THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par l'Université Toulouse 3 - Paul Sabatier

Présentée et soutenue par

Yifan ZHANG

Le 14 décembre 2021

Etude par spectroscopie proche infra-rouge (fNIRS) de la réorganisation fonctionnelle du système auditif central chez l'enfant sourd unilatéral

Ecole doctorale : **CLESCO - Comportement, Langage, Education, Socialisation, Cognition**

Spécialité : **Neurosciences, comportement et cognition**

Unité de recherche :
CERCO - Centre de Recherche Cerveau et Cognition

Thèse dirigée par
Pascal BARONE et Olivier DEGUINE

Jury

M. Eric Truy, Rapporteur
M. Arnaud Norena, Rapporteur
M. Cécile PARIETTI-WINKLER, Rapporteur
M. Pascal BARONE, Directeur de thèse
M. Olivier Deguine, Co-directeur de thèse

" N'acceptons aucune entrave à la liberté de créer, d'imaginer, d'apprendre, d'explorer ! "

Roger-Maurice Bonnet

"Le critère de la scientificité d'une théorie réside dans la possibilité de l'invalider, de la réfuter ou encore de la tester."

Karl Popper (1902–1994)

Remerciements

Mes sincères remerciements s’adressent en premier lieu à tous les patients et à tous les sujets pilotes qui ont accepté de participer volontairement à mes expériences. Vous avez contribué à l’avancement des sciences !

J’adresse mes remerciements à Monsieur Olivier Deguine et à Monsieur Pascal Barone pour m’avoir sélectionnée pour réaliser ce projet de thèse. Un grand merci pour votre confiance.

Je remercie vivement l'Agence Nationale de la Recherche pour avoir financé ce projet de thèse.

J’adresse tout particulièrement mes vifs et sincères remerciements à Monsieur le Président Jean-Marc Broto, à Madame Virginie Serin et à Madame Fabienne Alary. Sans vous, cette thèse n’existerait pas. Je n’ai que peu de mots pour vous exprimer ma gratitude !

Monsieur Christian Commenge, vous avez changé la trajectoire de ma vie. Je vous en suis extrêmement reconnaissante. Votre soutien et votre aide sans faille me touchent profondément. Au-delà de la science, c’est une belle humanité. Vous en avez bien fait preuve. Aucun mot ne peut exprimer ma profonde gratitude envers vous. Tout est au fond de mon cœur !

J’adresse mes sincères remerciements à Monsieur Kuzma Strelnikov, qui m’a fourni une aide sans faille sur la programmation. Un grand merci pour m’avoir offert l’opportunité de contribuer à vos projets scientifiques, qui a offert des fruits inattendus.

Je voudrais également remercier Monsieur Pascal Girard de m’avoir apporté toute sa bienveillance, son soutien ainsi que ses encouragements. Merci !

Je tiens à remercier Monsieur Pierre-Giorgio Zanone, Monsieur David Amarantini, Monsieur Damien Bonnard pour votre réactivité, votre patience et votre aide.

Je voudrais également remercier les médecins (Madame Marie-Noelle Calmels, Monsieur Yohan Gallois et les autres) et tout le personnel du service O.R.L de m’avoir accueillie au sein du service O.R.L, apporté tout votre soutien pour ce projet de thèse.

Je tiens également à remercier Madame Claire Thoueilles et l’ensemble des agents administratifs du laboratoire Cerco pour votre aide du point de vue de l’administration de ce projet.

Je souhaite remercier Madame Cécile Parietti-Winkler, Monsieur Eric Truy et Monsieur Arnaud Norena d’avoir accepté d'être rapporteurs de ce projet de thèse. Un grand merci !

J’adresse mes sincères remerciements à toute ma famille pour m'avoir accordé de l’amour sans condition. L’amour surmonte toutes les difficultés de la vie.

Liste des publications :

Amirouche Sadoun, Tushar Chauhan, Samir Mameri, **Yi Fan Zhang**, Pascal Barone, Olivier Deguine, Kuzma Strelnikov « Stimulus-specific information is represented as local activity patterns across the brain ». NeuroImage. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.

