (1): 717. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5589-0>.

Dang, Kai. 2017. « Electrical Conduction Models for Cochlear Implant Stimulation », 205.

Daoust, Alexia. 2012. « IRM du manganèse (MEMRI): couplage à l'imagerie chimique par microsonde synchrotron pour optimiser l'imagerie fonctionnelle du transport neuronal », 252.

Dauman, Nicolas. 2017. « Perception des acouphènes et sémiotique de l'écoute ». *Communication langages* N° 193 (3): 39-47.

David, Olivier, James M. Kilner, et Karl J. Friston. 2006. « Mechanisms of Evoked and Induced Responses in MEG/EEG ». *NeuroImage* 31 (4): 1580-91. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.034>.

De Ridder, Dirk, Ana Belen Elgoyhen, Ranulfo Romo, et Berthold Langguth. 2011. « Phantom Percepts: Tinnitus and Pain as Persisting Aversive Memory Networks ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108 (20): 8075-80. <https://doi.org/10.1073/pnas.1018466108>.

De Ridder, Dirk, Sven Vanneste, Nathan Weisz, Alain Londero, Winnie Schlee, Ana Belen Elgoyhen, et Berthold Langguth. 2014. « An Integrative Model of Auditory Phantom Perception: Tinnitus as a Unified Percept of Interacting Separable Subnetworks ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 44 (juillet): 16-32. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.03.021>.

Dehmel, Susanne, Shashwati Pradhan, Seth Koehler, Sanford Bledsoe, et Susan Shore. 2012. « Noise Overexposure Alters Long-Term Somatosensory-Auditory Processing in the Dorsal Cochlear Nucleus—Possible Basis for Tinnitus-Related Hyperactivity? » *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 32 (5): 1660-71. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4608-11.2012>.

Delvendahl, Igor, et Martin Müller. 2019. « Homeostatic Plasticity—a Presynaptic Perspective ». *Current Opinion in Neurobiology, Neurobiology of Learning and Plasticity*, 54 (février): 155-62. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2018.10.003>.

Detre, John A., Hengyi Rao, Danny J. J. Wang, Yu Fen Chen, et Ze Wang. 2012. « Applications of Arterial Spin Labeled MRI in the Brain ». *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 35 (5): 1026-37. <https://doi.org/10.1002/jmri.23581>.

Dhar, et Hall III. 2018. *Otoacoustic Emissions: Principles, Procedures, and Protocols, Second Edition*. Plural Publishing.

Dhillon, Gurpreet S., et Kenneth W. Horch. 2004. *Neuroprosthetics - Theory And Practice*. World Scientific.

Di Stadio, Arianna, Laura Dipietro, Giampietro Ricci, Antonio Della Volpe, Antonio Minni, Antonio Greco, Marco De Vincentiis, et Massimo Ralli. 2018. « Hearing Loss, Tinnitus, Hyperacusis, and Diplacusis in Professional Musicians: A Systematic Review ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 15 (10): 2120. <https://doi.org/10.3390/ijerph15102120>.

Dong, Songyu, Wilhelmina H. A. M. Mulders, Jennifer Rodger, Samantha Woo, et Donald Robertson. 2010. « Acoustic Trauma Evokes Hyperactivity and Changes in Gene Expression in Guinea-Pig Auditory Brainstem ». *The European Journal of Neuroscience* 31 (9): 1616-28. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07183.x>.

- Dong, Wei, et Elizabeth S. Olson. 2009. « In Vivo Impedance of the Gerbil Cochlear Partition at Auditory Frequencies ». *Biophysical Journal* 97 (5): 1233-43. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2009.05.057>.
- Donkelaar, Hans J. ten. 2011. *Clinical Neuroanatomy: Brain Circuitry and Its Disorders*. Springer Science & Business Media.
- Dorman, David C., Karrie A. Brenneman, Anna M. McElveen, Sean E. Lynch, Kay C. Roberts, et Brian A. Wong. 2002. « Olfactory Transport: A Direct Route of Delivery of Inhaled Manganese Phosphate to the Rat Brain ». *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A* 65 (20): 1493-1511. <https://doi.org/10.1080/00984100290071630>.
- Doty, F. David, George Entzminger, Jatin Kulkarni, Kranti Pamarthy, et John P. Staab. 2007. « Radio Frequency Coil Technology for Small-Animal MRI ». *NMR in Biomedicine* 20 (3): 304-25. <https://doi.org/10.1002/nbm.1149>.
- Drapeau, P., et D. A. Nachshen. 1984. « Manganese Fluxes and Manganese-Dependent Neurotransmitter Release in Presynaptic Nerve Endings Isolated from Rat Brain. » *The Journal of Physiology* 348 (1): 493-510. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1984.sp015121>.
- Driscoll, Margaret E., et Prasanna Tadi. 2020. « Neuroanatomy, Inferior Colliculus ». In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554468/>.
- Du, Yali, Junxiu Liu, Qin Jiang, Qingchuan Duan, Lanqun Mao, et Furong Ma. 2017. « Paraflocculus Plays a Role in Salicylate-Induced Tinnitus ». *Hearing Research* 353 (septembre): 176-84. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2017.06.013>.
- Duckert, Larry G., et Thomas S. Rees. 1983. « Treatment of Tinnitus with Intravenous Lidocaine: A Double-Blind Randomized Trial ». *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 91 (5): 550-55. <https://doi.org/10.1177/019459988309100514>.
- Dumoulin, Serge O., Alessio Fracasso, Wietske van der Zwaag, Jeroen C. W. Siero, et Natalia Petridou. 2018. « Ultra-High Field MRI: Advancing Systems Neuroscience towards Mesoscopic Human Brain Function ». *NeuroImage, Neuroimaging with Ultra-high Field MRI: Present and Future*, 168 (mars): 345-57. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.01.028>.
- Eggermont, J. J., et M. Kenmochi. 1998. « Salicylate and Quinine Selectively Increase Spontaneous Firing Rates in Secondary Auditory Cortex ». *Hearing Research* 117 (1-2): 149-60. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(98\)00008-2](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(98)00008-2).
- Eggermont, Jos J. 2016. « Can Animal Models Contribute to Understanding Tinnitus Heterogeneity in Humans? » *Frontiers in Aging Neuroscience* 8. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00265>.
- Eggermont, Jos J, et Mutsumi Kenmochi. 1998. « Salicylate and Quinine Selectively Increase Spontaneous Firing Rates in Secondary Auditory Cortex ». *Hearing Research* 117 (1): 149-60. [https://doi.org/10.1016/S0378-5955\(98\)00008-2](https://doi.org/10.1016/S0378-5955(98)00008-2).
- Eggermont, Jos J., et Larry E. Roberts. 2015. « Tinnitus: Animal Models and Findings in Humans ». *Cell and Tissue Research* 361 (1): 311-36. <https://doi.org/10.1007/s00441-014-1992-8>.
- Eguia, Manuel C., Guadalupe C. Garcia, et Sebastian A. Romano. 2010. « A Biophysical Model for Modulation Frequency Encoding in the Cochlear Nucleus ». *Journal of Physiology, Paris* 104 (3-4): 118-27. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2009.11.014>.
- Ehret, Romand. 1997. *The Central Auditory System*. Oxford University Press.



Eichhammer, P., G. Hajak, T. Kleinjung, M. Landgrebe, et B. Langguth. 2007. « Functional Imaging of Chronic Tinnitus: The Use of Positron Emission Tomography ». In *Progress in Brain Research*, édité par B. Langguth, G. Hajak, T. Kleinjung, A. Cacace, et A. R. Møller, 166:83-545. Tinnitus: Pathophysiology and Treatment. Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)66008-7](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)66008-7).

Eisele, Philipp, Simon Konstandin, Kristina Szabo, Anne Ebert, Christina Roßmanith, Nadia Paschke, Martin Kerschensteiner, et al. 2019. « Temporal Evolution of Acute Multiple Sclerosis Lesions on Serial Sodium (<sup>23</sup>Na) MRI ». *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 29 (avril): 48-54. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.01.027>.

Ekanem, Akpan Udo, Kudighe Patrick Udoh, Ekemini Imoh Johnson, et Ofonime Sunday Ekong. 2020. « Assessment of Neuroprotective Effect of Ascorbic Acid against Manganese Dichloride Induced Cerebellar Damage in Female Wistar Rats ». <https://www.semanticscholar.org/paper/Assessment-of-neuroprotective-effect-of-ascorbic-in-Ekanem-Udoh/6ae41a1e6ba3a74fad0cf08106850c536290ad27>.

Elgoyhen, Ana Belén, Berthold Langguth, Dirk De Ridder, et Sven Vanneste. 2015. « Tinnitus: Perspectives from Human Neuroimaging ». *Nature Reviews Neuroscience* 16 (10): 632-42. <https://doi.org/10.1038/nrn4003>.

Erikson, Km, T Syversen, JI Aschner, et M Aschner. 2005. « Interactions between Excessive Manganese Exposures and Dietary Iron-Deficiency in Neurodegeneration. » *Environmental Toxicology and Pharmacology* 19 (3): 415-21. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2004.12.053>.

Ersoy, Hale, et Frank J. Rybicki. 2007. « Biochemical Safety Profiles of Gadolinium-Based Extracellular Contrast Agents and Nephrogenic Systemic Fibrosis ». *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 26 (5): 1190-97. <https://doi.org/10.1002/jmri.21135>.

Escabí, Monty A., et Christoph E. Schreiner. 2002. « Nonlinear Spectrotemporal Sound Analysis by Neurons in the Auditory Midbrain ». *Journal of Neuroscience* 22 (10): 4114-31. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-10-04114.2002>.

Esquivel, Carlos R, Mark Parker, Kwame Curtis, Andy Merkley, Phil Littlefield, George Conley, Sean Wise, Brent Feldt, Lynn Henselman, et Zsolt Stockinger. 2018. « Aural Blast Injury/Acoustic Trauma and Hearing Loss ». *Military Medicine* 183 (suppl\_2): 78-82. <https://doi.org/10.1093/milmed/usy167>.

Estelrich, Joan, María Jesús Sánchez-Martín, et Maria Antònia Busquets. 2015. « Nanoparticles in magnetic resonance imaging: from simple to dual contrast agents ». *International Journal of Nanomedicine* 10 (mars): 1727-41. <https://doi.org/10.2147/IJN.S76501>.

Farina, Marcelo, Daiana Silva Avila, João Batista Teixeira da Rocha, et Michael Aschner. 2013. « Metals, Oxidative Stress and Neurodegeneration: A Focus on Iron, Manganese and Mercury ». *Neurochemistry International* 62 (5): 575-94. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2012.12.006>.

Feliciano, M, E Saldaña, et E Mugnaini. 1995. « Direct Projections from the Rat Primary Neocortex to Nucleus Sagulum, Paralemniscal Regions, Superior Olivary Complex and Cochlear Nuclei » 1 (1): 287-308. <https://doi.org/10.1080/1071441950170102>.

Finlayson, Paul G., et James A. Kaltenbach. 2009. « Alterations in the Spontaneous Discharge Patterns of Single Units in the Dorsal Cochlear Nucleus Following Intense Sound Exposure ». *Hearing Research* 256 (1-2): 104-17. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2009.07.006>.

Fleysher, Lazar, Niels Oesingmann, Ryan Brown, Daniel K. Sodickson, Graham C. Wiggins, et Matilde Inglese. 2013. « Noninvasive Quantification of Intracellular Sodium in Human Brain Using Ultrahigh-Field MRI ». *NMR in Biomedicine* 26 (1): 9-19. <https://doi.org/10.1002/nbm.2813>.

- Francis, Susan, Charlotte E. Buchanan, Ben Prestwich, et Maarten W. Taal. 2017. « Sodium MRI: A New Frontier in Imaging in Nephrology ». *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 26 (6): 435-41. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000370>.
- Frank, Elmar, Martin Schecklmann, Michael Landgrebe, Julia Burger, Peter Kreuzer, Timm B. Poepl, Tobias Kleinjung, Göran Hajak, et Berthold Langguth. 2012. « Treatment of Chronic Tinnitus with Repeated Sessions of Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation: Outcomes from an Open-Label Pilot Study ». *Journal of Neurology* 259 (2): 327-33. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6189-4>.
- Franklin, S. R., J. K. Brunso-Bechtold, et C. K. Henkel. 2008. « Bilateral Cochlear Ablation in Postnatal Rat Disrupts Development of Banded Pattern of Projections from the Dorsal Nucleus of the Lateral Lemniscus to the Inferior Colliculus ». *Neuroscience* 154 (1): 346-54. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.02.011>.
- Frantz, C., K. M. Stewart, et V. M. Weaver. 2010. « The Extracellular Matrix at a Glance ». *Journal of Cell Science* 123 (24): 4195-4200. <https://doi.org/10.1242/jcs.023820>.
- Fuentes-Santamaría, Verónica, Juan C. Alvarado, Diego F. López-Muñoz, Pedro Melgar-Rojas, María C. Gabaldón-Ull, et José M. Juiz. 2014. « Glia-Related Mechanisms in the Anteroventral Cochlear Nucleus of the Adult Rat in Response to Unilateral Conductive Hearing Loss ». *Frontiers in Neuroscience* 8: 319. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00319>.
- Fuentes-Santamaría, Verónica, Juan Carlos Alvarado, Pedro Melgar-Rojas, María C. Gabaldón-Ull, Josef M. Miller, et José M. Juiz. 2017. « The Role of Glia in the Peripheral and Central Auditory System Following Noise Overexposure: Contribution of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  to the Pathogenesis of Hearing Loss ». *Frontiers in Neuroanatomy* 11: 9. <https://doi.org/10.3389/fnana.2017.00009>.
- Fuller, Thomas, Rilana Cima, Berthold Langguth, Birgit Mazurek, Johan WS Vlaeyen, et Derek J. Hoare. 2020. « Cognitive Behavioural Therapy for Tinnitus ». *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 1. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012614.pub2>.
- Galaburda, A. M. 1986. « [Role of the thalamus in auditory lateralization: anatomic studies] ». *Revue Neurologique* 142 (4): 441-44.
- Galazyuk, Alexander, et Sylvie Hébert. 2015. « Gap-Prepulse Inhibition of the Acoustic Startle Reflex (GPIAS) for Tinnitus Assessment: Current Status and Future Directions ». *Frontiers in Neurology* 6 (avril). <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00088>.
- Gallois, Yohan. 2017. « Prise en charge de la surdité unilatérale de l'enfant : effet sur l'audition binaurale et la qualité de vie ». Exercice, Université Toulouse III - Paul Sabatier. <http://thesesante.ups-tlse.fr/2038/>.
- Gao, Ge, Yingli Cao, Wei Liu, Dai Li, Wenhui Zhou, et Juewen Liu. 2017. « Fluorescent Sensors for Sodium Ions ». *Analytical Methods* 9 (38): 5570-79. <https://doi.org/10.1039/C7AY01708A>.
- Gast, Lena V., Teresa Gerhalter, Bernhard Hensel, Michael Uder, et Armin M. Nagel. 2018. « Double Quantum Filtered  $^{23}\text{Na}$  MRI with Magic Angle Excitation of Human Skeletal Muscle in the Presence of  $B_0$  and  $B_1$  Inhomogeneities ». *NMR in Biomedicine* 31 (12): e4010. <https://doi.org/10.1002/nbm.4010>.
- Geraldes, Carlos F. G. C., et Sophie Laurent. 2009. « Classification and Basic Properties of Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging ». *Contrast Media & Molecular Imaging* 4 (1): 1-23. <https://doi.org/10.1002/cmml.265>.

