



HAL
open science

Stimulations des voies auditives : nouveaux procédés

Sebastien Schmerber

► **To cite this version:**

Sebastien Schmerber. Stimulations des voies auditives : nouveaux procédés. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2003. tel-00090315

HAL Id: tel-00090315

<https://theses.hal.science/tel-00090315>

Submitted on 30 Aug 2006

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.

Mémoire d'habilitation présenté par

Sébastien Schmerber

**En vue de l'obtention du diplôme d'Habilitation à Diriger les Recherches
de l'université Joseph Fourier Grenoble I**

Spécialité : Neurosciences

Stimulations des voies auditives : nouveaux procédés

Soutenu le 9 décembre 2003 devant le jury composé de

Président	Professeur Claude Feuerstein	Université Joseph Fourier Grenoble I
Rapporteurs	Professeur André Chays	Université de Reims
	Professeur Alain Uziel	Université Montpellier I
Examineurs	Professeur Jean-François Le Bas	Université Joseph Fourier Grenoble I
	Professeur Eric Truy	Université Claude Bernard Lyon I
	Professeur Jean-Pierre Lavieille	Université de la Méditerranée Marseille Nord

Habilitation préparée au sein du Laboratoire TIMC-IMAG et à l'Université de Tokyo.

Table des matières

Partie I : Curriculum vitae

FONCTION ACTUELLE	1
FORMATION	1
ETUDES DE SCIENCES	2
ENSEIGNEMENT	3
SERVICE NATIONAL	3
ACTIVITES DE SOINS	4
ACTIVITES ADMINISTRATIVES	4
STAGES	4
LANGUES ÉTRANGÈRES	5
PARTICIPATION A DES JURYS DE THESE : EXAMINATEUR (3 THESES)	5
DIRECTION DE THESE/ MEMOIRE	5
RELATION INDUSTRIELLE ET SOCIO-ECONOMIQUE	6
ETUDES CLINIQUES	7
RAYONNEMENT	7

Partie II: Stimulations des voies auditives: nouveaux procédés

PRÉAMBULE	9
1 MONITORING ÉLECTROPHYSIOLOGIQUE AUDITIF PER-OPÉRATOIRE	10
1.1 INTRODUCTION	10
1.2 CADRE DE CONCEPTION	11
1.3 AXE DE RECHERCHE	12
1.3.1 <i>Techniques de monitoring auditif per-opératoire</i>	15
1.3.2 <i>Résultats de l'étude clinique</i>	19
1.3.3 <i>Potentiels évoqués auditif direct de nerf</i>	23
1.3.4 <i>Potentiels directs de nerf et anatomie chirurgicale</i>	26
1.3.5 <i>Neurophysiologie per-opératoire et des gestes Médico-chirurgicaux assistés par ordinateur</i>	27
1.3.6 <i>PEAop électriques</i>	32
1.4 PERSPECTIVES DE RECHERCHE	33
2 POTENTIELS ÉVOQUÉS AUDITIFS DE LATENCE MOYENNE	33
2.1 CADRE DE CONCEPTION	33
2.2 MICROÉLECTRODES SOUPLES	35
2.3 STIMULATION ÉLECTRIQUE PROFONDE DU NOYAU COCHLÉAIRE	37
2.4 TONOTOPIE AUDITIVE CORTICALE	39
2.5 PERSPECTIVES DE RECHERCHE	41
2.5.1 <i>Implant auditif par stimulation électrique du nerf cochléaire</i>	42
2.5.2 <i>Implant auditif par stimulation électrique du colliculus inférieur (Auditory midbrain implant)</i>	44
2.5.3 <i>Implant auditif par stimulation électrique du cortex auditif</i>	45

3	AUTRES AXES DE RECHERCHE.....	46
3.1	TESTS VIBRATOIRES	47
3.2	POTENTIELS ÉVOQUÉS OTOLITHIQUES (SACCULO-COLLIQUES MYOGÉNIQUES).....	48
3.3	LATÉRALISATION SONORE	49
3.4	TRAUMATISME SONORE IMPULSIONNEL.....	52
4	CONCLUSION	54
5	BIBLIOGRAPHIE	56

Partie III: Sélection d'articles de recherche

SÉLECTION D'ARTICLES DE RECHERCHE.....	63
---	-----------

Partie IV: Liste des publications

COMMUNICATIONS.....	65
PUBLICATIONS DANS DES REVUES A COMITE DE LECTURE.....	73
PUBLICATIONS NON PERIODIQUES	77
REVUES SANS COMITE DE LECTURE.....	78

Tableaux et figures

Figures

<i>Figure 1 Exemple d'enregistrement au cours d'une libération d'un conflit artère-nerf.....</i>	<i>19</i>
<i>Figure 2 Interface de visualisation des PEAop.....</i>	<i>20</i>
<i>Figure 3 Etude qualitative de paquets de signaux unitaires.</i>	<i>22</i>
<i>Figure 4 Recessus latéral du 4^{ème} ventricule.....</i>	<i>23</i>
<i>Figure 5 Exemple de potentiels d'action composite et de PEAop.....</i>	<i>24</i>
<i>Figure 6 Procédé de recalage de surface.....</i>	<i>29</i>
<i>Figure 7 Protocole d'évaluation des localisateurs en six dimensions.....</i>	<i>29</i>
<i>Figure 8 Chirurgie Assistée par Ordinateur de la base latérale du crâne.....</i>	<i>30</i>
<i>Figure 9 Micro-électrode flexible corticale à 64 sitesl.....</i>	<i>36</i>
<i>Figure 10 Electrode de surface d'un implant auditif du tronc cérébral.....</i>	<i>37</i>
<i>Figure 11 Cartographie de surface corticale par potentiels de latence moyenne.....</i>	<i>38</i>
<i>Figure 12 Paramètres de stimulation.....</i>	<i>39</i>
<i>Figure 13 Micro-électrodes de stimulation intranucléaire.....</i>	<i>40</i>
<i>Figure 14 Tonotopie du cortex auditif par stimulation acoustique et électrique.....</i>	<i>41</i>
<i>Figure 15 Prototype d'électrode profonde mise au point par Mc Creery et al. (1998,2000).....</i>	<i>42</i>
<i>Figure 16 Utah electrode array (UEA).....</i>	<i>43</i>
<i>Figure 17 Systématisation des voies auditives.....</i>	<i>45</i>
<i>Figure 18 Paradigme de stimulation chez des sujets vestibulo-lésés bilatéraux.....</i>	<i>47</i>
<i>Figure 19 PEA bilatéraux et composant d'interaction binaurale.....</i>	<i>51</i>

Tableaux

<i>Tableau 1 Les différentes méthodes de monitoring auditif per-opérateur.....</i>	<i>15</i>
<i>Tableau 2 Topographie lésionnelle auditive en fonction du monitoring auditif.....</i>	<i>16</i>
<i>Tableau 3 Critères idéaux pour le monitoring auditif per-opérateur.....</i>	<i>17</i>

PARTIE I

Curriculum vitae des activités de recherche et d'enseignement

Curriculum vitae des activités de recherche et d'enseignement

SEBASTIEN SCHMERBER

38 ans, marié, 1 enfant.

Adresse professionnelle :

Service O.R.L C.H.U. de Grenoble

38043 GRENOBLE CEDEX 09

Tél : 04 .76.76.56.62 poste 64507 Fax : 04.76.76.51.20

Email : S.Schmerber@chu-grenoble.fr

N° d'inscription à l'ordre des médecins : 38 / 7052

FONCTION ACTUELLE

Praticien Hospitalo-Universitaire 4^{ème} échelon Université Joseph Fourier, Grenoble
Spécialité O.R.L. (Pr. E. REYT) C.H.U. de Grenoble

FORMATION

DOCTORAT EN MEDECINE

Thèse soutenue le 28 avril 1998. Faculté de Médecine, Université Joseph Fourier, Grenoble.

Mention : Très honorable avec félicitations du jury et proposition pour un prix de thèse
Titre : Brèches ostéo-méningées ethmoïdo-sphénoïdales. Identification et réparation par voie endonasale sous guidage endoscopique. A propos d'une série de 19 cas.

Prix de Thèse Parke-Davis (Jouveinal) 1998

***DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES COMPLEMENTAIRES
EN CHIRURGIE CERVICO-FACIALE***

Soutenu le 24 octobre 1998. Faculté de Médecine, Université Joseph Fourier, Grenoble.

Titre : La chirurgie endonasale assistée par ordinateur. A propos d'une série de 20 cas.

DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES EN OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Soutenu le 20 octobre 1997. Faculté de Médecine, Université Joseph Fourier, Grenoble.

DIPLOME INTER UNIVERSITAIRE (PARIS VII)

Soutenu en mai 1999. Université Paris VII.

Titre : Physiopathologie et Explorations fonctionnelles neuro-sensorielles en ORL.

(Pr. Tran Ba Huy, Pr. Bonfils).

CONCOURS DE L'INTERNAT DE SPECIALITE

Octobre 1992, région Rhône-Alpes, filière chirurgie.

ETUDES DE SCIENCES

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE JOSEPH FOURIER EN NEUROSCIENCES

Thèse soutenue le 12 juillet 2002. Faculté de Médecine, Université Joseph Fourier, Grenoble

Ecole Doctorale : Sciences du Vivant, Discipline : Neurosciences

Mention : Très honorable avec félicitations du jury

Nouvelles technologie d'acquisition dynamique et d'interprétation des Potentiels évoqués auditifs per-opératoires.

DIPLOME D'ETUDES APPROFONDIES

Juin 1998. Faculté de Médecine, Université Claude Bernard, Lyon

Spécialité : *Génie Biologique et Médical*,

Mention : bien

Titre : La chirurgie endonasale assistée par ordinateur.

Co-Auteur d'un Brevet déposé N° 99/12525 (Procédé de recalage d'images médicales sur un patient et dispositif associé) (S. Schmerber : 50 % ; S. Lavallée : 50 %, déposant : Université Joseph Fourier).

ENSEIGNEMENT

Enseignements magistraux

- Chef de Clinique des Universités - Assistant des Hôpitaux. Quatre années de Clinicat. (mai 1998- avril 2002)
- Enseignement du module ORL aux étudiants de DCEM 2 à 4, depuis 1998
- Chargé de cours, Les surdités de l'enfant, Ecole de Puériculture de Grenoble, années 2000-2003.
- Chargé de cours, Chirurgie oto-neurologique, Ecole d'Infirmière de Bloc Opératoire de Grenoble, années 2001-2002.
- Chargé de cours, Cours Urgences ORL SAMU (Capacité de Médecine d'urgence) années 1999-2002.
- Chargé de cours, Enseignement de physiologie à l'ENSPG (Ecole Nationale Supérieure de Physique de Grenoble), module Audition, année 2003.
- Chargé de cours, D.I.U de Pathologie de la communication et d'audiophonologie de l'adulte (LYON), années 2001-2003.
- Cours du DES d'ORL : Anatomie, Pathologie et Physiologie ORL, 1998-2003.

Cours de chirurgie

- Cours annuel de tympanoplastie de Grenoble, années 1995-2003 (moniteur de dissection)
- Cours annuel de chirurgie de la base du crâne de Grenoble, années 1997-2003 : moniteur de dissection et enseignement (1999-2002).

SERVICE NATIONAL

Effectué de février 1993 à février 1994. Choix de l'affectation sur un poste volontaire en République Centre-Africaine à Bouar.

- Missions opérationnelles.
- Missions d'aide médicale gratuite dans diverses provinces de Centre-Afrique.
- Mission ponctuelle pour le compte de l'OMS pour une étude épidémiologique sur une épidémie de méningites.

ACTIVITES DE SOINS

Mai 1993 à décembre 2003

Interne DES en ORL (1993-1998), Assistant des Hôpitaux Chef de Clinique des Universités (1998-2002), PHU (nommé mai 2002)

Spécialisation :

- Otologie médicale et chirurgicale
 - Oto-neurochirurgie
 - Explorations fonctionnelles
 - Surdités de l'enfant
-

ACTIVITES ADMINISTRATIVES

Membre de la Commission Départementale d'Education Spéciale (CDES).

Membre du Conseil d'administration de l'IME la Providence, Saint-Laurent en Royans.

STAGES

- Cours de Tympanoplastie, Clinique ORL CHU de Grenoble 1995-2001
- Cours de Chirurgie de la base du crâne, Clinique ORL CHU de Grenoble 1997-2001
- Cours d'exploration et de chirurgie endonasale sous guidage endoscopique, Poitiers, 1996.
- La Chirurgie exonasale, V^{ème} Journée d'ORL de l'Hôpital Américain, 1996.
- Cours de Cancérologie des Voies digestives Supérieures, Grenoble, 1997
- Clinical training course on prosthetic vocal and pulmonary rehabilitation after total laryngectomy, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, The Netherlands, 1997.
- Cours de chirurgie de la Thyroïde, Hôpital Lariboisière, 1997.
- IInd European G.E.M.O Winter Symposium, Courchevel, 1998.
- G.E.M.O Meribel, 1999-2001
- European VSB workshop, London, 1999.
- The Electrical Neural Interface, Advanced Bionics® Symposium Strasbourg, 1999.
- Navigation in lateral skull base surgery, Freiburg, September 27-29, 2001.
- Cours de vestibulométrie, Strasbourg, 11-13 octobre 2001
- 23rd Meeting of the Politzer Society, Courchevel, 19-23 janvier, 2002

LANGUES ÉTRANGÈRES

- Anglais : lu, parlé, écrit
 - Allemand : lu, parlé, écrit
 - Danois : lu, parlé, écrit
 - Japonais : parlé niveau débutant
-

PARTICIPATION A DES JURYS DE THESE : EXAMINATEUR (3 THESES)

- Fabrice CHASSAT : Étude et réalisation d'un système de localisation en six dimensions pour la chirurgie assistée par ordinateur.

Thèse de Sciences de l'Université Joseph Fourier, Grenoble.

Discipline : Modélisation Informatique en Médecine et Biologie (MIMB) Laboratoire TIMC
Equipe GMCAO, mars 2001

- Christel MARCHETRICH, Christelle VIDAL : Le bruit dans les activités de loisir. Thèse de **Pharmacie de l'Université Joseph Fourier, Grenoble**, Juin 2001

- Cécile DELALANDE : Les conflits neurovasculaires du nerf cochléo-vestibulaire
Thèse de Médecine de l'Université Joseph Fourier, Grenoble, 9 Septembre 2003

DIRECTION DE THESE/ MEMOIRE

- Hélène KOMMINOTH. Etude de la verticale subjective chez des sujets vestibulo-lésés unilatéraux. Mémoire de Maîtrise de Psychologie, **Université Pierre Mendès France, Grenoble**, Juin 1998.

- Catherine SCARINGELLA : Etude comparée du test rotatoire haute fréquence et des tests caloriques. Mémoire de Maîtrise d'ingénierie de la Santé, IUP Santé kinésithérapie Sport, **Université Joseph Fourier, Grenoble**, en cours.

- Hirokazu TAKAHASHI : Multiple-site surface microelectrode for functional mapping of the Rat auditory cortex. **PhD of the University of Tokyo**, March 2003. (co-direction).

Projets européens

2003

Membre d'un projet européen SENSATION (SENSOR DEVELOPMENT FOR ATTENTION, STRESS, VIGILANCE & SLEEP/WAKEFULNESS MONITORING)

Coordinateur : HIT, Dr. Evangelos Bekiaris, abek@certh.gr; <http://www.hit.certh.gr>

Responsable de la conception et de la faisabilité de microélectrodes souples.

Membre d'un projet d'échanges scientifique franco-japonais, programme SAKURAS (dépistage auditif chez le nouveau né par Oto-émissions acoustique, produits de distorsion acoustique, PEA automatique).

2002

Membre du projet européen MI3 (Minimal Invasive Interventional Imaging (TIMC-équipe GMCAO, PRAXIM, Grenoble).

Responsable de la partie chirurgie endonasale assistée par ordinateur.

Formations et conseils auprès d'industriels

2003

- Mise au point d'un appareil de mesure des potentiels évoqués auditifs per-opérateurs (Microvitae Technologies, Grenoble)

2001

- Participation à la mise au point d'un appareil aérosol manométrique MSA (Diffusion Technique Française, Saint-Etienne)

- Conseil scientifique pour un implant auditif d'oreille moyenne (Symphonix, USA, Inc)

2000

- Procédé de recalage d'images médicales sur un patient et dispositif associé (Praxim, France)

Co-inventeur d'un brevet déposé n° 99/12525 (S. Schmerber : 50 % ; S. Lavallée : 50 %, déposant : Université Joseph Fourier)

- Participation à la mise au point d'un appareil de téléphonie fixe pour malentendants (France Telecom).

ETUDES CLINIQUES

- Etude multicentrique européenne : Vastarel® dans les acouphènes (Phase III)
- Etude multicentrique Française : Vastarel® dans les presbyacousies précoces (Phase III)
- Etude multicentrique Française : Meniett™ dans la maladie de Ménière (phase III)

RAYONNEMENT

Prix et distinctions scientifiques

- Bourse de recherche de la Fondation de l'Avenir 1997
- Prix de Thèse de Médecine Parke-Davis (Jouveinal) 1998
- Bourse de recherche des Laboratoires Smith-Kline-Beecham 2001
- Bourse de recherche de la Fondation Bayer Santé 2002
- Prix de la « Society for Promotion of International Oto-Rhino-Laryngology »(SPIO), Tokyo 2002

Sociétés savantes

- Membre de la Société Française d' ORL et de pathologie Cervico-faciale
- Membre de l'European Academy of Otolaryngology and Neuro- Otolaryngology (EAONO)
- Membre de la Société Française d'Audiologie
- Membre de la Société Française de Neurosciences

PARTIE II

Stimulations des voies auditives : nouveaux procédés

Préambule

Ce mémoire décrit les travaux que j'ai effectués à l'IMAG¹ depuis 1997, au laboratoire TIMC (Technique Imagerie Modélisation et Cognition) dans l'équipe μ ISFV (micro-Instrumentation des Signes Fonctionnels du Vivant), dans l'équipe GMCAO (Gestes Médico-Chirurgicaux Assistés par Ordinateur), et à l'Université de Tokyo. J'ai mené ces travaux en collaboration avec des collègues d'autres laboratoires de l'Université Joseph Fourier (PRETA²) et d'autres Universités françaises ou étrangères dans le cadre de projet de recherche. Nos travaux s'inscrivent dans le domaine des biotechnologies appliquées à l'Oto-rhino-Laryngologie. Dans notre étude, nous adoptons une approche centrée sur la conception de nouvelles modalités diagnostiques et thérapeutiques. Il ne s'agit pas uniquement d'exploiter au mieux les ressources technologiques existantes et de les appliquer au domaine de l'ORL, mais de développer des techniques conçues spécifiquement pour répondre aux exigences d'une spécialité aux fonctions sensorielles difficiles à explorer, aux organes effecteurs difficiles à atteindre chirurgicalement. Les améliorations constantes des moyens de diagnostic électrophysiologiques : potentiels évoqués auditifs (PEA, PEAop), otoémissions acoustiques provoquées (OEAp), potentiels évoqués otolithiques myogéniques (PEOM), et d'imagerie (IRM, TDM haute résolution, 3D, chirurgie assistée par ordinateur), conduisent à une modification importante de la prise en charge des affections tumorales ou fonctionnelles de la base du crâne. L'évolution de l'instrumentation chirurgicale (dissecteurs ultrasoniques, endoscopie) nécessite en amont une recherche anatomique permanente, et a encouragé les chirurgiens vers une approche de préservation fonctionnelle pour des chirurgies difficiles et délicates. Une surveillance électrophysiologique peropératoire de l'activité des nerfs crâniens est habituelle. Elle diminue la morbidité du geste chirurgical au contact des différentes structures nerveuses. Elle permet des études *in vivo* et une validation des hypothèses neurophysiologiques développées chez l'animal.

Mon cursus scientifique est caractérisé par trois périodes correspondant chacune à une activité de recherche bien identifiée : *la chirurgie assistée par ordinateur, l'électrophysiologie auditive per-opératoire et la stimulation électrique des voies auditives centrales*. Cette évolution thématique suit un fil conducteur qui part des « couches basses » pour aboutir à des applications directement accessibles à l'Oto-Neurochirurgie.

¹ Institut d'Informatique et Mathématiques Appliquées de Grenoble

² Physiologie Respiratoire Expérimentale Théorique et Appliquée

Aussi, je ne vais pas ici chercher à mettre en perspective ces trois thèmes de recherche, mais plutôt décrire chacun d'eux en situant leur contexte et leur bilan, notamment pour expliquer mon insertion dans le projet suivant.

1 Monitoring électrophysiologique auditif per-opératoire

1.1 Introduction

Les potentiels évoqués auditifs précoces (PEAP), apparus dans les années 1960 (Kiang, 1961; Rubens RJ et al., 1960), ont connu un développement comme outil d'exploration para-clinique à partir des années 1970. Dès lors, les PEAP, ou potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral (PEATC)¹ ont permis de réaliser le diagnostic de schwannomes vestibulaires (SV) à des stades souvent précoces, bien avant l'apparition de signes neurologiques évocateurs de tumeur volumineuse comprimant le tronc cérébral. La tomодensitométrie est apparue à la même époque, et l'association des deux examens, corrélés aux données cliniques, vestibulaires et auditives en particulier, a modifié progressivement l'approche thérapeutique. Les techniques de monitoring électrophysiologique de plusieurs nerfs crâniens se développaient en même temps que les voies d'abord chirurgicales avec tentative de préservation auditive.

L'utilisation de PEA per-opératoires (PEAop) se développa à partir de 1978 au cours d'interventions oto-neurochirurgicales pour des schwannomes vestibulaires (Grundy, 1982; Grundy et al., 1982; Jannetta et al., 1984; Levine et al., 1984; Moller, 1987), des décompressions vasculaires pour des conflits artère-nerf (CAN) (Friedman et al., 1985; McDonnell et al., 1990; Vasama et al., 1998) et d'autres interventions portant sur l'angle ponto-cérébelleux (Moller and Jannetta, 1984). Au début des années 90, l'apport des progrès informatiques, en terme de processeur et de capacité de stockage du signal, ont permis peu à peu de raccourcir la durée de l'examen. Une surveillance électrophysiologique peropératoire de l'activité des nerfs crâniens (nerfs crâniens VII à XII) est de nos jours habituelle et son utilité reconnue diversement dans la littérature. Les PEAop visent à diminuer la morbidité du geste chirurgical au contact des différentes structures nerveuses. Cependant, les méthodes traditionnelles d'acquisition et de traitement du signal de la plupart des appareils à PEA sont responsables de perte d'information utile et ne permettent pas la détection et la prévention du

¹ Les acronymes PEAP et PEATC (potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral) seront utilisés indifféremment dans la suite de l'exposé.

processus physiopathologique en cours (altération mécanique, ischémie) lors de la dissection de structures nerveuses à risque (pas de monitoring en temps réel).

1.2 Cadre de conception

En 1991, la Conférence de consensus de « The National Institutes of Health » (NIH 1991, <http://www.nih.gov>) a déclaré le monitoring auditif utile lors de chirurgies de l'angle ponto-cérébelleux. De nombreuses équipes se posent en effet la question sur l'utilité du monitoring auditif per-opératoire. Si l'usage de PEAop est préconisée largement, une controverse existe bien quant à son efficacité réelle : les PEAop utilisés isolément sans les autres techniques de monitoring sont-ils assez sensibles ? Le monitoring auditif ne procure-t-il pas une fausse sensation de sécurité au chirurgien ? Les résultats post-opératoires sont-ils réellement en faveur des techniques de monitoring per-opératoire, et si oui lesquelles ? La revue de la littérature répond diversement à ces questions tant les méthodes utilisées, et les critères d'analyse diffèrent. De plus, il n'existe aucune étude comparative, prospective ou de méta-analyse, montrant la supériorité du monitoring auditif par rapport à un groupe témoin sans monitoring. Il existe en effet une discordance franche entre les difficultés de mise en place d'un monitoring optimal au sein d'une équipe chirurgicale, et les résultats auditifs imprévisibles dans bien des cas. Cette relative déception de nombreuses équipes est compréhensible car le chirurgien a des exigences fortes en matière de monitoring auditif, et espère que les améliorations apportées au fur à mesure des progrès technologiques et d'une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques de l'audition, sont capables d'améliorer les résultats auditifs à l'instar des progrès acquis sur le VII¹. La réalité indique qu'il n'en est rien.

Très peu d'études comparant deux groupes, l'un avec monitoring et l'autre sans monitoring, sont disponibles dans la littérature et malheureusement entachées de nombreux biais, dont certains sont inévitables (courbe d'apprentissage, amélioration de la technique chirurgicale, de l'instrumentation, des techniques anesthésiques). Une étude comparative de deux groupes de 20 cas, l'un sans monitoring, l'autre avec monitoring rapporte des résultats auditifs similaires dans les deux populations (McDaniel et al., 1985). Les résultats auditifs sont parfois meilleurs

¹ Le monitoring du nerf facial est très facile à réaliser, très sensible, permet d'établir des critères prédictifs de la fonction faciale post-opératoire. Sa généralisation depuis une vingtaine d'années a permis d'améliorer considérablement les résultats fonctionnels du nerf facial.

sans monitoring auditif. (Kveton, 1990a) rapporte un taux de 57 % de préservation auditive dans le groupe sans monitoring versus 44 % dans le groupe avec monitoring. D'autres études, non comparatives, rapportent des PEAop préservés mais une audition post-opératoire totalement abolie. Inversement, quelques cas de modifications des PEAop durables avec audition préservée ont également été rapportés. Les modifications transitoires des PEAop conduisent le chirurgien soit à stopper son action, soit à la modifier. Lorsque l'audition est alors préservée, la tentation est grande d'attribuer la conservation de l'audition à la réaction appropriée du chirurgien, correctement alerté par les changements des PEAop. Il est toutefois possible que cette dernière affirmation ne soit qu'une hypothèse, car le résultat auditif final eût peut-être été le même sans monitoring.