Amirouche Sadoun, Tushar Chauhan, **Yi Fan Zhang**, Yohan Gallois, Mathieu Marx, Olivier Deguine, Pascal Barone, Kuzma Strelnikov « Intensity patterns at the peaks of brain activity in fMRI and PET are highly correlated with neural models of spatial integration » European Journal of Neuroscience. https://doi.org/10.1111/ejn.15469

Yi Fan Zhang*, Anne Lasfargue, Isabelle Berry « Auditory cortex activation is modulated nonlinearly by stimulation duration: A functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study » Hearing Research (en révision). https://doi.org/10.1101/2021.08.02.454752

Yi Fan Zhang*, Amirouche Sadoun. « Local similarity of activity patterns during auditory and visual processing ». Neuroscience Letters (en révision).

Table des matières

Introduction générale **12**

1. Système auditif périphérique et central chez l'Homme **16**
1.1. Le système auditif périphérique 16
1.1.1. L'oreille externe 16
1.1.2. L'oreille moyenne 17
1.1.3. L'oreille interne 18
1.1.4. Codage spectral et temporel 19
1.2. Le système auditif central 21
1.2.1. Les voies auditives binaurales pour la localisation sonore 21
1.2.2. Les voies auditives monaurales 22
1.2.3. Premier niveau d'intégration sous-cortical dans le colliculus inférieur 23
1.2.4. Intégration corticale dans le thalamus 24
1.2.5. Cortex auditif 24

2. L'audition binaurale chez l'Homme **25**
2.1. Localisation des sources sonores sur le plan horizontal 25
2.1.1. ITD : Interaural Time Difference 25
2.1.2. ILD : Interaural Level Difference 27
2.2. Localisation des sources sonores sur le plan vertical 27
2.3. Localisation de la distance d'une source sonore 28
2.4. Neurophysiologie des indices binauraux 29
2.5. Les effets binauraux 30
2.5.1. L'effet d'ombre de la tête (Head-Shadow effect) 30
2.5.2. L'effet de sommation binaurale (Redundancy Effect) 30
2.5.3. L'effet de démasquage binaural (Squelch effect) 31
2.6. Fonctions de l'audition binaurale chez l'enfant 31
2.6.1. Intelligibilité dans le bruit 31
2.6.2. Localisation sonore dans l'espace 32

3. La surdité unilatérale et ses retentissements **34**
3.1. Épidémiologie de la surdite unilaterale 34
3.1.1. Définition de la surdité unilatérale 34
3.1.2. Prévalence de la surdité unilatérale 34
3.1.3. Étiologies 35
3.2. Les retentissements de la surdité unilatérale 35
3.2.1. Retentissements audiométriques 35
3.2.2. Retentissements socio-psychologiques 36
3.3. Plasticité cérébrale : retentissements neuro-fonctionnels 38
3.3.1. Les principes généraux de la plasticité cérébrale 38
3.3.2. La période critique 39
3.3.3. Retentissements neuro-fonctionnels de la surdité unilatérale 41

3.3.4. Les retentissements neuro-fonctionnels chez l'adulte 41
3.3.4.1. En IRMf 41
3.3.4.2. En magnétoencéphalographie (MEG) 46
3.3.4.3. En électroencéphalographie (EEG) 47
3.3.5. La plasticité cérébrale sur le modèle animal de la surdité unilatérale 48
3.3.6. Plasticité cérébrale chez l'enfant sourd bilatéral avec une implantation cochléaire unilatérale 52