- Gherzi-Egea, Jean-François, Nathalie Strazielle, Martin Catala, Violeta Silva-Vargas, Fiona Doetsch, et Britta Engelhardt. 2018. « Molecular Anatomy and Functions of the Choroidal Blood-Cerebrospinal Fluid Barrier in Health and Disease ». *Acta Neuropathologica* 135 (3): 337-61. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1807-1>.
- Ghosh, Supriya, et Sumantra Chattarji. 2015. « Neuronal Encoding of the Switch from Specific to Generalized Fear ». *Nature Neuroscience* 18 (1): 112-20. <https://doi.org/10.1038/nn.3888>.
- Gibbons, I., V. Sundaram, A. Adogwa, et A. Odekunle. 2020. « Cytoarchitecture of the Superior Olivary Complex of Three Neotropical Species of Bats (Noctilio Leporinus, Phyllostomus Hastatus and Carollia Perspicillata) with Different Foraging Behavior ». *Brazilian Journal of Biology* 80 (1): 180-86. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.210489>.
- Ginefri, Jean-Christophe, Marie Poirier-Quinot, Philippe Robert, et Luc Darrasse. 2005. « Contrast-Enhanced Dynamic MRI Protocol with Improved Spatial and Time Resolution for in Vivo Microimaging of the Mouse with a 1.5-T Body Scanner and a Superconducting Surface Coil ». *Magnetic Resonance Imaging*, Proceedings of the Seventh International Conference on Recent Advances in MR Applications to Porous Media, 23 (2): 239-43. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2004.11.017>.
- Giraud, A. L., S. Chéry-Croze, G. Fischer, C. Fischer, A. Vighetto, M.-C. Grégoire, F. Lavenne, et L. Collet. 1999. « A Selective Imaging of Tinnitus ». *NeuroReport* 10 (1): 1-5.
- Glendenning, K. K., J. K. Brusno-Bechtold, G. C. Thompson, et R. B. Masterton. 1981. « Ascending Auditory Afferents to the Nuclei of the Lateral Lemniscus ». *Journal of Comparative Neurology* 197 (4): 673-703. <https://doi.org/10.1002/cne.901970409>.
- Gold, Thomas, null null, James Gray, et null null. 1948. « Hearing. II. The physical basis of the action of the cochlea ». *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 135 (881): 492-98. <https://doi.org/10.1098/rspb.1948.0025>.
- Golm, Dennis, Carsten Schmidt-Samoa, Peter Dechent, et Birgit Kröner-Herwig. 2013. « Neural Correlates of Tinnitus Related Distress: An FMRI-Study ». *Hearing Research* 295 (janvier): 87-99. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2012.03.003>.
- Gong, Neng, Min Zhang, Xiao-Bing Zhang, Lin Chen, Guang-Chun Sun, et Tian-Le Xu. 2008. « The Aspirin Metabolite Salicylate Enhances Neuronal Excitation in Rat Hippocampal CA1 Area through Reducing GABAergic Inhibition ». *Neuropharmacology* 54 (2): 454-63. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.10.017>.
- Goyen, Mathias, Mark Edelman, Pierre Perreault, Elaine O'Riordan, Hernan Bertoni, James Taylor, Daniel Siragusa, et al. 2005. « MR Angiography of Aortoiliac Occlusive Disease: A Phase III Study of the Safety and Effectiveness of the Blood-Pool Contrast Agent MS-325 ». *Radiology* 236 (3): 825-33. <https://doi.org/10.1148/radiol.2363040577>.
- Grandjean, Philippe, et Philip J. Landrigan. 2014. « Neurobehavioural Effects of Developmental Toxicity ». *The Lancet. Neurology* 13 (3): 330-38. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70278-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70278-3).
- Grider, Michael H., Rishita Jessu, et Carolyn S. Glaubenskleee. 2020. « Physiology, Action Potential ». In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538143/>.
- Griffiths, T. D. 1999. « Human Complex Sound Analysis ». *Clinical Science (London, England: 1979)* 96 (3): 231-34.

- Gröschel, Moritz, Romy Götze, Susanne Müller, Arne Ernst, et Dietmar Basta. 2016. « Central Nervous Activity upon Systemic Salicylate Application in Animals with Kanamycin-Induced Hearing Loss--A Manganese-Enhanced MRI (MEMRI) Study ». *PloS One* 11 (4): e0153386. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153386>.
- Großöhlichen, Martin. 2019. *Methods to Predict the Clinical Output Levels of Acoustic Implants*. Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover.
- Grünecker, B., S. F. Kaltwasser, A. C. Zappe, B. T. Bedenk, Y. Bicker, V. I. Spoormaker, C. T. Wotjak, et M. Czisch. 2013. « Regional Specificity of Manganese Accumulation and Clearance in the Mouse Brain: Implications for Manganese-Enhanced MRI ». *NMR in Biomedicine* 26 (5): 542-56. <https://doi.org/10.1002/nbm.2891>.
- Guitton, Matthieu J., Jean Caston, Jérôme Ruel, Randolph M. Johnson, Rémy Pujol, et Jean-Luc Puel. 2003. « Salicylate Induces Tinnitus through Activation of Cochlear NMDA Receptors ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 23 (9): 3944-52.
- Guitton, Matthieu J., et Yadin Dudai. 2007. « Blockade of Cochlear NMDA Receptors Prevents Long-Term Tinnitus during a Brief Consolidation Window after Acoustic Trauma ». *Neural Plasticity* 2007: 80904. <https://doi.org/10.1155/2007/80904>.
- Gunter, Thomas E., Brent Gerstner, Karlene K. Gunter, Jon Malecki, Robert Gelein, William M. Valentine, Michael Aschner, et David I. Yule. 2013. « Manganese Transport via the Transferrin Mechanism ». *Neurotoxicology* 34 (janvier): 118-27. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2012.10.018>.
- Hackett, Troy A., et Dennis P. Phillips. 2011. « The Commissural Auditory System ». In *The Auditory Cortex*, édité par Jeffery A. Winer et Christoph E. Schreiner, 117-31. Boston, MA: Springer US. [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0074-6\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0074-6_5).
- Hahn, E. L. 1950. « Spin Echoes ». *Physical Review* 80 (4): 580-94. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.80.580>.
- Haider, Haúla Faruk, Tijana Bojić, Sara F. Ribeiro, João Paço, Deborah A. Hall, et Agnieszka J. Szczepek. 2018. « Pathophysiology of Subjective Tinnitus: Triggers and Maintenance ». *Frontiers in Neuroscience* 12 (novembre). <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00866>.
- Hall, Deborah A., Haula Haider, Agnieszka J. Szczepek, Pia Lau, Sarah Rabau, Julie Jones-Diette, Alain Londero, et al. 2016. « Systematic review of outcome domains and instruments used in clinical trials of tinnitus treatments in adults ». *Trials* 17 (1): 270. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1399-9>.
- Halpern, Andrea R., Robert J. Zatorre, Marc Bouffard, et Jennifer A. Johnson. 2004. « Behavioral and Neural Correlates of Perceived and Imagined Musical Timbre ». *Neuropsychologia* 42 (9): 1281-92. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2003.12.017>.
- Han, Jeong Hee, Yong Hyun Chung, Jung Duck Park, Choong Yong Kim, Seoung Oh Yang, Hyun Soo Khang, Hae Kwan Cheong, et al. 2008. « Recovery from Welding-Fume-Exposure-Induced MRI T1 Signal Intensities after Cessation of Welding-Fume Exposure in Brains of Cynomolgus Monkeys ». *Inhalation Toxicology* 20 (12): 1075-83. <https://doi.org/10.1080/08958370802116634>.
- Hansen, Peter, Morten Kringelbach, et Riitta Salmelin. 2010. *MEG: An Introduction to Methods*. Oxford University Press.
- Harisinghani, Mukesh G., Kartik S. Jhaveri, Ralph Weissleder, Wolfgang Schima, Sanjay Saini, Peter F. Hahn, et Peter R. Mueller. 2001. « MRI Contrast Agents for Evaluating Focal Hepatic Lesions ». *Clinical Radiology* 56 (9): 714-25. <https://doi.org/10.1053/crad.2001.0764>.

- Hayes, Sarah H., Senthilvelan Manohar, Antara Majumdar, Brian L. Allman, et Richard Salvi. 2019. « Noise-Induced Hearing Loss Alters Hippocampal Glucocorticoid Receptor Expression in Rats ». *Hearing Research* 379 (août): 43-51. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2019.04.013>.
- Hazell, J. W., S. M. Wood, H. R. Cooper, S. D. Stephens, A. L. Corcoran, R. R. Coles, J. L. Baskill, et J. B. Sheldrake. 1985. « A Clinical Study of Tinnitus Maskers ». *British Journal of Audiology* 19 (2): 65-146. <https://doi.org/10.3109/03005368509078966>.
- Hébert, Sylvie, Barbara Canlon, Dan Hasson, Linda L. Magnusson Hanson, Hugo Westerlund, et Töres Theorell. 2012. « Tinnitus Severity Is Reduced with Reduction of Depressive Mood – a Prospective Population Study in Sweden ». *PLOS ONE* 7 (5): e37733. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037733>.
- Heelan, Christopher, Jihun Lee, Ronan O'Shea, Laurie Lynch, David M. Brandman, Wilson Truccolo, et Arto V. Nurmikko. 2019. « Decoding Speech from Spike-Based Neural Population Recordings in Secondary Auditory Cortex of Non-Human Primates ». *Communications Biology* 2 (1): 1-12. <https://doi.org/10.1038/s42003-019-0707-9>.
- Heffner, Henry E. 2011. « A Two-Choice Sound Localization Procedure for Detecting Lateralized Tinnitus in Animals ». *Behavior Research Methods* 43 (2): 577-89. <https://doi.org/10.3758/s13428-011-0061-4>.
- Heffner, Henry E., et Ian A. Harrington. 2002a. « Tinnitus in Hamsters Following Exposure to Intense Sound ». *Hearing Research* 170 (1-2): 83-95. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(02\)00343-x](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(02)00343-x).
- Heffner, Henry E., et Ian A. Harrington. 2002b. « Tinnitus in Hamsters Following Exposure to Intense Sound ». *Hearing Research*, Special Issue on the 38th Workshop on Inner Ear Biology, and regular research papers, 170 (1): 83-95. [https://doi.org/10.1016/S0378-5955\(02\)00343-X](https://doi.org/10.1016/S0378-5955(02)00343-X).
- Heffner, Henry E., et Rickye S. Heffner. 2012. « Behavioral Tests for Tinnitus in Animals ». In *Tinnitus*, édité par Jos J. Eggermont, Fan-Gang Zeng, Arthur N. Popper, et Richard R. Fay, 44:21-58. Springer Handbook of Auditory Research. New York, NY: Springer New York. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3728-4\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3728-4_2).
- Heffner, Henry E., et Gimseong Koay. 2005. « Tinnitus and Hearing Loss in Hamsters (*Mesocricetus Auratus*) Exposed to Loud Sound. » *Behavioral Neuroscience* 119 (3): 734-42. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.119.3.734>.
- Hell, Jw, Re Westenbroek, C Warner, Mk Ahlijanian, W Prystay, Mm Gilbert, Tp Snutch, et Wa Catterall. 1993. « Identification and Differential Subcellular Localization of the Neuronal Class C and Class D L-Type Calcium Channel Alpha 1 Subunits ». *The Journal of Cell Biology*. J Cell Biol. novembre 1993. <https://doi.org/10.1083/jcb.123.4.949>.
- Henkel, Craig K. 1983. « Evidence of Sub-Collicular Auditory Projections to the Medial Geniculate Nucleus in the Cat: An Autoradiographic and Horseradish Peroxidase Study ». *Brain Research* 259 (1): 21-30. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(83\)91063-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(83)91063-6).
- Henriksson, Jörgen, et Hans Tjälve. 2000. « Manganese Taken Up into the CNS via the Olfactory Pathway in Rats Affects Astrocytes ». *Toxicological Sciences* 55 (2): 392-98. <https://doi.org/10.1093/toxsci/55.2.392>.
- Henry, James A., Susan Griest, Tara L. Zaugg, Emily Thielman, Christine Kaelin, Gino Galvez, et Kathleen F. Carlson. 2015. « Tinnitus and Hearing Survey: A Screening Tool to Differentiate Bothersome Tinnitus From Hearing Difficulties ». *American Journal of Audiology* 24 (1): 66-77. [https://doi.org/10.1044/2014\\_AJA-14-0042](https://doi.org/10.1044/2014_AJA-14-0042).

- Henry, James A., Martin A. Schechter, Carl L. Loovis, Tara L. Zaugg, Christine Kaelin, et Melissa Montero. 2005. « Clinical Management of Tinnitus Using a “Progressive Intervention” Approach ». *The Journal of Rehabilitation Research and Development* 42 (4s): 95. <https://doi.org/10.1682/JRRD.2005.01.0005>.
- Hernández Calvín, F.J, C. Ruiz Escudero, M. Abad Pascual, J.M. Aparicio Fernández, P. De Lucas y Collantes, A. Machado Martín, et I. Diges Artesero. 2011. « TRATAMIENTO MÉDICO DEL ACÚFENO ». [https://www.academia.edu/11346885/Farmacologia\\_aplicada\\_en\\_otorrinolaringologia](https://www.academia.edu/11346885/Farmacologia_aplicada_en_otorrinolaringologia).
- Hernandez-Peon, R., H. Scherrer, et M. Jouvet. 1956. « Modification of Electric Activity in Cochlear Nucleus during Attention in Unanesthetized Cats ». *Science (New York, N.Y.)* 123 (3191): 331-32. <https://doi.org/10.1126/science.123.3191.331>.
- Hesser, Hugo, Cornelia Weise, Vendela Zetterqvist Westin, et Gerhard Andersson. 2011. « A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Cognitive–Behavioral Therapy for Tinnitus Distress ». *Clinical Psychology Review* 31 (4): 545-53. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.12.006>.
- Hetzenauer, A, Mj Sinnegger-Brauns, J Striessnig, et N Singewald. 2006. « Brain Activation Pattern Induced by Stimulation of L-Type Ca<sup>2+</sup>-Channels: Contribution of Ca(V)1.3 and Ca(V)1.2 Isoforms ». *Neuroscience*. Neuroscience. 2006. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.01.059>.
- Hilal, Sadek K., Andrew A. Maudsley, J. B. Ra, Howard E. Simon, Peter Roschmann, Stefan Wittekoek, Z. H. Cho, et S. K. Mun. 1985. « In Vivo NMR Imaging of Sodium-23 in the Human Head ». *Journal of Computer Assisted Tomography* 9 (1): 1-7.
- Hille, B. 1977. « Local Anesthetics: Hydrophilic and Hydrophobic Pathways for the Drug-Receptor Reaction ». *The Journal of General Physiology* 69 (4): 497-515. <https://doi.org/10.1085/jgp.69.4.497>.
- Hofmann, Erich, Robert Behr, Tobias Neumann-Haefelin, et Konrad Schwager. 2013. « Pulsatile Tinnitus ». *Deutsches Ärzteblatt International* 110 (26): 451-58. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0451>.
- Holt, Avril Genevieve, David Bissig, Najab Mirza, Gary Rajah, et Bruce Berkowitz. 2010. « Evidence of Key Tinnitus-Related Brain Regions Documented by a Unique Combination of Manganese-Enhanced MRI and Acoustic Startle Reflex Testing ». *PloS One* 5 (12): e14260. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014260>.
- Hou, Qinxuan, Quan Zhang, Guanxing Huang, Chunyan Liu, et Ying Zhang. 2020. « Elevated Manganese Concentrations in Shallow Groundwater of Various Aquifers in a Rapidly Urbanized Delta, South China ». *Science of The Total Environment* 701 (janvier): 134777. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134777>.
- House, John W., et Derald E. Brackmann. 1981. « Tinnitus: Surgical Treatment ». In *Ciba Foundation Symposium 85 - Tinnitus*, 204-16. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9780470720677.ch12>.
- Huang, Guanxing, Chunyan Liu, Jichao Sun, Ming Zhang, Jihong Jing, et Liangping Li. 2018. « A Regional Scale Investigation on Factors Controlling the Groundwater Chemistry of Various Aquifers in a Rapidly Urbanized Area: A Case Study of the Pearl River Delta ». *Science of The Total Environment* 625 (juin): 510-18. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.12.322>.
- Hudspeth, A. J. 1985. « The Cellular Basis of Hearing: The Biophysics of Hair Cells ». *Science (New York, N.Y.)* 230 (4727): 745-52. <https://doi.org/10.1126/science.2414845>.