Les deux facteurs limitant pour le monitoring auditif per-opératoire sont la durée trop longue d'acquisition et une sensibilité insuffisante. D'un point de vue sémantique, le terme monitoring sous-entend que le contrôle qui est réalisé est assuré en temps réel. Or le plus souvent, les systèmes traditionnels requièrent 2-3 minutes pour un tracé exploitable. On peut cependant parler de temps réel pour une durée d'acquisition courte, de l'ordre de 10 secondes. Ce critère de rapidité étant rempli avec notre prototype de PEAop, il nous restait à démontrer qu'il est pertinent et sensible dans la phase de validation clinique.

1.3 Axe de recherche

Nous abordons la conception d'une nouvelle instrumentation pour réaliser les PEAop dans une adéquation étroite entre les outils utilisés pour le monitoring et les structures explorées par les PEAop, c'est à dire que les moyens doivent être proportionnés, non invasifs, et ne pas induire de risque supplémentaire pour le patient. L'objectif idéal est celui d'un bénéfice individuel direct pour le patient. Nous avons développé, au sein du laboratoire Technique Imagerie Modélisation et Cognition (TIMC), équipe μ ISFV une nouvelle approche de monitoring du nerf cochléaire par PEA en otoneurochirurgie lors d'interventions telles que le schwannome vestibulaire, la neurotomie vestibulaire, les conflits artéro-veineux, avec tentative de préservation auditive (voies rétro-sigmoïdes, voies rétro-labyrinthiques, voies sus-pétreuses). Ce système permet d'enregistrer, dans le milieu électriquement défavorable du bloc chirurgical, des PEA en environ 10 secondes, donnant ainsi un retour fonctionnel en temps réel au chirurgien quant à l'intégrité du nerf cochléaire. Le projet consiste à converger vers l'automatisation du monitoring et comprendre les étapes cruciales de la chirurgie pour

chacune des voies d'abord permettant d'envisager la conservation de l'audition. Au sein du laboratoire, il y a eu une convergence de travaux de plusieurs doctorants vers mon travail de recherche clinique sur les PEA peropératoires. Les thèses soutenues dans le laboratoire à thématique commune étaient : *Microinterféromètre pour la mesure in situ de la perméabilité capillaro-alvéolaire*, thèse soutenue en décembre 2001 par M. P. Bagnaninchi ; *Microstructures pour l'acquisition et l'interprétation de signaux physiologiques, application aux îlots de Langerhans*, thèse soutenue en novembre 2002 par Mlle Florence Rivera ; *Analyse de l'activité électrique multisite du cortex auditif chez le Cobaye* (co-encadrement avec les Prof. J. Horikawa et O. François), thèse soutenue en janvier 2003 par M. Camilo Larota. J'ai directement co-encadré (avec les Pr. Nakao et Pr. Kaga) la Thèse de Mr Hirokazu Takahashi, *Multiple-site surface microelectrode for functional mapping of the Rat auditory cortex*, soutenue en mars 2003 à l'Université de Tokyo.

Une première étape de mon travail était de conduire à la mise au point d'un prototype d'enregistrement de potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral (PEATC) dédié uniquement au per-opératoire (PEAop), et de réaliser la validation clinique (*Nouvelles technologies d'identification et d'interprétation des potentiels évoqués auditifs précoces per-opératoires*, Thèse de Neurosciences soutenue en juillet 2002). Pour éviter les phénomènes de parasitage inéluctables dans une transmission à longue distance, nous avons réalisé une tête comprenant l'amplificateur, le convertisseur analogique/numérique, la synchronisation. A la sortie de la tête, le signal est transmis par voie optique jusqu'à un second boîtier comprenant des opto-coupleurs pour faire transiter le signal par une câble USB 2.0 directement connecté sur un portable PC. Un logiciel spécifique de traitement des signaux a été étudié et développé. Il incorpore une stratégie originale de réjection spectrale des signaux bruités avant et après filtrage par transformées de Fourier (FFT) et une large gamme de filtres élaborés (par exemple filtre de Butterworth du 4^{ème} ordre acausal, filtrage a posteriori de Wiener ou le filtrage adaptatif de Wiener). Les appareils sur le marché ne disposent en général que d'une réjection sur l'amplitude des signaux et de dispositifs de filtres conventionnels. Le dispositif d'enregistrement est opérationnel en routine et fournit au chirurgien une information fonctionnelle en temps quasi réel. Les PEAop peuvent être combinés avec d'autres techniques de monitoring comme les oto-émissions acoustiques provoquées (OEAP) l'électrocochléographie (EcochG) et les potentiels évoqués directs sur nerf auditif. Les OEAP et l'EcochG ne sont pas bien adaptés pour le monitoring des voies auditives pendant la chirurgie. Les enregistrements directs sur nerf auditifs sont susceptibles

d'être très informatifs sur l'état auditif (à l'instar du monitoring facial) mais nécessitent des électrodes adaptées. Rapprocher l'électrode de référence le plus près possible des voies auditives (recueil de champ électrique proche de la cochlée), en particulier près du nerf auditif, a des avantages d'un point de vue électrophysiologique par rapport aux PEAop (recueil de champ électrique plus lointain), notamment un meilleur ratio signal/bruit et une grande amplitude du signal.

L'étape suivante a donc consisté à la fabrication par l'équipe du TIMC- μ ISFV, et à la validation de micro électrodes flexibles adaptées à l'acquisition du signal nerveux dans le champ opératoire (Potentiels évoqués auditifs directs sur le nerf). Il existe déjà des électrodes à poser sur le nerf cochléaire, mais elles sont rigides, de conception traditionnelle. Il est pratiquement impossible de trouver des électrodes adaptées à nos besoins, il faut donc les développer, avec un soin particulier pour les aspects connectiques. En effet, les électrodes disponibles sur le marché sont de conception classique et ne répondent pas aux critères que nous avons fixés, en particulier le besoin de laisser l'électrode en place durant toute la durée de la chirurgie. Il a fallu développer de nouvelles électrodes qui permettent un enregistrement direct de bonne qualité, sans risque pour les structures vasculo-nerveuses à proximité, ne gênant pas le chirurgien, adaptées à nos voies d'abord étroites, et pouvant être utilisées indifféremment dans plusieurs types de voies (rétro-sigmoïde, rétro-labyrinthique, sus-pétreuse). L'équipe μ ISFV (μ Instrumentation des Signes Fonctionnels du Vivant) a développé un savoir spécifique dans ce domaine. Cette technologie a fait l'objet de 3 brevets¹ transférés vers une jeune société issue du laboratoire, Microvitae Technologies. Une étroite collaboration avec l'équipe du Pr Kimitaka Kaga, Department of Otolaryngology School of Medicine, University of TOKYO, Japan, nous a permis d'élaborer un protocole expérimental, pré-clinique, pour l'enregistrement multi-sites des potentiels évoqués auditifs de latence moyenne (ou PEA semi-précoces : PEASP) lors de stimulations auditives grâce à des électrodes flexibles posées directement sur le cortex auditif chez le rongeur. Les électrodes utilisées sont des prototypes suivant deux technologies différentes, l'une maîtrisée à Tokyo et l'autre à Grenoble. J'ai dirigé plusieurs expériences sur modèle animal à la fois à Grenoble (Dr Gila Benchetrit, Laboratoire PRETA, Physiologie Respiratoire Expérimentale Théorique et Appliquée) et à Tokyo (University of Tokyo, Pr Kaga, en 2000 et 2001), afin de valider le

¹ Hervé, Th. Microélectrode support de cellules à membrane excitable. BREVET PCT/FROO/03542 2001

Hervé, Th. Structure d'électrodes implantables BREVET PCT/ F N°01/02727 2001

Hervé, Th. Procédé de connexion pour structure à électrodes implantable. BREVET PCT/FR02/01269 2002

concept et le design des électrodes. L'étape suivante a consisté à piloter l'étude clinique du monitoring électrophysiologique per-opératoire par PEAop (secondairement associés aux potentiels directs du nerf à l'aide des micro-électrodes flexibles) dans les chirurgies du paquet acoustico-facial (chirurgie tumorale et fonctionnelle) avec tentative de préservation auditive. Cette étude multicentrique française (investigateur principal : Sébastien Schmerber) a obtenu l'agrément du Comité Consultatif de la Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) avec bénéfice individuel direct le 12 juin 2002¹.

1.3.1 Techniques de monitoring auditif per-opératoire

Les techniques d'enregistrement de PE au bloc opératoire (tableau 1) font appel à la génération d'un champ électrique lointain pour les potentiels évoqués du tronc cérébral (PEATC), ou d'un champ électrique proche de la cochlée, ce qui est le cas avec l'électrocochléographie (EcochG) et les potentiels directs de nerf. L'association de plusieurs méthodes permet en principe de mieux préciser la topographie lésionnelle (tableau 2).

Stimulation	Acoustique	Electrique	Dénomination anglo-saxone
OEAP	+	-	OAE
ECochG	+	-	ECochG
PEATC	-	+	ABR, BAEPs
PEATCe	-	+	EABR
PE direct sur nerf	+	(+)	CNAP (CNIP) 8NP

OAE : Otoacoustic emission; EcochG : Electrocochleography; ABR : Auditory Brainstem Response; BAEPs : Brainstem Auditory Evoked Potentials; EABR : Electrical Auditory Brainstem Response; CNAP : Compound Nerve Action Potential; CNIP : Cochlear Nerve Identifying Potential; 8NP : Eight Nerve Potential.

Tableau 1 Les différentes méthodes de monitoring auditif per-opératoire

¹Loi 88-1138 du 20 décembre 1988 (JO du 22 /12/88) dite Loi Huriet-Serusclet.

EcochG		PE directs	PEAop		Interprétation
PMC	N1		I-V	II-V	
normal	Normal	normal		anormal	Lésion proche du noyau cochléaire
normal	Normal	anormal		anormal	Atteinte VIII (section) entre le site d'enregistrement des PE directs et de l'EcochG
normal	anormal	anormal	anormal		Lésion VIII (section) intra canalaire
anormal	anormal	anormal	anormal		Lésion distale (cochlée) : interruption vasculaire (AAI)

PMC : potentiel microphonique cochléaire, N1 : onde N1 (survenant après le PMC)

AAI : artère auditive interne.

Tableau 2 Topographie lésionnelle auditive en fonction du monitoring auditif.

D'après (Luders, 1988).

1.3.1.1 Electrocochléographie

L'électrocochléographie (EcochG) est utilisée en clinique depuis 1969, et fut introduite au bloc opératoire par (Levine et al., 1984) et (Ojemann et al., 1984). L'EcochG utilise une électrode recueillant des PE cochléaires. L'avantage principal de l'EcochG par rapport aux PEAop par électrodes de surface, est dans une amplitude de signal plus grande étant donné la proximité de l'électrode avec le site générateur. Le moyennage est donc moins grand et le signal est acquis plus rapidement que pour les PEAop. Si la combinaison des deux techniques semble complémentaire pour le monitoring per-opératoire, chaque examen étudiant une partie assez bien définie des voies auditives, leur application clinique concomitante est difficile à mettre en œuvre, et d'utilité discutable par rapport aux PEAop seuls. Les critères d'étude sont les seuils, la latence, l'amplitude des réponses en fonction de l'intensité de stimulation. C'est une méthode d'audiométrie objective qui a été étudiée comme technique de monitoring cochléaire par plusieurs équipes en per-opératoire, mais qui n'a pas la preuve de son utilité. (Rosahl et al., 2000) rapporte les résultats d'une étude animale avec persistance d'une onde positive de grande amplitude après section expérimentale du nerf cochléaire jusqu'à six semaines après la section nerveuse. Cette constatation a été confirmée par (Wazen, 1994) chez le chat. Chez l'homme, la persistance de PAC après section du nerf cochléaire a également été rapportée (Levine 1984; Raudzens 1982; Silverstein 1984; Symon 1988). Ainsi, l'EcochG peut apparaître faussement rassurante au cours de la dissection du neurinome du plan du nerf

cochléaire, notamment dans sa portion la plus proximale, près de son émergence du tronc cérébral. Inversement, une absence de signal à L'EcochG avec persistance de l'audition post-opératoire n'a jamais été rencontrée, alors que la disparition de signal aux PEAop avec persistance de l'audition peut se rencontrer, comme nous l'avons constaté dans notre expérience. Une relation entre la morphologie du PAC obtenu à l'EcochG et la taille tumorale est habituelle (Shanon 1981), ce qui a conduit certaines équipes à proposer comme méthode de monitoring la combinaison des PEAop et EcochG (Eggermont 1980; Portmann 1989), ou les trois méthodes PEAop, EcochG, potentiels directs de nerf (Colletti 1998a; Hausler 1991; Mullatti 1999; Schlake 1999; Zappia 1996). L'objectif final est de remplir tous les critères idéaux pour le monitoring auditif per-opératoire (tableau 3). L'EcochG ne peut en aucun cas substituer les PEAop mais peut être un outil complémentaire qui pourrait améliorer la sensibilité du monitoring auditif. L'EcochG n'est pas modifié par les manœuvres de coagulation ou de fraisage. Une solution permettant de se passer de l'EcochG consiste à réaliser des PEAop sur deux canaux avec un bipôle électrique vertex –mastoïde ipsilatérale (pour l'onde V) et un bipôle mastoïde-mastoïde qui fait ressortir une grande onde I, assimilable à l'onde N1 de l'EcochG (Moller, 1996).

Critères	PEA	EcochG	CNAP
Modifications corrélées aux modifications de l'audition		+	+
Sensible aux variations minimales et réversibles de l'audition		+	+
Mini-invasive	+		
Facilité d'installation	+		
Détectable chez tous les patients			+
Rapidité acquisition		+	+
Large amplitude du signal		+	+
Signal non modifié par les drogues anesthésiques	+	+	+
Signal non modifié par la t° corporelle		+	+
Réponses stables, reproductibles, robustes		+	+
Électrode du nerf facile à manipuler, ne gênant pas le champ op	+		
Tumeur située entre le site de stimulation et de recueil	+		+
Capable d'augmenter significativement la préservation auditive		+	+
Facteur pronostic de l'audition post-opératoire	+	+	+

Tableau 3 Critères idéaux pour le monitoring auditif per-opératoire

D'après (Jackson and Roberson, 2000) modifié.

1.3.1.2 Oto-émissions acoustiques provoquées.

Les oto-émissions acoustiques (OEA) sont d'origine cochléaire. Une interruption vasculaire de l'artère auditive interne et de l'oreille interne en général de quelques minutes seulement provoque chez l'animal des lésions auditives irréversibles (Levine et al., 1984; Perlman et al., 1959). La sensibilité des OEA à l'hypoxie est grande et des modifications de signal sont perceptibles dès les premières secondes d'hypoxie. L'utilisation des OEA en monitoring per-opératoire est de ce fait séduisante. En effet, les OEA partagent avec l'EcochG l'avantage d'une durée d'acquisition courte, par rapport aux PEATC. Cependant, l'enregistrement d'OEA au bloc opératoire est difficile en raison d'un positionnement délicat de la sonde dans le CAE, de bruit dans le bloc opératoire, et du risque d'irruption de LCR ou de liquide d'irrigation dans la caisse par le défilé antro-attical. Compte tenu des difficultés techniques propres aux OEA et de l'enregistrement distal de la fonction auditive sur la cochlée uniquement, les OEA ont été très peu utilisés au bloc opératoire et n'ont pas fait leur preuve de leur utilité (Cane 1992).

1.3.1.3 Potentiels évoqués auditifs dérivés : dynamique temporelle du tronc cérébral.

Une autre approche de PEATC a été proposée par (Motsch, 1987) avec la Dynamique Temporelle du Tronc Cérébral (DTC). Cette technique consiste à étudier la répartition temporelle des potentiels et à en donner une représentation graphique tridimensionnelle, dynamique. Chaque signal brut est l'équivalent d'un potentiel d'action global et subit des variations de latence, de forme et d'amplitude au cours du temps. Le gabarit final de l'onde ne donne que la résultante après moyennage de toutes les variations élémentaires. La DTC a pour objectif de visualiser en permanence les variations de chaque signal brut. Après avoir suscité un engouement au début des années 1980, la DTC en clinique ORL courante ne semble cependant pas avoir fait preuve de sa supériorité sur les PEATC. A fortiori, une application per-opératoire, si elle est en théorie séduisante, semble difficile à envisager et serait d'interprétation très délicate.

1.3.2 Résultats de l'étude clinique

Nous avons mené une étude prospective sur 15 patients opérés de SV par voie rétro-sigmoïde. Tous les patients avaient une audition de classe A (critères AAO-HNS).

Durant la période de l'étude qui s'est étalée sur plus de 2 ans, nous avons également appliqué les PEAop à la chirurgie des conflits vasculo-nerveux car il nous a semblé important de disposer d'enregistrements dans les cas de pathologie non tumorale. Un exemple de PEAop au cours d'une chirurgie fonctionnelle de l'angle ponto-cérébelleux est donné dans la figure 1 et l'interface de visualisation est montrée dans la figure 2. Cette série de patients opérés d'un conflit vasculo-nerveux fera l'objet d'une publication distincte en fin 2004-2005 (étude prospective en cours nécessitant une population d'au moins 40 patients).

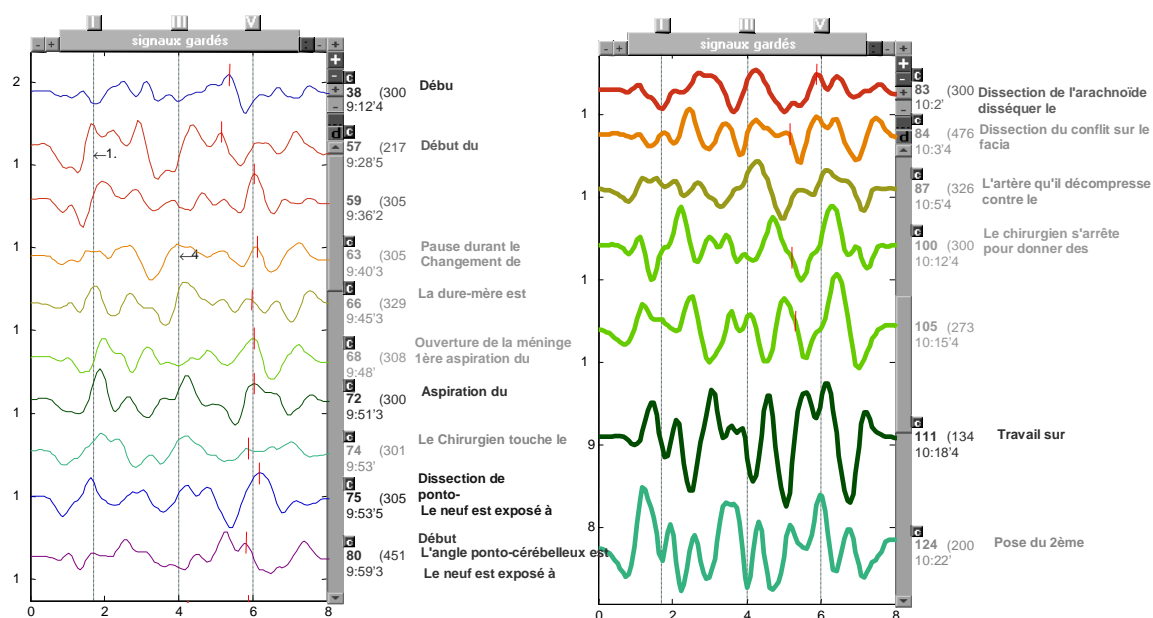


Figure 1 Exemple d'enregistrement au cours d'une libération d'un conflit artère-nerf

Dans la chirurgie de SV, les deux temps chirurgicaux le plus à risque étaient le fraisage du CAI et la dissection tumorale au fond du CAI (**Article 5**). Cependant, il n'a pas été possible d'établir la valeur prédictive de chaque action à risque sur l'audition résiduelle post-opératoire, ni de montrer une plus grande préservation auditive (classe A+B post-opératoire : 50 %). De manière plus générale, aucune conclusion sur les facteurs pronostiques (pré-opératoires et per-opératoires) de préservation auditive ne semble émerger, ce qui pose la question de l'utilité réelle du monitoring auditif per-opératoire.

Les facteurs de perte de l'audition sont au nombre de trois : facteurs neuronaux, facteurs vasculaires, facteurs labyrinthiques. Les résultats sur l'audition ont incontestablement une origine multi-factorielle : audition initiale du patient, âge, pathologies métaboliques éventuelles du patient (diabète, hypercholestérolémie), statut vasculaire (et notamment la micro-vascularisation), conditions anatomiques, taille tumorale, voie d'abord chirurgicale, technique anesthésique, technique du monitoring utilisée (un seul monitoring ou plusieurs combinés), expérience du chirurgien, expérience de l'électrophysiologiste. Il est donc quasiment impossible de réaliser une méta-analyse de la littérature tant les variables à étudier seraient nombreuses. On peut dès lors se demander si l'étude non seulement de l'onde V mais également l'onde I (lorsqu'elle est facilement identifiable) et l'onde III ne pourraient pas améliorer la qualité du monitoring et in fine une amélioration des résultats auditifs.

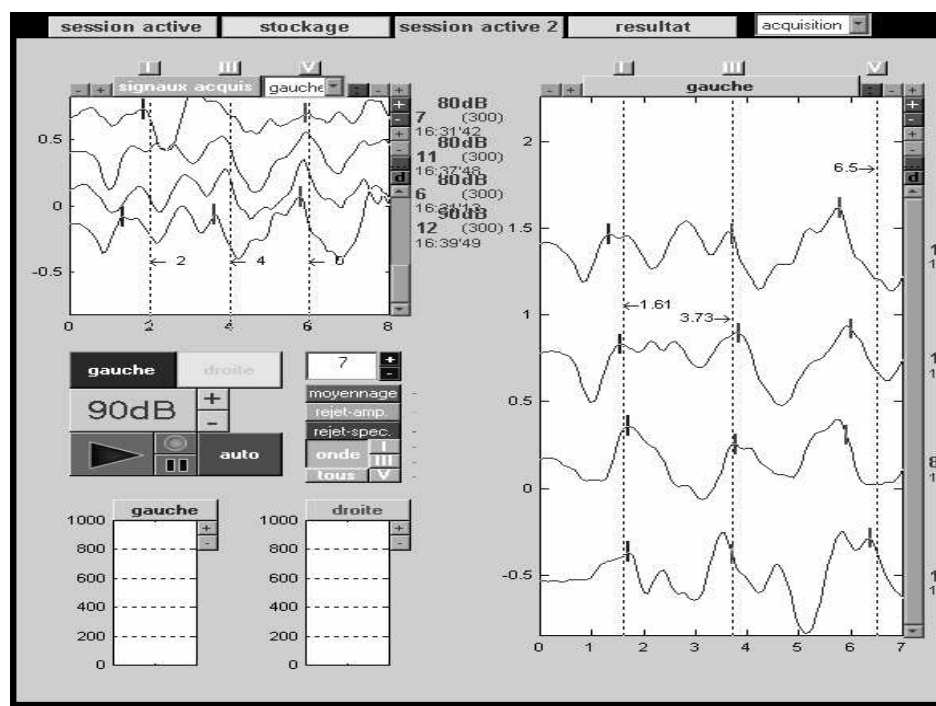


Figure 2 Interface de visualisation des PEAop.

(Matthies and Samii, 1997b) rapporte à partir d'une série de 420 patients, que la disparition de l'onde III, suivie de l'onde V et enfin de l'onde I, sont les indicateurs les plus sensibles de perte auditive. Ces critères concernant l'onde I et III sont logiques et conformes à l'électrophysiologie, mais ne sont pas des critères forts et reproductibles en inter patients. En effet, l'onde I et III ne sont pas identifiables dans nombre de cas lorsqu'il existe déjà une perte auditive pré-opératoire. Dans notre expérience, l'onde V est la seule qu'il est possible de

façon assez reproductible en continu tout au long de la chirurgie. Rappelons en effet que nous enregistrons souvent pendant que le chirurgien poursuit la dissection instrumentale (hors fraissage et coagulation), et que l'onde III est moins stable que l'onde V. Cela nous amène à nous poser la question de la pertinence de l'information recueillie et moyennée, ainsi que des méthodes de réjection d'artéfact réalisées avant et après filtrage. Il est probable que d'autres méthodes de traitement du signal soient nécessaires pour encore améliorer le signal moyenné après 200 passages. Il est en effet possible que certains signaux, ou paquets de signaux divergent dans leur répartition sur un graphe représentant l'amplitude en ordonnées et le S/B en abscisse. Une méthode de seuillage différente des seuils classiques de réjection de signal basé sur les répartitions graphiques de paquets de signaux (par exemple paquets de signaux 1 à 50, 51 à 100, 101 à 150, et 151 à 200) est une hypothèse de travail actuelle (figure 3).