4. Imagerie Spectroscopique proche Infrarouge fonctionnelle 54
4.1. Les principes généraux de la fNIRS 54
4.1.1. fNIRS à onde continue 54
4.1.1.1. La loi de Beer-Lambert 55
4.1.1.2. La loi de Beer-Lambert modifiée 55
4.1.1.3. Longueurs d'onde 56
4.1.1.4. Distance de séparation émetteur-récepteur 57
4.2. Origines physiologiques du signal fNIRS 58
4.3. Avantages et inconvénients de la fNIRS 59
4.4. Optimisation des paramètres techniques et expérimentaux en fNIRS 61
4.4.1. Sensibilité de mesure des optodes 61
4.4.2. Choix de la longueur d'onde 62
4.4.3. Choix du paramètre d'analyse : HbO ou HbR 63
4.4.4. Limiter les artefacts liés aux mouvements 64
4.5. Protocoles expérimentaux 64
4.5.1. Plan expérimental en blocs 64
4.5.2. Plan expérimental lié aux événements 65
4.5.3. Plan expérimental mixte 65
4.6. fNIRS et cortex auditif 66
4.6.1. Validité de la fNIRS dans les études sur l'audition 66
4.6.2. fNIRS et processus auditifs complexes 67
4.6.3. fNIRS et surdité 68
4.7. Quelques défis à relever 70

5. Objectifs de recherche 73

6. Optimisation des paramètres de stimulation en fNIRS 76
6.1. Introduction 76
6.2. Matériels et méthodes 77
6.2.1. Population 77
6.2.2. Dispositif expérimental et stimuli auditifs 77
6.2.3. Méthodes d'évaluation 77
6.2.4. Acquisition des données 79
6.2.5. Traitements des données fNIRS 79
6.2.6. Indice de latéralisation 80
6.2.7. Analyses statistiques 80
6.3. Résultats 81
6.3.1. Localisation de la réponse corticale à la stimulation auditive : sélection de canaux 81

6.3.2. Effets des durées de stimulation auditive sur les canaux d'intérêt 83
6.3.3. Analyses de la linéarité 84
6.3.4. Effets du type de stimulus 85
6.3.5. Effets du type de stimulations 86
6.3.6. Dominance hémisphérique révélée par l'index de latéralisation 87
6.4. Discussion 88
6.4.1. Synthèse des résultats 88
6.4.2. Validité expérimentale 89
6.4.3. Durées des stimulations et réponses corticales induites 89
6.4.4. Non-linéarité de la réponse hémodynamique 89
6.4.5. Réponses interhémisphériques en stimulation binaurale et monaurale 90
6.4.6. Limites de la méthode 91
6.4.7. Optimisation des paramètres de stimulation 91
6.4.8. Considération d’applications pratiques dans les études fNIRS 92
6.4.9. Perspectives 92
6.5. Conclusion 93
6.6. L’article de ce chapitre 93

7. L’étude de la réorganisation cérébrale chez l’enfant sourd unilatéral 127
7.1. Introduction 127
7.2. Matériel et méthodes 128
7.2.1. Populations 128
7.2.2. Évaluations des enfants 129
7.2.3. Évaluation psychoacoustique 129
7.2.4. Évaluation orthophonique 131
7.2.5. Évaluation de la qualité de vie 132
7.2.6. Évaluation neuro-fonctionnelle par fNIRS 133
7.2.7. Analyses statistiques 137
7.3. Résultats 139
7.3.1. Données psychoacoustiques 139
7.3.2. Évaluation de la fonction binaurale 139
7.3.3. Évaluation orthophonique 141
7.3.4. Évaluation de la qualité de vie 142
7.3.5. Données fNIRS 145
7.3.6. Corrélation entre l’index de latéralisation et la performance binaurale 146
7.4. Discussion 148
7.4.1. Discussion des contraintes méthodologiques 148
7.4.2. Données psychoacoustiques : un reflet de la fonction binaurale 150
7.4.3. Données orthophoniques 151
7.4.4. Données de qualité de vie 152
7.4.5. Données neurofonctionnelles: résultats principaux 152
7.4.6. Corrélation entre les données neurofonctionnelles et psychoacoustiques 153
7.5. Conclusion 156

8. Discussion générale 157

Annexes **158**
Annexe 1. Score SIR (Speech Intelligibility Rating) 158
Annexe 2. Score CAP-II(Categories of Auditory Performances Second edition) 159
Annexe 3. Questionnaire Kid-Kindl (version en français) 160
Annexe 4. Questionnaire KINDL pour parents 164
Annexe 5. Questionnaire SSQ 166
Annexe 6. Scores KindL (données fournis avec le manuel KindL) 170
Annexe 7. Données brutes 171
Annexe 8. Autres articles 176