- Huffman, R. F., et O. W. Henson. 1990. « The Descending Auditory Pathway and Acousticomotor Systems: Connections with the Inferior Colliculus ». *Brain Research. Brain Research Reviews* 15 (3): 295-323. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(90\)90005-9](https://doi.org/10.1016/0165-0173(90)90005-9).
- Huhn, Konstantin, Tobias Engelhorn, Ralf A. Linker, et Armin M. Nagel. 2019. « Potential of Sodium MRI as a Biomarker for Neurodegeneration and Neuroinflammation in Multiple Sclerosis ». *Frontiers in Neurology* 10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00084>.
- Hutson, K. A., et D. K. Morest. 1996. « Fine Structure of the Cell Clusters in the Cochlear Nerve Root: Stellate, Granule, and Mitt Cells Offer Insights into the Synaptic Organization of Local Circuit Neurons ». *The Journal of Comparative Neurology* 371 (3): 397-414. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19960729\)371:3<397::AID-CNE4>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19960729)371:3<397::AID-CNE4>3.0.CO;2-Y).
- Ianniello, Carlotta, Guillaume Madelin, Linda Moy, et Ryan Brown. 2019. « A Dual-Tuned Multichannel Bilateral RF Coil for 1H/23Na Breast MRI at 7 T ». *Magnetic Resonance in Medicine* 82 (4): 1566-75. <https://doi.org/10.1002/mrm.27829>.
- Inglese, M., G. Madelin, N. Oesingmann, J. S. Babb, W. Wu, B. Stoeckel, J. Herbert, et G. Johnson. 2010. « Brain Tissue Sodium Concentration in Multiple Sclerosis: A Sodium Imaging Study at 3 Tesla ». *Brain* 133 (3): 847-57. <https://doi.org/10.1093/brain/awp334>.
- Israel, J. M., J. S. Connelly, S. T. McTigue, R. E. Brummett, et J. Brown. 1982. « Lidocaine in the Treatment of Tinnitus Aurium. A Double-Blind Study ». *Archives of Otolaryngology (Chicago, Ill.: 1960)* 108 (8): 471-73. <https://doi.org/10.1001/archotol.1982.00790560009003>.
- Itoh, K., M. Sakata, M. Watanabe, Y. Aikawa, et H. Fujii. 2008. « The Entry of Manganese Ions into the Brain Is Accelerated by the Activation of N-Methyl-D-Aspartate Receptors ». *Neuroscience* 154 (2): 732-40. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.03.080>.
- Iwata, Jiro, Joseph E. LeDoux, Mary P. Meeley, Stephen Arneric, et Donald J. Reis. 1986. « Intrinsic Neurons in the Amygdaloid Field Projected to by the Medial Geniculate Body Mediate Emotional Responses Conditioned to Acoustic Stimuli ». *Brain Research* 383 (1): 195-214. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)90020-X](https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)90020-X).
- Jackson, Richard, Ananth Vijendren, et John Phillips. 2019. « Objective Measures of Tinnitus: A Systematic Review ». *Otology & Neurotology* 40 (2): 154-63. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000002116>.
- Jacques, Vincent, Stephane Dumas, Wei-Chuan Sun, Jeffrey S. Troughton, Matthew T. Greenfield, et Peter Caravan. 2010. « High relaxivity MRI contrast agents part 2: Optimization of inner- and second-sphere relaxivity ». *Investigative radiology* 45 (10): 613-24. <https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e3181ee6a49>.
- Jalabi, Walid, Cornelia Kopp-Scheinpflug, Paul D. Allen, Emanuele Schiavon, Rita R. DiGiacomo, Ian D. Forsythe, et Stephen M. Maricich. 2013. « Sound Localization Ability and Glycinergic Innervation of the Superior Olivary Complex Persist after Genetic Deletion of the Medial Nucleus of the Trapezoid Body ». *The Journal of Neuroscience* 33 (38): 15044-49. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2604-13.2013>.
- Jastreboff, P. J. 1990. « Phantom Auditory Perception (Tinnitus): Mechanisms of Generation and Perception ». *Neuroscience Research* 8 (4): 221-54. [https://doi.org/10.1016/0168-0102\(90\)90031-9](https://doi.org/10.1016/0168-0102(90)90031-9).
- Jastreboff, P. J., J. F. Brennan, J. K. Coleman, et C. T. Sasaki. 1988. « Phantom Auditory Sensation in Rats: An Animal Model for Tinnitus ». *Behavioral Neuroscience* 102 (6): 811-22. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.102.6.811>.

- Jastreboff, P. J., et C. T. Sasaki. 1994. « An Animal Model of Tinnitus: A Decade of Development ». *The American Journal of Otology* 15 (1): 19-27.
- Jastreboff, Pawel J, et Margaret M Jastreboff. 2000. « Tinnitus Retraining Therapy (TRT) as a Method for Treatment of Tinnitus and Hyperacusis Patients ». *Tinnitus Retraining Therapy* 11 (3): 18.
- Jastreboff, Pawel J., et Clarence T. Sasaki. 1986. « Salicylate-induced changes in spontaneous activity of single units in the inferior colliculus of the guinea pig ». *The Journal of the Acoustical Society of America* 80 (5): 1384-91. <https://doi.org/10.1121/1.394391>.
- Jiang, Yueming, et Wei Zheng. 2005. « Cardiovascular Toxicities upon Manganese Exposure ». *Cardiovascular Toxicology* 5 (4): 345-54. <https://doi.org/10.1385/ct:5:4:345>.
- Jin, Seong-Uk, Jae-Jun Lee, Kwan Soo Hong, Mun Han, Jang-Woo Park, Hui Joong Lee, Sangheun Lee, et al. 2013. « Intratympanic Manganese Administration Revealed Sound Intensity and Frequency Dependent Functional Activity in Rat Auditory Pathway ». *Magnetic Resonance Imaging* 31 (7): 1143-49. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2013.03.003>.
- Job, Agnès, Yoann Pons, Laurent Lamalle, Assia Jaillard, Karl Buck, Christoph Segebarth, et Chantal Delon-Martin. 2012. « Abnormal cortical sensorimotor activity during “Target” sound detection in subjects with acute acoustic trauma sequelae: an fMRI study ». *Brain and Behavior* 2 (2): 187-99. <https://doi.org/10.1002/brb3.21>.
- Johansen-Berg, Heidi, et Timothy E. J. Behrens. 2013. *Diffusion MRI: From Quantitative Measurement to In Vivo Neuroanatomy*. Academic Press.
- Joly, Alexandre, Jean Lambert, Claude Gagnon, Greg Kennedy, Donna Mergler, Ariane Adam-Poupart, et Joseph Zayed. 2011. « Reduced Atmospheric Manganese in Montreal Following Removal of Methylcyclopentadienyl Manganese Tricarbonyl (MMT) ». *Water, Air, & Soil Pollution* 219 (1): 263-70. <https://doi.org/10.1007/s11270-010-0704-6>.
- Jung, Da Jung, Mun Han, Seong-Uk Jin, Sang Heun Lee, Ilyong Park, Hyun-Ju Cho, Tae-Jun Kwon, et al. 2014. « Functional Mapping of the Auditory Tract in Rodent Tinnitus Model Using Manganese-Enhanced Magnetic Resonance Imaging ». *NeuroImage* 100 (octobre): 642-49. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.06.055>.
- Kabalka, G. W., M. A. Davis, T. H. Moss, E. Buonocore, K. Hubner, E. Holmberg, K. Maruyama, et L. Huang. 1991. « Gadolinium-Labeled Liposomes Containing Various Amphiphilic Gd-DTPA Derivatives: Targeted MRI Contrast Enhancement Agents for the Liver ». *Magnetic Resonance in Medicine* 19 (2): 406-15. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910190231>.
- Kalappa, Bopanna I, Thomas J Brozoski, Jeremy G Turner, et Donald M Caspary. 2014. « Single unit hyperactivity and bursting in the auditory thalamus of awake rats directly correlates with behavioural evidence of tinnitus ». *The Journal of Physiology* 592 (Pt 22): 5065-78. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.278572>.
- Kallio, H., M. L. Niskanen, M. Havia, P. J. Neuvonen, P. H. Rosenberg, et E. Kentala. 2008. « I.V. Ropivacaine Compared with Lidocaine for the Treatment of Tinnitus ». *BJA: British Journal of Anaesthesia* 101 (2): 261-65. <https://doi.org/10.1093/bja/aen137>.
- Kaltenbach, James A. 2011. « Tinnitus: Models and mechanisms ». *Hearing research* 276 (1-2): 52-60. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2010.12.003>.



Kaltenbach, James A., et Devin L. McCaslin. 1996. « Increases in Spontaneous Activity in the Dorsal Cochlear Nucleus Following Exposure to High Intensity Sound: A Possible Neural Correlate of Tinnitus ». *Auditory Neuroscience* 3 (1): 57-78.

Kaltenbach, James A., Mark A. Zacharek, Jinsheng Zhang, et Sarah Frederick. 2004. « Activity in the Dorsal Cochlear Nucleus of Hamsters Previously Tested for Tinnitus Following Intense Tone Exposure ». *Neuroscience Letters* 355 (1-2): 121-25. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2003.10.038>.

Kandler, Karl. 2019. *The Oxford Handbook of the Auditory Brainstem*. Oxford University Press.

Kapolowicz, M. R., et L. T. Thompson. 2016. « Acute High-Intensity Noise Induces Rapid Arc Protein Expression but Fails to Rapidly Change GAD Expression in Amygdala and Hippocampus of Rats: Effects of Treatment with D-Cycloserine ». *Hearing Research* 342: 69-79. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.09.010>.

Kapolowicz, Michelle R., et Lucien T. Thompson. 2020. « Plasticity in Limbic Regions at Early Time Points in Experimental Models of Tinnitus ». *Frontiers in Systems Neuroscience* 13. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2019.00088>.

Karpenko, M. N., A. A. Vasilishina, E. A. Gromova, Z. M. Muruzheva, I. V. Miliukhina, et A. Bernadotte. 2018. « Interleukin-1 $\beta$ , Interleukin-1 Receptor Antagonist, Interleukin-6, Interleukin-10, and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Levels in CSF and Serum in Relation to the Clinical Diversity of Parkinson's Disease ». *Cellular Immunology* 327: 77-82. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2018.02.011>.

Keen, C. L., J. L. Ensunsa, et M. S. Clegg. 2000. « Manganese Metabolism in Animals and Humans Including the Toxicity of Manganese ». *Metal Ions in Biological Systems* 37: 89-121.

Kemanetzoglou, Elissavet, et Elisabeth Andreadou. 2017. « CNS Demyelination with TNF- $\alpha$  Blockers ». *Current Neurology and Neuroscience Reports* 17 (4): 36. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0742-1>.

Khairnar, Snehal, Namdev More, Choppadandi Mounika, et Govinda Kapusetti. 2019. « Advances in Contrast Agents for Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging ». *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences* 50 (4): 575-89. <https://doi.org/10.1016/j.jmir.2019.09.006>.

Kim, J. J., J. Gross, D. K. Morest, et S. J. Potashner. 2004. « Quantitative Study of Degeneration and New Growth of Axons and Synaptic Endings in the Chinchilla Cochlear Nucleus after Acoustic Overstimulation ». *Journal of Neuroscience Research* 77 (6): 829-42. <https://doi.org/10.1002/jnr.20211>.

Kim, Ja-Hee, et Hyo-Jeong Lee. 2016. « Functional Imaging of Tinnitus ». *Hanyang Medical Reviews* 36 (2): 86-91. <https://doi.org/10.7599/hmr.2016.36.2.86>.

Kim, Ji-young, Yee-hyuk Kim, Sangheun Lee, Jee-Hye Seo, Hi-Jin Song, Jin Ho Cho, et Yongmin Chang. 2012. « Alteration of Functional Connectivity in Tinnitus Brain Revealed by Resting-State fMRI? A Pilot Study ». *International Journal of Audiology* 51 (5): 413-17. <https://doi.org/10.3109/14992027.2011.652677>.

King, Andrew J., Sundeep Teki, et Ben D.B. Willmore. 2018. « Recent advances in understanding the auditory cortex ». *F1000Research* 7 (septembre). <https://doi.org/10.12688/f1000research.15580.1>.

Kita, Ashley E., Irene Kim, Gail Ishiyama, et Akira Ishiyama. 2019. « Perilymphatic Fistula After Penetrating Ear Trauma ». *Clinical Practice and Cases in Emergency Medicine* 3 (2): 115-18. <https://doi.org/10.5811/cpcem.2019.1.37404>.

- Kley, W. 1986. « Alfonso Corti (1822-1876)--Discoverer of the Sensory End Organ of Hearing in Würzburg ». *ORL; Journal for Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties* 48 (2): 61-67. <https://doi.org/10.1159/000275847>.
- Knipper, Marlies, Pim Van Dijk, Isidro Nunes, Lukas Rüttiger, et Ulrike Zimmermann. 2013. « Advances in the Neurobiology of Hearing Disorders: Recent Developments Regarding the Basis of Tinnitus and Hyperacusis ». *Progress in Neurobiology* 111 (décembre): 17-33. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.08.002>.
- Kontur, Paul J., et Laurence D. Fechter. 1988. « Brain Regional Manganese Levels and Monoamine Metabolism in Manganese-Treated Neonatal Rats ». *Neurotoxicology and Teratology* 10 (4): 295-303. [https://doi.org/10.1016/0892-0362\(88\)90031-1](https://doi.org/10.1016/0892-0362(88)90031-1).
- Kraus, Kari Suzanne, et Barbara Canlon. 2012. « Neuronal Connectivity and Interactions between the Auditory and Limbic Systems. Effects of Noise and Tinnitus ». *Hearing Research* 288 (1-2): 34-46. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2012.02.009>.
- Kujawa, Sharon G., et M. Charles Liberman. 2009. « Adding Insult to Injury: Cochlear Nerve Degeneration after “Temporary” Noise-Induced Hearing Loss ». *Journal of Neuroscience* 29 (45): 14077-85. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2845-09.2009>.
- Langford, Ted L. 1984. « Responses Elicited from Medial Superior Olivary Neurons by Stimuli Associated with Binaural Masking and Unmasking ». *Hearing Research* 15 (1): 39-50. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(84\)90223-5](https://doi.org/10.1016/0378-5955(84)90223-5).
- Langguth, Berthold, Peter M Kreuzer, Tobias Kleinjung, et Dirk De Ridder. 2013. « Tinnitus: Causes and Clinical Management ». *The Lancet Neurology* 12 (9): 920-30. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70160-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70160-1).
- Lanting, C. P., E. de Kleine, et P. van Dijk. 2009. « Neural Activity Underlying Tinnitus Generation: Results from PET and FMRI ». *Hearing Research* 255 (1): 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2009.06.009>.
- Lanting, Cornelis P., Emile de Kleine, Dave R. M. Langers, et Pim van Dijk. 2014. « Unilateral Tinnitus: Changes in Connectivity and Response Lateralization Measured with FMRI ». *PloS One* 9 (10): e110704. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110704>.
- Latini, S., et F. Pedata. 2001. « Adenosine in the Central Nervous System: Release Mechanisms and Extracellular Concentrations ». *Journal of Neurochemistry* 79 (3): 463-84. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00607.x>.
- Leavens, Teresa L., Deepa Rao, Melvin E. Andersen, et David C. Dorman. 2007. « Evaluating Transport of Manganese from Olfactory Mucosa to Striatum by Pharmacokinetic Modeling ». *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology* 97 (2): 265-78. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfm061>.
- Leaver, Amber M., Ted K. Turesky, Anna Seydell-Greenwald, Susan Morgan, Hung J. Kim, et Josef P. Rauschecker. 2016. « Intrinsic Network Activity in Tinnitus Investigated Using Functional MRI ». *Human Brain Mapping* 37 (8): 2717-35. <https://doi.org/10.1002/hbm.23204>.
- Lee, Charles C. 2013. « Thalamic and cortical pathways supporting auditory processing ». *Brain and language* 126 (1): 22-28. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2012.05.004>.
- Lee, Charles C., et Jeffery A. Winer. 2008. « Connections of Cat Auditory Cortex: II. Commissural System ». *Journal of Comparative Neurology* 507 (6): 1901-19. <https://doi.org/10.1002/cne.21614>.

Lee, Gang Ho, Yongmin Chang, et Tae-Jeong Kim. 2012. « Blood-Pool and Targeting MRI Contrast Agents: From Gd-Chelates to Gd-Nanoparticles ». *European Journal of Inorganic Chemistry* 2012 (12): 1924-33. <https://doi.org/10.1002/ejic.201101137>.

Lee, Hui Joong, Seung-Jun Yoo, Sangheun Lee, Hi-Jin Song, Man-Il Huh, Seong-Uk Jin, Kyu-Yup Lee, Jongmin Lee, Jin Ho Cho, et Yongmin Chang. 2012. « Functional Activity Mapping of Rat Auditory Pathway after Intratympanic Manganese Administration ». *NeuroImage* 60 (2): 1046-54. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.065>.

Lee, Jae-Won, Ji-Ae Park, Jae-Jun Lee, Sung-Jin Bae, Sang-Heun Lee, Jae-Chang Jung, Myoung-Nam Kim, Jongmin Lee, Seongku Woo, et Yongmin Chang. 2007. « Manganese-Enhanced Auditory Tract-Tracing MRI with Cochlear Injection ». *Magnetic Resonance Imaging* 25 (5): 652-56. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2006.10.003>.

Legatt, Alan D. 2018. « Electrophysiology of Cranial Nerve Testing: Auditory Nerve ». *Journal of Clinical Neurophysiology* 35 (1): 25-38. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000421>.

Leondes, Cornelius T. 2018. *Intelligent Systems: Technology and Applications, Six Volume Set*. CRC Press.

LePage, E. L. 1987. « Frequency-Dependent Self-Induced Bias of the Basilar Membrane and Its Potential for Controlling Sensitivity and Tuning in the Mammalian Cochlea ». *The Journal of the Acoustical Society of America* 82 (1): 139-54. <https://doi.org/10.1121/1.395557>.

LePage, E. L. 1989. « Functional Role of the Olivo-Cochlear Bundle: A Motor Unit Control System in the Mammalian Cochlea ». *Hearing Research* 38 (3): 177-98. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(89\)90064-6](https://doi.org/10.1016/0378-5955(89)90064-6).

Lesica, Nicholas A., et Benedikt Grothe. 2008. « Dynamic Spectrotemporal Feature Selectivity in the Auditory Midbrain ». *Journal of Neuroscience* 28 (21): 5412-21. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0073-08.2008>.