En effet, l'enregistrement per-opératoire est remarquable par la grande variabilité des signaux unitaires dans un temps très court et il est probable que certains signaux remplissant les critères de non réjection soient tout de même de mauvaise qualité pouvant perturber le signal moyenné.

On perçoit d'emblée la complexité de la tâche, car des impératifs a priori divergents s'opposent : la nécessité pour l'électrophysiologiste de disposer du maximum d'informations sur les courbes recueillies, la nécessité pour le chirurgien de disposer d'une information pertinente simple à comprendre, facile à analyser, et permettant une réaction rapide et adaptée. Les besoins du chirurgien en matière d'instrumentation chirurgicale ou d'aide à la décision doivent être le plus simples possibles pour qu'il puisse se concentrer uniquement sur son geste et ne pas être perturbé par de nombreuses informations qu'il aura du mal à classer et à interpréter.

Un autre facteur à prendre en compte est le décalage temporel entre le traumatisme chirurgical et l'atteinte auditive, cochléaire, nerveuse ou nucléaire. Les ondes présentes en PEAop à un temps t ne reflètent pas toujours fidèlement l'audition au même temps t . Ainsi l'altération des PEAop peut précéder l'altération auditive, le temps mis pour qu'une ischémie produise ses effets est rapide mais somme toute variable, car dépendant notamment des suppléances possibles et des traumatismes éventuels autres que vasculaires. Quoi qu'il en soit, cet effet retardé est difficile à mettre en évidence durant l'intervention.

Il y a d'autres cas où les ondes disparaissent totalement sans modification de l'audition (Hall, 1995; Kveton, 1990b; Nadol et al., 1987). Ainsi, pour (Nadol et al., 1992), il n'existe aucune corrélation entre l'aspect des PEAop et l'audition post-opératoire. En effet, le pattern des ondes dépend de la synchronisation des générateurs d'ondes le long des voies auditives, que

de nombreux événements durant la chirurgie peuvent perturber en générant un stimulus parasite asynchrone.

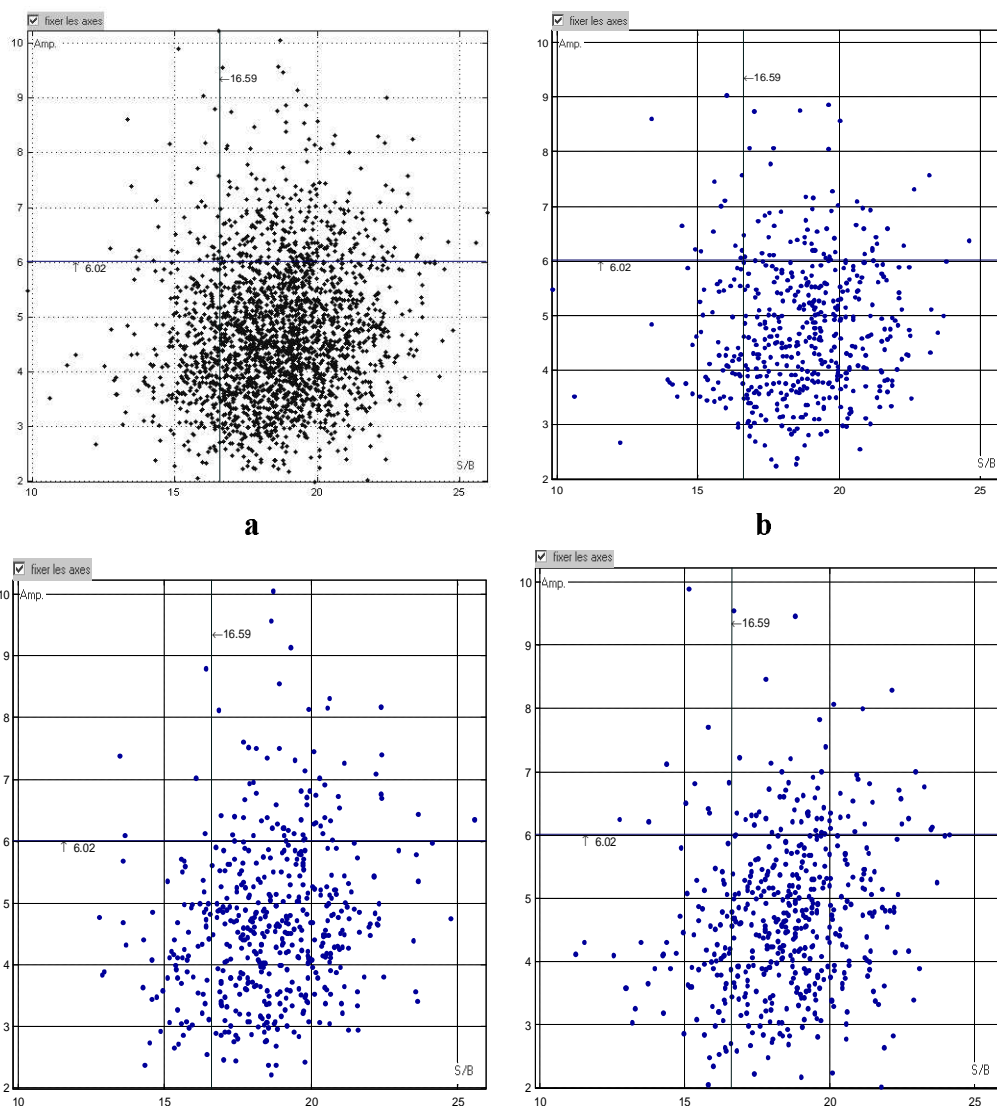


Figure 3 Etude qualitative de paquets de signaux unitaires.

Ordonnée : amplitude du signal ; abscisse : rapport S/B. Le quadrant inférieur droit est celui permettant de classer les meilleurs signaux.

a : exemple de distribution des signaux unitaires à partir d'un enregistrement chez un sujet normal avec 1500 passages ; b : signaux 1 à 500 ; c : signaux 501 à 1000 ; d : signaux 1001 à 1500. Un seuillage non linéaire spécifique à chaque paquet b, c et d pourrait améliorer le signal moyenné.

On observe alors une pseudo extinction du signal qui d'une part peut inquiéter inutilement le chirurgien, et d'autre part peut persister de longues minutes. Cela a pour effet de mettre le chirurgien dans une situation délicate, soit d'attente que le signal revienne (mais le temps à attendre n'est pas prévisible), soit de poursuite de la dissection tumorale en se passant du monitoring. Mais l'inverse, c'est à dire PEAop normaux et cophose post-opératoire a également été rapporté (Abramson et al., 1985).

1.3.3 Potentiels évoqués auditif direct de nerf

Nous avons montré que les PEAop mis au point permettent de réagir en temps quasi-réel. Cependant, il est nécessaire de les coupler avec les potentiels directs de nerf, les deux techniques étant complémentaires. Les difficultés de réaliser des enregistrements directement au niveau du nerf auditif sont principalement d'ordre techniques : mise en place de l'électrode sur le nerf auditif difficile et stabilité insuffisante durant la chirurgie, mouvements cardiaques transmis aux tissus mous par le battement du LCR, pression variable du LCR modifiant l'amplitude des potentiels d'action composites (Chabert et al., 1999). La voie d'abord chirurgicale nécessitant une longueur maximale pour la micro-électrode et son câble de connexion est la voie rétro-sigmoïde, puisqu'il faut au moins 10 cm entre la craniotomie et le paquet acoustio-facial.

Les premiers enregistrements de potentiels évoqués auditifs directs sur le nerf sont dus à Wever et Bray (Wever and Bray, 1930), et les premières applications en bloc opératoire sont dues à (Moller et al., 1981). La technique consiste à enregistrer des potentiels électriques de champ proche, à proximité du champ opératoire, soit par EcochG, soit par potentiel direct sur le VIII (Battista et al., 2000; Levine et al., 1984; Mason et al., 2001; Moller and Jannetta, 1983; Palm et al., 2001; Rosahl et al., 2000; Sabin et al., 1987; Sekiya et al., 1983), soit enfin par enregistrement au niveau du noyau cochléaire par insertion profonde de l'électrode dans le récessus latéral du IV^{ème} ventricule (Moller et al., 1994b) (figure 4).



Figure 4 Récessus latéral du 4^{ème} ventricule

Coupe axiale, vue supérieure, IRM en séquence pondérée T2 CISS¹.

La flèche indique le récessus latéral du 4^{ème} ventricule (foramen de Luschka).

¹ CISS : constructive interference in steady state

Les avantages des PEAop direct de nerf sur les PEAop sont liés à la proximité de l'enregistrement (potentiels de champs proches). Les Potentiels d'action composites cochléaires, ou potentiels évoqués auditifs direct, ont l'avantage sur les PEAop de donner une information immédiate de forte amplitude sur la fonction cochléaire et du nerf cochléaire. Nos premiers tests indiquent que l'amplitude des potentiels recueillis est environ 10 à 50 fois supérieure à celle des PEAop (figure 5). Dès lors, l'amplification et le moyennage sont réduits, autorisant un monitoring en temps réel (moins de 5 sec).

Le but du monitoring auditif par cette méthode est la détection précoce de modifications du potentiel d'action composite qui serait le reflet fiable d'une détérioration auditive en cours (Colletti et al., 1998; Moller and Jannetta, 1984; Nadol et al., 1987; Silverstein et al., 1985b). En effet, la sensibilité des PEAop direct de nerf semble supérieure à celle des PEAop [Colletti 1998a; Silverstein 1985b]. (Nadol et al., 1987) rapporte à partir d'une série de 78 patients, une corrélation positive entre la préservation de l'onde V et la persistance post-opératoire de l'audition. Inversement [Lenarz 1992] rapporte une cophose post-opératoire dans seulement 12 cas sur 16 où l'onde V avait totalement disparu.

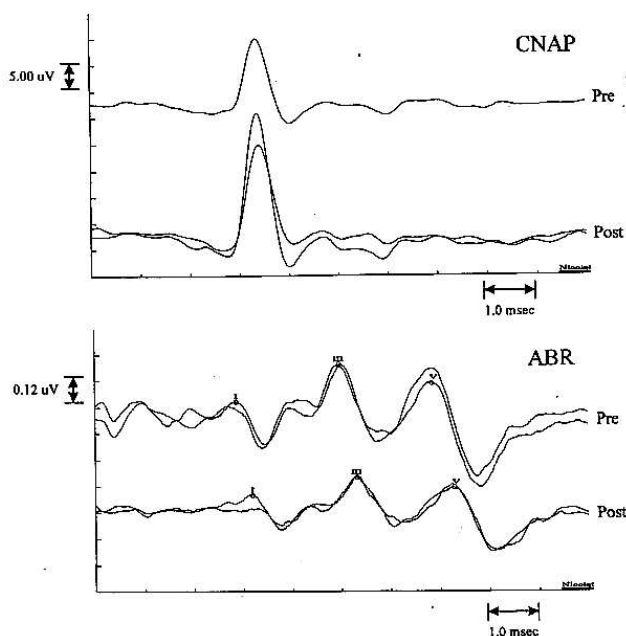


Figure 5 Exemple de potentiels d'action composite et de PEAop.

CNAP : Compound nerve action potential. L'amplitude du signal CNAP est 50 fois supérieure à celle des PEAop.

Les modifications à apporter par rapport aux PEAop classiques concernent essentiellement la position de l'électrode de référence. L'enregistrement peut-être réalisé avec une électrode mono ou bipolaire. Compte tenu de la longueur du nerf cochléaire chez l'homme (environ 2,5 cms), un enregistrement par électrode monopolaire est bien indiqué. La réponse typique est celle d'un potentiel tri-phasique. Une électrode bi-polaire peut également être utilisée et récupère l'activité de propagation neurale du nerf VIII dont l'interprétation est plus délicate. La qualité du signal dépend en effet de la position précise des deux électrodes (dont chacune se comporte comme une électrode monopolaire) pour recruter la même population de fibres nerveuses. Le tracé obtenu reflète ainsi le potentiel de conduction passive. En pratique, ce but est rarement atteint et le signal recueilli avec une électrode bipolaire ressemble alors à celui d'une électrode monopolaire. Rappelons que la portion intra-crânienne du VIII est particulièrement fragile, car dépourvue d'endonèvre, d'où la nécessité de disposer d'une électrode non invasive totalement a-traumatique. La première électrode prenant en compte la fragilité particulière du VIII fut mise par (Moller et al., 1991). Le principe était celui d'une électrode argentique isolée par du téflon et suturée à un petit cotoñoïde. D'autres auteurs ont inventé un design d'électrode différent (Colletti and Fiorino, 1994; Roberson et al., 1996; Schlake et al., 1999; Silverstein et al., 1985a). Afin de libérer le champ opératoire, et pour assurer une stabilité de l'électrode tout au long de la chirurgie, l'électrode servant pour l'enregistrement peut être placée en position médiane extra-durale et à proximité du nerf cochléaire (Jackson and Roberson, 2000).

Le positionnement de l'électrode directement dans le champ opératoire est un problème récurrent en terme d'encombrement, de mobilisation accidentelle de l'électrode, d'un contact de mauvaise qualité. Une alternative séduisante est le placement de l'électrode dans le récessus latéral du IV^{ème} ventricule, ou foramen de Luschka (Kuroki and Moller, 1995). L'objectif est d'établir un contact étroit entre l'électrode et la portion dorsale du noyau cochléaire dorsal, qui répond au plancher du récessus latéral du IV^{ème} ventricule. Cependant ce dernier n'est pas d'un accès aisé dans tous les cas. L'usage d'un rétracteur cérébelleux portant l'électrode est prôné par certains et autorise un contact suffisamment proche avec la région du récessus latéral du IV^{ème} ventricule pour recueillir des signaux de forte amplitude peu moyennés (Matthies and Samii, 1997a; Moller et al., 1994a). Nous n'utilisons pas cette technique de rétraction cérébelleuse par rétracteur instrumental et parvenons à une rétraction spontanée sans aucun traumatisme du cervelet grâce à une installation adéquate du malade sur la table opératoire, et à une bonne coopération chirurgien-anesthésiste au moment de

l'ouverture dure-mérienne (position céphalique favorisant le drainage veineux, ouverture et aspiration des citernes de l'angle ponto-cérébelleux).

1.3.4 Potentiels directs de nerf et anatomie chirurgicale

Plusieurs voies d'abord chirurgicales sont envisageables pour réaliser un monitoring auditif direct sur nerf chez l'homme. Une caractéristique commune à toutes les voies d'abord en oto-neurochirurgie est l'utilisation du microscope opératoire, qui procure une vision directe de la région anatomique considérée. De plus, l'ouverture externe de la voie d'abord est souvent limitée et la profondeur de champ importante. La mise en place de la micro-électrode souple directement sur le nerf cochléaire ne doit pas être gênante pour le chirurgien dans le champ opératoire. Les autres contraintes que nous avons fixées sont l'absence de traumatisme sur les éléments vasculo-nerveux en cas de traction inappropriée ou accidentelle sur la micro-électrode, la possibilité de déplacer aisément la micro-électrode, et la stabilité de celle-ci tout au long de la chirurgie.

La voie d'abord chirurgicale nécessitant une longueur maximale pour la micro-électrode et son câble de connexion est la voie rétro-sigmoïde, puisqu'il faut jusqu'à 10 cm entre la craniotomie et le paquet acoustio-facial. Une étude préliminaire sur modèle animal a été menée en 2000 pour vérifier que le modèle de la micro-électrode est compatible avec une utilisation en champ opératoire profond. Les conclusions de cette étude sur l'animal nous ont conduit à modifier le design de la micro-électrode souple et la micro-connexion. La nouvelle électrode a été validée en mai 2002 et répond aux exigences en matière de biocompatibilité et d'innocuité pour un contact aigu (inférieur à 24 heures) avec les tissus vivants.

Les voies d'abord en oto-neurochirurgie permettant d'espérer conserver l'audition sont :

- La voie sus pétreuse. Les indications de cette voie d'abord sont : l'exérèse des neurinomes de l'acoustique intracanaux, la chirurgie du nerf facial dans sa première portion (traumatisme, neurinome du VII,...), la neurectomie vestibulaire, la chirurgie traumatique, les tumeurs pétreuses (hémangiome, granulome à cholestérine,...), et certains cholestéatomes.
- La voie rétro-labyrinthique et la voie rétro-sigmoïde permettent un accès direct à l'angle ponto-cérébelleux. Néanmoins, l'abord au fond du conduit auditif interne est difficile notamment par la situation du canal semi-circulaire postérieur qu'il faut conserver. Le repérage per-opératoire de ces deux éléments (conduit auditif interne, canal semi-circulaire postérieur) est essentiel. Les indications de ces deux voies rétro-labyrinthique sont : l'exérèse

des schwannomes vestibulaires, la neurotomie vestibulaire, certaines pathologies de l'angle ponto-cérébelleux et en particulier les conflits vasculo-nerveux.

- Les voies d'abord infra-temporales sont destinées à traiter des lésions profondes, d'accès difficile, pouvant envahir des structures fonctionnelles essentielles (foramen jugulaire avec les nerfs mixtes, nerf facial, carotide interne intra-pétreuse). Le repérage de certaines de ces structures est souvent difficile en per opératoire. Sont particulièrement concernées: certaines tumeurs bénignes agressives comme les chémodectomes tympano-jugulaires, les neurinomes des nerfs mixtes, certaines tumeurs malignes basi-crâniennes, certains cholestéatomes intra-pétreux, certaines pathologies de la carotide interne intra-pétreuse (dysplasies, anévrismes).

Les difficultés de ces voies sont multiples :

- De nombreux organes doivent être préservés dans cette région: la cochlée, le nerf auditif, le nerf facial, le canal semi-circulaire supérieur, le canal semi-circulaire postérieur, le foramen jugulaire avec les nerfs mixtes, l'artère carotide interne.

- Difficulté de repérage du conduit auditif interne par l'absence de repères constants.

- Distances infra-millimétriques entre ces structures.

- Manque de précision du geste. Pour l'exérèse de certaines tumeurs, en particulier les méningiomes, il est difficile d'enlever la tumeur avec précision. Les tissus sains et tumoraux dans le rocher ne sont pas toujours aisément identifiables.

1.3.5 Implémentation de la neurophysiologie per-opératoire et des gestes Médico-chirurgicaux assistés par ordinateur

Au carrefour de la médecine, des technologies de l'information et de la Bio-ingénierie, les Gestes Médico-Chirurgicaux Assistés par Ordinateur (GMCAO) visent à aider les médecins et les chirurgiens à réaliser des interventions de façon précise, rationnelle et quantitative. Les années 90 ont vu le développement de plate-forme d'assistance aux gestes dans des spécialités diverses (neurochirurgie, orthopédie, ORL, chirurgie maxillo-faciale). Dans ce cadre, le CHU de Grenoble a joué un rôle significatif au niveau national et international en s'appuyant sur un très fort partenariat entre cliniciens, scientifiques (TIMC, équipe GMCAO), et industriels (PRAXIM MEDIVISION). L'équipe a travaillé à la conception et à l'intégration des nouvelles générations de stations légères dans lesquelles les logiciels, matériels et interfaces homme-machine (IHM) sont repensés pour un gain de fiabilité, de robustesse, de facilité

d'utilisation, et une meilleure adaptation au bloc opératoire. Les conséquences attendues pour les patients sont principalement la réduction de la morbidité post-opératoire immédiate et à long terme.

Les différents problèmes cliniques rencontrés en chirurgie ORL soulèvent les mêmes questions techniques : comment guider le geste en toute sécurité en utilisant quantitativement les données d'imagerie multi-modales pré ou per-opératoires ? Traitement d'images et fusion de données, planification pré-opératoire et/ou simulation, mise en œuvre de techniques de guidage par navigation dans des données scanner ou sur des radiologies numériques ou numérisées sont au cœur de cette problématique. Les points forts de ce projet sur le plan scientifique concernent l'évaluation clinique d'outils de recalage pouvant prendre en compte des tissus partiellement déformables (Schmerber and Chassat, 2001; Schmerber et al., 2001a; Schmerber et al., 2001b) (figure 6). Ce travail a été réalisé au TIMC-équipe GMCAO dans le cadre de mon DEA¹, avec la collaboration du Département de Radiologie (Pr M. Coulomb) et du Laboratoire d'Anatomie de la faculté de Médecine (Pr J-P. Chirossel). J'ai formé tout au long de la partie expérimentale de ce travail un étudiant chinois, Mr Biao Chen² venu de Shanghai au laboratoire TIMC-équipe GMCAO pendant un an, dont j'ai eu l'entière responsabilité. J'ai été Lauréat d'une Bourse de recherche de la Fondation de l'Avenir³ (1997) d'un montant de 30.000 € pour mener cette étude. Le travail de recherche des procédés de recalage cutanés, osseux et hybrides a fait l'objet d'un dépôt de brevet par l'Université Joseph Fourier (Brevet N° 99/12525)⁴. J'ai également participé avec Mr Stéphane Lavallée au premier Concours de l'Innovation et de la Recherche en 1999 qui a permis à la société Praxim Medivision (Grenoble) de percevoir une subvention de 150.000 €.

Après une première phase de validation clinique (projet ORLAO : ORL Assistée par Ordinateur)⁵ avec notre prototype, une station de deuxième génération est utilisée couramment par les différents opérateurs du service depuis septembre 1999. Cette station est commercialisée en Europe et aux USA (PRAXIM MEDIVISION).

¹ *Génie Biologique et Médical*, Faculté de Médecine, Université Claude Bernard, Lyon, Directeur : Stéphane Lavallée ; Titre : La chirurgie endonasale assistée par ordinateur, **Mention bien, juin 1998.**

² Chen Biao et al. Combinatory registration method for computer assisted ENT surgery. Chinese journal of biomedical Engineering, 2000; Vol.19No.2: 138-144.

³ S. Schmerber. Markerless hybrid registration method for computer assisted endoscopic ENT Surgery. CAR 1997 (Berlin).

⁴ Procédé de recalage d'images médicales sur un patient et dispositif associé. S. Schmerber : 50 % ; S. Lavallée : 50 %, déposant: Université Joseph Fourier.

⁵ Projet ORLAO 97, CCPPRB Grenoble (29 octobre 1997) avec bénéfice individuel direct ; investigateur principal : Pr. E. Reyt.

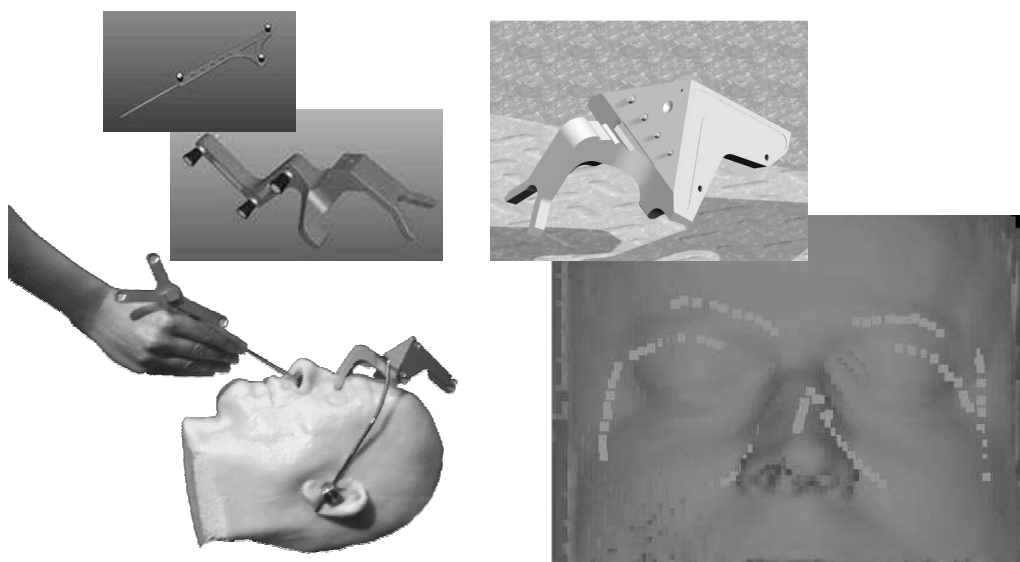
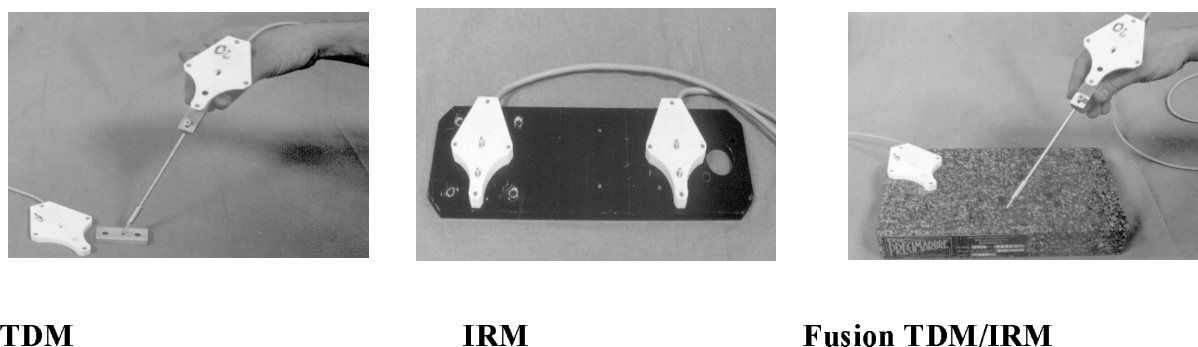


Figure 6 Procédé de recalage de surface.