Bibliographies **198**

Table des figures

Figure 1. Vue d'ensemble de l'oreille humaine 17
Figure 2. Organisation des membranes et canaux 19
Figure 3. Une cochlée déroulée 20
Figure 4. Les voies ascendantes binaurales et monaurales 23
Figure 5. Indices monauraux et binauraux 26
Figure 6. Estimation du développement de l'ITD en fonction de l'âge 26
Figure 7. Localisation d'une source sonore dans l'espace en 3 dimensions 28
Figure 8. Mécanismes de changements architecturaux 40
Figure 9. Activation corticale 43
Figure 10. Pattern d'activation en stimulation monaurale droite et gauche 45
Figure 11. Spécificité hémisphérique des amplitudes des réponses corticales 51
Figure 12. Les absorptivités molaires de l'HbO 56
Figure 13. Paires émetteurs-détecteurs 57
Figure 14. Une réponse hémodynamique chez l'adulte 58
Figure 15. Schéma de la longueur du trajet optique 62
Figure 16. Plan expérimental 78
Figure 17. Illustration de l'emplacement des optodes 79
Figure 18. Le niveau d'activation pour chaque canal 81
Figure 19. Effets des durées de stimulation 83
Figure 20. Réponses prédites du système linéaire 85
Figure 21. Effet du type de stimuli 86
Figure 22. Le changement relatif de concentration en HbO 87
Figure 23. Index de latéralisation dans les régions auditives 88
Figure 24. Conditions expérimentales du test d'intelligibilité 130
Figure 25. Configuration du test de localisation angulaire 131
Figure 26. paradigme expérimental en fNIRS 134
Figure 27. Le changement relatif de concentration en HbO 145
Figure 28. Index de latéralisation dans les régions auditives 146
Figure 29. Corrélation entre le niveau de réorganisation corticale 147
Figure 30. Performances binaurales chez les enfants normo-entendants 150

Liste des tableaux

Tableau 1. Propriétés de stimulation de 4 conditions expérimentales 78
Tableau 2. Coordonnées MNI des canaux 82
Tableau 3. Informations démographiques et cliniques des patients 129
Tableau 4. Coordonnées MNI des canaux et des aires Brodmann 136
Tableau 5. Les seuils de l'audition pour des sons purs à fréquences 139
Tableau 6. Les seuils d'intensité en dB 139
Tableau 7. les résultats en pourcentage de bonnes réponses 140
Tableau 8. Performances dans le test angulaire et de différenciation gauch/droite 141
Tableau 9. Scores obtenus pour les tests 142
Tableau 10. les caractéristiques et les scores au questionnaire KindL Enfants 143
Tableau 11. les scores au questionnaire KindL Parents pour les différents domaines 143
Tableau 12. Les scores aux questionnaires SSQ Enfant et Parent 144