Li, Jingjing, Chen Wu, Pingfu Hou, Min Zhang, et Kai Xu. 2018. « One-Pot Preparation of Hydrophilic Manganese Oxide Nanoparticles as T1 Nano-Contrast Agent for Molecular Magnetic Resonance Imaging of Renal Carcinoma in Vitro and in Vivo ». *Biosensors and Bioelectronics* 102 (avril): 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2017.10.047>.

Lim, David J., et Sung K. Moon. 2011. « Establishment of Cell Lines from the Human Middle and Inner Ear Epithelial Cells ». In *Human Cell Transformation*, édité par Johng S. Rhim et Richard Kremer, 720:15-25. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. New York, NY: Springer New York. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0254-1\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0254-1_2).

Lin, Min, Luis M. Colon-Perez, Danielle O. Sambo, Douglas R. Miller, Joseph J. Lebowitz, Felix Jimenez-Rondan, Robert J. Cousins, et al. 2019. « Mechanism of Manganese Dysregulation of Dopamine Neuronal Activity ». *BioRxiv*, octobre, 792143. <https://doi.org/10.1101/792143>.

Lin, Run, Yuancheng Li, Tobey MacDonald, Hui Wu, James Provenzale, Xingui Peng, Jing Huang, et al. 2017. « Improving Sensitivity and Specificity of Capturing and Detecting Targeted Cancer Cells with Anti-Biofouling Polymer Coated Magnetic Iron Oxide Nanoparticles ». *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces* 150 (février): 261-70. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.10.026>.

Lin, Y. J., et A. P. Koretsky. 1997. « Manganese Ion Enhances T1-Weighted MRI during Brain Activation: An Approach to Direct Imaging of Brain Function ». *Magnetic Resonance in Medicine* 38 (3): 378-88. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910380305>.

- Lina-Granade, G., E. Truy, E. Ionescu, P. Garnier, et H. Thai Van. 2016. « Acouphènes et articulation temporo-mandibulaire : état des connaissances ». *Revue de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-faciale et de Chirurgie Orale* 117 (6): 458-62. <https://doi.org/10.1016/j.revsto.2016.10.005>.
- Liu, Yanxing, et Xuepei Li. 2004a. « Effects of Salicylate on Voltage-Gated Sodium Channels in Rat Inferior Colliculus Neurons ». *Hearing Research* 193 (1): 68-74. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2004.03.006>.
- Liu, Yanxing, et Xuepei Li. 2004b. « Effects of Salicylate on Transient Outward and Delayed Rectifier Potassium Channels in Rat Inferior Colliculus Neurons ». *Neuroscience Letters* 369 (2): 115-20. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.07.037>.
- Liu, Yanxing, Xuepei Li, Changsheng Ma, Junxiu Liu, et Hong Lu. 2005. « Salicylate Blocks L-Type Calcium Channels in Rat Inferior Colliculus Neurons ». *Hearing Research* 205 (1): 271-76. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2005.03.028>.
- Liu, Yanxing, Hailin Zhang, Xuepei Li, Yongli Wang, Hong Lu, Xiang Qi, Changsheng Ma, et Junxiu Liu. 2007. « Inhibition of Voltage-Gated Channel Currents in Rat Auditory Cortex Neurons by Salicylate ». *Neuropharmacology* 53 (7): 870-80. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.08.015>.
- Liu, Yingzi, Patrick Byrne, Haoyu Wang, David Koltick, Wei Zheng, et Linda H. Nie. 2014. « A Compact DD Neutron Generator-Based NAA System to Quantify Manganese (Mn) in Bone in Vivo ». *Physiological Measurement* 35 (9): 1899-1911. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/35/9/1899>.
- Llinás, Rodolfo, Francisco J. Urbano, Elena Leznik, Rey R. Ramírez, et Hein J. F. van Marle. 2005. « Rhythmic and Dysrhythmic Thalamocortical Dynamics: GABA Systems and the Edge Effect ». *Trends in Neurosciences* 28 (6): 325-33. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2005.04.006>.
- Lobarinas, Edward, Wei Sun, Ross Cushing, et Richard Salvi. 2004. « A Novel Behavioral Paradigm for Assessing Tinnitus Using Schedule-Induced Polydipsia Avoidance Conditioning (SIP-AC) ». *Hearing Research* 190 (1-2): 109-14. [https://doi.org/10.1016/S0378-5955\(04\)00019-X](https://doi.org/10.1016/S0378-5955(04)00019-X).
- Lockwood, Alan H., Richard J. Salvi, et Robert F. Burkard. 2002. « Tinnitus ». *The New England Journal of Medicine* 347 (12): 904-10. <https://doi.org/10.1056/NEJMra013395>.
- Londero, A., et A. Blayo. 2010. « Acouphènes : diagnostic et prise en charge ». *EMC - Traité de médecine AKOS* 5 (3): 1-8. [https://doi.org/10.1016/S1634-6939\(10\)54532-0](https://doi.org/10.1016/S1634-6939(10)54532-0).
- Loo, Elsa van der, Steffen Gais, Marco Congedo, Sven Vanneste, Mark Plazier, Tomas Menovsky, Paul Van de Heyning, et Dirk De Ridder. 2009. « Tinnitus Intensity Dependent Gamma Oscillations of the Contralateral Auditory Cortex ». *PLoS ONE* 4 (10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007396>.
- Lopes da Silva, F. 1991. « Neural Mechanisms Underlying Brain Waves: From Neural Membranes to Networks ». *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 79 (2): 81-93. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(91\)90044-5](https://doi.org/10.1016/0013-4694(91)90044-5).
- Lorenz, Isabel, Nadia Müller, Winfried Schlee, Thomas Hartmann, et Nathan Weisz. 2009. « Loss of Alpha Power Is Related to Increased Gamma Synchronization-A Marker of Reduced Inhibition in Tinnitus? » *Neuroscience Letters* 453 (3): 225-28. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.02.028>.
- Lorenzi, Antoine. 2017. « Audition et démasquage binaural chez l'homme », 110.

- Lu, Hanbing, Zheng-Xiong Xi, Leah Gitajn, William Rea, Yihong Yang, et Elliot A. Stein. 2007. « Cocaine-Induced Brain Activation Detected by Dynamic Manganese-Enhanced Magnetic Resonance Imaging (MEMRI) ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104 (7): 2489-94. <https://doi.org/10.1073/pnas.0606983104>.
- Lu, J., E. Lobarinas, A. Deng, R. Goodey, D. Stolzberg, R. J. Salvi, et W. Sun. 2011. « GABAergic Neural Activity Involved in Salicylate-Induced Auditory Cortex Gain Enhancement ». *Neuroscience* 189 (août): 187-98. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.04.073>.
- Lu, Jian, Shuli Ma, Jiayu Sun, Chunchao Xia, Chen Liu, Zhiyong Wang, Xuna Zhao, et al. 2009. « Manganese Ferrite Nanoparticle Micellar Nanocomposites as MRI Contrast Agent for Liver Imaging ». *Biomaterials* 30 (15): 2919-28. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.02.001>.
- Ludwig, A, V Flockerzi, et Hofmann. 1997. « Regional Expression and Cellular Localization of the Alpha1 and Beta Subunit of High Voltage-Activated Calcium Channels in Rat Brain ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*. J Neurosci. 15 février 1997. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-04-01339.1997>.
- Ma, Wei-Li Diana, Hiroshi Hidaka, et Bradford J. May. 2006. « Spontaneous Activity in the Inferior Colliculus of CBA/J Mice after Manipulations That Induce Tinnitus ». *Hearing Research* 212 (1-2): 9-21. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2005.10.003>.
- Maarouf, Adil, Bertrand Audoin, Simon Konstandin, Audrey Rico, Elisabeth Soulier, Françoise Reuter, Arnaud Le Troter, et al. 2014. « Topography of Brain Sodium Accumulation in Progressive Multiple Sclerosis ». *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 27 (1): 53-62. <https://doi.org/10.1007/s10334-013-0396-1>.
- Madelin, Guillaume, Jae-Seung Lee, Ravinder R. Regatte, et Alexej Jerschow. 2014. « Sodium MRI: Methods and Applications ». *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* 79 (mai): 14-47. <https://doi.org/10.1016/j.pnmrs.2014.02.001>.
- Magleby, Karl L. 2017. « Ion-Channel Mechanisms Revealed ». *Nature* 541 (7635): 33-34. <https://doi.org/10.1038/nature21103>.
- Malheiros, Jackeline Moraes, Fernando Fernandes Paiva, Beatriz Monteiro Longo, Clement Hamani, et Luciene Covolan. 2015. « Manganese-Enhanced MRI: Biological Applications in Neuroscience ». *Frontiers in Neurology* 6 (juillet). <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00161>.
- Malmierca, Manuel S., Miguel A. Merchán, Craig K. Henkel, et Douglas L. Oliver. 2002. « Direct Projections from Cochlear Nuclear Complex to Auditory Thalamus in the Rat ». *The Journal of Neuroscience* 22 (24): 10891-97. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-24-10891.2002>.
- Malmierca, Manuel S., et Eric Daniel Young. 2015. *Inferior Colliculus Microcircuits*. Frontiers Media SA.
- Manabe, Y., S. Yoshida, H. Saito, et H. Oka. 1997. « Effects of Lidocaine on Salicylate-Induced Discharge of Neurons in the Inferior Colliculus of the Guinea Pig ». *Hearing Research* 103 (1-2): 192-98. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(96\)00181-5](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(96)00181-5).
- Manzoor, N. F., F. G. Licari, M. Klapchar, R. L. Elkin, Y. Gao, G. Chen, et J. A. Kaltenbach. 2012. « Noise-induced hyperactivity in the inferior colliculus: its relationship with hyperactivity in the dorsal cochlear nucleus ». *Journal of Neurophysiology* 108 (4): 976-88. <https://doi.org/10.1152/jn.00833.2011>.

- Manzoor, N.F., Y. Gao, F. Licari, et J.A. Kaltenbach. 2013. « Comparison and contrast of noise-induced hyperactivity in the dorsal cochlear nucleus and inferior colliculus ». *Hearing research* 295 (1-2): 114-23. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2012.04.003>.
- Marks, Kendra L., David T. Martel, Calvin Wu, Gregory J. Basura, Larry E. Roberts, Kara C. Schwartz-Leyzac, et Susan E. Shore. 2018. « Auditory-Somatosensory Bimodal Stimulation Desynchronizes Brain Circuitry to Reduce Tinnitus in Guinea Pigs and Humans ». *Science Translational Medicine* 10 (422). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal3175>.
- Martin, Stephanie, Christian Mikutta, Matthew K Leonard, Dylan Hungate, Stefan Koelsch, Shihab Shamma, Edward F Chang, José del R Millán, Robert T Knight, et Brian N Pasley. 2018. « Neural Encoding of Auditory Features during Music Perception and Imagery ». *Cerebral Cortex (New York, NY)* 28 (12): 4222-33. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx277>.
- Martinez-Finley, Ebany J., Claire E. Gavin, Michael Aschner, et Thomas E. Gunter. 2013. « Manganese Neurotoxicity and the Role of Reactive Oxygen Species ». *Free Radical Biology & Medicine* 62 (septembre): 65-75. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.01.032>.
- Matthies, Christian, Armin M. Nagel, Lothar R. Schad, et Peter Bachert. 2010. « Reduction of B0 Inhomogeneity Effects in Triple-Quantum-Filtered Sodium Imaging ». *Journal of Magnetic Resonance* 202 (2): 239-44. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2009.11.004>.
- Maudoux, Audrey, Philippe Lefebvre, Jean-Evrard Cabay, Athena Demertzi, Audrey Vanhauzenhuyse, Steven Laureys, et Andrea Soddu. 2012. « Auditory Resting-State Network Connectivity in Tinnitus: A Functional MRI Study ». *PLOS ONE* 7 (5): e36222. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036222>.
- Mayer, M. L., et G. L. Westbrook. 1987. « Permeation and Block of N-Methyl-D-Aspartic Acid Receptor Channels by Divalent Cations in Mouse Cultured Central Neurons ». *The Journal of Physiology* 394 (décembre): 501-27. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1987.sp016883>.
- McCormack, Abby, Mark Edmondson-Jones, Sarah Somerset, et Deborah Hall. 2016. « A Systematic Review of the Reporting of Tinnitus Prevalence and Severity ». *Hearing Research* 337: 70-79. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.05.009>.
- McCoy, Melissa K., et Malú G. Tansey. 2008. « TNF Signaling Inhibition in the CNS: Implications for Normal Brain Function and Neurodegenerative Disease ». *Journal of Neuroinflammation* 5 (octobre): 45. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-5-45>.
- McFerran, Don J., David Stockdale, Ralph Holme, Charles H. Large, et David M. Baguley. 2019. « Why Is There No Cure for Tinnitus? ». *Frontiers in Neuroscience* 13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00802>.
- Meisler, Miriam H., Guy Helman, Michael F. Hammer, Brandy E. Fureman, William D. Gaillard, Alan L. Goldin, Shinichi Hirose, et al. 2016. « SCN8A encephalopathy: Research progress and prospects ». *Epilepsia* 57 (7): 1027-35. <https://doi.org/10.1111/epi.13422>.
- Mellon, E. A., D. T. Pilkinton, C. M. Clark, M. A. Elliott, W. R. Witschey, A. Borthakur, et R. Reddy. 2009. « Sodium MR Imaging Detection of Mild Alzheimer Disease: Preliminary Study ». *American Journal of Neuroradiology* 30 (5): 978-84. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1495>.
- Miah, Mahfuzur R., Omamuyovwi M. Ijomone, Comfort O. A. Okoh, Olayemi K. Ijomone, Grace T. Akingbade, Tao Ke, Bárbara Krum, et al. 2020. « The Effects of Manganese Overexposure on Brain Health ». *Neurochemistry International* 135 (mai): 104688. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104688>.

- Middleton, Jason W., Taro Kiritani, Courtney Pedersen, Jeremy G. Turner, Gordon M. G. Shepherd, et Thanos Tzounopoulos. 2011. « Mice with Behavioral Evidence of Tinnitus Exhibit Dorsal Cochlear Nucleus Hyperactivity Because of Decreased GABAergic Inhibition ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108 (18): 7601-6. <https://doi.org/10.1073/pnas.1100223108>.
- Middleton, Jason William, et Thanos Tzounopoulos. 2012. « Imaging the Neural Correlates of Tinnitus: A Comparison between Animal Models and Human Studies ». *Frontiers in Systems Neuroscience* 6. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2012.00035>.
- Milani, Bastien, Jean Delacoste, Michel Burnier, et Menno Pruijm. 2019. « Exploring a New Method for Quantitative Sodium MRI in the Human Upper Leg with a Surface Coil and Symmetrically Arranged Reference Phantoms ». *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery* 9 (6): 985-99.
- Mispelter, Joël, Mihaela Lupu, et André Briguet. 2006. *NMR Probeheads for Biophysical and Biomedical Experiments: Theoretical Principles & Practical Guidelines*. Imperial College Press.
- Mitani, Akira, Minoru Shimokouchi, et Sakashi Nomura. 1983. « Effects of Stimulation of the Primary Auditory Cortex upon Colliculogeniculate Neurons in the Inferior Colliculus of the Cat ». *Neuroscience Letters* 42 (2): 185-89. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(83\)90404-4](https://doi.org/10.1016/0304-3940(83)90404-4).
- Moazami-Goudarzi, Morteza, Lars Michels, Nathan Weisz, et Daniel Jeanmonod. 2010. « Temporo-Insular Enhancement of EEG Low and High Frequencies in Patients with Chronic Tinnitus. QEEG Study of Chronic Tinnitus Patients ». *BMC Neuroscience* 11 (mars): 40. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-11-40>.
- Modo, M. M. J., J. W. M. Bulte, et E. Edmund Kim. 2007. « Molecular and Cellular MR Imaging ». *Journal of Nuclear Medicine* 48 (12): 2087-2087. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.045369>.
- Mohebbi, Mehrnaz, Ahmad Daneshi, Abdoreza Asadpour, Samer Mohsen, Mohammad Farhadi, et Saeid Mahmoudian. 2019. « The Potential Role of Auditory Prediction Error in Decompensated Tinnitus: An Auditory Mismatch Negativity Study ». *Brain and Behavior* 9 (4): e01242. <https://doi.org/10.1002/brb3.1242>.
- Mohr, Anne-Mette. 2008. « Reflections on tinnitus by an existential psychologist ». *Audiological Medicine* 6 (1): 73-77. <https://doi.org/10.1080/16513860801945265>.
- Moore, Jean K. 2000. « Organization of the Human Superior Olivary Complex ». *Microscopy Research and Technique* 51 (4): 403-12. [https://doi.org/10.1002/1097-0029\(20001115\)51:4<403::AID-JEMT8>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1097-0029(20001115)51:4<403::AID-JEMT8>3.0.CO;2-Q).
- Morin, François-Xavier. 2012. « Optimisation de la prise d’empreinte », 101.
- Moser, Tobias, Andreas Brandt, et Anna Lysakowski. 2006. « Hair Cell Ribbon Synapses ». *Cell and Tissue Research* 326 (2): 347-59. <https://doi.org/10.1007/s00441-006-0276-3>.
- Muca, Antonela, Emily Standafer, Aaron K. Apawu, Farhan Ahmad, Farhad Ghoddoussi, Mirabela Hali, James Warila, Bruce A. Berkowitz, et Avril Genevieve Holt. 2018. « Tinnitus and Temporary Hearing Loss Result in Differential Noise-Induced Spatial Reorganization of Brain Activity ». *Brain Structure & Function* 223 (5): 2343-60. <https://doi.org/10.1007/s00429-018-1635-z>.
- Muller, Barbara S., et Pierre Bovet. 1999. « Role of pinnae and head movements in localizing pure tones ». *Swiss Journal of Psychology / Schweizerische Zeitschrift für Psychologie / Revue Suisse de Psychologie* 58 (3): 170-79. <https://doi.org/10.1024//1421-0185.58.3.170>.