Depuis 2002, notre équipe travaille à l'élaboration d'une nouvelle stratégie opératoire dans les voies d'abord oto-neuro-chirurgicales, en collaboration étroite avec l'Ecole des Mines de Saint-Etienne et le service ORL du Pr Christian Martin au CHU de Saint-Etienne. Un des buts à terme est d'intégrer non seulement la chirurgie assistée par ordinateur dans la chirurgie de la base latérale du crâne et de l'angle ponto-cérébelleux mais également le monitoring électrophysiologique per-opératoire des nerfs crâniens, en particulier auditif. Un protocole générique de référence des localisateurs en six dimensions (figure 7) a été mis au point par l'équipe (**Article 6**). Nous avons ainsi défini des tests simples qui ont été repris par plusieurs fabricants et ont été cités à de nombreuses reprises. L'objectif de notre étude est d'apprécier l'intérêt d'une nouvelle console de chirurgie assistée par ordinateur dans les différentes voies d'abord oto-neuro-chirurgicales par des tests sur pièces anatomiques et secondairement in vivo.



TDM

IRM

Fusion TDM/IRM

Figure 7 Protocole d'évaluation des localisateurs en six dimensions

Mesure de la précision intrinsèque, de la répétabilité (calibration du pivot), Mesure des positions relatives, et tests de digitalisation de surface.

Une phase préliminaire consiste à développer une instrumentation adaptée (cadre de référence, matériel chirurgical, interface de visualisation intuitive et logique, de fusion d'images IRM et scanner, intégration d'un avertisseur sonore lorsqu'on approche une zone à risque, l'aspect de l'image "reconstruite" après ablation). Cette démarche rentre dans le cadre des techniques "minimales invasives" par des voies d'abord restreintes ("key hole surgery") et des nouvelles techniques de biotechnologies en général. La mise au point d'un applicatif de navigation pour la chirurgie de la base latérale du crâne entre dans le cadre d'un Projet RNTS¹ en partenariat avec la société PRAXIM MEDIVISION (Grenoble), les CHU de Grenoble (Prs J-P Lavieille et E.Reyt, Dr S. Schmerber), St Etienne (Prs Ch Martin et J-M Prades, Dr MD Dubois) et le LIGIM² de Lyon (D. Desserée, JM Moreau) (figure 8).

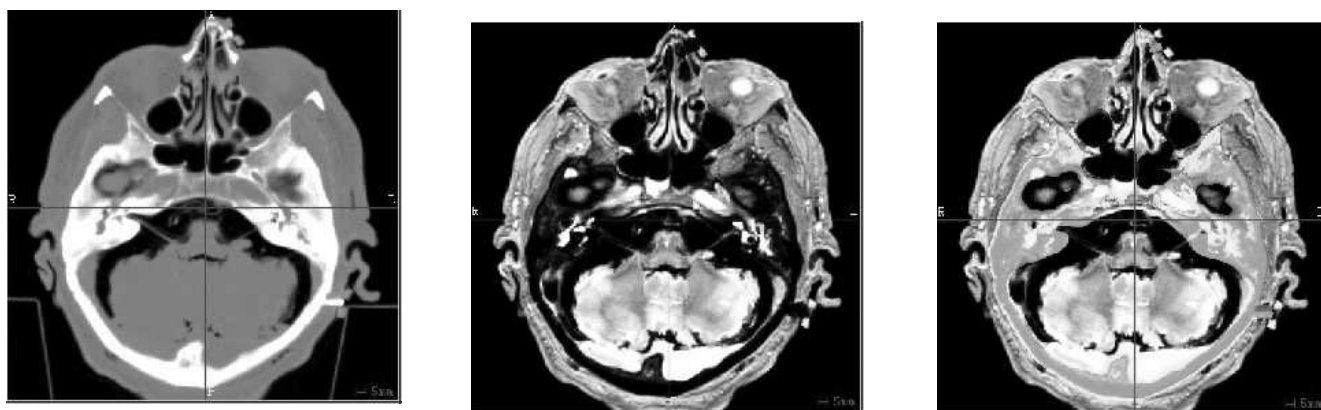


Figure 8 Chirurgie Assistée par Ordinateur de la base latérale du crâne.

Exemple de fusion des images TDM et IRM.

Il est prévu que l'applicatif de la station de neuronavigation dans la chirurgie de l'angle ponto-cérébelleux et de la base latérale du crâne soit prêt pour mars 2004. Notre service disposant d'une nouvelle génération de microscope opératoire permettant l'intégration de ces techniques, il conviendra de réaliser la fusion d'informations diverses (navigation, électrophysiologie du nerf facial, de l'audition, caméras numériques) avec une interface homme-machine qui libère le chirurgien au lieu de l'asservir. En effet, l'électrophysiologiste, lorsqu'il y en a un dans l'équipe, n'est pas toujours présent au bloc opératoire pour orienter le chirurgien. Il est raisonnable de penser que dans quelques années, les informations les plus importantes soient directement transmises au chirurgien par le son, ce qui est déjà le cas pour le monitoring du facial, soit par des procédés de superposition d'image dans l'optique du

1 Réseau National des Technologies pour la santé

2 Laboratoire d'Informatique Graphique Image et Modélisation.

microscope, ce qui pourrait être imaginé pour le monitoring auditif. Une méthode efficace de reconnaissance automatique serait pourtant très utile pour les PEAop car elle simplifierait grandement l'interface homme-machine. Dans l'analyse des PEAop, il faut également faire la part de ce qui est dû à l'action chirurgicale en cours et aux variations induites par des modifications éventuelles des conditions d'enregistrement. Le problème à résoudre est d'une grande complexité, étant donné les variables plus ou moins dépendantes entre elles (forme générale de l'onde, S/B, rapport signal/interférence (S/I), filtres utilisés, etc.).

L'un des deux critères essentiels d'étude d'un signal moyenné est la latence par rapport au stimulus. La latence est la résultante d'un temps de conduction nerveux et d'un temps d'intégration synaptique. Le deuxième critère est l'amplitude de l'onde, qui intervient dans une moindre mesure lors de l'interprétation du signal. La forme d'une onde est indépendante de son amplitude et de sa durée. En effet, la décharge synaptique est un phénomène de tout ou rien, et se produit lorsque le potentiel pré-synaptique a atteint un certain niveau-seuil. De nombreuses méthodes ont été proposées pour une détection automatique des ondes. Les méthodes traditionnelles de détection et d'estimation des latences utilisent la méthode des corrélations et le moyennage d'ensemble. Ces deux méthodes ont chacune leurs inconvénients, la première étant inefficace lorsque le S/B et le S/I (signal/interférence) sont tous deux bas, la seconde ignorant le fait que les latences des PE ne sont pas stationnaires sur la période d'observation per-opératoire. Les filtres adaptatifs ajustent les paramètres de détection automatiquement à partir de critères d'analyse gaussienne du bruit de fond EEG et lorsque de S/B n'est pas trop défavorable. Lorsque le S/B est défavorable (jusqu'à -10dB), et/ou lorsque la distribution du bruit de fond est non-gaussienne, d'autres algorithmes doivent être appliqués, comme par exemple la DLMP (direct least mean p-norm) [Kong 1999]. On peut également citer (liste non exhaustive) la technique de dérivée première du signal [Fridman 1982], l'utilisation de filtres numériques à phase linéaire [Pratt 1989], la détection des pics (dans l'ordre : V puis III puis I) par méthode comparative avec une banque de données [Gronfors 1994], la reconnaissance de forme d'ondes sous contraintes physiologiques [Blanchard 1998], la transformation par ondelettes [Bertrand 1994], les réseaux de neurones artificiels. Des recherches devront être poursuivies sur les procédures de reconnaissance automatique des ondes, et sur les algorithmes d'alerte automatique. Un des buts à atteindre serait de simplifier l'interface homme-machine et d'apporter directement au chirurgien une information en temps réel, pertinente, traitée, qui lui permette de réagir immédiatement avant le stade de la lésion auditive irréversible. Toutefois, compte tenu des difficultés techniques de la reconnaissance automatique du signal énoncées plus haut, il serait envisageable que les tracés électrophysiologiques de la fonction auditive soient directement affichés sur un cadran

du moniteur de navigation, et/ou en superposition d'image dans l'optique du microscope opératoire.

1.3.6 PEAop électriques

L'intérêt des PEAOP par stimulation électrique est très limité en clinique : étude de voies auditives ascendantes (noyau cochléaire, colliculus inférieur, cortex auditif) et sert donc principalement pour les activités de recherche, notamment pour l'amélioration des implants auditifs du tronc cérébral. La stimulation électrique directe du nerf nécessite des modifications de l'appareillage à PEA classique. Le nerf cochléaire est soumis à une stimulation environ un million de fois plus grande que celle de l'onde à identifier. Il faut alors mettre un réglage de gain élevé, ce qui a comme inconvénient potentiel de saturer les circuits électroniques, et de générer un artéfact dans la première milliseconde. Une solution à ce problème est l'utilisation de clics biphasiques altemés. L'alternance d'une onde positive et négative supprime jusqu'à 95 % du signal de décharge. Le comportement électrique des tissus humains est celui d'un filtre R/C, générant une exponentielle résiduelle qui peut être la principale source de problèmes dans l'acquisition des PEE. L'amplitude de la réponse des tissus environnants est plus de 10000 fois supérieure au signal. En outre, toutes les fréquences sont concernées et on ne peut donc pas les supprimer par méthode de filtrage classique.

Il y a deux façons de stimuler électriquement : la stimulation voltage constant et la stimulation courant constant. Lorsque le stimulus est courant constant, l'intensité peut varier entre 0,05 mA à 0,5 mA (des intensités de stimulation de 0,1 mA sont suffisantes le plus souvent). De telles intensités ne provoquent aucune lésion nerveuse iatrogène. Il a été montré sur une grande série de plus de 200 cas que la stimulation directe du nerf cochléaire, qui apparaît sous forme d'un pic biphasique précoce, ne provoque pas de modification des ondes aux PEAop (Schlake et al., 1999).

La stimulation nerveuse peut être monopolaire, bi-polaire ou tripolaire. Les électrodes bipolaires sont habituellement préférées car elles diminuent le risque de diffusion du courant. Dans la pratique toutefois, la différence entre monopolaire et bi-polaire n'est pas toujours nette et les seuils dépendent fortement de l'orientation de l'électrode. La résolution spatiale de l'électrode monopolaire est infra-millimétrique en stimulation liminaire (près du seuil du nerf). L'électrode bipolaire est utilisée lorsque l'exposition du récessus latéral du IV^{ème} ventricule est aisée pour un positionnement le plus près du noyau cochléaire. Dans les cas de grosse

tumeur comprimant le tronc cérébral, cela n'est pas possible et on utilise alors une électrode monopolaire servant d'électrode active.

1.4 Perspectives de recherche

Outre les techniques modernes de monitoring électrophysiologique des nerfs crâniens (VII à XII, en pratique essentiellement VII et VIII), le monitoring pressionnel post-opératoire est également une technique à développer rapidement. En effet, la mesure de la pression du liquide céphalo-rachidien (LCR) durant la chirurgie des tumeurs de l'angle ponto-cérébelleux ou en post-opératoire, n'est pas courante. Pourtant, de meilleures connaissances de la dynamique temporelle de la pression du LCR en post-opératoire sont nécessaires pour ajuster au mieux les soins post-opératoires, et réagir aux complications post-opératoires (fuites de LCR) de façon adéquate. Cependant, les capteurs existants ne sont pas conçus pour une implantation chronique dans l'APC. Ce projet permettra le développement rapide d'un microsystème de pression du LCR (intraméningé et/ou endolymphatique) spécifiquement conçu pour l'otoneurochirurgie. La faisabilité sera étudiée dans un premier temps au cours d'une voie trans-labyrinthique pour chirurgie du schwannome vestibulaire (neurinome de l'acoustique), avec signes cliniques et/ou signes scannographiques d'HTIC. Le dispositif devra être mis en fin d'intervention près de l'APC, à distance des paquets vasculo-nerveux avec un recueil transcutané à distance des données. Une implantation chronique d'au moins 15 jours est souhaitable et fera l'objet d'une demande au CCPPRB.

2 Potentiels évoqués auditifs de latence moyenne

2.1 Cadre de conception

Dans le cadre de notre collaboration japonaise (Department of Otolaryngology School of Medicine, University of TOKYO, Pr Kimitaka Kaga), nous avons élaboré un protocole expérimental pour l'enregistrement multisite des ondes moyennes (ondes MLR : middle latency response) lors de stimulations auditives grâce à des électrodes flexibles posées directement sur le cortex auditif du rat. L'équipe japonaise a conçu le design des microélectrodes qui comprennent 69 sites d'enregistrement. Quatre prototypes différents ont été utilisés avec succès de septembre 1999 à septembre 2000 lors d'expériences réalisées à

Tokyo. Cela permet un enregistrement du signal avec une résolution spatio-temporelle supérieure aux électrodes classiques. Suivant l'application choisie, l'information est éventuellement redondante et une inactivation éventuelle de l'un ou autre canal ne perturbe pas le monitoring. Les combinaisons sont donc multiples en fonction de la puissance de la chaîne d'acquisition.

L'obtention de signaux multi-sites est un enjeu important quant à l'interprétation des réponses nerveuses. L'analyse de tels signaux est un problème théorique difficile (Makarenko 1997) qui est abordé au sein de l'équipe μ ISFV depuis de longues années (François 2000; Hervé 1990) et fait l'objet d'un travail conjoint avec l'Université de Tokyo. Un tel programme expérimental permet d'aborder la question de la localisation réelle des générateurs des ondes. Les techniques multiélectrodes traditionnelles utilisent en effet des électrodes piquées. D'autres techniques récentes telles que la magnétoencéphalographie (MEG), La tomographie par émission de positons (PET), l'IRM fonctionnelle, ou les méthodes optiques (Hess and Scheich, 1996; Litaudon et al., 1997), permettent une approche moderne des voies auditives et des sites générateurs, mais ces équipements sont coûteux et rares. D'autres équipes développent des microélectrodes sur des technologies silicium mais restent sur une approche rigide d'électrodes piquées qui ne permettent pas de couvrir toute une aire corticale. L'apport d'une nouvelle technologie de microélectrodes flexibles dans ce domaine sera déterminant.

Les connaissances acquises dans la stimulation électrique des relais auditifs chez l'animal par micro-électrodes profondes ont permis de développer un axe de recherche en Neurosciences pour la mise au point d'un nouveau type d'implant du tronc cérébral chez les patients porteurs de neurofibromatose de type II (NF2). En effet, chez ces patients, une réhabilitation auditive par implant cochléaire n'est pas possible étant donné que le nerf cochléaire n'est plus fonctionnel, spontanément du fait de l'évolution de la maladie, ou après chirurgie d'exérèse tumorale (section du nerf auditif). La seule solution consiste à mettre un implant du tronc cérébral. Cependant, les implants du tronc cérébral disponibles sur le marché utilisent une technologie d'électrode de surface insérée dans le récessus latéral du 4ème ventricule afin de stimuler le noyau cochléaire, mais ils ne permettent qu'une alerte auditive et la discrimination vocale est très limitée. Une insertion des électrodes dans la profondeur du noyau cochléaire peut en principe assurer une stimulation plus sélective des neurones auditifs secondaires en respectant la tonotopie du noyau cochléaire. La mise en place d'un tel projet multidisciplinaire a démarré en 1999 avec le laboratoire du Pr Kaga à l'University of Tokyo, et a reçu le soutien du Ministère de la recherche Japonais pour cette thématique. Plusieurs séjours

au Japon (1999, 2000, 2001) furent nécessaires pour la mise au point de la méthodologie et la définition d'un cahier des charges. Mon post-doctorat en Neurosciences d'un an à Tokyo (août 2002-août 2003) s'inscrit dans ce programme, soutenu par la Japan Society Promotion of Sciences (JSPS)¹ et par la Society for Promotion of International Otorhinolaryngology (SPIO)². J'ai eu la responsabilité d'une équipe de 5 ingénieurs japonais (Hirokazu TAKAHASHI, Masayuki NAKAO, Fumio MASE, Takayuki EJIRI, Tetsuji Ota), dont 1 doctorant (Hirokazu Takahashi) tout au long de notre étude sur l'implant du tronc cérébral.

2.2 Microélectrodes souples

Les propriétés biomécaniques des micro-électrodes en polymère souple associées à des micro-connecteurs en font un matériau qui répond aux exigences de stérilisation des dispositifs biomédicaux à risque certain (contact possible avec l'encéphale, le cervelet). La micro-électrode flexible est à usage unique. La manipulation est aisée par le chirurgien à l'aide d'instruments chirurgicaux standard et la mise en place sur le nerf auditif facilitée par les petites dimensions de la surface portant la micro-électrodes par sa souplesse, et sa bonne tenue sur le nerf par capillarité. La surface de contact avec le nerf est optimale alors qu'avec une électrode rigide il faut souvent « piquer » dans le nerf. Une manipulation accidentelle de la micro-électrode (traction) est totalement atraumatique pour les structures vasculo-nerveuses de l'angle ponto-cérébelleux (alors que les électrodes classiques sont de type rigide à extrémité pointue ou sphérique et sont de maniement délicat dans l'angle ponto-cérébelleux). Ces micro-électrodes flexibles permettent des stimulations/enregistrements (de signaux fonctionnels et neurologiques) multi-sites, avec une grande résolution spatiale (figure 10). A moyen terme, une implantation chronique sur modèle animal est envisagée dans différentes conditions de réalisation (stimulus, éveil, sommeil, anesthésie).

La stimulation électrique de certains relais auditifs comme le noyau cochléaire ou le colliculus inférieur permettra de comprendre le rôle et la localisation réelle des générateurs des ondes utilisées depuis des années dans le diagnostic clinique des surdités. La gestion de la stimulation multisite des voies auditives permettra aussi de mieux comprendre le codage de l'information auditive au niveau de chaque relais. De plus, les enregistrements réalisés simultanément en plusieurs points du cortex auditif grâce à ce système multi-électrodes mettent en évidence des différences de latences entre les réponses. Une implantation

¹ Trois lauréats français en 2002, toutes disciplines confondues.

² Lauréat 2003 ; prix de 200.000 yens décerné par la SPIO en mars 2003.

chronique de ces électrodes sur modèle animal devrait permettre l'étude approfondie de ces phénomènes.

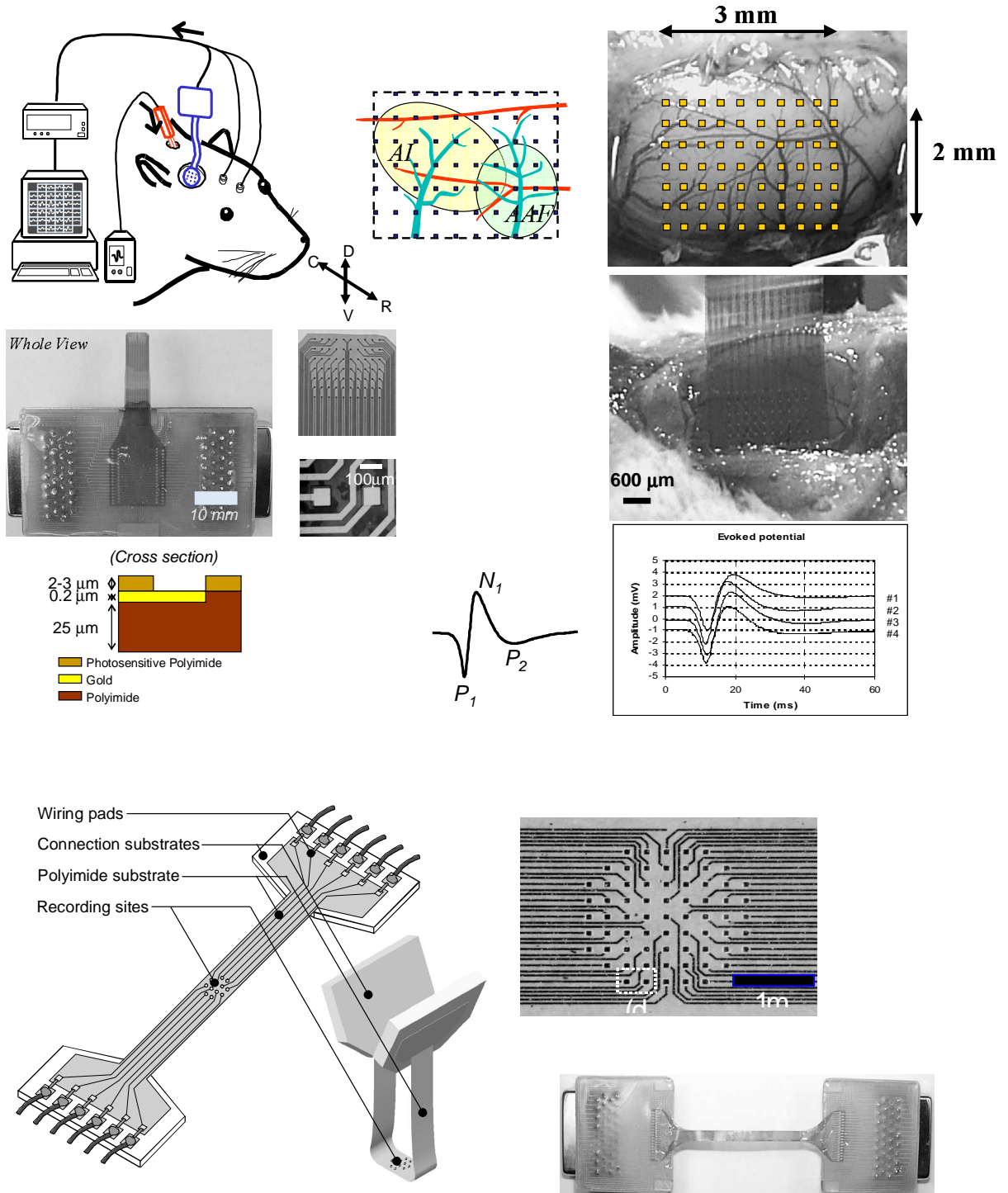


Figure 9 Micro-électrode flexible corticale à 64 sites.

2.3 Stimulation électrique profonde du noyau cochléaire

L'implant auditif du tronc cérébral court-circuite la cochlée et le nerf cochléaire pour stimuler électriquement directement le noyau cochléaire. Les implants actuels du tronc cérébral sont des implants multiélectrodes de surface insérés dans le récessus latéral du 4ème ventricule (figure 10). La performance de ces implants est dépendante de la position de la matrice de stimulation et du nombre de canaux activés (Marangos et al., 2000). Cependant, la plupart des patients rapporte des performances auditives limitées et une qualité de vie meilleure grâce à l'amélioration des possibilités de lecture labiale (Vincent et al., 2002). La performance moyenne de l'implant du tronc cérébral très inférieure à celle de l'implant cochléaire, peut s'expliquer par un accès limité à la tonotopie du noyau cochléaire (Balkany et al., 2002).

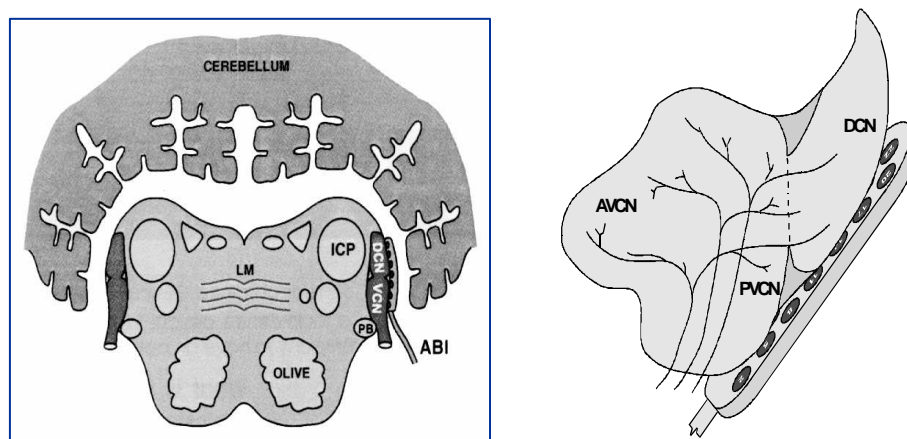


Figure 10 Electrode de surface d'un implant auditif du tronc cérébral.

AVCN : anteroventral cochlear nucleus ; DCN : dorsal cochlear nucleus ; PVCN : posteroventral cochlear nucleus.

Un dispositif par électrodes profondes est susceptible d'activer les neurones multipolaires (stellaires) se projetant vers les noyaux du lemnisque latéral et du coliculus inférieur avec une plus grande résolution spatiale (Cant, 1982). Plusieurs études ont documenté l'organisation tonotopique du noyau cochléaire dorsal (NCD), du noyau cochléaire antéroventral (NCAV) et du noyau cochléaire postéroventral (NCPV) (Hackney et al., 1990; Harrison and Irving, 1966a; Harrison and Irving, 1966b; Yajima and Hayashi, 1989), ainsi que la faisabilité d'une stimulation intranucléaire chez l'animal (El-kashlan, 1999; Evans et al., 1990; Loquet and Rouiller, 2002; McCreery et al., 2000; McCreery et al., 1998). Des études animales ont montré que la stimulation profonde intranucléaire est nettement supérieure, avec des seuils de stimulation inférieurs et une dynamique de stimulation supérieure par rapport à la stimulation

de surface (El-kashlan, 1999; Shore et al., 1990), suggérant une stimulation plus sélective des différentes sous-unités neuronales.