Liste des abreviations

ANSM : l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

BOLD : Dépendant du niveau d'oxygène sanguin

BIAP : International d'AudioPhonologie

CAP-II : L'échelle de capacité de perception auditive

COS : Complexe olivaire supérieur

CGM : Le complexe géniculé médial

DPF : differential path length factor

EEG : Electroencéphalographie

EVIP : L'échelle de vocabulaire en images Peabody

fNIRS : L'imagerie spectroscopique proche infrarouge fonctionnelle

HbO : Hémoglobine oxygénée

HbR : Hémoglobine désoxygénée

HINT-C : Hearing in Noise Test for Children

HDR/RHD : La réponse hémodynamique

ILD : Interaural Level Difference

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

ITD : Interaural Time Difference

LFPs : Les potentiels de champs locaux

MAA : Minimum audible angle

MBAA : Marginal Benefits of Acoustic Amplification

MEG : Magnétoencéphalographie

NMCT : Le noyau médian du corps trapézoïdal

NIRS : Topographic non-invasive near infrared spectroscopy

OSL : L'olive supérieure latérale

OSM : L'olive supérieure médiane

PEA : Potentiel évoqué auditif

PedsQL : Pediatric Quality of Life Inventory

PET : Positron Emission Tomography

PTA : Pure-tone average pour l'oreille sourde

QI : Quotient Intellectuel

QVLS : La qualité de vie liée à la santé

RSB/ SNR : Le rapport signal/bruit/Signal-to-noise ratio

SU : Surdité unilatérale

TEMP : Tomographie à émission mono-photonique

TEP : Tomographie à émission de positons

VAC : volume sanguin cérébral

Introduction générale

L'audition binaurale chez l'Homme se définit comme l'ensemble des phénomènes liés à la perception par les deux oreilles. Elle met en jeu des mécanismes neuronaux complexes tout au long du système auditif central et périphérique, par lesquels l'humain intègre les indices acoustiques provenant des deux oreilles, dans l'espace. L'intégration binaurale permet à l'être humain de localiser la provenance d'une source sonore (Rayleigh, 1907 ; Blauert, 1996 ; Grothe, Pecka and McAlpine, 2010), d'évaluer sa distance mais également, de ségréguer le flux auditif ou le flux issu d'objets auditifs dans un milieu bruyant (Cherry, 1953 ; Bronkhorst, 2000). Elle joue un rôle crucial dans l'adaptation des comportements aux changements environnementaux, tels que l'évitement et la fuite de prédateurs en approche (Grothe, Pecka and McAlpine, 2010) mais également, dans le développement de l'enfant, qui apprend le monde extérieur en écoutant (Gordon, Henkin and Kral, 2015).

Cependant, de nombreuses personnes souffrent d'une perte de binauralité par suite de l'avènement d'une surdité unilatérale. Par définition, une surdité unilatérale est caractérisée chez l'individu, par un seuil auditif inférieur à 20 dB sur l'oreille saine et supérieur à 20 dB sur l'oreille sourde. Il s'agit d'une pathologie particulièrement fréquente chez l'enfant ; elle touche 0.5 à 5% d'entre eux, tous âges confondus (Everberg, 1960 ; Lieu, 2004 ; Dodson et al., 2012) et son incidence est en augmentation (Shargorodsky et al., 2010). Les étiologies sont diverses, elles peuvent être congénitales ou acquises. Les répercussions sont graves, en particulier chez l'enfant, en pleine voie de développement du système nerveux.

La surdité unilatérale profonde constitue un réel handicap sur le plan perceptif. Comme illustré dans de nombreuses études, elle induit une altération de l'intelligibilité de la parole dans le bruit ainsi que des difficultés de localisation d'une source sonore dans l'espace (Bess, Tharpe and Gibler, 1986 ; Persson et al., 2001 ; Tharpe, 2008). Il a été également montré que la surdité unilatérale profonde a des retentissements sociopsychologiques importants tant chez l'adulte que chez l'enfant (Dwyer, Firszt and Reeder, 2014). Les données recueillies depuis les années 80 ont révélé des conséquences déficitaires sur le développement général de l'enfant. Plusieurs études ont mis en évidence le retard du développement langagier/cognitif, des difficultés scolaires, une baisse du QI, une baisse de la qualité de vie, ainsi qu'un risque élevé de troubles de l'apprentissage chez les enfants sourds unilatéraux (Davis nnet al., 1981 ; Bess, Tharpe and Gibler, 1986 ; Bovo et al., 1988 ; Hartvig Jensen, Børre and Johansen, 1989 ; Tharpe, 2008 ; Martínez-Cruz, Poblano and Conde-Reyes, 2009 ; Lieu et al., 2010 ; Umansky, Jeffe and Lieu, 2011 ; Rachakonda et al., 2014 ; Purcell et al., 2016 ; Roland et al., 2016).