- Müller, Nadia, Isabel Lorenz, Berthold Langguth, et Nathan Weisz. 2013. « RTMS Induced Tinnitus Relief Is Related to an Increase in Auditory Cortical Alpha Activity ». *PloS One* 8 (2): e55557. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055557>.
- Murphy, Elizabeth, et David A. Eisner. 2009. « Regulation of intracellular and mitochondrial Na in health and disease ». *Circulation research* 104 (3): 292-303. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.189050>.
- Musiek, Frank E., et Jane A. Baran. 2018a. *The Auditory System: Anatomy, Physiology, and Clinical Correlates; Second Edition*. Plural Publishing.
- Muthukumaraswamy, Suresh D., Krish D. Singh, Jennifer B. Swettenham, et Derek K. Jones. 2010. « Visual Gamma Oscillations and Evoked Responses: Variability, Repeatability and Structural MRI Correlates ». *NeuroImage* 49 (4): 3349-57. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.11.045>.
- Nagel, Armin Michael, Michael Bock, Christian Hartmann, Lars Gerigk, Jan-Oliver Neumann, Marc-André Weber, Martin Bendszus, et al. 2011. « The Potential of Relaxation-Weighted Sodium Magnetic Resonance Imaging as Demonstrated on Brain Tumors ». *Investigative Radiology* 46 (9): 539-47. <https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e31821ae918>.
- Nakamura, Maki, Ayako Oyane, Kiyoko Kuroiwa, Yoshiki Shimizu, Alexander Pyatenko, Masaki Misawa, Tomokazu Numano, et Hisanori Kosuge. 2018. « Facile One-Pot Fabrication of Calcium Phosphate-Based Composite Nanoparticles as Delivery and MRI Contrast Agents for Macrophages ». *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 162 (février): 135-45. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.11.034>.
- Namikawa, Minoru, Ayaka Sano, et Takashi Tateno. 2017. « Salicylate-Induced Suppression of Electrically Driven Activity in Brain Slices from the Auditory Cortex of Aging Mice ». *Frontiers in Aging Neuroscience* 9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00395>.
- Narita, K., F. Kawasaki, et H. Kita. 1990. « Mn and Mg Influxes through Ca Channels of Motor Nerve Terminals Are Prevented by Verapamil in Frogs ». *Brain Research* 510 (2): 289-95. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)91379-u](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)91379-u).
- Neff, Patrick, Colette Hemsley, Fabian Kraxner, Steffi Weidt, Tobias Kleinjung, et Martin Meyer. 2019. « Active Listening to Tinnitus and Its Relation to Resting State EEG Activity ». *Neuroscience Letters* 694: 176-83. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.11.008>.
- Newland, M. C. 1999. « Animal Models of Manganese's Neurotoxicity ». *Neurotoxicology* 20 (2-3): 415-32.
- Ni, Y., C. Petré, H. Bosmans, Y. Miao, D. Grant, A. L. Baert, et G. Marchal. 1997. « Comparison of Manganese Biodistribution and MR Contrast Enhancement in Rats after Intravenous Injection of MnDPDP and MnCl<sub>2</sub> ». *Acta Radiologica (Stockholm, Sweden: 1987)* 38 (4 Pt 2): 700-707.
- Nicolas-Puel, Cécile, Tasnime Akbaraly, Ruth Lloyd, Claudine Berr, Alain Uziel, Guy Rebillard, et Jean-Luc Puel. 2006. « Characteristics of Tinnitus in a Population of 555 Patients: Specificities of Tinnitus Induced by Noise Trauma » 12 (1): 7.
- Nicolas-Puel, Cécile, Ruth Lloyd Falconbridge, Matthieu Guitton, Jean-Luc Puel, Michel Mondain, et Alain Uziel. 2002. « Characteristics of Tinnitus and Etiology of Associated Hearing Loss: A Study of 123 Patients ». *The International Tinnitus Journal* 8 (1): 37-44.



- Niu, Haichen, Sheng Ding, Haiying Li, Jianfeng Wei, Chao Ren, Xiujuan Wu, Tanzeel Huma, et Qiang Zhang. 2018. « Effect of Long-Term Sodium Salicylate Administration on Learning, Memory, and Neurogenesis in the Rat Hippocampus ». Research Article. BioMed Research International. Hindawi. 1 avril 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/7807426>.
- Nkpaa, Kpobari W., Benjamin A. Amadi, Matthew O. Wegwu, et Ebenezer O. Farombi. 2019. « Ethanol Increases Manganese-Induced Spatial Learning and Memory Deficits via Oxidative/Nitrosative Stress Induced P53 Dependent/Independent Hippocampal Apoptosis ». *Toxicology* 418: 51-61. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2019.03.001>.
- No, R. Lorente De. 1933. « Anatomy of the Eighth Nerve: III.—General Plan of Structure of the Primary Cochlear Nuclei ». *The Laryngoscope* 43 (4): 327-50. <https://doi.org/10.1288/00005537-193304000-00014>.
- Noreña, A.J., G. Moffat, J.L. Blanc, L. Pezard, et Y. Cazals. 2010. « Neural Changes in the Auditory Cortex of Awake Guinea Pigs after Two Tinnitus Inducers: Salicylate and Acoustic Trauma ». *Neuroscience* 166 (4): 1194-1209. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.12.063>.
- Noreña, Arnaud J. 2015. « Revisiting the Cochlear and Central Mechanisms of Tinnitus and Therapeutic Approaches ». *Audiology & Neuro-Otology* 20 Suppl 1: 53-59. <https://doi.org/10.1159/000380749>.
- Noreña, Arnaud J., et Brandon J. Farley. 2013. « Tinnitus-Related Neural Activity: Theories of Generation, Propagation, and Centralization ». *Hearing Research, Neuroscience of Tinnitus*, 295 (janvier): 161-71. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2012.09.010>.
- Noreña, Arnaud J., Boris Gourévitch, Naotaka Aizawa, et Jos J. Eggermont. 2006. « Spectrally Enhanced Acoustic Environment Disrupts Frequency Representation in Cat Auditory Cortex ». *Nature Neuroscience* 9 (7): 932-39. <https://doi.org/10.1038/nn1720>.
- Nunes Neto, Lucidio P., Guillaume Madelin, Terlika Pandit Sood, Chih-Chun Wu, Douglas Kondziolka, Dimitris Placantonakis, John G. Golfinos, Andrew Chi, et Rajan Jain. 2018. « Quantitative Sodium Imaging and Gliomas: A Feasibility Study ». *Neuroradiology* 60 (8): 795-802. <https://doi.org/10.1007/s00234-018-2041-1>.
- Oertel, Donata, et Richard R. Fay. 2013. *Integrative Functions in the Mammalian Auditory Pathway*. Springer Science & Business Media.
- Ohmori, Harunori. 2019. « Hair Cell Mechano-Electrical Transduction and Synapse Transmission ». In *Auditory Information Processing*, édité par Harunori Ohmori, 1-41. Singapore: Springer. [https://doi.org/10.1007/978-981-32-9713-5\\_1](https://doi.org/10.1007/978-981-32-9713-5_1).
- Oliver, Douglas L., et Michael F. Huerta. 1992. « Inferior and Superior Colliculi ». In *The Mammalian Auditory Pathway: Neuroanatomy*, édité par Douglas B. Webster, Arthur N. Popper, et Richard R. Fay, 168-221. Springer Handbook of Auditory Research. New York, NY: Springer. [https://doi.org/10.1007/978-1-4612-4416-5\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4612-4416-5_5).
- O'Neal, Stefanie L., et Wei Zheng. 2015. « Manganese Toxicity Upon Overexposure: a Decade in Review ». *Current environmental health reports* 2 (3): 315-28. <https://doi.org/10.1007/s40572-015-0056-x>.
- Ono, Munenori, et Douglas L. Oliver. 2014. « The Balance of Excitatory and Inhibitory Synaptic Inputs for Coding Sound Location ». *Journal of Neuroscience* 34 (10): 3779-92. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2954-13.2014>.

Opstal, John van. 2016. *The Auditory System and Human Sound-Localization Behavior*. Academic Press.

Osen, K. K. 1969. « Cytoarchitecture of the Cochlear Nuclei in the Cat ». *The Journal of Comparative Neurology* 136 (4): 453-84. <https://doi.org/10.1002/cne.901360407>.

Ouwerkerk, Ronald. 2011. « Sodium MRI ». In *Magnetic Resonance Neuroimaging: Methods and Protocols*, édité par Michel Modo et Jeff W.M. Bulte, 175-201. Methods in Molecular Biology. Totowa, NJ: Humana Press. [https://doi.org/10.1007/978-1-61737-992-5\\_8](https://doi.org/10.1007/978-1-61737-992-5_8).

Ouwerkerk, Ronald, Karen B. Bleich, Joseph S. Gillen, Martin G. Pomper, et Paul A. Bottomley. 2003. « Tissue Sodium Concentration in Human Brain Tumors as Measured with <sup>23</sup>Na MR Imaging ». *Radiology* 227 (2): 529-37. <https://doi.org/10.1148/radiol.2272020483>.

Ouyang, Jessica, Edward Pace, Laura Lepczyk, Michael Kaufman, Jessica Zhang, Shane A. Perrine, et Jinsheng Zhang. 2017. « Blast-Induced Tinnitus and Elevated Central Auditory and Limbic Activity in Rats: A Manganese-Enhanced MRI and Behavioral Study ». *Scientific Reports* 7 (1): 4852. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04941-w>.

Paling, David, Bhavana S. Solanky, Frank Riemer, Daniel J. Tozer, Claudia A. M. Wheeler-Kingshott, Raju Kapoor, Xavier Golay, et David H. Miller. 2013. « Sodium Accumulation Is Associated with Disability and a Progressive Course in Multiple Sclerosis ». *Brain* 136 (7): 2305-17. <https://doi.org/10.1093/brain/awt149>.

Pang, Yong, Ernest W.H. Wong, Baiying Yu, et Xiaoliang Zhang. 2014. « Design and numerical evaluation of a volume coil array for parallel MR imaging at ultrahigh fields ». *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery* 4 (1): 50-56. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4292.2014.02.07>.

Paoletti, Pierre, Camilla Bellone, et Qiang Zhou. 2013. « NMDA Receptor Subunit Diversity: Impact on Receptor Properties, Synaptic Plasticity and Disease ». *Nature Reviews Neuroscience* 14 (6): 383-400. <https://doi.org/10.1038/nrn3504>.

Paraouty, Nihaad, Arkadiusz Stasiak, Christian Lorenzi, Léo Varnet, et Ian M. Winter. 2018. « Dual Coding of Frequency Modulation in the Ventral Cochlear Nucleus ». *Journal of Neuroscience* 38 (17): 4123-37. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2107-17.2018>.

Parsa, J., et M. Mohammadzadeh. 2019. « Design and fabrication of a new multi-loop saddle coil for 1.5 T MRI ». *Review of Scientific Instruments* 90 (11): 114707. <https://doi.org/10.1063/1.5114813>.

Patuzzi, Robert. 2002. « Non-Linear Aspects of Outer Hair Cell Transduction and the Temporary Threshold Shifts after Acoustic Trauma ». *Audiology & Neuro-Otology* 7 (1): 17-20. <https://doi.org/10.1159/000046857>.

Paul, A. K., E. Lobarinas, R. Simmons, D. Wack, John C. Luisi, J. Sperryak, R. Mazurchuk, H. Abdel-Nabi, et R. Salvi. 2009. « Metabolic Imaging of Rat Brain during Pharmacologically-Induced Tinnitus ». *NeuroImage* 44 (2): 312-18. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.09.024>.

Pautler, Robia G. 2004. « In Vivo, Trans-Synaptic Tract-Tracing Utilizing Manganese-Enhanced Magnetic Resonance Imaging (MEMRI) ». *NMR in Biomedicine* 17 (8): 595-601. <https://doi.org/10.1002/nbm.942>.

Pegge, Sjoert A. H., Stefan C. A. Steens, Henricus P. M. Kunst, et Frederick J. A. Meijer. 2017. « Pulsatile Tinnitus: Differential Diagnosis and Radiological Work-Up ». *Current Radiology Reports* 5 (1): 5. <https://doi.org/10.1007/s40134-017-0199-7>.

- Peres, Tanara V., Maria Rosa C. Schettinger, Pan Chen, Fabiano Carvalho, Daiana S. Avila, Aaron B. Bowman, et Michael Aschner. 2016. « Manganese-Induced Neurotoxicity: A Review of Its Behavioral Consequences and Neuroprotective Strategies ». *BMC Pharmacology & Toxicology* 17 (1): 57. <https://doi.org/10.1186/s40360-016-0099-0>.
- Perez-Carpena, Patricia, et Jose A. Lopez-Escamez. 2020. « Current Understanding and Clinical Management of Meniere's Disease: A Systematic Review ». *Seminars in Neurology* 40 (1): 138-50. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3402065>.
- Peterson, Diana C., Vamsi Reddy, et Renee N. Hamel. 2020. « Neuroanatomy, Auditory Pathway ». In *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532311/>.
- Petracca, Maria, Lazar Fleysher, Niels Oesingmann, et Matilde Inglese. 2016. « Sodium MRI of Multiple Sclerosis ». *NMR in Biomedicine* 29 (2): 153-61. <https://doi.org/10.1002/nbm.3289>.
- Pfeiffer, R. R. 1966. « Classification of Response Patterns of Spike Discharges for Units in the Cochlear Nucleus: Tone-Burst Stimulation ». *Experimental Brain Research* 1 (3): 220-35. <https://doi.org/10.1007/BF00234343>.
- Pfurtscheller, G., et F. H. Lopes da Silva. 1999. « Event-Related EEG/MEG Synchronization and Desynchronization: Basic Principles ». *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 110 (11): 1842-57. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(99\)00141-8](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(99)00141-8).
- Pienkowski, Martin, et Hans Kunov. 2001. « Suppression of distortion product otoacoustic emissions and hearing threshold ». *The Journal of the Acoustical Society of America* 109 (4): 1496-1502. <https://doi.org/10.1121/1.1354202>.
- Pierre, Valérie C., et Matthew J. Allen. 2017. *Contrast Agents for MRI: Experimental Methods*. Royal Society of Chemistry.
- Pivovarov, Arkady S., Fernando Calahorro, et Robert J. Walker. 2018. « Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-Pump and Neurotransmitter Membrane Receptors ». *Invertebrate Neuroscience* 19 (1): 1. <https://doi.org/10.1007/s10158-018-0221-7>.
- Popovic, Marko B. 2019. *Biomechatronics*. Academic Press.
- Prasloski, Thomas, Alexander Rauscher, Alex L. MacKay, Madeleine Hodgson, Irene M. Vavasour, Corree Laule, et Burkhard Mädler. 2012. « Rapid Whole Cerebrum Myelin Water Imaging Using a 3D GRASE Sequence ». *NeuroImage* 63 (1): 533-39. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.064>.
- Pressacco, Josephine, Konstantin Papas, Jean Lambert, J. Paul Finn, Jean-Marc Chauny, Alain Desjardins, Yassin Irislimane, et al. 2019. « Magnetic Resonance Angiography Imaging of Pulmonary Embolism Using Agents with Blood Pool Properties as an Alternative to Computed Tomography to Avoid Radiation Exposure ». *European Journal of Radiology* 113 (avril): 165-73. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.02.007>.
- Pritchard, Thomas C., et Kevin D. Alloway. 2002. *Neurosciences médicales: Les bases neuroanatomiques et neurophysiologiques*. De Boeck Supérieur.
- Puel, Jean-Luc, et Matthieu J. Guitton. 2007. « Salicylate-Induced Tinnitus: Molecular Mechanisms and Modulation by Anxiety ». *Progress in Brain Research* 166: 141-46. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)66012-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)66012-9).