D'autres études menées par l'équipe de la House Clinic à Los Angeles ont démontré par l'étude des potentiels évoqués électriques précoces une activation neuronale sélective dans le colliculus inférieur de chats en réponse à une stimulation électrique dans le NCPV du chat (McCreery et al., 1998; Shannon et al., 1997). Cependant, les potentiels évoqués précoces représentent des signaux globaux et ne permettent pas l'étude de populations neuronales avec une grande résolution spatio-temporelle. Chez l'homme, les potentiels évoqués auditifs électriques (PEE) sont utilisés pour tester la localisation de chaque canal pendant la mise en place d'un implant du tronc cérébral (Waring, 1996), mais ils ne permettent pas d'indiquer le degré d'activation auditive cérébrale. Dans notre étude, nous avons opté pour l'analyse des potentiels évoqués auditifs de latence moyenne (PLM) qui surviennent entre 10 et 50 ms après la stimulation, et qui informent sur une activation plus étendue des voies auditives, incluant les voies si situant entre le colliculus inférieur et le cortex auditif que n'explorent pas les PEA (figure 11). Nous avons choisi d'utiliser des rats (Wistar), largement étudiés depuis les travaux princeps d'Uziel et al.(1981).

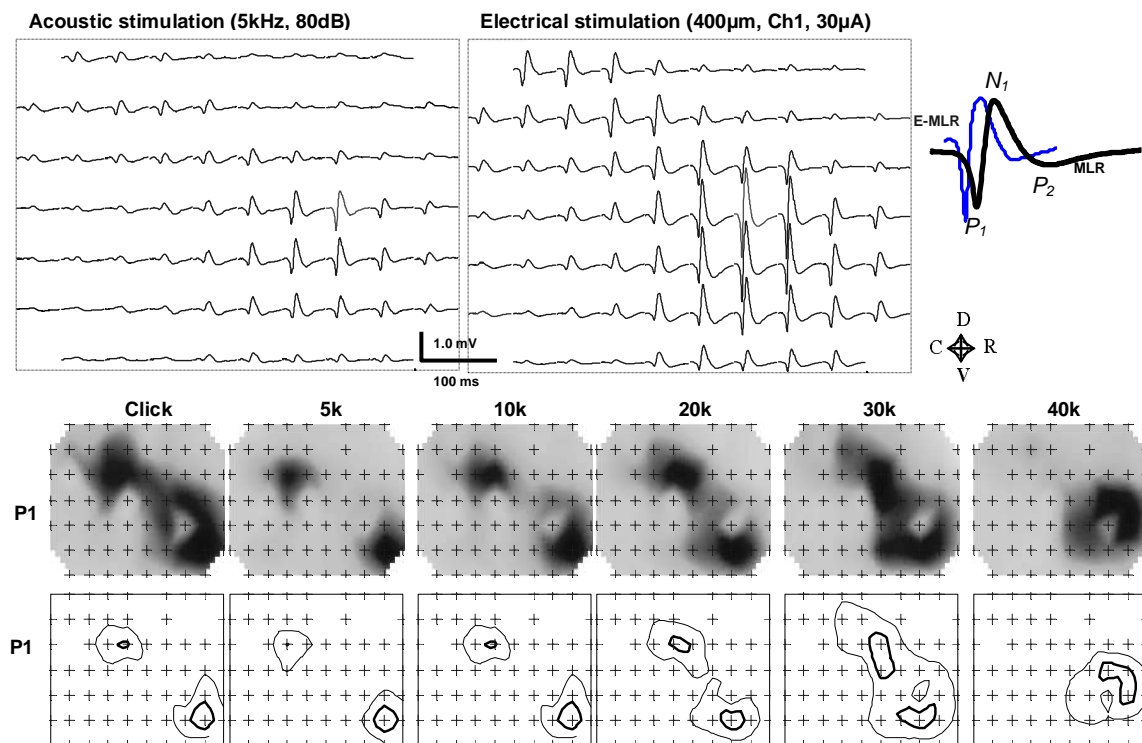


Figure 11 Cartographie de surface corticale par potentiels de latence moyenne.

2.4 Tonotopie auditive corticale

Les progrès réalisés dans le genèse des PLM depuis 10 ans ont été permis grâce à l'utilisation de méthodes d'enregistrement à grande résolution spatiale avec des microélectrodes de surface ou des microélectrodes profondes, et des modèles mathématiques de régression multiple des ondes PLM et de leurs pics (Di and Barth, 1992; Di and Barth, 1993).

Les PLM évoqués électriquement (PLMe) ont été peu utilisés pour définir les seuils de stimulation et les dynamiques de stimulation chez l'animal (Burton et al., 1989; El-Kashlan et al., 1991). Ces potentiels étaient obtenus avec des électrodes conventionnelles unitaires. Nous avons développé des microélectrodes de surface à 64 canaux pour l'enregistrement simultané multisites sur le cortex auditif avec une grande résolution spatiale (distance inter canal : 400 μm). La distribution du codage auditif cortical dans le domaine spatio-temporel a été largement étudié par techniques d'enregistrement conventionnelles comme les enregistrements neuronaux unitaires (Nelken et al., 1994; Sally and Kelly, 1988; Uno et al., 1993), et les techniques optiques par colorants voltage dépendants (Horikawa et al., 1997). Il n'existe cependant aucune étude électrophysiologique de PLMe utilisant des techniques de mapping de surface sur le cortex auditif du rat. La tonotopie auditive est présente à tous les niveaux des voies auditives jusqu'au niveau cortical (Phillips et al., 2001). Notre modèle animal (figure 12) autorise en conséquent l'étude comparative des PLM évoqués en réponse à une stimulation acoustique et des PLM évoqués en réponse à une stimulation électrique profonde sélective intranucléaire (figure 13).

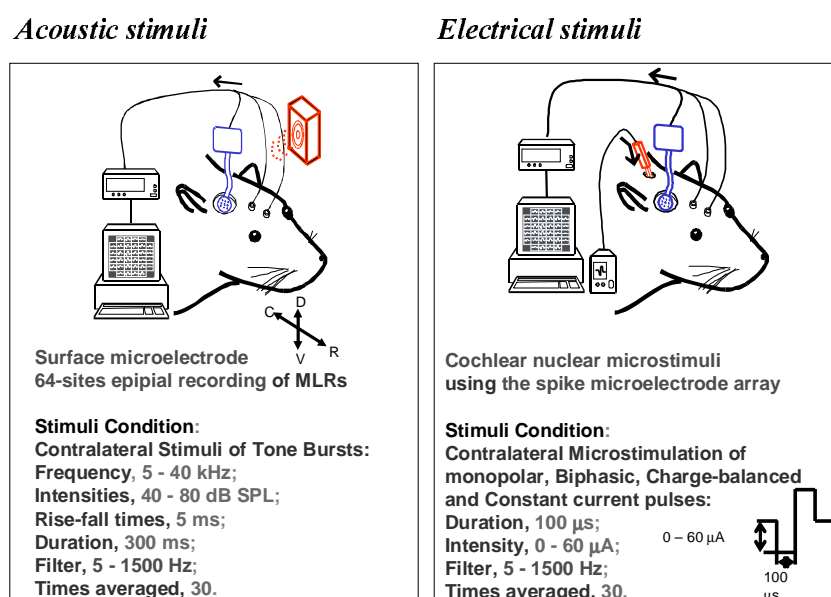


Figure 12 Paramètres de stimulation.

Nous avons ainsi pu établir la carte tonotopique corticale acoustique et électrique (figure 14), et étudier également l'amplitude, c'est-à-dire les modifications de la carte tonotopique en fonction de la variation de l'intensité de stimulation. Les seuils de stimulation, dynamique de stimulation, ainsi que les fonction amplitude-intensité ont été déterminées pour chaque subdivision du noyau cochléaire (NCD, NCAV, NCPV). Nos résultats indiquent que l'organisation tonotopique du noyau cochléaire est accessible par microélectrode profonde chez le rat (figure 14) (**Articles 1, 2**).

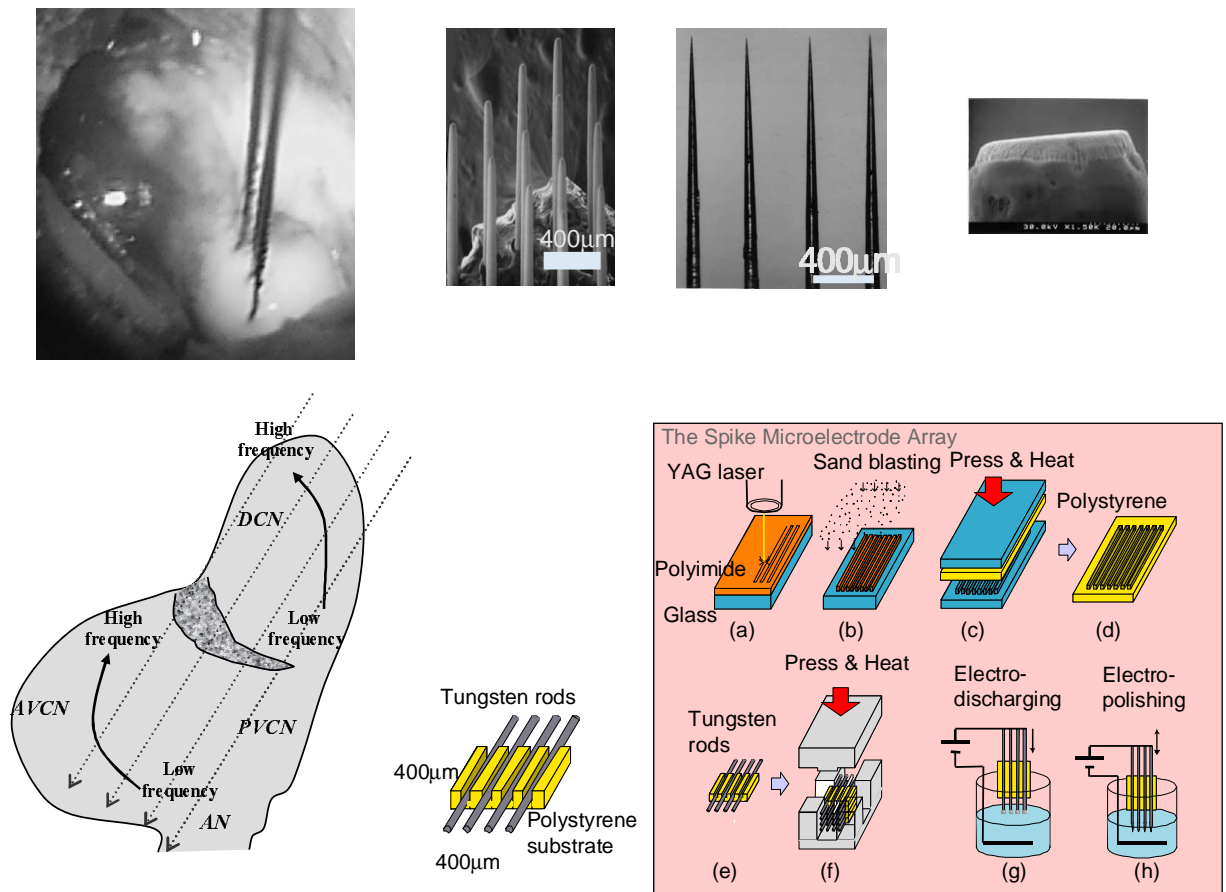


Figure 13 Micro-électrodes de stimulation intranucléaire.

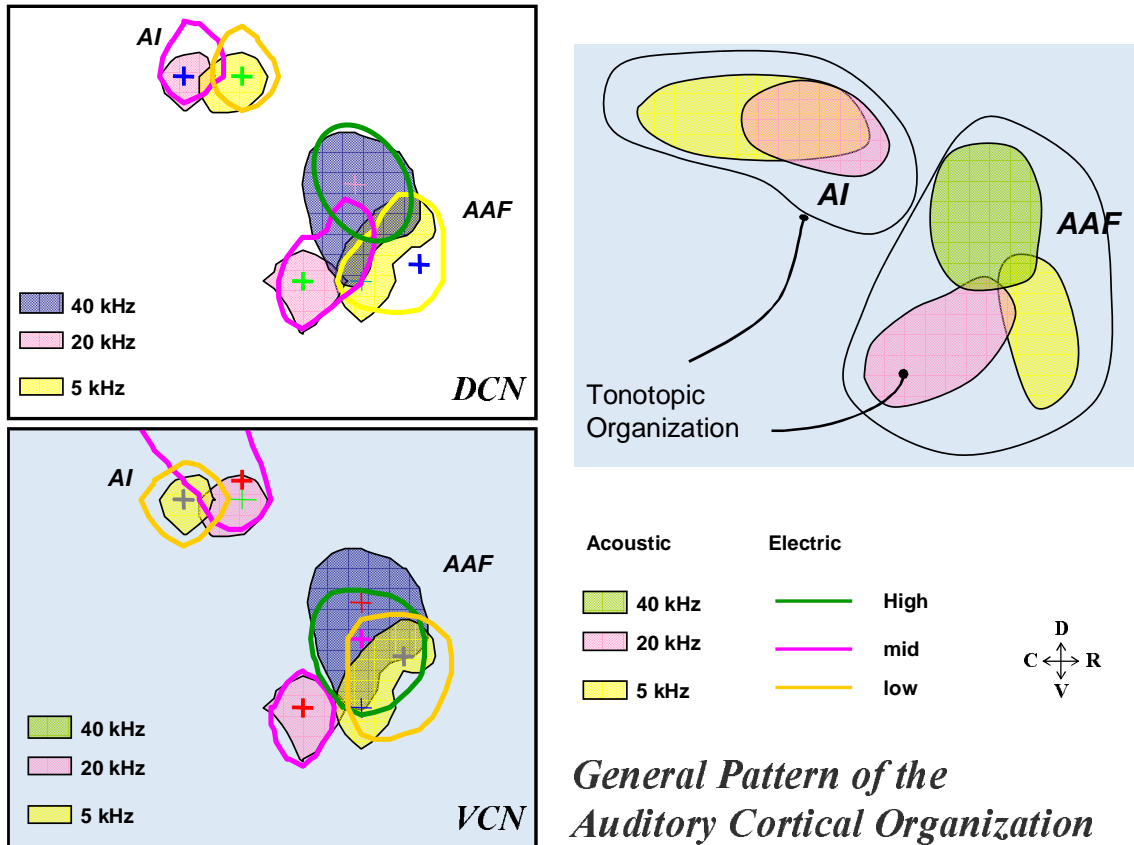


Figure 14 Tonotopie du cortex auditif par stimulation acoustique et électrique.

2.5 Perspectives de recherche

Les résultats obtenus chez le rat en implantation aigue sont encourageants. Des implantations chroniques ainsi que des études d'histotoxicité devront être menées. A l'horizon 2006-2008, les premières implantations profondes chez l'homme pourraient être réalisées par l'équipe, sous réserve d'acceptation par les comités d'éthique dans chaque pays respectif (France, Japon). La Food and Drug Administration (FDA) a accordé en 2002 à l'équipe de la House Clinic à Los Angeles, USA, une autorisation pour un patient atteint de NF2, mais à ce jour, aucune tentative d'implantation n'a été réalisée (Rauschecker and Shannon, 2002) (figure 15).

L'étude des potentiels de champ proches, par potentiels évoqués électriques dans l'implant cochléaire, par potentiels directs de nerf dans la chirurgie de l'angle ponto-cérébelleux, en particulier la chirurgie fonctionnelle (conflit artère-nerf, neurotomie vestibulaire), devrait

contribuer à une meilleure connaissance du codage et du traitement du signal dans les premiers relais auditif (modiolus, nerf cochléaire, noyau cochléaire).

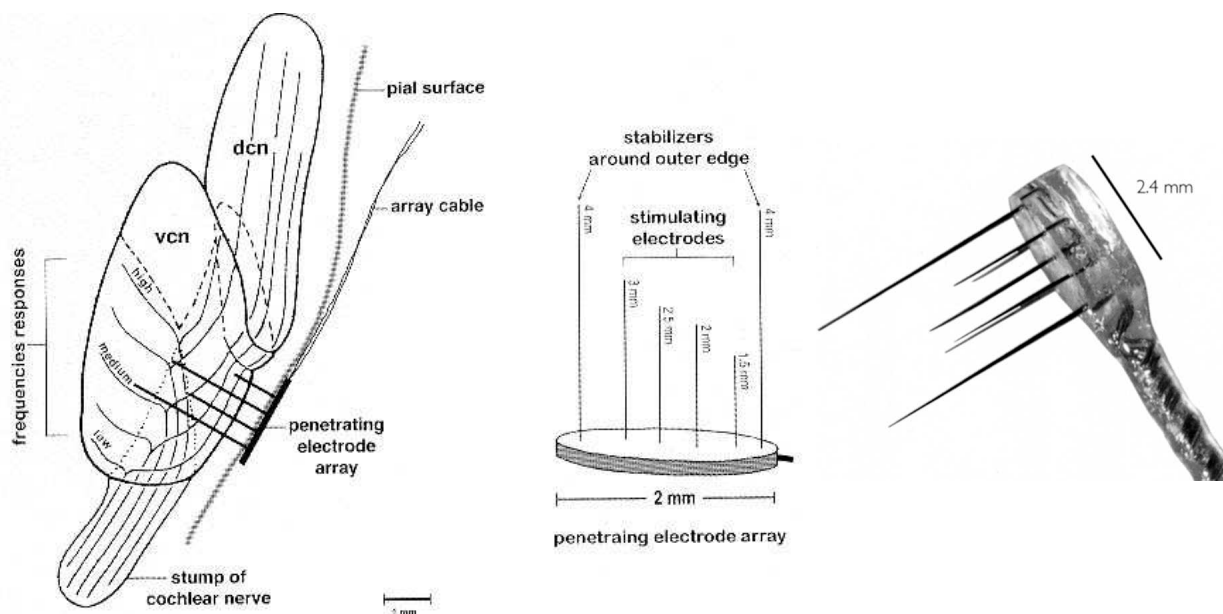


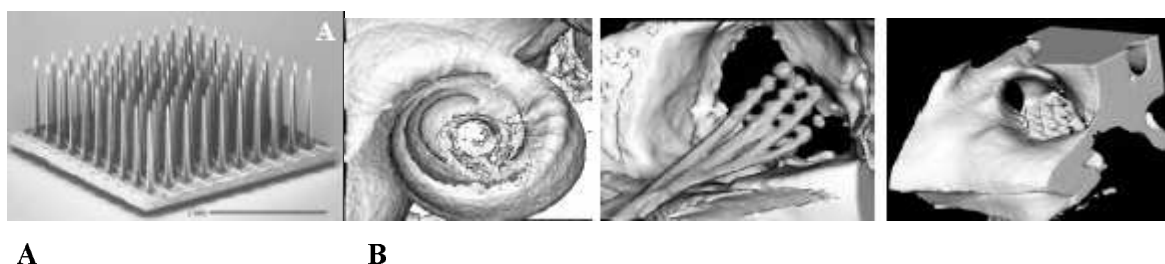
Figure 15 Prototype d'électrode profonde mise au point par Mc Creery et al. (1998,2000).

La stimulation électrique du nerf pourrait également faciliter le plan de clivage entre le nerf cochléaire et le nerf vestibulaire lors d'une neurotomie vestibulaire. Des expériences sur animal indiquent en effet des potentiels directs cochléaires bien distincts des potentiels directs vestibulaires avec une bonne résolution spatiale (Berryhill and Javel, 2001).

2.5.1 Implant auditif par stimulation électrique du nerf cochléaire

Le concept de stimulation électrique du nerf cochléaire n'est pas nouveau. En 1966, (Simmons, 1966) rapporta la première implantation dans le nerf cochléaire chez un patient sourd et aveugle avec une électrode six canaux. Une sensation auditive fut rapportée mais sans réel bénéfice en terme de compréhension du monde sonore environnant. Les implants cochléaires modernes sont implantés dans la rampe tympanique avec des électrodes multicanaux qui exploitent l'organisation tonotopique linéaire baso-apicale de la cochlée. Ils ont cependant des inconvénients. La séparation entre les électrodes de stimulation et le nerf fait intervenir le modiolus, ce qui résulte de phénomènes de cross-talk entre électrodes, d'une stimulation focale moins précise sur les cellules du ganglion spiral. L'anatomie spiralée de la cochlée peut conduire également à une stimulation des mêmes cellules du ganglion spiral à partir d'électrodes de tours de spires adjacents. L'inhomogénéité de la conductance électrique

le long de la cochlée et les phénomènes de diffusion de courant peuvent être responsables d'une moindre performance de l'implant cochléaire. Les anomalies de la cochlée comme une ossification cochléaire ou des malformations cochléaires (cavité commune, malformation de Mondini) sont autant de limitation de l'implant cochléaire. Lors des premiers développements des implants cochléaires, les électrodes utilisées stimulaient directement le nerf cochléaire soit dans le modiulus, soit dans le nerf lui-même. De telles implantations furent cependant abandonnées en raison principalement de limitations technologiques. Le développement de nouveaux processus de fabrication de microelectrodes basées sur des technologies poliimide ou silicone a relancé les expérimentations animales de stimulation directe du nerf cochléaire. Les bénéfices attendus sont une moindre intensité de stimulation, une sélectivité de stimulation plus grande étant donné la stimulation intraneurale, un nombre d'électrodes de stimulations nettement supérieur aux implants cochléaires actuels. Une exposition du nerf cochléaire dans le modiulus par une large cochleostomie permet chez l'animal une mise en place de multi-électrodes (Utah electrode array : UEA) de profondeurs variées (Arts et al., 2003; Badi et al., 2002; Badi et al., 2003; Hillman et al., 2003) (figure 16).



A

B

Figure 16 Utah electrode array (UEA)

D'après <http://scientificprograms.nidcd.nih.gov/npp/qpr/auditory/N01-DC-1-2108QPR09.pdf>

A : UEA composée de 100 sites de stimulation ; B : reconstruction TDM 3D d'une implantation de l'UEA dans le modiulus.

Une implantation chronique d'électrode autour du nerf optique chez un sujet aveugle volontaire a démontré la faisabilité de la technique et permis au sujet de percevoir des informations visuelles rudimentaires (Veraart et al., 1998). L'état de l'art de la technologie implant dans le domaine de la vision n'est cependant pas comparable à celui de l'audition. En effet, l'implant cochléaire a atteint un niveau technologique suffisant pour permettre dans certains cas, notamment chez l'enfant, une vie sociale et éducative quasi-normale. Le développement d'implant électrique stimulant directement le nerf cochléaire semble pour l'instant limité et si des tests chez l'homme seront réalisés un jour, il conviendra de démontrer

a priori que le bénéfice attendu est supérieur à l'implant cochléaire, ou proposer ce type d'implant dans les cas où l'insertion d'électrode cochléaire est sérieusement limitée en raison d'une ossification cochléaire majeure par exemple. L'implant électrique du nerf cochléaire pourrait ainsi être proposé quand l'implant cochléaire n'est pas envisageable, et avant un implant auditif du tronc cérébral, sous réserve que la continuité anatomique du nerf cochléaire est respectée. Ainsi, lors d'une chirurgie tumorale dans l'angle ponto-cérébelleux avec sacrifice de l'audition il est envisageable, théoriquement du moins, de terminer l'intervention par un abord trans-cochléaire a minima pour positionner la multi-électrode dans le modiolus, à condition toutefois que l'étanchéité parfaite puisse être assurée pour éviter les fuites de liquide céphalo-rachidien.

2.5.2 Implant auditif par stimulation électrique du colliculus inférieur (Auditory midbrain implant : AMI).

Le colliculus inférieur a une organisation tonotopique hautement élaborée comme pour l'ensemble des relais des voies auditives. Les fréquences graves sont représentées en situation dorso-latérale et les hautes fréquences en situation ventro-médiale. L'ensemble des informations auditives bilatérales converge au colliculus inférieur (figure 17). Une implantation d'électrode stéréotaxique par un abord chirurgical direct par voie sous-occipitale modifiée semble théoriquement réalisable. Une approche médiane postérieure intraventriculaire proposée pour le noyau cochléaire (Quester and Schroder, 1999) permettrait également un accès direct. Une stimulation électrique directe du colliculus inférieur aurait cependant des inconvénients, l'information auditive étant déjà en partie traitée dans les relais inférieurs, notamment la localisation spatiale du son dans le complexe olivaire supérieur.

En outre, il existe des mécanismes inhibiteurs au niveau de la commissure striatale et des neurones glycinergiques qui ne seraient pas pris en compte en stimulant électriquement le colliculus inférieur, et dont l'action serait assimilable à un bypass d'information. Des études animales sont en cours, notamment par l'équipe du Dr Lenarz à Hannover pour déterminer l'importance de ce bypass, évaluer les effets histologiques, électrophysiologiques par étude combinée de PEA et MLR (en enregistrement épilocortical classique). Si de telles études sont indispensables dans l'implantologie auditive, il est toutefois peu probable qu'une multi-

électrode insérée dans le colliculus inférieur soit en mesure de reproduire les sensations sonores supérieures à celles que fournissent les implants auditifs du tronc cérébral.