- Qian, Yongxian, Ashok Panigrahy, Charles M. Laymon, Vincent K. Lee, Jan Drappatz, Frank S. Lieberman, Fernando E. Boada, et James M. Mountz. 2015. « Short-T2 Imaging for Quantifying Concentration of Sodium ( $^{23}\text{Na}$ ) of Bi-Exponential T2 Relaxation ». *Magnetic resonance in medicine* 74 (1): 162-74. <https://doi.org/10.1002/mrm.25393>.
- Qin, Shichao, Feng Jiang, You Zhou, Guokun Zhou, Pin Ye, et Yonghua Ji. 2017. « Local Knockdown of Nav1.6 Relieves Pain Behaviors Induced by BmK I ». *Acta Biochimica et Biophysica Sinica* 49 (8): 713-21. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmx064>.
- Rahil-Khazen, Reem, Bjørn J. Bolann, Andreas Myking, et Rune J. Ulvik. 2002. « Multi-Element Analysis of Trace Element Levels in Human Autopsy Tissues by Using Inductively Coupled Atomic Emission Spectrometry Technique (ICP-AES) ». *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology: Organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)* 16 (1): 15-25. [https://doi.org/10.1016/S0946-672X\(02\)80004-9](https://doi.org/10.1016/S0946-672X(02)80004-9).
- Rauschecker, Josef P., Amber M. Leaver, et Mark Mühlau. 2010. « Tuning out the Noise: Limbic-Auditory Interactions in Tinnitus ». *Neuron* 66 (6): 819-26. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.04.032>.
- Rawool, Vishakha W., et Lynda A. Colligon-Wayne. 2008. « Auditory Lifestyles and Beliefs Related to Hearing Loss among College Students in the USA ». *Noise and Health* 10 (38): 1. <https://doi.org/10.4103/1463-1741.39002>.
- Rees, Adrian, et Llwyd D. Orton. 2019. « Unifying the Midbrain ». *The Oxford Handbook of the Auditory Brainstem*. 20 septembre 2019. <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780190849061.013.21>.
- Reetz, Kathrin, Sandro Romanzetti, Imis Dogan, Christian Saß, Cornelius J. Werner, Johannes Schiefer, Jörg B. Schulz, et N. Jon Shah. 2012. « Increased Brain Tissue Sodium Concentration in Huntington's Disease — A Sodium Imaging Study at 4T ». *NeuroImage* 63 (1): 517-24. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.07.009>.
- Reyes, Samuel A, Richard J Salvi, Robert F Burkard, Mary Lou Coad, David S Wack, Paul J Galantowicz, et Alan H Lockwood. 2002. « Brain Imaging of the Effects of Lidocaine on Tinnitus ». *Hearing Research* 171 (1): 43-50. [https://doi.org/10.1016/S0378-5955\(02\)00346-5](https://doi.org/10.1016/S0378-5955(02)00346-5).
- Rhode, W. S., et S. Greenberg. 1994. « Encoding of Amplitude Modulation in the Cochlear Nucleus of the Cat ». *Journal of Neurophysiology* 71 (5): 1797-1825. <https://doi.org/10.1152/jn.1994.71.5.1797>.
- Ridley, Ben, Angela Marchi, Jonathan Wirsich, Elisabeth Soulier, Sylviane Confort-Gouny, Lothar Schad, Fabrice Bartolomei, Jean-Philippe Ranjeva, Maxime Guye, et Wafaa Zaaraoui. 2017. « Brain Sodium MRI in Human Epilepsy: Disturbances of Ionic Homeostasis Reflect the Organization of Pathological Regions ». *NeuroImage* 157 (août): 173-83. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.06.011>.
- Ridley, Ben, Armin M. Nagel, Mark Bydder, Adil Maarouf, Jan-Patrick Stellmann, Soraya Gherib, Jeremy Verneuil, et al. 2018. « Distribution of brain sodium long and short relaxation times and concentrations: a multi-echo ultra-high field  $^{23}\text{Na}$  MRI study ». *Scientific Reports* 8 (mars). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22711-0>.
- Riemer, Frank, Bhavana S. Solanky, Christian Stehning, Matthew Clemence, Claudia A. M. Wheeler-Kingshott, et Xavier Golay. 2014. « Sodium ( $^{23}\text{Na}$ ) ultra-short echo time imaging in the human brain using a 3D-Cones trajectory ». *Magma (New York, N.y.)* 27 (1): 35-46. <https://doi.org/10.1007/s10334-013-0395-2>.

- Rietzel, H. J., et E. Friauf. 1998. « Neuron Types in the Rat Lateral Superior Olive and Developmental Changes in the Complexity of Their Dendritic Arbors ». *The Journal of Comparative Neurology* 390 (1): 20-40.
- Roberts, Larry E., Jos J. Eggermont, Donald M. Caspary, Susan E. Shore, Jennifer R. Melcher, et James A. Kaltenbach. 2010. « Ringing Ears: The Neuroscience of Tinnitus ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 30 (45): 14972-79. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4028-10.2010>.
- Rocha, Andressa Vital, et Maria Fernanda Capoani Garcia Mondelli. 2020. « Applicability of the Real Ear Measurement for Audiological Intervention of Tinnitus ». *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 86 (1): 14-22. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.07.010>.
- Rothé, Marie. s. d. « Activités spécifiques du cortex cingulaire antérieur et du cortex préfrontal dorsolatéral et interactions lors de l'adaptation des comportements », 207.
- Ruan, Qingwei, Huafei Ao, Jingchun He, Zhengnong Chen, Zhuowei Yu, Ruxin Zhang, Jian Wang, et Shankai Yin. 2014. « Topographic and Quantitative Evaluation of Gentamicin-Induced Damage to Peripheral Innervation of Mouse Cochleae ». *NeuroToxicology* 40 (janvier): 86-96. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2013.11.002>.
- Rubio, Maria E. 2018. « Microcircuits of the Ventral Cochlear Nucleus ». In *The Mammalian Auditory Pathways: Synaptic Organization and Microcircuits*, édité par Douglas L. Oliver, Nell B. Cant, Richard R. Fay, et Arthur N. Popper, 41-71. Springer Handbook of Auditory Research. Cham: Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-71798-2\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-319-71798-2_3).
- Ruel, Jérôme, Christian Chabbert, Régis Nouvian, Rim Bendris, Michel Eybalin, Claude Louis Leger, Jérôme Bourien, Marcel Mersel, et Jean-Luc Puel. 2008. « Salicylate Enables Cochlear Arachidonic-Acid-Sensitive NMDA Receptor Responses ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 28 (29): 7313-23. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5335-07.2008>.
- Rumeau, Cécile, Pierre Campo, Thomas Venet, Aurélie Thomas, Chantal Cour, et Cécile Parietti-Winkler. 2011. « Toluene Effect on the Olivocochlear Reflex ». *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology* 121 (1): 140-45. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr025>.
- Rüttiger, Lukas, Wibke Singer, Rama Panford-Walsh, Masahiro Matsumoto, Sze Chim Lee, Annalisa Zuccotti, Ulrike Zimmermann, et al. 2013. « The Reduced Cochlear Output and the Failure to Adapt the Central Auditory Response Causes Tinnitus in Noise Exposed Rats ». *PLOS ONE* 8 (3): e57247. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057247>.
- Ruytenberg, Thomas, Thomas P. O'Reilly, et Andrew G. Webb. 2020. « Design and Characterization of Receive-Only Surface Coil Arrays at 3T with Integrated Solid High Permittivity Materials ». *Journal of Magnetic Resonance* 311 (février): 106681. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2019.106681>.
- Salmon, Carlos Ernesto Garrido, Edson Luiz Géa Vidoto, Mateus José Martins, et Alberto Tannús. 2006. « Optimization of Saddle Coils for Magnetic Resonance Imaging ». *Brazilian Journal of Physics* 36 (1A): 4-8. <https://doi.org/10.1590/S0103-97332006000100004>.
- Salt, Alec N., et Stefan K. Plontke. 2009. « Principles of Local Drug Delivery to the Inner Ear ». *Audiology & Neuro-Otology* 14 (6): 350-60. <https://doi.org/10.1159/000241892>.
- Salt, Alec N., et Stefan K. R. Plontke. 2005. « Local Inner-Ear Drug Delivery and Pharmacokinetics ». *Drug Discovery Today* 10 (19): 1299-1306. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(05\)03574-9](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(05)03574-9).

- Salvi, Richard, Wei Sun, Dalian Ding, Guang-Di Chen, Edward Lobarinas, Jian Wang, Kelly Radziwon, et Benjamin D. Auerbach. 2017. « Inner Hair Cell Loss Disrupts Hearing and Cochlear Function Leading to Sensory Deprivation and Enhanced Central Auditory Gain ». *Frontiers in Neuroscience* 10. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00621>.
- Sanchez, J. T., S. Ghelani, et S. Otto-Meyer. 2015. « From Development to Disease: Diverse Functions of NMDA-Type Glutamate Receptors in the Lower Auditory Pathway ». *Neuroscience* 285 (janvier): 248-59. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.11.027>.
- Sandlin, Robert E., et Robert J. Olsson. 1999. « Evaluation and Selection of Maskers and Other Devices Used in the Treatment of Tinnitus and Hyperacusis ». *Trends in Amplification* 4 (1): 6-26. <https://doi.org/10.1177/108471389900400102>.
- Santamaria, Annette B., et Sandra I. Sulsky. 2010. « Risk Assessment of an Essential Element: Manganese ». *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A* 73 (2): 128-55. <https://doi.org/10.1080/15287390903337118>.
- Sauerland, E. K., R. A. Velluti, et R. M. Harper. 1972. « Cortically Induced Changes of Presynaptic Excitability in Higher-Order Auditory Afferents ». *Experimental Neurology* 36 (1): 79-87. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(72\)90137-9](https://doi.org/10.1016/0014-4886(72)90137-9).
- Saunders, James C. 2007. « The Role of Central Nervous System Plasticity in Tinnitus ». *Journal of Communication Disorders, ASHA 2006 Research Symposium: Issues of Development and Plasticity of the Auditory System*, 40 (4): 313-34. <https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2007.03.006>.
- Schaette, Roland. 2014. « Tinnitus in Men, Mice (as Well as Other Rodents), and Machines ». *Hearing Research, Annual Reviews* 2014, 311 (mai): 63-71. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2013.12.004>.
- Schaette, Roland, et Richard Kempter. 2012. « Computational Models of Neurophysiological Correlates of Tinnitus ». *Frontiers in Systems Neuroscience* 6: 34. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2012.00034>.
- Schaette, Roland, et David McAlpine. 2011. « Tinnitus with a Normal Audiogram: Physiological Evidence for Hidden Hearing Loss and Computational Model ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 31 (38): 13452-57. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2156-11.2011>.
- Schecklmann, Martin, Michael Landgrebe, Timm B. Poepl, Peter Kreuzer, Peter Männer, Jörg Marienhagen, David S. Wack, Tobias Kleinjung, Göran Hajak, et Berthold Langguth. 2013. « Neural Correlates of Tinnitus Duration and Distress: A Positron Emission Tomography Study ». *Human Brain Mapping* 34 (1): 233-40. <https://doi.org/10.1002/hbm.21426>.
- Schlee, Winfried, Thomas Hartmann, Berthold Langguth, et Nathan Weisz. 2009. « Abnormal Resting-State Cortical Coupling in Chronic Tinnitus ». *BMC Neuroscience* 10 (février): 11. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-10-11>.
- Schlee, Winfried, Martin Schecklmann, Astrid Lehner, Peter M. Kreuzer, Veronika Vielsmeier, Timm B. Poepl, et Berthold Langguth. 2014. « Reduced Variability of Auditory Alpha Activity in Chronic Tinnitus ». *Neural Plasticity* 2014: 1-9. <https://doi.org/10.1155/2014/436146>.
- Schmitt, Charlotte, Nathalie Strazielle, Pierre Richaud, Alexandre Bouron, et Jean-François Gheris-Egea. 2011. « Active Transport at the Blood-CSF Barrier Contributes to Manganese Influx into the Brain ». *Journal of Neurochemistry* 117 (4): 747-56. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07246.x>.
- Schnupp, Jan W. H., et Andrew J. King. 1997. « Coding for Auditory Space in the Nucleus of the Brachium of the Inferior Colliculus in the Ferret ». *Journal of Neurophysiology* 78 (5): 2717-31. <https://doi.org/10.1152/jn.1997.78.5.2717>.

- Schofield, Brett R., et Diana L. Coomes. 2005. « Auditory Cortical Projections to the Cochlear Nucleus in Guinea Pigs ». *Hearing Research* 199 (1-2): 89-102. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2004.08.003>.
- Schofield, Brett R., et Diana L. Coomes. 2006. « Pathways from Auditory Cortex to the Cochlear Nucleus in Guinea Pigs ». *Hearing Research* 216-217 (juillet): 81-89. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2006.01.004>.
- Schofield, Brett R., Diana L. Coomes, et Ryan M. Schofield. 2006. « Cells in Auditory Cortex That Project to the Cochlear Nucleus in Guinea Pigs ». *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO* 7 (2): 95-109. <https://doi.org/10.1007/s10162-005-0025-4>.
- Schofield, Brett R., Jeffrey G. Mellott, et Susan D. Motts. 2014. « Subcollicular Projections to the Auditory Thalamus and Collateral Projections to the Inferior Colliculus ». *Frontiers in Neuroanatomy* 8. <https://doi.org/10.3389/fnana.2014.00070>.
- Schumacher, Joseph W., David M. Schneider, et Sarah M. N. Woolley. 2011. « Anesthetic State Modulates Excitability but Not Spectral Tuning or Neural Discrimination in Single Auditory Midbrain Neurons ». *Journal of Neurophysiology* 106 (2): 500-514. <https://doi.org/10.1152/jn.01072.2010>.
- Schwartz, Ilsa R. 1992. « The Superior Olivary Complex and Lateral Lemniscal Nuclei ». In *The Mammalian Auditory Pathway: Neuroanatomy*, édité par Douglas B. Webster, Arthur N. Popper, et Richard R. Fay, 117-67. Springer Handbook of Auditory Research. New York, NY: Springer. [https://doi.org/10.1007/978-1-4612-4416-5\\_4](https://doi.org/10.1007/978-1-4612-4416-5_4).
- Schwendener, R. A. 1994. « Liposomes as carriers for paramagnetic gadolinium chelates as organ specific contrast agents for magnetic resonance imaging (mri) ». *Journal of Liposome Research* 4 (2): 837-55. <https://doi.org/10.3109/08982109409018603>.
- Sedley, William, Karl J. Friston, Phillip E. Gander, Sukhbinder Kumar, et Timothy D. Griffiths. 2016. « An Integrative Tinnitus Model Based on Sensory Precision ». *Trends in Neurosciences* 39 (12): 799-812. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.10.004>.
- Sedley, William, Sundeep Teki, Sukhbinder Kumar, Gareth Robert Barnes, Doris-Eva Bamiou, et Timothy David Griffiths. 2012. « Single-subject oscillatory gamma responses in tinnitus ». *Brain* 135 (10): 3089-3100. <https://doi.org/10.1093/brain/aws220>.
- Seki, Satoshi, et Jos J. Eggermont. 2003. « Changes in Spontaneous Firing Rate and Neural Synchrony in Cat Primary Auditory Cortex after Localized Tone-Induced Hearing Loss ». *Hearing Research* 180 (1-2): 28-38. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(03\)00074-1](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(03)00074-1).
- Sergeyenko, Yevgeniya, Kumud Lall, M. Charles Liberman, et Sharon G. Kujawa. 2013. « Age-Related Cochlear Synaptopathy: An Early-Onset Contributor to Auditory Functional Decline ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 33 (34): 13686-94. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1783-13.2013>.
- Seydell-Greenwald, Anna, Amber M. Leaver, Ted K. Turesky, Susan Morgan, Hung J. Kim, et Josef P. Rauschecker. 2012. « Functional MRI Evidence for a Role of Ventral Prefrontal Cortex in Tinnitus ». *Brain Research* 1485 (novembre): 22-39. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.08.052>.
- Sharott, Andrew. 2013. « Local Field Potential, Methods of Recording ». In *Encyclopedia of Computational Neuroscience*, édité par Dieter Jaeger et Ranu Jung, 1-3. New York, NY: Springer. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7320-6\\_723-1](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7320-6_723-1).

Shaw, Edgar A. G. 1974. « The External Ear ». In *Auditory System: Anatomy Physiology (Ear)*, édité par H. W. Ades, A. Axelsson, I. L. Baird, G. v. Békésy, R. L. Boord, C. B. G. Campbell, O. Densert, et al., 455-90. *Handbook of Sensory Physiology*. Berlin, Heidelberg: Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-65829-7\\_14](https://doi.org/10.1007/978-3-642-65829-7_14).

Shen, Qiang, et Timothy Q Duong. 2016. « Magnetic resonance imaging of cerebral blood flow in animal stroke models ». *Brain Circulation* 2 (1): 20-27. <https://doi.org/10.4103/2394-8108.178544>.