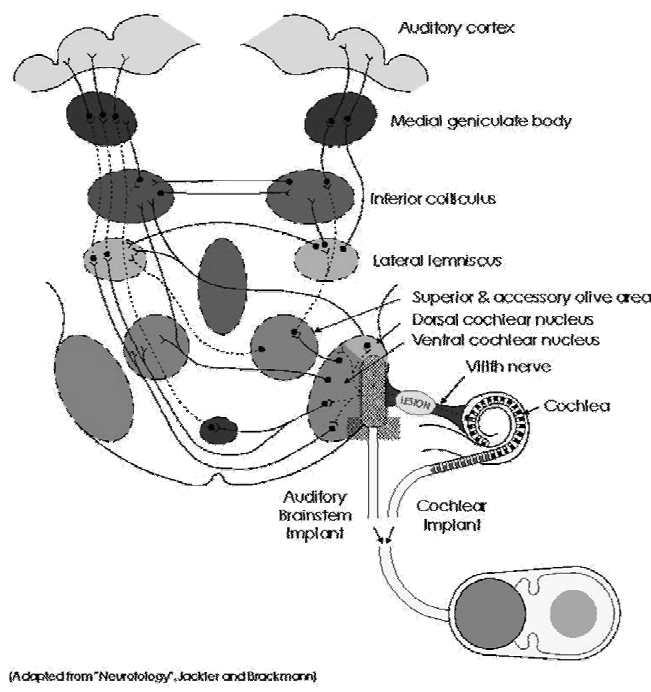


Figure 17 Systématisation des voies auditives

Le colliculus inférieur représente la dernière voie de convergence des voies auditives bilatérales.

2.5.3 Implant auditif par stimulation électrique du cortex auditif.

Le dernier relais théoriquement stimuable est le cortex auditif lui-même. Dans la vision, des implants corticaux, ou neuroprothèses, ont été mis au point à la fin des années 1960 mais les résultats initiaux étaient décevants car ces implants ne procuraient que des sensations à type de phosphènes sans réel contenu d'image visuelle (Brindley and Lewin, 1968). Même de nos jours, l'implant visuel cortical ne reproduit qu'une sensation visuelle très rudimentaire (Dobelle, 2000). Des systèmes substitutifs de vision tactile ont également été proposés, soit par stimulateurs tactiles abdominaux (Bach-y-Rita, 2003) et électrostimulateur lingual (Bach-y-Rita et al., 1998). Tous ces procédés reposent sur les propriétés de réarrangement central et de plasticité sensorielle du système nerveux central, selon le principe qu'une voie sensorielle peut prendre le relais d'un territoire sensoriel déficient (Kujala et al., 2000). Par exemple, il a été démontré qu'un sujet porteur utilisant un implant cochléaire et qui a développé une lecture labiale importante présente une activité accrue dans le cortex visuel (Giraud and Truy, 2002; Zatorre, 2001). Les progrès réalisés dans la neurophysiologie des voies auditives et visuelle,

en particulier au niveau cortical, et ceux réalisés en ingénierie biomédicale avec des microélectrodes souples laissent présager des développements prometteurs tant dans la vision corticale que l'audition corticale (Normann et al., 1999). Il est cependant peu probable qu'un implant auditif cortical puisse un jour reproduire une information aussi élaborée que l'information auditive qui a transité par les différents relais des voies auditives centrales.

3 Autres axes de recherche.

Le service ORL du CHU de Grenoble a développé depuis de nombreuses années une thématique de recherche sur le système vestibulaire. Le Dr G Dumas, attaché des Hôpitaux, conduit les travaux en recherche vestibulaire, et mon rôle est surtout de développer des collaborations avec d'autres équipes, à la rédaction de dossiers scientifiques¹, et la surveillance de protocoles cliniques². Ainsi, nous avons par exemple réalisé une recherche commune avec le Crssa³ à propos de la perception d'inclinaison lente du corps chez des sujets vestibulo-lésés bilatéraux. Nous avons démontré qu'en l'absence de toute information visuelle, proprioceptive et vestibulaire, la perception fine de l'orientation du corps dans des conditions quasi-statiques (test d'inclinaison avec changement lent d'orientation du corps par rapport à la gravité au cours d'une épreuve de tangage à une vitesse de $0,05^\circ \cdot s^{-1}$) (Figure 18) provient principalement d'indices tactiles et proprioceptifs (**Article 7**). Pour une telle tâche perceptive, la perte des fonctions vestibulaires peut être parfaitement compensée par la présence d'indices somesthésiques d'orientation (Bringoux et al., 2002).

J'ai dirigé en 1998 le travail de mémoire de Maîtrise d'une étudiante en psychologie (Mme Hélène Komminoth)⁴ qui portait sur le test de la verticale subjective chez des patients opérés de schwannome vestibulaire. Ce travail avait pour but d'étudier les performances de la verticale subjective de patients vestibulo-lésés unilatéraux après chirurgie de déafférentation vestibulaire (chirurgie des SV) en fonction de la dépendance visuelle pré-opératoire des patients.

¹ S.Schmerber et G.Dumas. Etude multi fréquentielle du test vibratoire en VNG 3D. Projet d'Innovation Thérapeutique, en cours de rédaction.

² Etude Meniett.

³ Centre de Recherche du Service de Santé des Armées, Grenoble.

⁴ H. Komminoth. Etude de la verticale subjective chez des sujets vestibulo-lésés unilatéraux. Mémoire de Maîtrise de Psychologie, Université Pierre Mendès France, Grenoble.

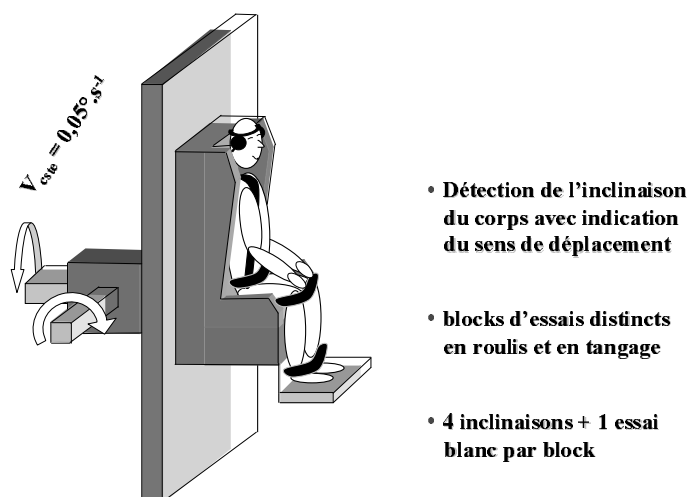


Figure 18 Paradigme de stimulation chez des sujets vestibulo-lésés bilatéraux.

3.1 Tests vibratoires

Depuis 1996, l'équipe travaille sur l'intérêt du test vibratoire en clinique. Le test vibratoire (TV) tout comme le Head Shaking Test (HST) est un test de dépistage d'une asymétrie vestibulaire d'utilisation rapide. Ils permettent d'explorer de façon instantanée la fonction vestibulaire et peuvent s'effectuer au fauteuil de consultation. Leur but comme pour l'épreuve impulsionnelle rotatoire (ERI-TEST) est d'explorer le réflexe vestibulo-oculaire (RVO).

Le TV dans la topographie de stimulation osseuse crânienne peut constituer un véritable WEBER vestibulaire, expression que l'on doit au Dr G. Dumas. Le TV révèle une asymétrie vestibulaire dans les lésions vestibulaires partielles plus souvent que le HST (**Article 12**). Le résultat obtenu par ce test peut évoquer l'équivalent d'une épreuve thermique calorique bilatérale simultanée. Il ne peut cependant comme l'épreuve calorique (TC) faire la différence entre une hypovalence ou une prépondérance directionnelle chez les patients vestibulolésés unilatéraux. Le TV et le HST ne peuvent non plus indiquer un déficit vestibulaire bilatéral comme le fait l'épreuve calorique. Ces trois tests sont habituellement concordants dans les cas de déficits vestibulaires totaux, unilatéraux. Ils deviennent discordants ou complémentaires dans les lésions vestibulaires partielles unilatérales. Le HST (fréquence 2 Hz) et le TV (fréquence 30 à 115 Hz) constituent des investigations complémentaires du TC, (fréquences 0.01 Hz). Le spectre de réponse fréquentielle optimale du stimulus relativement large se situe entre 80 et 120 Hz. Le TV est une stimulation très efficace en topographie osseuse mastoïdienne. Il interroge de façon simultanée les deux vestibules par conduction osseuse. Il

explore des hautes fréquences entre 30 et 120 Hz et donne d'excellentes réponses pour 100 Hz. Il s'agit d'une stimulation très puissante, capable d'inverser le nystagmus calorique à l'épreuve très froide (20° C). Chez les vestibulolésés massifs, le NV est toujours de type déficitaire, quelle que soit la fréquence de la stimulation, la topographie du stimulus et la position de la tête. Le TV permet dans certains cas, lorsque le test calorique est normal, de révéler une asymétrie vestibulaire et dans certains cas d'aréflexie calorique bilatérale, de suggérer une asymétrie vestibulaire et la latéralisation prépondérante d'une lésion. Les nystagmus du HST et du TV sont concordants dans les lésions vestibulaires totales. Ils sont souvent discordants au niveau du sens du nystagmus dans les lésions vestibulaires partielles et les hydrops labyrinthiques. Ces 2 examens contribuent donc à l'étude multi-fréquentielle du vestibule. Il semble ainsi que le TV présente un intérêt dans l'exploration multi fréquentielle du vestibule. Dans les lésions vestibulaires progressives, il est presque toujours de type lésionnel cohérent. Leur origine est certainement différente compte tenu de leurs caractéristiques très particulières. Le premier est un nystagmus per-stimulatoire, l'autre est un nystagmus post-stimulatoire qui fait intervenir le système de velocity storage. Le premier relève d'une stimulation vestibulaire directe des cellules sensorielles éventuellement canales, répondant à des hautes fréquences. Il révèle instantanément une asymétrie vestibulaire au même titre qu'une épreuve calorique mono-thermique bilatérale. Cet examen est d'une grande utilité dans la pratique clinique pour révéler au fauteuil de consultation une asymétrie vestibulaire. Il peut apporter des renseignements utiles en cas d'épreuve calorique impossible (perforation tympanique).

3.2 Potentiels évoqués Otolithiques (sacculo-colliques myogéniques)

Les principaux tests actuellement disponibles dans l'exploration de la fonction otolithique sont l'étude de la contre-rotation oculaire lors des inclinaisons latérales de la tête, l'étude de la verticale subjective, et le test sacculo-collique (ou potentiels évoqués otolithiques myogéniques). La spécificité sacculaire des potentiels évoqués sacculo-colliques myogéniques est un indéniable apport de cette technique au diagnostic des vertiges. C'est la première fois que nous avons un test spécifiquement sacculaire. Il est vraisemblable que 20% des fibres nerveuses du nerf cochléo-vestibulaire appartiennent au saccule. C'est une grande part de cette riche fonction qui nous était peu accessible jusqu'alors. J'ai débuté les potentiels évoqués otolithiques dans le service ORL du CHU de Grenoble au printemps 2002 mais c'est au cours de mon post-doctorat à Tokyo (août 2002 -2003) que j'ai véritablement pris

conscience de l'intérêt scientifique et clinique de ce test. Le laboratoire du Pr Kaga a beaucoup publié dans ce domaine, en particulier le Dr Kianoush Sheykholeslami (Sheykholeslami et al., 2001a; Sheykholeslami et al., 2001b; Sheykholeslami et al., 2000a; Sheykholeslami et al., 2000b) (**Articles 8, 9, 10**), chercheur avec qui j'ai partagé mon bureau pendant une année, et qui m'a permis d'avoir des échanges scientifiques passionnants et plus facilement qu'avec mes collègues japonais. Je compte développer cette activité et espère pouvoir confier à un interne du service un travail prospectif qui pourrait faire l'objet d'une Thèse de Médecine.

3.3 Latéralisation sonore

La détection de la phase ou différence interaurale de temps (DIT) et la différence interaurale d'intensité (DII) sont des paramètres servant à l'analyse spatiale des sons. La relative dépendance entre la différence interaurale de temps (DIT) et d'intensité (DII) est définie par le facteur de compensation (ang-sax. : time-intensity-trading), c-à-d la relative valeur de DIT qui compense une valeur donnée de DII de sorte que l'image sonore produite soit centrée et unique (paradigme auditif centré). Le facteur de compensation a été largement étudié dans la littérature à l'aide de casques et avec des stimuli sonores variés (Hafter, 1977; Hafter et al., 1990; Hershkowitz and Durlach, 1969; Klemm, 1920; Moushegian and Jeffress, 1959; Whitworth and Jeffress, 1961; Wittmann, 1925; Yost et al., 1971; Young, 1976).

Il est quelque peu surprenant de constater qu'il n'existe quasiment aucune étude du facteur de compensation où le stimulus sonore est délivré par voie osseuse bilatérale. De nos jours les prothèses auditives à conduction osseuse sont utilisées couramment pour les patients porteurs d'otite chronique en cas de contre-indication au port d'une prothèse conventionnelle ou dans les cas de microtie ou atrésie chez l'enfant. Les enfants qui ont des microties ou atrésies congénitales bilatérales constituent des sujets idéaux pour l'étude du facteur de compensation par voie osseuse, afin d'examiner quel peut être l'impact d'une expérience auditive anormale liée à la malformation sur les aspects du traitement de l'information auditive dans l'intégration d'une audition binaurale.

Des expériences comportementales et physiologiques ont prouvé le rôle majeur de la plasticité dans le développement du système auditif, et des facultés d'adaptation rapides aux changements des entrées auditives (Illing et al., 2000; Knudsen, 1983). Il a été suggéré qu'une

déprivation auditive précoce dans l'enfance durant les périodes critiques des processus d'apprentissage linguistiques conduit à un développement anormal dans l'intégration auditive binaurale, limitant ainsi les facultés de localisation sonore (Knudsen et al., 1984; Moore, 1986). Cependant, à notre connaissance, il n'existe pas d'étude clinique chez l'homme pour vérifier cette hypothèse. Des études ont été menées sur une série de patients avec surdité congénitale unilatérale (liée à une atrésie unilatérale ou une malformation unilatérale de l'oreille moyenne), dont l'audition s'est améliorée après traitement chirurgical (Wilmington et al., 1994). Cependant, les patients avec surdité unilatérale ne représentent pas un modèle d'étude idéal. C'est pourquoi nous avons cherché à mener notre étude sur une population homogène d'enfants ou adolescents atrésiques bilatéraux.

L'atrésie aurale est une malformation rare qui est bilatérale dans 9.1 % des cas au Japon (Okajima et al., 1996). La conséquence sur l'audition est une surdité de transmission maximale d'environ 60 dB HL. Le traitement chirurgical correctif n'est jamais proposé avant l'âge de 6 ans, et au Japon, l'appareillage en conduction osseuse est souvent préconisé assez tardivement, vers l'âge de 2 ans et en unilatéral. Des études de l'équipe japonaise ont permis dans une certaine mesure d'attester de l'intérêt d'un appareillage auditif bilatéral par voie osseuse chez des sujets avec atrésie bilatérale au cours de tests de latéralisation sonore mesurant isolément la différence interaurale de temps et la différence interaurale d'intensité (Kaga and Tanaka, 1995; Kaga et al., 2001).

Cependant, des études psychophysologiques sont nécessaires pour déterminer de quelle façon le système auditif intègre les paramètres temps et intensité des signaux transmis en conduction osseuse. En effet, l'analyse de la littérature n'a pas permis de trouver une seule étude utilisant un tel paradigme. J'ai dirigé ce travail de recherche clinique à l'Université de Tokyo en binôme avec le Dr Hotto Ota qui m'a aidé pour les premiers tests en qualité de traductrice. Des travaux électrophysiologiques antérieurs de l'équipe ont été menés sur les composants d'interaction binaurale aux PEA chez le rongeur (figure 19) et chez des sujets atrésiques bilatéraux (Kaga et al., 2001; Sheykholeslami et al., 2003) (**Articles 11, 13**). D'autres équipes ont démontré un traitement distinct et spécifique de chaque paramètre DII et DIT (Furst et al., 2000; Pratt et al., 1997).

L'intérêt des prothèses auditives à ancrage osseux (BAHA®) implantées en bilatéral a été rapporté chez des sujets porteurs d'otites chroniques bilatérales (Snik et al., 1998) et chez des sujets avec atrésie bilatérale (van der Pouw et al., 1998). Dans ces deux études, les performances de localisation sonore (étude 3D, c'est-à-dire réalisées en champ libre) étaient

améliorées, mais il est difficile de préciser si ces performances sont liées à un meilleur champ sonore ou à une simple addition de deux entrées sensorielles.

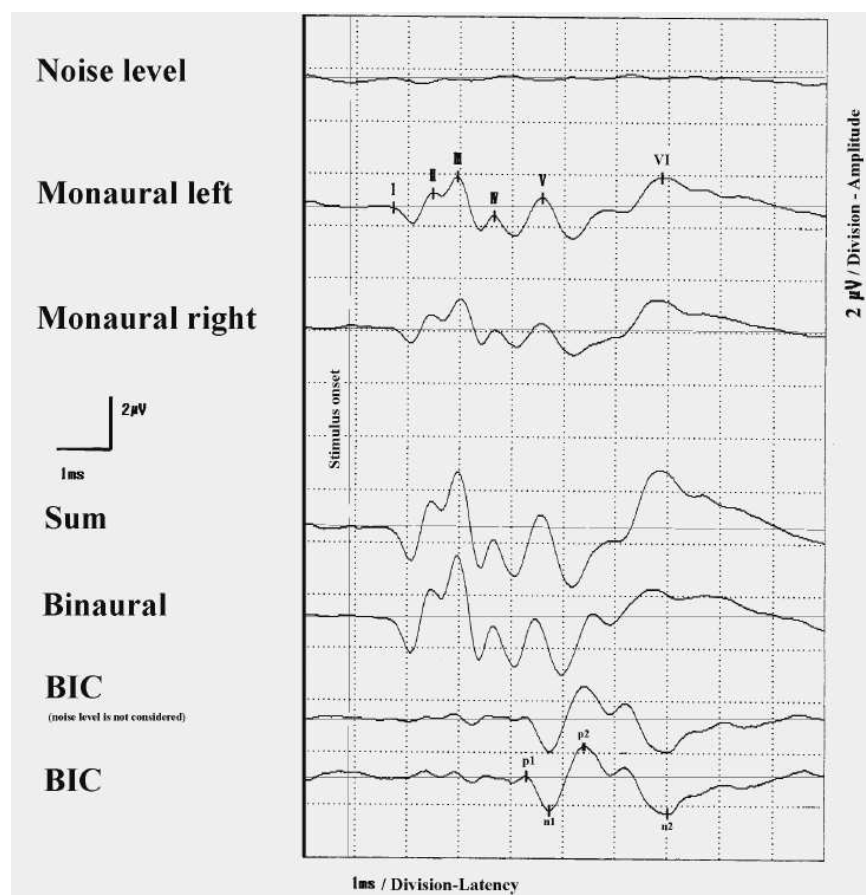


Figure 19 PEA bilatéraux et composant d'interaction binaurale.

Les otites chroniques muqueuses de l'enfant sont fréquentes et si les répercussions en terme de baisse auditive en audiométrie tonale liminaire sont bien connues, il serait intéressant de mener une étude similaire à celle que nous avons réalisée chez les sujets atrésiques bilatéraux. L'étude des performances de latéralisation sonore par la mesure isolée du DIT et DII, et du facteur de compensation permettrait d'appréhender le rôle d'une déprivation auditive partielle en fonction de l'âge de survenue et en fonction de la durée de l'otite chronique. Des études physiologiques, anatomiques et comportementales ont démontré l'importance d'une audition binaurale normale dans le développement précoce des voies auditives et des interactions binaurales (King et al., 2000; Knudsen, 1999; Mc Partland et al., 1997; Moore, 1993; Polyakov and Pratt, 1996; Pratt and Polyakov, 1996; Slattery and Middlebrooks, 1994). L'hypothèse d'une période de développement critique dans l'enfance ayant une influence majeure sur la maturation auditive et les connexions neuronales n'est pas nouvelle (Moore, 1985), et n'a jamais été remise en cause en neurosciences ou en sciences cognitives. Des réarrangements neuronaux surviennent lorsque la déprivation auditive survient tardivement,

par exemple à l'âge adulte, suggérant que les mécanismes binauraux sont plus sensibles à la perte auditive durant les périodes précoces de développement dans l'enfance (Moore, 1991). De telles modifications des connections auditives binaurales dans les surdités unilatérales ont ainsi été vérifiées indirectement par des tests cliniques de latéralisation sonore chez l'enfant avec implant cochléaire (Gantz et al., 2002; Ponton et al., 1996; Sharma et al., 2002). L'étude que j'ai dirigée sur le facteur de compensation contribue à démontrer la plasticité des voies auditives centrales, en particulier du complexe olivaire supérieur qui a un rôle pivot central dans le codage et l'analyse spatiale du son (Illing et al., 2000; Knudsen, 1983). Nos résultats indiquent que les sujets atrésiques bilatéraux sont capables de traiter le temps vs. Intensité **(Articles 3, 4)**.

Bien que ces test dépendent fortement du paradigme utilisé et relèvent plus d'une approche cognitive que d'une approche objective (comme les PEA et les composants d'interaction binaurale), nos résultats doivent encourager à proposer systématiquement un appareillage auditif en conduction osseuse de façon bilatérale qui, non seulement améliore l'audition binaurale (stéréophonie), mais accroît les capacités de latéralisation sonore chez les sujets atrésiques bilatéraux. De nouvelles indications apparaissent depuis quelques années pour les BAHA®, notamment dans le surdités unilatérales (idiopathiques, congénitales, post-chirurgicales). Les tests en champ libre démontrent l'intérêt d'une BAHA implantée du côté de l'oreille cophotique (Vaneecloo et al., 2001), ce qui revient ni plus ni moins à réaliser un système CROS (contro lateral routing of signal). Il n'en reste pas moins qu'il manque à l'heure actuelle des études électrophysiologiques, comportementales, audiophonologiques pour préciser par quels mécanismes une seule oreille est capable de recevoir et traiter un signal sonore droit et gauche quasiment identiques en intensité (très faible atténuation interaurale en conduction osseuse) et quasiment identiques en temps d'arrivée (vitesse du son dans l'os d'environ 1500 m/s, vs. 300 m/s dans l'air).

3.4 Traumatisme sonore impulsionnel.

Le traumatisme sonore impulsionnel n'est pas très bien connu des médecins en pratique clinique courante et parfois même au sein de la spécialité ORL. Le bruit impulsionnel est défini par un bruit consistant en une ou plusieurs impulsions d'énergie acoustique ayant chacune une durée inférieure à une seconde et séparées par des intervalles de durée supérieure à 0,2 secondes. Le Service de Santé des Armées est confronté à la prise en charge des soldats après exposition en situation d'entraînement ou de combat et surtout à la prévention primaire

et secondaire de ces traumatismes. Les lésions auditives relatives à une exposition à un bruit stable et continu, à un bruit fluctuant de façon répétitive, ou un bruit fluctuant de façon imprévisible ont été largement étudiées aussi bien chez l'animal que chez l'homme. Il existe peu de données relatives à un traumatisme sonore impulsionnel. L'analyse de la littérature a révélé moins de 20 publications dans ce domaine, le plus souvent des études rétrospectives chez l'homme en milieu militaire, quelques fois en milieu civil. Les études chez l'animal sont quasiment inexistantes (une seule publication trouvée (Sendowski et al., 2003)). Cela peut s'expliquer peut-être par le secret qui entoure la recherche en milieu militaire, et sans doute également aux armes à feu nécessaires pour provoquer le stimulus auditif qui seraient difficiles à obtenir dans un laboratoire civil. L'expérience que j'ai acquise dans la stimulation multi sites des voies auditives chez l'animal lors de mon cursus à Grenoble et surtout à Tokyo m'autorise à rejoindre l'équipe du Crssa dirigée par le Dr Isabelle Sendowski, dans un environnement technologique exceptionnel. L'étude des traumatismes sonores par arme à feu en laboratoire avec une enceinte à bruits devra permettre de mieux connaître les mécanismes physiopathologiques sur modèle animal, identifier des mécanismes de prévention primaire et secondaire, et peut-être un traitement efficace après exposition sonore impulsionnelle.

4 Conclusion

Les travaux exposés dans ce mémoire sont résolument ancrés dans les techniques d'exploration fonctionnelles des voies auditives, et d'assistance chirurgicale dédiée à l'Oto-Rhino-Laryngologie, instrumentale et électrophysiologique. Nous avons pour chaque axe de recherche souligné l'approche pluridisciplinaire et les points d'ancrage entre les neurosciences et le génie électrique et électronique. Le choix de ces axes a été motivé par ma spécialisation en oto-neurochirurgie car les matériels disponibles ne répondent pas toujours aux réels besoins des chirurgiens. En effet, d'un point de vue industriel, l'ORL en général et l'oto-neurochirurgie en particulier représentent un marché très restreint, facteur de limitation d'innovation technologique dans un environnement biotechnologique en pleine mutation dans les Sciences Médicales, et dont l'ORL a parfois le sentiment d'être écarté. Ce constat nous a incités à étudier le monitoring auditif peropératoire que nous avons abordé avec un regard nouveau, celui des modalités de traitement moderne du signal et d'innovation dans les technologies microsystèmes et connectiques. Nos travaux s'inscrivent, selon une perspective générale, dans une forte interaction avec le chirurgien tout au long du processus de développement, de la conception à la réalisation logicielle. Dans ce contexte, la prise en compte de données anatomiques, physiologiques, de l'environnement physique, est essentielle. Nous nous sommes appuyés sur des résultats cliniques pour développer les potentiels directs qui devraient éclairer nos travaux dans le monitoring auditif peropératoire mais également nous permettre de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques des conflits vasculo-nerveux en général par l'étude du modèle du conflit vasculo-nerveux du nerf cochléo-vestibulaire. Notre intérêt porté aux modalités de recueil de potentiels directs de nerf a contribué à franchir l'étape suivante, celle de la stimulation électrique des voies auditives centrales dans la profondeur du noyau cochléaire. Les recherches menées conjointement à Tokyo et à Grenoble ont conduit à développer une thématique sur l'implant du tronc cérébral. La visualisation de l'information doit faire apparaître la représentation tonotopique présente à tous les relais des voies auditives. L'accès à la tonotopie corticale n'est pas possible par électrode épilocorticale conventionnelle. La mise au point de micro-électrodes souples multi-sites nous a permis de réaliser une cartographie de surface de la distribution corticale de potentiels évoqués de latence moyenne chez l'animal, et ainsi d'accéder à la tonotopie du noyau cochléaire.

Nos travaux s'inscrivent également dans une approche plus clinique. Différentes modalités de stimulation des voies audio-vestibulaires ont été explorées par l'équipe. La stimulation par conduction osseuse était un dénominateur commun à plusieurs axes de recherche : étude du test vibratoire, des potentiels évoqués otolithiques myogéniques accessibles notamment par voie osseuse, et étude de la latéralisation sonore et du facteur de compensation sur des sujets où seule la conduction osseuse est possible. Ces tests permettent une approche objective pour les uns par mesure électrophysiologique ou vidéoscopique (obtention d'un nystagmus), cognitive pour les autres. Ces travaux s'appuient sur les neurosciences et sur notre pratique clinique, avec des cibles périphériques (vestibule, système otolithique), des cibles centrales (complexe olivaire supérieur, plasticité auditive centrale). L'expérience acquise a montré l'intérêt et l'efficacité de considérer la recherche et la clinique comme un seul monde où l'information auditive et vestibulaire peut être extraite par des stimulations adaptées.

5 Bibliographie

- Abramson, M., Stein, B.M., Pedley, T.A., Emerson, R.G., Wazen, J.J., 1985. Intraoperative BAER monitoring and hearing preservation in the treatment of acoustic neuromas. *Laryngoscope*. 95, 1318-1322.
- Arts, H.A., Jones, D.A., Anderson, D.J., 2003. Prosthetic stimulation of the auditory system with intraneural electrodes. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 191, 20-25.
- Bach-y-Rita, P., 2003. Late postacute neurologic rehabilitation: neuroscience, engineering, and clinical programs. *Arch Phys Med Rehabil*. 84, 1100-1108.
- Bach-y-Rita, P., Kaczmarek, K.A., Tyler, M.E., Garcia-Lara, J., 1998. Form perception with a 49-point electro tactile stimulus array on the tongue: a technical note. *J Rehabil Res Dev*. 35, 427-430.
- Badi, A.N., Hillman, T., Shelton, C., Normann, R.A., 2002. A technique for implantation of a 3-dimensional penetrating electrode array in the modiolar nerve of cats and humans. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 128, 1019-1025.
- Badi, A.N., Kertesz, T.R., Gurgel, R.K., Shelton, C., Normann, R.A., 2003. Development of a novel eighth-nerve intraneural auditory neuroprosthesis. *Laryngoscope*. 113, 833-842.
- Balkany, T.J., Hodges, A.V., Eshraghi, A.A., Butts, S., Bricker, K., Lingvai, J., Polak, M., King, J., 2002. Cochlear implants in children--a review. *Acta Otolaryngol*. 122, 356-362.
- Battista, R.A., Wiet, R.J., Paauwe, L., 2000. Evaluation of three intraoperative auditory monitoring techniques in acoustic neuroma surgery. *Am J Otol*. 21, 244-248.
- Berryhill, W.E., Javel, E., 2001. Mapping the VIIIth cranial nerve by electrical stimulation: methods for differentiating auditory from vestibular responses. *Otol Neurotol*. 22, 944-951.
- Brindley, G.S., Lewin, W.S., 1968. The visual sensations produced by electrical stimulation of the medial occipital cortex. *J Physiol*. 194, 54-55P.
- Bringoux, L., Schmerber, S., Nougier, V., Dumas, G., Barraud, P.A., Raphel, C., 2002. Perception of slow pitch and roll body tilts in bilateral labyrinthine-defective subjects. *Neuropsychologia*. 40, 367-372.
- Burton, M.J., Miller, J.M., Kileny, P.R., 1989. Middle-latency responses. I. Electrical and acoustic excitation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 115, 59-62.
- Cant, N.B., 1982. Identification of cell types in the anteroventral cochlear nucleus that project to the inferior colliculus. *Neurosci Lett*. 32, 241-246.
- Chabert, R., Magnan, J., Chays, A., Lallemand, J.-G., Puel, J.-L., 1999. Effets d'une stimulation acoustique de l'oreille contro-latérale sur les réponses ipsilatérales enregistrées directement sur le nerf auditif lors d'une chirurgie par voie rétro-sigmoïde chez l'homme. *Journal Français d'ORL*. 48, 409-414.
- Colletti, V., Fiorino, F.G., 1994. Vulnerability of hearing function during acoustic neuroma surgery. *Acta Otolaryngol*. 114, 264-270.
- Colletti, V., Fiorino, F.G., Mocella, S., Policante, Z., 1998. ECochG, CNAP and ABR monitoring during vestibular Schwannoma surgery. *Audiology*. 37, 27-37.
- Di, S., Barth, D.S., 1992. The functional anatomy of middle-latency auditory evoked potentials: thalamocortical connections. *J Neurophysiol*. 68, 425-431.
- Di, S., Barth, D.S., 1993. Binaural vs. monaural auditory evoked potentials in rat neocortex. *Brain Res*. 630, 303-314.
- Dobelle, W.H., 2000. Artificial vision for the blind by connecting a television camera to the visual cortex. *Asaio J*. 46, 3-9.

- El-kashlan, H.K., 1999. Multichannel cochlear nucleus stimulation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 121, 169-175.
- El-Kashlan, H.K., Niparko, J.K., Altschuler, R.A., Miller, J.M., 1991. Direct electrical stimulation of the cochlear nucleus: surface vs. penetrating stimulation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 105, 533-543.
- Evans, D.A., Niparko, J.K., Altschuler, R.A., Frey, K.A., Miller, J.M., 1990. Demonstration of prosthetic activation of central auditory pathways using [¹⁴C]-2-deoxyglucose. *Laryngoscope.* 100, 128-137.
- Friedman, W.A., Kaplan, B.J., Gravenstein, D., Rhoton, A.L., Jr., 1985. Intraoperative brain-stem auditory evoked potentials during posterior fossa microvascular decompression. *J Neurosurg.* 62, 552-557.
- Furst, M., Aharonson, V., Levine, R.A., Fullerton, B.C., Tadmor, R., Pratt, H., Polyakov, A., Korczyn, A.D., 2000. Sound lateralization and interaural discrimination. Effects of brainstem infarcts and multiple sclerosis lesions. *Hear Res.* 143, 29-42.
- Gantz, B.J., Tyler, R.S., Rubinstein, J.T., Wolaver, A., Lowder, M., Abbas, P., Brown, C., Hughes, M., Preece, J.P., 2002. Binaural cochlear implants placed during the same operation. *Otol Neurotol.* 23, 169-180.
- Giraud, A.L., Truy, E., 2002. The contribution of visual areas to speech comprehension: a PET study in cochlear implants patients and normal-hearing subjects. *Neuropsychologia.* 40, 1562-1569.
- Grundy, B.L., 1982. Monitoring of sensory evoked potentials during neurosurgical operations: methods and applications. *Neurosurgery.* 11, 556-575.
- Grundy, B.L., Jannetta, P.J., Procopio, P.T., Lina, A., Boston, J.R., Doyle, E., 1982. Intraoperative monitoring of brain-stem auditory evoked potentials. *J Neurosurg.* 57, 674-681.
- Hackney, C.M., Osen, K.K., Kolston, J., 1990. Anatomy of the cochlear nuclear complex of guinea pig. *Anat Embryol (Berl).* 182, 123-149.
- Haftner, E.R., 1977. Lateralization model and the role of time-intensity tradings in binaural masking: can the data be explained by a time-only hypothesis? *J Acoust Soc Am.* 62, 633-635.
- Haftner, E.R., Dye, R.H., Jr., Wenzel, E.M., Knecht, K., 1990. The combination of interaural time and intensity in the lateralization of high-frequency complex signals. *J Acoust Soc Am.* 87, 1702-1708.
- Hall, J.W. 1995. *Handbook of auditory responses* Boston, Allyn and Bacon.
- Harrison, J.M., Irving, R., 1966a. The organization of the posterior ventral cochlear nucleus in the rat. *J Comp Neurol.* 126, 391-401.
- Harrison, J.M., Irving, R., 1966b. Ascending connections of the anterior ventral cochlear nucleus in the rat. *J Comp Neurol.* 126, 51-63.
- Hershkowitz, R.M., Durlach, N.I., 1969. An unsuccessful attempt to determine the tradability of interaural time and interaural intensity. *J Acoust Soc Am.* 46, 1583-1584.
- Hess, A., Scheich, H., 1996. Optical and FDG mapping of frequency-specific activity in auditory cortex. *Neuroreport.* 7 (15-17), 2643-2647.
- Hillman, T., Badi, A.N., Normann, R.A., Kertesz, T., Shelton, C., 2003. Cochlear nerve stimulation with a 3-dimensional penetrating electrode array. *Otol Neurotol.* 24, 764-768.
- Horikawa, J., Hosokawa, Y., Nasu, M., Taniguchi, I., 1997. Optical study of spatiotemporal inhibition evoked by two-tone sequences in the guinea pig auditory cortex. *J Comp Physiol [A].* 181, 677-684.
- Illing, R.B., Kraus, K.S., Michler, S.A., 2000. Plasticity of the superior olivary complex. *Microsc Res Tech.* 51, 364-381.
- Jackson, L.E., Roberson, J.B., Jr., 2000. Acoustic neuroma surgery: use of cochlear nerve action potential monitoring for hearing preservation. *Am J Otol.* 21, 249-259.

- Jannetta, P.J., Moller, A.R., Moller, M.B., 1984. Technique of hearing preservation in small acoustic neuromas. *Ann Surg.* 200, 513-523.
- Kaga, K., Tanaka, Y., 1995. Auditory air and bone conduction brainstem responses and damped rotation test for young children with bilateral congenital atresia of the ears. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 32, 13-21.
- Kaga, K., Setou, M., Nakamura, M., 2001. Bone-conducted sound lateralization of interaural time difference and interaural intensity difference in children and a young adult with bilateral microtia and atresia of the ears. *Acta Otolaryngol.* 121, 274-277.
- Kiang, N.Y., 1961. The use of computers in studies of auditory neurophysiology. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 65, 735-747.
- King, A.J., Parsons, C.H., Moore, D.R., 2000. Plasticity in the neural coding of auditory space in the mammalian brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 97, 11821-11828.
- Klemm, O., 1920. Untersuchungen über die Lokalisation von Schallreizen IV : Über des Einfluss des binauralen Zeitunterschiedes auf die Lokalisation. *Archiv für Geschichte der Psychologie.* 40, 117-145.
- Knudsen, E.I., 1983. Early auditory experience aligns the auditory map of space in the optic tectum of the barn owl. *Science.* 222, 939-942.
- Knudsen, E.I., 1999. Mechanisms of experience-dependent plasticity in the auditory localization pathway of the barn owl. *J Comp Physiol [A].* 185, 305-321.
- Knudsen, E.I., Knudsen, P.F., Esterly, S.D., 1984. A critical period for the recovery of sound localization accuracy following monaural occlusion in the barn owl. *J Neurosci.* 4, 1012-1020.
- Kujala, T., Alho, K., Naatanen, R., 2000. Cross-modal reorganization of human cortical functions. *Trends Neurosci.* 23, 115-120.
- Kuroki, A., Moller, A.R., 1995. Microsurgical anatomy around the foramen of Luschka in relation to intraoperative recording of auditory evoked potentials from the cochlear nuclei. *J Neurosurg.* 82, 933-939.
- Kveton, J.F., 1990a. The efficacy of brainstem auditory evoked potentials in acoustic tumor surgery. *Laryngoscope.* 100, 1171-1173.
- Kveton, J.F., 1990b. Delayed spontaneous return of hearing after acoustic tumor surgery: evidence for cochlear nerve conduction block. *Laryngoscope.* 100, 473-476.
- Levine, R.A., Ojemann, R.G., Montgomery, W.W., McGaffigan, P.M., 1984. Monitoring auditory evoked potentials during acoustic neuroma surgery. Insights into the mechanism of the hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 93, 116-123.
- Litaudon, P., Herve, T., Cattarelli, M., 1997. Evidence for synchronised responses in the piriform cortex by using Gibbs potential analysis. *Biol. Cybernetics.* 76, 119-127.
- Loquet, G., Rouiller, E., 2002. Neural adaptation to pulsatile acoustical stimulation in the cochlear nucleus of the rat. *Hear Res.* 171, 72.
- Luders, H., 1988. Surgical monitoring with auditory evoked potentials. *J Clin Neurophysiol.* 5, 261-285.
- Marangos, N., Stecker, M., Sollmann, W.P., Laszig, R., 2000. Stimulation of the cochlear nucleus with multichannel auditory brainstem implants and long-term results: Freiburg patients. *J Laryngol Otol Suppl.* 27, 27-31.
- Mason, S.M., Cope, Y., Garnham, J., O'Donoghue, G.M., Gibbin, K.P., 2001. Intra-operative recordings of electrically evoked auditory nerve action potentials in young children by use of neural response telemetry with the nucleus C124M cochlear implant. *Br J Audiol.* 35, 225-235.

- Mathies, C., Samii, M., 1997a. Direct brainstem recording of auditory evoked potentials during vestibular schwannoma resection: nuclear BAEP recording. Technical note and preliminary results. *J Neurosurg.* 86, 1057-1062.
- Mathies, C., Samii, M., 1997b. Management of vestibular schwannomas (acoustic neuromas): the value of neurophysiology for evaluation and prediction of auditory function in 420 cases. *Neurosurgery.* 40, 919-929; discussion 929-930.
- Mc Partland, J.L., Culling, J.F., Moore, D.R., 1997. Changes in lateralization and loudness judgements during one week of unilateral ear plugging. *Hear Res.* 113, 165-172.
- McCreery, D.B., Yuen, T.G., Bullara, L.A., 2000. Chronic microstimulation in the feline ventral cochlear nucleus: physiologic and histologic effects. *Hear Res.* 149, 223-238.
- McCreery, D.B., Shannon, R.V., Moore, J.K., Chatterjee, M., 1998. Accessing the tonotopic organization of the ventral cochlear nucleus by intranuclear microstimulation. *IEEE Trans Rehabil Eng.* 6, 391-399.
- McDaniel, A.B., Silverstein, H., Norrell, H., 1985. Retrolabyrinthine vestibular neurectomy with and without monitoring of eighth nerve potentials. *Am J Otol. Suppl.* 23-26.
- McDonnell, D.E., Jabbari, B., Spinella, G., Mueller, H.G., Klara, P.M., 1990. Delayed hearing loss after neurovascular decompression. *Neurosurgery.* 27, 997-1003.
- Moller, A.R., 1987. Monitoring of auditory evoked potentials during neurosurgical operations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 39, 227-230.
- Moller, A.R., 1996. Monitoring auditory function during operations to remove acoustic tumors. *Am J Otol.* 17, 452-460.
- Moller, A.R., Jannetta, P.J., 1983. Monitoring auditory functions during cranial nerve microvascular decompression operations by direct recording from the eighth nerve. *J Neurosurg.* 59, 493-499.
- Moller, A.R., Jannetta, P.J., 1984. Monitoring auditory nerve potentials during operations in the cerebellopontine angle. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 92, 434-439.
- Moller, A.R., Jannetta, P.J., Jho, H.D., 1994a. Click-evoked responses from the cochlear nucleus: a study in human. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 92, 215-224.
- Moller, A.R., Jho, H.D., Jannetta, P.J., 1994b. Preservation of hearing in operations on acoustic tumors: an alternative to recording brain stem auditory evoked potentials. *Neurosurgery.* 34, 688-692; discussion 692-683.
- Moller, A.R., Jannetta, P., Bennett, M., Moller, M.B., 1981. Intracranially recorded responses from the human auditory nerve: new insights into the origin of brain stem evoked potentials (BSEPs). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 52, 18-27.
- Moller, A.R., Moller, M.B., Jannetta, P.J., Jho, H.D., 1991. Auditory nerve compound action potentials and brain stem auditory evoked potentials in patients with various degrees of hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 100, 488-495.
- Moore, D.R., 1985. Postnatal development of the mammalian central auditory system and the neural consequences of auditory deprivation. *Acta Otolaryngol Suppl.* 421, 19-30.
- Moore, D.R., 1986. Critical periods for binaural interaction and spatial representation. *Acta Otolaryngol Suppl.* 429, 51-55.
- Moore, D.R., 1991. Anatomy and physiology of binaural hearing. *Audiology.* 30, 125-134.
- Moore, D.R., 1993. Plasticity of binaural hearing and some possible mechanisms following late-onset deprivation. *J Am Acad Audiol.* 4, 277-283; discussion 283-274.

- Motsch, J.F. 1987. La Dynamique Temporelle du Tronc Cérébral., Thèse d'état de Doctorat es Sciences. Université Paris XII, France.
- Moushegian, G., Jeffress, L.A., 1959. Role of interaural time and intensity differences in the lateralization of low-frequency tones. *J Acoust Soc Am.* 31, 1441-1445.
- Nadol, J.B., Jr., Levine, R., Ojemann, R.G., Martuza, R.L., Montgomery, W.W., de Sandoval, P.K., 1987. Preservation of hearing in surgical removal of acoustic neuromas of the internal auditory canal and cerebellar pontine angle. *Laryngoscope.* 97, 1287-1294.
- Nadol, J.B., Jr., Chiong, C.M., Ojemann, R.G., McKenna, M.J., Martuza, R.L., Montgomery, W.W., Levine, R.A., Ronner, S.F., Glynn, R.J., 1992. Preservation of hearing and facial nerve function in resection of acoustic neuroma. *Laryngoscope.* 102, 1153-1158.
- Nelken, I., Prut, Y., Vaadia, E., Abeles, M., 1994. Population responses to multifrequency sounds in the cat auditory cortex: one- and two-parameter families of sounds. *Hear Res.* 72, 206-222.
- Normann, R.A., Maynard, E.M., Rousche, P.J., Warren, D.J., 1999. A neural interface for a cortical vision prosthesis. *Vision Res.* 39, 2577-2587.
- Ojemann, R.G., Levine, R.A., Montgomery, W.M., McGaffigan, P., 1984. Use of intraoperative auditory evoked potentials to preserve hearing in unilateral acoustic neuroma removal. *J Neurosurg.* 61, 938-948.
- Okajima, H., Takeichi, Y., Umeda, K., Baba, S., 1996. Clinical analysis of 592 patients with microtia. *Acta Otolaryngol Suppl.* 525, 18-24.
- Palm, S., Linstedt, U., Petry, A., Wulf, H., 2001. Dose-response relationship of propofol on mid-latency auditory evoked potentials (MLAEP) in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 45, 1006-1010.
- Perlman, H., Kimura, R., Fernandez, C., 1959. Experiments on temporary obstruction of the internal auditory artery. *Laryngoscope.* 69, 591-613.
- Phillips, D.P., Hall, S.E., Guo, Y., Burkard, R., 2001. Sensitivity of unanesthetized chinchilla auditory system to noise burst onset, and the effects of carboplatin. *Hear Res.* 155, 133-142.
- Polyakov, A., Pratt, H., 1996. Evidence for spatio-topic organization of binaural processing in the human brainstem. *Hear Res.* 94, 107-115.
- Ponton, C.W., Don, M., Eggermont, J.J., Waring, M.D., Kwong, B., Masuda, A., 1996. Auditory system plasticity in children after long periods of complete deafness. *Neuroreport.* 8, 61-65.
- Pratt, H., Polyakov, A., 1996. Electrophysiological evidence of a sound localizing binaural subsystem in the human auditory brainstem. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 7, 235-244.
- Pratt, H., Polyakov, A., Kontorovich, L., 1997. Evidence for separate processing in the human brainstem of interaural intensity and temporal disparities for sound lateralization. *Hear Res.* 108, 1-8.
- Quester, R., Schroder, R., 1999. Topographic anatomy of the cochlear nuclear region at the floor of the fourth ventricle in humans. *J Neurosurg.* 91, 466-476.
- Rauschecker, J.P., Shannon, R.V., 2002. Sending sound to the brain. *Science.* 295, 1025-1029.
- Roberson, J., Senne, A., Brackmann, D., Hitselberger, W.E., Saunders, J., 1996. Direct cochlear nerve action potentials as an aid to hearing preservation in middle fossa acoustic neuroma resection. *Am J Otol.* 17, 653-657.
- Rosahl, S.K., Tatagiba, M., Gharabaghi, A., Matthies, C., Samii, M., 2000. Acoustic evoked response following transection of the eighth nerve in the rat. *Acta Neurochir.* 142, 1037-1045.
- Rubens RJ, Sekula J, Bordley JE, et al., 1960. Human cochlea responses to sound stimuli. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 69, 459-479.

- Sabin, H.I., Prasher, D., Bentivoglio, P., Symon, L., 1987. Preservation of cochlear potentials in a deaf patient fifteen months after excision of an acoustic neuroma. *Scand Audiol.* 16, 109-111.
- Sally, S.L., Kelly, J.B., 1988. Organization of auditory cortex in the albino rat: sound frequency. *J Neurophysiol.* 59, 1627-1638.
- Schlake, H.P., Goldbrunner, R., Milewski, C., Siebert, M., Behr, R., Riemann, R., Helms, J., Roosen, K., 1999. Technical developments in intra-operative monitoring for the preservation of cranial motor nerves and hearing in skull base surgery. *Neurol Res.* 21, 11-24.
- Schmerber, S., Chassat, F., 2001. Accuracy evaluation of a CAS system: laboratory protocol and results with 6D localizers, and clinical experiences in otorhinolaryngology. *Comput Aided Surg.* 6, 1-13.
- Schmerber, S., Lavieille, J.-P., Reyt, E., 2001a. Surgétique en ORL : vers une nouvelle instrumentation des blocs opératoires. *Journal Français d'ORL.* 50, 259-264.
- Schmerber, S., Chen, B., Lavallee, S., Coulomb, M., Chirossel, J.P., Lavieille, J.P., Reyt, E., 2001b. [Computer-assisted video-endoscopic endonasal surgery]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 118, 35-44.
- Sekiya, T., Iwabuchi, T., Andoh, A., Kamata, S., 1983. Changes of the auditory system after cerebellopontine angle manipulations. *Neurosurgery.* 12, 80-85.
- Sendowski, I., Braillon-Cros, A., Delaunay, C., 2003. CAP amplitude after impulse noise exposure in guinea pigs. *Eur Arch Otorhinolaryngol.*
- Shannon, R.V., Moore, J.K., McCreery, D.B., Portillo, F., 1997. Threshold-distance measures from electrical stimulation of human brainstem. *IEEE Trans Rehabil Eng.* 5, 70-74.
- Sharma, A., Dorman, Mf, Spahr, A.J., 2002. A sensitive period for the development of the central auditory system in children with cochlear implants: implications for age of implantation. *Ear Hear.* 23, 532-539.
- Sheykholeslami, K., Murofushi, T., Kaga, K., 2001a. The effect of sternocleidomastoid electrode location on vestibular evoked myogenic potential. *Auris Nasus Larynx.* 28, 41-43.
- Sheykholeslami, K., Habiby Kermany, M., Kaga, K., 2001b. Frequency sensitivity range of the saccule to bone-conducted stimuli measured by vestibular evoked myogenic potentials. *Hear Res.* 160, 58-62.
- Sheykholeslami, K., Murofushi, T., Kermany, M.H., Kaga, K., 2000a. Bone-conducted evoked myogenic potentials from the sternocleidomastoid muscle. *Acta Otolaryngol.* 120, 731-734.
- Sheykholeslami, K., Kaga, K., Murofushi, T., Hughes, D.W., 2000b. Vestibular function in auditory neuropathy. *Acta Otolaryngol.* 120, 849-854.
- Sheykholeslami, K., Kermany, M.H., Schmerber, S., Kaga, K., 2003. Bone-conducted binaural interaction in patient with bilateral atresia. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 67(10), 1083-1090.
- Shore, S.E., Wiler, J.A., Anderson, D.J., 1990. Evoked vertex and inferior colliculus responses to electrical stimulation of the cochlear nucleus. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 99, 571-576.
- Silverstein, H., McDaniel, A.B., Norrell, H., 1985a. Hearing preservation after acoustic neuroma surgery using intraoperative direct eighth cranial nerve monitoring. *Am J Otol. Suppl.* 99-106.
- Silverstein, H., McDaniel, A., Wazen, J., Norrell, H., 1985b. Retrolabyrinthine vestibular neurectomy with simultaneous monitoring of eighth nerve and brain stem auditory evoked potentials. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 93, 736-742.
- Simmons, F.B., 1966. Electrical stimulation of the auditory nerve in man. *Arch Otolaryngol.* 84, 2-54.
- Slattery, W.H., 3rd, Middlebrooks, J.C., 1994. Monaural sound localization: acute versus chronic unilateral impairment. *Hear Res.* 75, 38-46.