Sheppard, A., S.H. Hayes, G.-D. Chen, M. Ralli, et R. Salvi. 2014. « Review of salicylate-induced hearing loss, neurotoxicity, tinnitus and neuropathophysiology ». *Acta Otorhinolaryngologica Italica* 34 (2): 79-93.

Sheppard, Adam, Christina Stocking, Massimo Ralli, et Richard Salvi. 2020. « A review of auditory gain, low-level noise and sound therapy for tinnitus and hyperacusis ». *International Journal of Audiology* 59 (1): 5-15. <https://doi.org/10.1080/14992027.2019.1660812>.

Shokrollahi, H. 2013. « Contrast Agents for MRI ». *Materials Science and Engineering: C* 33 (8): 4485-97. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2013.07.012>.

Shore, Susan E., Larry E. Roberts, et Berthold Langguth. 2016. « Maladaptive Plasticity in Tinnitus-- Triggers, Mechanisms and Treatment ». *Nature Reviews. Neurology* 12 (3): 150-60. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.12>.

Silva, A. C., et N. A. Bock. 2007. « Manganese-Enhanced MRI: An Exceptional Tool in Translational Neuroimaging ». *Schizophrenia Bulletin* 34 (4): 595-604. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn056>.

Silva, Aline Papin Roedas da, Wanderléia Quinhoneiro Blasca, José Roberto Pereira Lauris, Jerusa Roberta Massola de Oliveira, Aline Papin Roedas da Silva, Wanderléia Quinhoneiro Blasca, José Roberto Pereira Lauris, et Jerusa Roberta Massola de Oliveira. 2014. « Correlation between the Characteristics of Resonance and Aging of the External Ear ». *CoDAS* 26 (2): 112-16. <https://doi.org/10.1590/2317-1782/2014211IN>.

Simon, É., X. Perrot, et P. Mertens. 2009. « Anatomie fonctionnelle du nerf cochléaire et du système auditif central ». *Neurochirurgie*, « Rapport 2009 de la SNCLF : Neurochirurgie fonctionnelle dans les syndromes d'hyperactivité des nerfs crâniens », 55 (2): 120-26. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2009.01.017>.

Singer, Wibke, Annalisa Zuccotti, Mirko Jaumann, Sze Chim Lee, Rama Panford-Walsh, Hao Xiong, Ulrike Zimmermann, et al. 2013. « Noise-Induced Inner Hair Cell Ribbon Loss Disturbs Central Arc Mobilization: A Novel Molecular Paradigm for Understanding Tinnitus ». *Molecular Neurobiology* 47 (1): 261-79. <https://doi.org/10.1007/s12035-012-8372-8>.

Sinnegger-Brauns, Martina J., Irene G. Huber, Alexandra Koschak, Claudia Wild, Gerald J. Obermair, Ursula Einzinger, Jean-Charles Hoda, Simone B. Sartori, et Jörg Striessnig. 2009. « Expression and 1,4-Dihydropyridine-Binding Properties of Brain L-Type Calcium Channel Isoforms ». *Molecular Pharmacology* 75 (2): 407-14. <https://doi.org/10.1124/mol.108.049981>.

Sitharaman, Balaji, Kyle R. Kissell, Keith B. Hartman, Lesa A. Tran, Andrei Baikalov, Irene Rusakova, Yanyi Sun, et al. 2005. « Superparamagnetic Gadonanotubes Are High-Performance MRI Contrast Agents ». *Chemical Communications*, n° 31 (juillet): 3915-17. <https://doi.org/10.1039/B504435A>.

Skarżyński, Piotr H., Joanna J. Rajchel, Elżbieta Gos, Beata Dziendziel, Justyna Kutyba, Katarzyna Bieńkowska, Weronika Świerniak, et al. 2020. « A revised grading system for the Tinnitus Handicap Inventory based on a large clinical population ». *International Journal of Audiology* 59 (1): 61-67. <https://doi.org/10.1080/14992027.2019.1664778>.



- Smits, Marion, Silvia Kovacs, Dirk de Ridder, Ronald R. Peeters, Paul van Hecke, et Stefan Sunaert. 2007. « Lateralization of Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) Activation in the Auditory Pathway of Patients with Lateralized Tinnitus ». *Neuroradiology* 49 (8): 669-79. <https://doi.org/10.1007/s00234-007-0231-3>.
- Snow, James Byron. 2004. *Tinnitus: Theory and Management*. PMPH-USA.
- Song, Weizhong, Kristopher S. Silver, Yuzhe Du, Zhiqi Liu, et Ke Dong. 2011. « Analysis of the action of lidocaine on insect sodium channels ». *Insect biochemistry and molecular biology* 41 (1): 36-41. <https://doi.org/10.1016/j.ibmb.2010.09.010>.
- Spiegel, D.P., T. Linford, B. Thompson, M.A Petoe, K Kobayashi, C.M Stinear, et G.D Searchfield. 2015. « Multisensory Attention Training for Treatment of Tinnitus ». *Scientific Reports* 5 (1): 1-11. <https://doi.org/10.1038/srep10802>.
- Stieger, Christof, John J. Rosowski, et Hideko Heidi Nakajima. 2013. « Comparison of forward (ear-canal) and reverse (round-window) sound stimulation of the cochlea ». *Hearing research* 301 (juillet): 105-14. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2012.11.005>.
- Stobik, Corinna, Rainer K. Weber, Thomas F. Münte, Marc Walter, et Jörg Frommer. 2005. « Evidence of Psychosomatic Influences in Compensated and Decompensated Tinnitus ». *International Journal of Audiology* 44 (6): 370-78. <https://doi.org/10.1080/14992020500147557>.
- Stolzberg, D., G.-D. Chen, B.L. Allman, et R.J. Salvi. 2011. « Salicylate-Induced Peripheral Auditory Changes and Tonotopic Reorganization of Auditory Cortex ». *Neuroscience* 180 (avril): 157-64. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.02.005>.
- Stolzberg, Daniel, Sarah H. Hayes, Nina Kashanian, Kelly Radziwon, Richard J. Salvi, et Brian L. Allman. 2013. « A Novel Behavioral Assay for the Assessment of Acute Tinnitus in Rats Optimized for Simultaneous Recording of Oscillatory Neural Activity ». 2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3796950/>.
- Stolzberg, Daniel, Richard J. Salvi, et Brian L. Allman. 2012. « Salicylate Toxicity Model of Tinnitus ». *Frontiers in Systems Neuroscience* 6. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2012.00028>.
- Strazielle, N., et J. F. Ghersi-Egea. 2000. « Choroid Plexus in the Central Nervous System: Biology and Physiopathology ». *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 59 (7): 561-74. <https://doi.org/10.1093/jnen/59.7.561>.
- Strickland, Elizabeth A., Edward M. Burns, et Arnold Tubis. 1985. « Incidence of spontaneous otoacoustic emissions in children and infants ». *The Journal of the Acoustical Society of America* 78 (3): 931-35. <https://doi.org/10.1121/1.392924>.
- Sudarshana, D. M., G. Nair, J. T. Dwyer, B. Dewey, S. U. Steele, D. J. Suto, T. Wu, et al. 2019. « Manganese-Enhanced MRI of the Brain in Healthy Volunteers ». *American Journal of Neuroradiology* 40 (8): 1309-16. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6152>.
- Suga, Nobuo, et Xiaofeng Ma. 2003. « Multiparametric Corticofugal Modulation and Plasticity in the Auditory System ». *Nature Reviews. Neuroscience* 4 (10): 783-94. <https://doi.org/10.1038/nrn1222>.
- Surr, R. K., A. A. Montgomery, et H. G. Mueller. 1985. « Effect of Amplification on Tinnitus among New Hearing Aid Users ». *Ear and Hearing* 6 (2): 71-75. <https://doi.org/10.1097/00003446-198503000-00002>.

- Suthakar, Kirupa, et David K. Ryugo. 2017. « Descending Projections from the Inferior Colliculus to Medial Olivocochlear Efferents: Mice with Normal Hearing, Early Onset Hearing Loss, and Congenital Deafness ». *Hearing Research*, Plasticity Following Hearing Loss and Deafness, 343 (janvier): 34-49. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.06.014>.
- Tae, Woo-Suk, Natalia Yakunina, Woo Hyun Lee, Yoon-Jong Ryu, Hyung-Kyu Ham, Sung-Bom Pyun, et Eui-Cheol Nam. 2018. « Changes in the Regional Shape and Volume of Subcortical Nuclei in Patients with Tinnitus Comorbid with Mild Hearing Loss ». *Neuroradiology* 60 (11): 1203-11. <https://doi.org/10.1007/s00234-018-2093-2>.
- Takeda, A., J. Sawashita, et S. Okada. 1995. « Biological Half-Lives of Zinc and Manganese in Rat Brain ». *Brain Research* 695 (1): 53-58. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)00916-e](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)00916-e).
- Tang, Zuohua, Lingjie Wu, Zebin Xiao, Xiaoyuan Feng, Xinghuai Sun, Weijun Tang, Jie Wang, et Lixin Jin. 2017. « Manganese-Enhanced MRI (ME MRI) in Evaluation of the Auditory Pathway in an Experimental Rat Model ». *NMR in Biomedicine* 30 (2): e3677. <https://doi.org/10.1002/nbm.3677>.
- Temple, A. R. 1978. « Pathophysiology of Aspirin Overdosage Toxicity, with Implications for Management ». *Pediatrics* 62 (5 Pt 2 Suppl): 873-76.
- Ter-Mikaelian, Maria, Dan H. Sanes, et Malcolm N. Semple. 2007. « Transformation of Temporal Properties between Auditory Midbrain and Cortex in the Awake Mongolian Gerbil ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 27 (23): 6091-6102. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4848-06.2007>.
- Thomassin, J.-M, M.E. Rossi, et A. Reyre. 2015. « Acouphènes objectifs ». *EMC- Oto-rhinolaryngologie* 11(1): 1-10.
- Thompson, A. M., et B. R. Schofield. 2000. « Afferent Projections of the Superior Olivary Complex ». *Microscopy Research and Technique* 51 (4): 330-54. [https://doi.org/10.1002/1097-0029\(20001115\)51:4<330::AID-JEMT4>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/1097-0029(20001115)51:4<330::AID-JEMT4>3.0.CO;2-X).
- Thompson, A. M., et G. C. Thompson. 1993. « Relationship of Descending Inferior Colliculus Projections to Olivocochlear Neurons ». *The Journal of Comparative Neurology* 335 (3): 402-12. <https://doi.org/10.1002/cne.903350309>.
- Thulborn, Keith R., Aiming Lu, Ian C. Atkinson, Fred Damen, et John L. Villano. 2009. « Quantitative Sodium MR Imaging and Sodium Bioscales for the Management of Brain Tumors ». *Neuroimaging Clinics of North America, Advanced Imaging Techniques in Brain Tumors*, 19 (4): 615-24. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2009.09.001>.
- Tjälve, Hans, Jörgen Henriksson, Jonas Tallkvist, Bengt S. Larsson, et Nils Gunnar Lindquist. 1996. « Uptake of Manganese and Cadmium from the Nasal Mucosa into the Central Nervous System via Olfactory Pathways in Rats \* ». *Pharmacology & Toxicology* 79 (6): 347-56. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1996.tb00021.x>.
- Toga, Arthur W., et John C. Mazziotta. 2000. *Brain Mapping: The Systems*. Gulf Professional Publishing.
- Tollin, Daniel J., et Tom C. T. Yin. 2002. « The Coding of Spatial Location by Single Units in the Lateral Superior Olive of the Cat. I. Spatial Receptive Fields in Azimuth ». *Journal of Neuroscience* 22 (4): 1454-67. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-04-01454.2002>.
- Torrecilla, Sandra Gonzalez. 2019. « Evaluation de la pression intracrânienne absolue par une technologie non invasive auditive », 139.

- Tóth, Éva, Lothar Helm, et André E. Merbach. 2002. « Relaxivity of MRI Contrast Agents ». In *Contrast Agents I: Magnetic Resonance Imaging*, édité par Werner Krause, 61-101. Topics in Current Chemistry. Berlin, Heidelberg: Springer. [https://doi.org/10.1007/3-540-45733-X\\_3](https://doi.org/10.1007/3-540-45733-X_3).
- Trellakis, Sokratis, Juergen Lautermann, et Goetz Lehnerdt. 2007. « Lidocaine: Neurobiological Targets and Effects on the Auditory System ». In *Progress in Brain Research*, édité par B. Langguth, G. Hajak, T. Kleinjung, A. Cacace, et A. R. Møller, 166:303-22. Tinnitus: Pathophysiology and Treatment. Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)66028-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)66028-2).
- Tsang, Adrian, Robert W. Stobbe, Negar Asdaghi, Muhammad S. Hussain, Yusuf A. Bhagat, Christian Beaulieu, Derek Emery, et Ken S. Butcher. 2011. « Relationship between Sodium Intensity and Perfusion Deficits in Acute Ischemic Stroke ». *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 33 (1): 41-47. <https://doi.org/10.1002/jmri.22299>.
- Tsapis, Nicolas. 2017. « [Contrast agents for medical imaging: the examples of MRI and ultrasonography] ». *Medicine Sciences: M/S* 33 (1): 18-24. <https://doi.org/10.1051/medsci/20173301004>.
- Tunkel, David E., Carol A. Bauer, Gordon H. Sun, Richard M. Rosenfeld, Sujana S. Chandrasekhar, Eugene R. Cunningham, Sanford M. Archer, et al. 2014. « Clinical Practice Guideline: Tinnitus ». *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 151 (2 Suppl): S1-40. <https://doi.org/10.1177/0194599814545325>.
- Turner, Jeremy G., Thomas J. Brozoski, Carol A. Bauer, Jennifer L. Parrish, Kristin Myers, Larry F. Hughes, et Donald M. Caspary. 2006. « Gap Detection Deficits in Rats with Tinnitus: A Potential Novel Screening Tool ». *Behavioral Neuroscience* 120 (1): 188-95. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.120.1.188>.
- Turner, Jeremy G., et Jennifer Parrish. 2008. « Gap Detection Methods for Assessing Salicylate-Induced Tinnitus and Hyperacusis in Rats ». *American Journal of Audiology* 17 (2): S185-192. [https://doi.org/10.1044/1059-0889\(2008/08-0006\)](https://doi.org/10.1044/1059-0889(2008/08-0006)).
- Turrigiano, Gina. 2012. « Homeostatic Synaptic Plasticity: Local and Global Mechanisms for Stabilizing Neuronal Function ». *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 4 (1): a005736. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a005736>.
- Tuschl, Karin, Philippa B. Mills, et Peter T. Clayton. 2013. « Manganese and the Brain ». *International Review of Neurobiology* 110: 277-312. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-410502-7.00013-2>.
- Tyler, Richard S., éd. 2006. *Tinnitus Treatment: Clinical Protocols*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-002-59218>.
- Tyler, Richard S., Stephanie A. Gogel, et Anne K. Gehringer. 2007. « Tinnitus Activities Treatment ». In *Progress in Brain Research*, édité par B. Langguth, G. Hajak, T. Kleinjung, A. Cacace, et A. R. Møller, 166:425-34. Tinnitus: Pathophysiology and Treatment. Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)66041-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)66041-5).
- Tyler, Richard S., Ann Perreau, Thomas Powers, Alexandra Watts, Rachael Owen, Helena Ji, et Patricia C. Mancini. 2020. « Tinnitus Sound Therapy Trial Shows Effectiveness for Those with Tinnitus ». Text. American Academy of Audiology. janvier 2020. <https://doi.org/info:doi/10.3766/jaaa.18027>.
- Vahabzadeh-Hagh, Andrew M., Edward C. Kuan, et Vishad Nabili. 2020. « Aural Fullness, Hearing Loss, and Tinnitus ». In *Surgery: A Case Based Clinical Review*, édité par Christian de Virgilio et Areg Grigorian, 191-97. Cham: Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-05387-1\\_17](https://doi.org/10.1007/978-3-030-05387-1_17).