- Snik, A.F., Beynon, A.J., Mylanus, E.A., van der Pouw, C.T., Cremers, C.W., 1998. Binaural application of the bone-anchored hearing aid. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 107, 187-193.
- Uno, H., Murai, N., Fukunishi, K., 1993. The tonotopic representation in the auditory cortex of the guinea pig with optical recording. *Neurosci Lett.* 150, 179-182.
- Uziel, A., Romand, R., Marot, M., 1981. Development of cochlear potentials in rats. *Audiology.* 20, 89-100.
- van der Pouw, K.T., Snik, A.F., Cremers, C.W., 1998. Audiometric results of bilateral bone-anchored hearing aid application in patients with bilateral congenital aural atresia. *Laryngoscope.* 108, 548-553.
- Vaneecloo, F.M., Ruzza, I., Hanson, J.N., Gerard, T., Dehaussy, J., Cory, M., Arrouet, C., Vincent, C., 2001. [The monaural pseudo-stereophonic hearing aid (BAHA) in unilateral total deafness: a study of 29 patients]. *Rev Laryngol Otol Rhinol.* 122, 343-350.
- Vasama, J.P., Moller, M.B., Moller, A.R., 1998. Microvascular decompression of the cochlear nerve in patients with severe tinnitus. Preoperative findings and operative outcome in 22 patients. *Neurol Res.* 20, 242-248.
- Veraart, C., Raftopoulos, C., Mortimer, J.T., Delbeke, J., Pins, D., Michaux, G., Vanlierde, A., Parrini, S., Wanet-Defalque, M.C., 1998. Visual sensations produced by optic nerve stimulation using an implanted self-sizing spiral cuff electrode. *Brain Res.* 813, 181-186.
- Vincent, C., Zini, C., Gandolfi, A., Triglia, J.M., Pellet, W., Truy, E., Fischer, G., Maurizi, M., Meglio, M., Lejeune, J.P., Vaneecloo, F.M., 2002. Results of the MXM Digisonic auditory brainstem implant clinical trials in Europe. *Otol Neurotol.* 23, 56-60.
- Waring, M.D., 1996. Properties of auditory brainstem responses evoked by intra-operative electrical stimulation of the cochlear nucleus in human subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 100, 538-548.
- Wazen, J.J., 1994. Intraoperative monitoring of auditory function: experimental observations and new applications. *Laryngoscope.* 104, 446-455.
- Wever, E.G., Bray, C.W., 1930. Action currents in the auditory nerve in response to acoustic stimulation. *Proc Nat Acad Sci USA.* 16, 344-350.
- Whitworth, R.H., Jeffress, L.A., 1961. Time vs intensity in the localization of tones. *J Acoust Soc Am.* 33, 925-929.
- Wilmington, D., Gray, L., Jahrsdoerfer, R., 1994. Binaural processing after corrected congenital unilateral conductive hearing loss. *Hear Res.* 74, 99-114.
- Wittmann, J., 1925. Beiträge zur Analyse des Hörens bei dichotischer Reizaufnahme. *Archiv für Geschichte der Psychologie.* 51, 21-122.
- Yajima, Y., Hayashi, Y., 1989. Response properties and tonotopical organization in the dorsal cochlear nucleus in rats. *Exp Brain Res.* 75, 381-389.
- Yost, W.A., Wightman, F.L., Green, D.M., 1971. Lateralization of filtered clicks. *J Acoust Soc Am.* 50, 1526-1531.
- Young, L.L., Jr., 1976. Time-intensity trading functions for selected pure tones. *J Speech Hear Res.* 19, 55-67.
- Zatorre, R.J., 2001. Do you see what I'm saying? Interactions between auditory and visual cortices in cochlear implant users. *Neuron.* 31, 13-14.

PARTIE III

Sélection d'articles de recherche

Les articles sélectionnés accompagnent la partie II de ce document.

1. **Sébastien Schmerber**, Hirokazu Takahashi, Kianoush Sheykholeslami, Takayuki Ejiri, Fumio Mase, Masayuki Nakao, Kimitaka Kaga. Mapping the auditory cortex by electrical penetrating microstimulation in the rat cochlear nucleus. *Neuroreport*, 2003, in press.
2. **Sébastien Schmerber**, Hirokazu Takahashi, Kianoush Sheykholeslami, Takayuki Ejiri, Fumio Mase, Tetsuji Ota, Masayuki Nakao, Kimitaka Kaga. Middle latency responses to acoustical and electrical microstimulation in the cochlear nucleus of the rat: a topographical analysis in the auditory cortex. *Hearing research*, 2003; accepted for publication.
3. **Sébastien Schmerber**, Kianoush Sheykholeslami, Mohammad Habiby Kermany, Shoko Hotta, Kimitaka Kaga. Time-intensity trading in bilateral congenital aural atresia patients. *Hearing Research*, 2003, accepté pour publication.
4. **Sébastien Schmerber**, Kianoush Sheykholeslami, Mohammad Habiby Kermany, Shoko Hotta, Kimitaka Kaga. Time intensity trade of bilaterally bone-conducted sounds in normal hearing subjects. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2003; in press.
5. **Sébastien Schmerber**, Georges Dumas, Jean-Pierre Lavieille, Thierry Hervé. New method of intraoperative auditory monitoring in acoustic neuroma surgery. *Acta Otolaryngol (Stockholm)*, 2003, in press.
6. **Sébastien Schmerber**, Fabrice Chassat. Accuracy evaluation of CAS system: Laboratory protocole and results on 6-D localizers: first clinical experiences in Otorhinolaryngology. *Journal of Computer Aided Surgery*, 2001; 6(1):1-13.
7. Lionel Bringoux, **Sébastien Schmerber**, Vincent Nougier, Georges Dumas, Barraud PA, Christian Raphael. Perception of slow pitch and roll body tilts in bilateral labyrinthine-defective subjects. *Neuropsychologia*, 2002; 40 (4) :367-72.

8. Kianoush Sheykholeslami, **Sébastien Schmerber**, Kimitaka Kaga. Bone-conducted evoked myogenic responses in auditory neuropathy. *Hearing research*, 2003; accepted for publication.
9. Kianoush Sheykholeslami, **Sébastien Schmerber**, Mohammad Habiby Kermany, Kimitaka Kaga. Sacculo-collic pathway dysfunction accompanying auditory neuropathy. *Otology and Neuro-otology*, 2003, accepted for publication.
10. Kianoush Sheykholeslami, **Sébastien Schmerber**, Mohammad Habiby Kermany, Kimitaka Kaga. Vestibular-evoked myogenic potentials in patient with large vestibular aqueduct. *Hearing Research*, 2003, in press.
11. Mohammad Habiby Kermany, Kianoush Sheykholeslami, **Sébastien Schmerber**, Kimitaka Kaga. Auditory brainstem evoked potentials and binaural interaction components. Their possible origin in rat. *Hearing research*, 2003; accepted for publication.
12. Georges Dumas, P. Perrin, **Sébastien Schmerber**, Jean-Pierre Lavieille. Nystagmus et test vibratoire recherché sur les mécanismes, approche théorique : à propos de 52 cas de lésions vestibulaires totales unilatérales. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2003; 124 (2): 75-83.
13. Kianoush Sheykholeslami, Mohammad Habiby Kermany, **Sébastien Schmerber**, Kimitaka Kaga. Binaural interaction of bone-conducted auditory brainstem responses in children with congenital atresia of the external auditory canal. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2003; 67(10): 1083-1090.

PARTIE IV

Liste des publications

Conférences internationales avec comité de lecture

1996

1. Reyt E., Perouse R., Righini C., **Schmerber S.**, Lavieille J.P. Subtotal supracricoid laryngectomy with crico hyodopexy (CHP) Functional results , tumor control and survival in 78 patients. **AACR annual meeting, Orlando, USA**, Août 1996.
-

1997

2. Reyt E., Righini CH., Baranton H., Favre J-J, Schmerber S, Passagia J-G, Lavieille J-P. Reconstruction with abdominal graft after resection of large anterior skull base tumors. **3rd congress of European Skull Base Society, Londres**, 7-9 avril 1997.
 3. **Schmerber S.**, Chen B., Reyt E., Lavallée S., Cinquin P., Coulomb M., Chirossel J-P. Markerless Hybrid Registration Method for Computer Assisted Endoscopic ENT Surgery. **Computer Assisted Surgery, Berlin, June**, 1997.
 4. **Schmerber S.**, Chen B., Reyt E., Lavallée S., Cinquin P., Coulomb M., Chirossel J-P. Frameless Registration Strategies for Computer Assisted ENT Surgery. **Computer Integrated Surgery, Linz (Austria)**, September 1-5, 1997.
 5. Reyt E., Righini CH., **Schmerber S.**, Colombani J-M. Transnasal endoscopic identification and repair of cerebrospinal rhinorrhea. **3rd congress of European Skull Base Society, Londres**, 7-9 avril 1997.
-

1998

6. Reyt E., Righini CH., **Schmerber S.**, Favre J-J, Passagia J-G. Transnasal endoscopic identification and repair of cerebrospinal rhinorrhea. **Minimally invasive technique and image guided surgery in ENT and skull base surgery, 2nd Symposium, Toulouse**, July-2-4, 1998.
7. J-P Lavieille, **S. Schmerber**, G. Dumas, R. Charachon. Vestibular neurotomy by the keyhole retrosigmoid approach. **Minimally invasive technique and image guided surgery in ENT and skull base surgery, 2nd Symposium, Toulouse**, July-2-4, 1998.

-
8. **Schmerber S**, Reyt E., Righini CH., Lavieille JP, Lavallée S, Chirossel J-P, Coulomb M. Markerless Registration Method for Computer Assisted Intranasal Endoscopic Surgery. ***Minimally invasive technique and image guided surgery in ENT and skull base surgery. 2nd Symposium, Toulouse, July-2-4, 1998.***
-

1999

-
9. **Schmerber S**, Lavieille J-P, Charachon R. Audiological preliminary results with the VSB implantable middle ear prosthesis. A review of the audiometric datas on 10 patients. ***European VSB Investigation, London, April 16th & 17th, 1999.***
10. **Schmerber S**, Lavieille J-P, Charachon R. Les résultats de la technique fermée en deux temps dans les cholestéatomes de l'adulte et de l'enfant. ***Vilème Congrès Francophone d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale, Bucarest, 13-15 mai 1999.***
11. Reyt E., Righini CH., **Schmerber S**. Le bilan d'extension des carcinomes pharyngo-laryngés : modalités de l'endoscopie et place de l'imagerie. ***Vilème Congrès Francophone d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale, Bucarest, 13-15 mai 1999.***
12. Hervé TH., **Schmerber S**, Lavieille JP, Martin CH., Charachon R. Intraoperative monitoring and hearing preservation in the treatment of acoustic neuromas : new trends. ***Third International Conference on Acoustic Neurinoma and other CPA Tumor, Rome, 12-17 June 1999.***
13. Charachon R., Chirossel J-P., Lavieille J-P., **Schmerber S**. Can residual acoustic neuroma occur after a translabyrinthine approach? ***Third International Conference on Acoustic Neurinoma and other CPA Tumors. Rome, 12-17 June 1999.***
14. Lavieille J-P., **Schmerber S**, Chirossel J-P., Charachon R. Management of intracranial facial nerve injuries. ***Third International Conference on Acoustic Neurinoma and other CPA Tumors; Rome, 12-17 June 1999.***
15. **Schmerber S**, Lavieille J-P., Feige M., Charachon R. Surgical and Audiological preliminary results with the Vibrant soundbridge implantable middle ear prosthesis. A review of the audiometric DATA in 10 patients. ***XXII Annual Meeting of the Politzer Society. Otology 2000, Achievements and Perspectives; Zürich, August 15-19 1999.***
16. R. Charachon, J.P. Lavieille, J.P. Chirossel, S. **Schmerber**. Attempt of hearing preservation in the acoustic neuroma surgery by the retrosigmoid approach. ***International congress of Otology, Dublin, 25 septembre 1999.***

2000

17. **S. Schmerber**, R.Charachon, J.P. Lavieille. Long term results in children cholesteatoma surgery. ***Sixth International Conference on Cholesteatoma & Ear surgery, Cannes***, June 29th – July 2nd 2000.
18. Reyt E., Righini Ch., **Schmerber S.** Reconstruction with abdominal aft graft after resection of large anterior skull base tumors. ***American society of ENT Surgery***, April 2000, Poster.
19. J.P. Lavieille , V. Enée , **S. Schmerber**, E. Truy, C. Vincent, F.M. Vanecloo, O. Sterkers, B. Fraysse. Experience and clinical results with the vibrant Soundbridge middle ear implant. ***Sixth International Conference on Cholesteatoma & Ear surgery, Cannes***, June 29th – July 2nd 2000.
20. **Schmerber S**, Lavieille J-P, Reyt E. Perspectives de la chirurgie assistée par ordinateur en ORL avec la station ENTACT. ***107è congrès d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervico-faciale, Paris***, 1-3 octobre 2000.

2001

21. E. Reyt, C. Righini, **S. Schmerber**, H. Baranton, J.G. Passagia. Reconstruction de la base antérieure du crâne par greffon de graisse pariétale abdominale. ***Congrès Franco-allemand, Saint-Malo***, 29-30 juin 2001.
22. **S. Schmerber**. La stimulation électrique du noyau cochléaire : étude de la tonotopie corticale. ***Congrès Franco-allemand, Saint-Malo***, 29-30 juin 2001.

2003

23. Delphine Feldmann, Françoise Denoyelle, Nathalie Loundon, Dominique Weil, Erea-Noel Garabedian, Remy Couderc, Alain Joannard, **Sébastien Schmerber**, Bruno Delobel, Jacques Leman, Hubert Journal, Hélène Catros, Claude Ferrec, Valérie Drouin-Garraud, Marie-Françoise Obstoy, Lucien Moati, Christine Petit, Sandrine Marlin. Connexine 26 M34T variant is a frequent polymorphism in France. Poster presentation. ***European Congress of human Genetics 2003, Birmingham***, England, May 3-6, 2003.

24. Hirokazu Takahashi, Masayuki Nakao, Fumio Mase, Takayuki Ejiri, Tetsuji Ota, Thierry HERVE, **Sébastien Schmerber**, Kimitaka Kaga. Understanding and restoring auditory signal processing. *The 1st International IEEE EMBS Neural Engineering Conference, Capri Island, Italy, March 20-22 2003.*
25. **Sébastien Schmerber**, Hirokazu Takahashi, Fumio Mase, Tetsuji Ota, Masayuki Nakao, Kimitaka Kaga. Accessing the tonotopic organization of auditory cortex by electrical penetrating microstimulation of the cochlear nucleus. *4th International Symposium on Electronic Implants in Otology & Conventional Hearing Aids Toulouse, June 5-6-7, 2003.*
26. **Sébastien Schmerber**, Hirokazu Takahashi, Fumio Mase, Tetsuji Ota, Masayuki Nakao, Kimitaka Kaga. Accessing the tonotopic organization of auditory cortex by electrical penetrating microstimulation of the cochlear nucleus. *24th Annual Meeting of the Politzer Society. Amsterdam, August 31th-September 4th, 2003.*
27. **Sébastien Schmerber**, Din Nguyen, Jean-Pierre Lavieille. Long term clinical experience with the Vibrant Soundbridge. *24th Annual Meeting of the Politzer Society. Amsterdam, August 31th-September 4th, 2003.*

Conférences nationales avec comité de lecture

1995

28. Reyt E., Perouse R., Righini C., Lavieille J.P., **Schmerber S.** Les traitements avec tentative de préservation laryngée dans les carcinomes épidermoïdes T3 du sinus piriforme. Analyse des résultats et indications. *Congrès annuel de la Société Rhône-Alpes, Saint-Etienne, 8-9 décembre 1995.*

1996

29. Reyt E., Righini CH., Baranton H., Favre J-J., **Schmerber S.**, Lavieille J-P, Passagia J-G. Reconstruction par greffon de graisse abdominale après exérèse de tumeurs de la base antérieure du crâne. *103e congrès d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervico-faciale, Paris, les 7-8-9 et 10 octobre 1996.*
30. Reyt E., **Schmerber S.**, Lavieille J-P, M. Colonna, Brochon M.D., Righini CH., Berland E., Bolla M. Chimiothérapie néoadjuvante pour les tumeurs T3 et T4 du larynx et de l'hypopharynx en vue d'une préservation laryngée. Résultats de deux protocoles CDDP-

5FU et CDDP-5FU acide folinique. **103e congrès d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervico-faciale, Paris**, les 8 et 9 novembre 1996.

31. Righini CH., Lavieille JP., Riva-Lavieille C., **Schmerber S.**, Reyt E. Statut P53 chez 41 sujets atteints d'un cancer évolué des VADS traités par chimiosensibilité : corrélation avec la chimiosensibilité. **103e congrès d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervico-faciale, Paris**, les 8 et 9 novembre 1996.
-

1997

32. Reyt E., Righini CH., **Schmerber S.**, Colombani J-M, Favre J-J, Passagia J-G. Identification et réparation des brèches méningées sous guidage endonasal endoscopique. **Journées Multi-Régionales et 9ème Réunion Franco-Allemande d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie Cervico-Faciale, Lille**, 12-14 juin 1997.

33. **Schmerber S.**, Righini Ch., Reyt E. La réhabilitation vocale par implant phonatoire après laryngectomie ou pharyngolaryngectomie. **104e congrès d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervico-faciale, Paris**, 13-16 octobre 1997.

34. Righini Ch, **Schmerber S.**, Baranton H., Favre J-J, Passagia J-G, Lavieille J-P, Reyt E. Prise en charge des tumeurs malignes de la base antérieure du crâne. Résultats à propos d'une série de 22 cas. **104e congrès d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervico-faciale, Paris**, 13-16 octobre 1997.

35. Lavieille JP., Boulat E., Dumas G., **Schmerber S.**, Charachon R. Neurotomie vestibulaire pour maladie de Ménière: voie retrosigmoïde ou suspétreuse? **104ème congrès d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervico-faciale, Paris**, 13-16 octobre 1997.

36. Charachon R., Lavieille J-P., **Schmerber S.** Cholestéatomes de l'adulte. **Journées Rhône-Alpes d'Oto-Rhino-Laryngologie, Lyon**, 5-6 décembre 1997.

37. Reyt E., Righini CH., **Schmerber S.**, J-L Comyn, Sarfati J. Pharyngectomie transmandibulaire par mandibulotomie : indications et résultats dans les cancers oropharyngés. **Journées Rhône-Alpes d'Oto-Rhino-Laryngologie, Lyon**, 5-6 décembre 1997.
-

1998

38. Reyt E., Righini CH., **Schmerber S.**, Wu D., Artignan X., Bolla M. Chimiothérapie des cancers avancés du larynx nécessitant une laryngectomie totale. *Journées multi-régionales d'Oto-Rhino-Laryngologie et de chirurgie cervico-faciale, Montpellier*, 23-25 avril 1998.
39. Righini Ch., Favre J-J, **Schmerber S.**, Passagia J-G, Reyt E. Elargissement optimal de l'abord des sinus frontaux. Technique chirurgicale. (Poster). *105^è congrès d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervico-faciale, Paris*, 12-15 octobre 1998.
40. Lavieille J-P, **Schmerber S.**, Chirossel J-P., Charachon R. Schwannomes de la base latérale du crâne et de la fosse infratemporale : à propos de trois cas. *105^è congrès d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervico-faciale, Paris*, 12-15 octobre 1998.
41. R. Charachon, J-P Lavieille, S. **Schmerber**, C. Blanchet. Le risque de Geysler dans les malformations mineures de l'oreille moyenne. La surdité liée à l'X. *105^è congrès d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervico-faciale, Paris*, 12-15 octobre 1998.
42. Ch. Righini, S. **Schmerber**, O. chabre, s.halimi, j.l. magne, E. Reyt. Paragangliome branchiomérique cervical malin. A propos d'un cas. *105^è congrès d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervico-faciale, Paris*, 12-15 octobre 1998.
43. E. Reyt, S. **Schmerber**, Ch. Righini, J-P Lavieille, J-G Passagia. Dépistage et identification des brèches méningées ethmoïdo-sphénoïdales. *105^è congrès d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervico-faciale, Paris*, 12-15 octobre 1998.

1999

44. Righini CH, Mouret P., Cuisnier O, **Schmerber S**, Reyt E. Traitement au laser CO2 des diverticules pharyngo-oesophagiens; A propos de 14 cas – revue de la littérature. *106^è congrès d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervico-faciale, Paris*, 3-5 octobre 1999.
45. **Schmerber S**, Cuisnier O, Charachon R., Righini CH, Lavieille J-P. Platinotomie calibrée et interposition dans la chirurgie de l'otospongiose : comparaison des résultats de l'interposition veineuse versus interposition de péricondre. *106^è congrès d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervico-faciale, Paris*, 3-5 octobre 1999.
46. Lavieille J-P., Feige M., Charachon R., **Schmerber S**. La prothèse d'oreille moyenne implantable Vibrant Soundbridge : résultats chirurgicaux et audiométriques. *106^è congrès d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervico-faciale, Paris*, 3-5 octobre 1999.

2000

47. E.Reyt, S.Schmerber. La chirurgie assistée par ordinateur en ORL. **Journées Isambert-INAVA, Lyon**, 12 février 2000.
48. E.Reyt, S.Schmerber. La chirurgie des sinus assistée par ordinateur. **Société des Eaux Minérales de Challes-les Eaux**, 27 mai 2000.
49. G. Dumas, J.P. Lavieille, S. Schmerber. Place de la labyrinthectomie chimique dans les techniques de déafférentation vestibulaire au cours de maladies de Meniere invalidantes. **Société Internationale d'Otoneurologie, Marseille**, 15-16 septembre 2000.
50. G. Dumas, J.P. Lavieille, S. Schmerber. Interférence de l'épreuve calorique et du test vibratoire -fatigabilité du test vibratoire – essai d'interprétation. **Société Internationale d'Otoneurologie, Marseille**, 15-16 septembre 2000.
51. S. Schmerber, Reyt E. La chirurgie assistée par ordinateur en ORL. **Journée nationale de GMCAO, Grenoble**, 29 septembre 2000.
52. Schmerber S, Lavieille J-P, Reyt E. Perspectives de la chirurgie assistée par ordinateur en ORL avec la station ENTACT. **107^e congrès d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervico-faciale, Paris**, 1-3 octobre 2000.
-

2001

53. E. Reyt, C. Righini, S. Schmerber, H. Baranton, J.G. Passagia. Reconstruction de la base antérieure du crâne par greffon de graisse pariétale abdominale. **Congrès Franco-allemand, Saint-Malo**, 29-30 juin 2001.
-

2002

54. J.P. Lavieille, S. Schmerber, E.Truy, P.Boucquillon, P.Ane, P.Romanet, B.Frchet, S.Bobin, P.Tran Ba Huy, C.Dubreuil. Reconstruction ossiculaire par les prothèses Titane Kurz : étude française multicentrique. **109^e congrès d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervico-faciale, Paris**, 6-8 octobre 2002.
-

2003

55. G. Dumas, J.P. Lavieille, **S. Schmerber**, Intérêt du test vibratoire osseux crânien dans l'analyse multi-fréquentielle du vestibule (implications pratiques dans les lésions vestibulaires partielles). **109^e congrès d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervico-faciale, Paris**, 6-8 octobre 2002.
56. **S. Schmerber**, G. Dumas, T. Herve, J-P. Lavieille. Utilité des potentiels évoqués auditifs précoces per-opératoires dans la chirurgie des schwannomes vestibulaires. **110^e congrès d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervico-faciale, Paris**, 1-3 octobre 2003.
57. **S. Schmerber**, K. Sheykhosslami, M. Kermany, K. Kaga. Latéralisation sonore en conduction osseuse bilatérale chez les sujets avec microtie ou atresie auditive bilatérale : Etude du facteur de compensation. **110^e congrès d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervico-faciale, Paris**, 1-3 octobre 2003.
58. C. Delalande, **S. Schmerber**, K. Boubagra, O. Cuisnier, JP Lavieille. Décompression vasculaire du nerf cochléovestibulaire. Résultats chirurgicaux. **110^e congrès d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervico-faciale, Paris**, 1-3 octobre 2003.
59. D-Q Nguyen, **S. Schmerber**, E. Soriano, N. Morel, JP Lavieille. Les ossiculoplasties par prothèse en titane. A propos de 111 cas. **110^e congrès d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervico-faciale, Paris**, 1-3 octobre 2003.

Web

1. **Schmerber S.**, Marchetrich C., Vidal C.

Le bruit dans les activités de loisir.

http://orl-france.org/Bruit_grenoble/Index.html

2. Charachon R., Lavieille J-P., **Schmerber S.**, Blanchet C.

Le risque de Geysers dans les malformations mineures de l'oreille moyenne. La surdit e liée   l'X.

http://fmf.affinitesante.com/affiche_fmc.asp?articleID=483&CID=58

Publications