- Vandenhoute, Elodie. 2011. « Etablissement et caractérisation de nouveaux modèles in vitro de barrière hémato-encéphalique : de la recherche fondamentale à la recherche appliquée ». *http://www.theses.fr*. Thesis, Artois. <http://www.theses.fr/2011ARTO0402>.
- Vanneste, Sven, et Dirk De Ridder. 2011. « Bifrontal Transcranial Direct Current Stimulation Modulates Tinnitus Intensity and Tinnitus-Distress-Related Brain Activity ». *The European Journal of Neuroscience* 34 (4): 605-14. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07778.x>.
- Varela, F., J. P. Lachaux, E. Rodriguez, et J. Martinerie. 2001. « The Brainweb: Phase Synchronization and Large-Scale Integration ». *Nature Reviews. Neuroscience* 2 (4): 229-39. <https://doi.org/10.1038/35067550>.
- Velenovsky, David S., Justin S. Cetas, Robin O. Price, Donal G. Sinex, et Nathaniel T. McMullen. 2003. « Functional Subregions in Primary Auditory Cortex Defined by Thalamocortical Terminal Arbors: An Electrophysiological and Anterograde Labeling Study ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 23 (1): 308-16.
- Vibert, Jean-François, Alain Sebillé, Marie-Claude Lavallard-Rousseau, Leonor Mazières, François Boureau, Emmanuelle Apartis-Bourdieu, Isabelle Arnulf, et al. 2019. *Neurophysiologie: De la physiologie à l'exploration fonctionnelle - avec simulateur informatique*. Elsevier Health Sciences.
- Vogler, Darryl P., Donald Robertson, et Wilhelmina H. A. M. Mulders. 2011. « Hyperactivity in the Ventral Cochlear Nucleus after Cochlear Trauma ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 31 (18): 6639-45. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6538-10.2011>.
- Wallhäusser-Franke, E., C. Mahlke, R. Oliva, S. Braun, G. Wenz, et G. Langner. 2003. « Expression of C-Fos in Auditory and Non-Auditory Brain Regions of the Gerbil after Manipulations That Induce Tinnitus ». *Experimental Brain Research* 153 (4): 649-54. <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1614-2>.
- Wallhäusser-Franke, Elisabeth, Roberto D'Amelio, Anna Glauner, Wolfgang Delb, Jérôme J. Servais, Karl Hörmann, et Ines Repik. 2017. « Transition from Acute to Chronic Tinnitus: Predictors for the Development of Chronic Distressing Tinnitus ». *Frontiers in Neurology* 8: 605. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00605>.
- Wang, Weihua, Li S. Zhang, Alexander K. Zinsmaier, Genevieve Patterson, Emily Jean Leptich, Savannah L. Shoemaker, Tatiana A. Yatskievych, et al. 2019. « Neuroinflammation Mediates Noise-Induced Synaptic Imbalance and Tinnitus in Rodent Models ». *PLOS Biology* 17 (6): e3000307. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000307>.
- Webster, Douglas B., et Richard R. Fay. 2013. *The Mammalian Auditory Pathway: Neuroanatomy*. Springer Science & Business Media.
- Weinberger, Norman M. 2012. « Plasticity in the Primary Auditory Cortex, Not What You Think it is: Implications for Basic and Clinical Auditory Neuroscience ». *Otolaryngology (Sunnyvale, Calif.) Suppl* 3 (mars). <https://doi.org/10.4172/2161-119X.S3-002>.
- Weisz, Nathan, Katalin Dohrmann, et Thomas Elbert. 2007. « The Relevance of Spontaneous Activity for the Coding of the Tinnitus Sensation ». *Progress in Brain Research* 166: 61-70. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)66006-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)66006-3).
- Weisz, Nathan, Thomas Hartmann, Nadia Müller, Isabel Lorenz, et Jonas Obleser. 2011. « Alpha Rhythms in Audition: Cognitive and Clinical Perspectives ». *Frontiers in Psychology* 2 (avril). <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00073>.

- Weisz, Nathan, Stephan Moratti, Marcus Meinzer, Katalin Dohrmann, et Thomas Elbert. 2005. « Tinnitus Perception and Distress Is Related to Abnormal Spontaneous Brain Activity as Measured by Magnetoencephalography ». *PLoS Medicine* 2 (6): e153. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020153>.
- Westenbroek, Ruth E., Michael K. Ahljanian, et William A. Catterall. 1990. « Clustering of L-Type Ca<sup>2+</sup> Channels at the Base of Major Dendrites in Hippocampal Pyramidal Neurons ». *Nature* 347 (6290): 281-84. <https://doi.org/10.1038/347281a0>.
- Westin, Vendela Zetterqvist, Mikael Schulin, Hugo Hesser, Marianne Karlsson, Reza Zare Noe, Ulrike Olofsson, Magnus Stalby, Gisela Wisung, et Gerhard Andersson. 2011. « Acceptance and Commitment Therapy versus Tinnitus Retraining Therapy in the Treatment of Tinnitus: A Randomised Controlled Trial ». *Behaviour Research and Therapy* 49 (11): 737-47. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2011.08.001>.
- Wiggins, Graham C., Ryan Brown, et Karthik Lakshmanan. 2016. « High Performance RF Coils for <sup>23</sup>Na MRI: Brain and Musculoskeletal Applications ». *NMR in biomedicine* 29 (2): 96-106. <https://doi.org/10.1002/nbm.3379>.
- Winer, Jeffery A. 1985. « Structure of Layer II in Cat Primary Auditory Cortex (AI) ». *Journal of Comparative Neurology* 238 (1): 10-37. <https://doi.org/10.1002/cne.902380103>.
- Winer, Jeffery A. 1992. « The Functional Architecture of the Medial Geniculate Body and the Primary Auditory Cortex ». In *The Mammalian Auditory Pathway: Neuroanatomy*, édité par Douglas B. Webster, Arthur N. Popper, et Richard R. Fay, 222-409. Springer Handbook of Auditory Research. New York, NY: Springer. [https://doi.org/10.1007/978-1-4612-4416-5\\_6](https://doi.org/10.1007/978-1-4612-4416-5_6).
- Winer, Jeffery A., et Christoph E. Schreiner, éd. 2005. *The Inferior Colliculus*. New York: Springer-Verlag. <https://doi.org/10.1007/b138578>.
- Woolley, Sarah M. N., et Christine V. Portfors. 2013. « Conserved Mechanisms of Vocalization Coding in Mammalian and Songbird Auditory Midbrain ». *Hearing Research, Communication Sounds and the Brain: New Directions and Perspectives*, 305 (novembre): 45-56. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2013.05.005>.
- Worthoff, Wieland A., Aliaksandra Shymanskaya, et N. Jon Shah. 2019. « Relaxometry and Quantification in Simultaneously Acquired Single and Triple Quantum Filtered Sodium MRI ». *Magnetic Resonance in Medicine* 81 (1): 303-15. <https://doi.org/10.1002/mrm.27387>.
- Wu, Calvin, David T. Martel, et Susan E. Shore. 2016. « Increased Synchrony and Bursting of Dorsal Cochlear Nucleus Fusiform Cells Correlate with Tinnitus ». *Journal of Neuroscience* 36 (6): 2068-73. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3960-15.2016>.
- Wu, Cong, Weiqi Bao, Bin Yi, Qixuan Wang, Xu Wu, Minfei Qian, Chuantao Zuo, et Zhiwu Huang. 2019. « Increased Metabolic Activity and Hysteretic Enhanced GABAA Receptor Binding in a Rat Model of Salicylate-Induced Tinnitus ». *Behavioural Brain Research* 364 (mai): 348-55. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.02.037>.
- Wu, Vincent, Bonnie Cooke, Susan Eitutis, Matthew T.W. Simpson, et Jason A. Beyea. 2018. « Approach to tinnitus management ». *Canadian Family Physician* 64 (7): 491-95.
- Xiao, Yu-Dong, Ramchandra Paudel, Jun Liu, Cong Ma, Zi-Shu Zhang, et Shun-Ke Zhou. 2016. « MRI contrast agents: Classification and application (Review) ». *International Journal of Molecular Medicine* 38 (5): 1319-26. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2744>.

- Yadollahpour, Ali, Seyed Ahmad Hosseini, Samaneh Rashidi, et Fariba Farhadi. 2016. « Applications of Magnetic Nanoparticles as Contrast Agents in MRI: Recent Advances and Clinical Challenges », 7.
- Yang, Guang, Edward Lobarinas, Liyan Zhang, Jeremy Turner, Daniel Stolzberg, Richard Salvi, et Wei Sun. 2007. « Salicylate Induced Tinnitus: Behavioral Measures and Neural Activity in Auditory Cortex of Awake Rats ». *Hearing Research* 226 (1-2): 244-53. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2006.06.013>.
- Yang, Sungchil, Benjamin D. Weiner, Li S. Zhang, Sung-Jin Cho, et Shaowen Bao. 2011. « Homeostatic Plasticity Drives Tinnitus Perception in an Animal Model ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108 (36): 14974-79. <https://doi.org/10.1073/pnas.1107998108>.
- Yang, Yoonsun, Joonyeol Lee, et Gunsoo Kim. 2020. « Integration of Locomotion and Auditory Signals in the Mouse Inferior Colliculus ». *ELife* 9 (janvier): e52228. <https://doi.org/10.7554/eLife.52228>.
- Ye, Qi, Jo Eun Park, Kuljeet Gugnani, Swati Betharia, Alejandro Pino-Figueroa, et Jonghan Kim. 2017. « Influence of Iron Metabolism on Manganese Transport and Toxicity ». *Metallomics: Integrated Biometal Science* 9 (8): 1028-46. <https://doi.org/10.1039/c7mt00079k>.
- Yi, Bin, Shousen Hu, Chuantao Zuo, Fangyang Jiao, Jingrong Lv, Dongye Chen, Yufei Ma, et al. 2016. « Effects of Long-Term Salicylate Administration on Synaptic Ultrastructure and Metabolic Activity in the Rat CNS ». *Scientific Reports* 6 (1): 24428. <https://doi.org/10.1038/srep24428>.
- Yin, Tom C. T. 2002. « Neural Mechanisms of Encoding Binaural Localization Cues in the Auditory Brainstem ». In *Integrative Functions in the Mammalian Auditory Pathway*, édité par Donata Oertel, Richard R. Fay, et Arthur N. Popper, 99-159. Springer Handbook of Auditory Research. New York, NY: Springer. [https://doi.org/10.1007/978-1-4757-3654-0\\_4](https://doi.org/10.1007/978-1-4757-3654-0_4).
- Yokel, Robert A. 2006. « Blood-Brain Barrier Flux of Aluminum, Manganese, Iron and Other Metals Suspected to Contribute to Metal-Induced Neurodegeneration ». *Journal of Alzheimer's Disease: JAD* 10 (2-3): 223-53. <https://doi.org/10.3233/jad-2006-102-309>.
- Yost, William A. 2001. « Fundamentals of Hearing: An Introduction (4th edition) ». *The Journal of the Acoustical Society of America* 110 (4): 1713-14. <https://doi.org/10.1121/1.1398047>.
- Yu, Shan Ping. 2003. « Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase: The New Face of an Old Player in Pathogenesis and Apoptotic/Hybrid Cell Death ». *Biochemical Pharmacology, Apoptosis - from Signalling Pathways to Therapeutic Tools*, 66 (8): 1601-9. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(03\)00531-8](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(03)00531-8).
- Yu, Xin, Youssef Zaim Wadghiri, Dan H. Sanes, et Daniel H. Turnbull. 2005. « In Vivo Auditory Brain Mapping in Mice with Mn-Enhanced MRI ». *Nature Neuroscience* 8 (7): 961-68. <https://doi.org/10.1038/nn1477>.
- Zaaraoui, Wafaa, Simon Konstandin, Bertrand Audoin, Armin M. Nagel, Audrey Rico, Irina Malikova, Elisabeth Soulier, et al. 2012. « Distribution of Brain Sodium Accumulation Correlates with Disability in Multiple Sclerosis: A Cross-sectional <sup>23</sup>Na MR Imaging Study ». *Radiology* 264 (3): 859-67. <https://doi.org/10.1148/radiol.12112680>.
- Zeng, Fan-Gang, Qing Tang, Andrew Dimitrijevic, Arnold Starr, Jannine Larky, et Nikolas H. Blevins. 2011. « Tinnitus Suppression by Low-Rate Electric Stimulation and Its Electrophysiological Mechanisms ». *Hearing research* 277 (1-2): 61-66. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2011.03.010>.
- Zhang, J. S., et J. A. Kaltenbach. 1998. « Increases in Spontaneous Activity in the Dorsal Cochlear Nucleus of the Rat Following Exposure to High-Intensity Sound ». *Neuroscience Letters* 250 (3): 197-200. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(98\)00482-0](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(98)00482-0).

Zhao, Yi, Qiang Song, Xinyi Li, et Chunyan Li. 2016. « Neural Hyperactivity of the Central Auditory System in Response to Peripheral Damage ». *Neural Plasticity* 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/2162105>.

## Résumé

Les acouphènes sont caractérisés comme étant des sons "parasites" (crépitement, bourdonnement, sifflement) provoqués en absence de stimuli externes. Ce trouble est présent dans plus de 10% (12 à 30%) de la population adulte dans le monde. La prévalence des acouphènes montre une courbe de croissance inquiétante. Les nouveaux modes de vie des pays développés et émergents (exposition au bruit, urbanisation, etc.) accélèrent cette tendance et en font un problème de santé publique majeur. La détermination de marqueurs physiologiques des acouphènes chez l'homme et chez l'animal reste un défi pour la communauté scientifique. L'objectif principal pour les chercheurs étudiant les acouphènes est de pouvoir fournir une mesure objective afin de quantifier les caractéristiques acoustiques/perceptives des acouphènes. Au cours des dernières années, les possibilités apportées par la résonance magnétique sont de plus en plus exploitées avec l'utilisation d'une variété de techniques IRM (Imagerie par Résonance Magnétique). De plus, des améliorations techniques et méthodologiques innovantes chez l'animal ont été fournies, notamment par l'utilisation de nouveaux agents de contraste à base de chlorure de manganèse (MEMRI) ou de sodium ( $^{23}\text{NaMRI}$ ).

Dans cette étude, nous avons développé une méthode d'analyse quantitative innovante basée sur le taux de relaxation transverse ( $R_2$ ). Le but de cette méthode est de détecter précisément l'accumulation d'ions paramagnétiques  $\text{Mn}^{2+}$  accumulés dans les neurones actifs principalement au travers des canaux calciques voltage-dépendants. La mesure directe du signal RMN dans des régions spécifiques du cerveau permet de déterminer le pourcentage de changement de  $R_2$  entre les zones auditives d'intérêt par rapport aux régions non auditives. Nous avons démontré une absorption de  $\text{Mn}^{2+}$  nettement plus élevée dans le colliculus inférieur et le noyau cochléaire du côté ipsilatéral et controlatéral chez le groupe de rat traité au salicylate de sodium. Nous avons ensuite comparé la méthode  $\Delta R_2/R_2$  aux méthodes d'analyse MEMRI « standards », à savoir le rapport signal sur bruit (SNR) et le rapport d'intensité du signal (SIR). La méthode de  $\Delta R_2/R_2$  est la seule technique à avoir révélé des résultats statistiquement significatifs dans les colliculus inférieurs et les noyaux cochléaires de manière bilatérale.

Puis, dans un second temps, nous avons développé une méthode d'analyse basée sur l'ion sodium ( $^{23}\text{Na}$  IRM) sur un modèle animal induisant des acouphènes. Le sodium joue un rôle important dans le métabolisme et occupe donc une place importante dans les applications cliniques (tumeurs, accidents vasculaires cérébraux, et certaines maladies neurodégénératives). Les résultats préliminaires obtenus ont montré une potentielle augmentation du volume de l'espace extracellulaire dans les colliculus inférieurs chez le rat, en présence d'acouphènes. Néanmoins, cette augmentation ne semble pas spécifique au système auditif en présence de salicylate de sodium.



# Abstract

Tinnitus is an auditory phantom sensation (crackling, humming, whistling) experienced in absence of an external stimulus. This disorder is present in more than 10% (12-30%) of the adult population worldwide. The prevalence of tinnitus shows a worrying growth curve. The new lifestyles of developed and emerging countries (exposure to noise, urbanization, etc.) accelerate this trend and turn it a major public health problem. Over the recent years magnetic resonance possibilities has been more and more explored with various MRI (Magnetic Resonance Imaging) technics utilization. MRI methods can use contrast agents as manganese chloride (MEMRI) or sodium ( $^{23}\text{Na}$  MRI). These two contrast agents enable to obtain quantitative data concerning neuronal functioning.

First, we developed an innovative quantitative method based on the transverse relaxation rates ( $R_2$ ). The aim of this tool is to detect precisely the accumulation of paramagnetic ion  $\text{Mn}^{2+}$  accumulated in active neurons through voltage-gated calcium channels. The direct measure of the NMR signal in specific regions of the brain allows to determine the percentage change of  $R_2$  between auditory areas of interest versus nonauditory regions. We observed higher  $\text{Mn}^{2+}$  uptake in the inferior colliculus and the cochlear nucleus on the ipsilateral and contralateral side with salicylate induced tinnitus group. Then, we compared the  $\Delta R_2/R_2$  quantification with some other standard MEMRI analysis methods, namely the signal-to-noise ratio (SNR) and the signal intensity ratio (SIR). The  $\Delta R_2/R_2$  method is the only technique showing statistically significant results in inferior colliculus and cochlear nuclei bilaterally.

Second, we developed a new MRI method based on sodium ion ( $^{23}\text{Na}$  MRI). Sodium plays an essential role in metabolism and has an important place in clinical applications (tumors, stroke, multiples sclerosis and muscular disease). Preliminary results revealed a potential increase in the volume of extracellular space in the inferior colliculus in tinnitus animal model. However, this increase does not appear to be specific to the auditory system in presence of sodium salicylate.