La perte de binauralité se répercute également sur le fonctionnement cérébral. Dans la littérature, plusieurs auteurs ont mis en évidence des phénomènes de réorganisation fonctionnelle chez les sujets sourds unilatéraux au travers de diverses techniques d'imagerie, notamment l'électroencéphalographie (EEG) et l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf). Dans l'ensemble, une surreprésentation corticale liée au fonctionnement de l'oreille saine est retrouvée, systématiquement au niveau du cortex ipsilatéral de l'oreille

saine, ce qui va entraîner une activation symétrique des deux cortex auditifs pour une stimulation de l'oreille saine plutôt qu'asymétrique tel que chez les normo-entendants (Vasama and Mäkelä, 1995 ; Fujiki et al., 1998 ; Scheffler et al., 1998 ; Bilecen et al., 2000 ; Ponton et al., 2001 ; Suzuki et al., 2002 ; Khosla et al., 2003 ; Langers, van Dijk and Backes, 2005 ; Firszt, Ulmer and Gaggl, 2006 ; Li et al., 2006 ; Hine et al., 2008 ; Hanss et al., 2009). Certaines études ont évalué l'effet du côté de l'oreille déficitaire sur la plasticité neuro-fonctionnelle. En effet, davantage d'altérations ont été observées à la suite d'une surdité de l'oreille gauche que de l'oreille droite (Schmithorst et al., 2005 ; Hanss et al., 2009 ; Burton et al., 2012 ; Yamamoto et al., 2017). Qui plus est, d'après certains auteurs, l'origine de la surdité unilatérale influence différemment les mécanismes de cette modification centrale (Kral, Hubka, et al., 2013).

Fait qui mérite d'être souligné, deux études de notre équipe ont mis en relation la réorganisation cérébrale et les déficits comportementaux faisant suite à la surdité unilatérale chez l'adulte. En effet, l'étude de Vannson et al., 2015, a montré que le niveau de surdité de l'oreille atteinte est corrélé négativement à la qualité de vie des patients mesurée par questionnaires, et à leur degré de performance dans la discrimination de la parole dans le bruit (Vannson et al., 2015). De plus, une perte d'asymétrie interhémisphérique est retrouvée dans l'étude IRMf de Vannson et al. (Vannson et al., 2020). Plus important encore, ce dernier travail a mis en évidence une corrélation positive entre l'ampleur de cette asymétrie au niveau du cortex auditif et les déficits perceptifs en termes de localisation sonore dans l'espace. L'ensemble de ces deux études suggère donc l'existence de liens de causalité entre réorganisation cérébrale, déficits d'intégration binaurale et baisse de la qualité de vie des patients.

Les mécanismes neuronaux sous-jacents à cette réorganisation sont explorés dans les modèles animaux au niveau cellulaire, synaptique et du réseau neuronal. Les résultats neuro-fonctionnels obtenus chez l'Homme sont confirmés par des études récentes menées sur des modèles animaux sourds. En particulier, elles ont montré un "syndrome de préférence aurale" : la surdité unilatérale réorganise les voies auditives qui vont se développer en faveur de celles de l'oreille fonctionnelle, avec une représentation corticale plus faible pour l'oreille sourde (Kral, Heid, et al., 2013 ; Kral, Hubka, et al., 2013).

D'après certains auteurs comme Kral et al. (Kral, Heid, et al., 2013 ; Kral, Hubka, et al., 2013), il est possible que 'sacrifier' la localisation binaurale au niveau du cortex auditif pour renforcer l'audition monaurale, soit une adaptation optimale pour la condition de l'audition unilatérale mais, elle compromet les possibilités de restaurer l'audition de l'oreille sourde et la localisation binaurale corticale plus tard dans la vie de l'individu. La surdité unilatérale congénitale semble maximiser le niveau de la préférence aurale dans laquelle la représentation corticale de l'oreille saine est plus importante dans le système auditif et dans laquelle donc, l'autre oreille est moins bien représentée (Reale, Brugge and Chan, 1987 ; Kitzes et al., 1995). L'apparition précoce de la surdité unilatérale met ainsi l'oreille sourde dans une position désavantageuse pour la compétition des ressources corticales. Il faut souligner que le niveau de la réorganisation diminue avec l'augmentation de l'âge de l'apparition de la surdité

unilatérale observée chez l'Homme comme chez les modèles animaux, suggérant l'existence d'une période sensible précoce pour empêcher la mise en place de cette réorganisation défavorable (Kral, Heid, et al., 2013 ; Kral, Hubka, et al., 2013).

Ces études obtenues chez les adultes sourds unilatéraux, complétées des observations sur des modèles animaux, pointent vers la nécessité d'étudier d'une façon plus approfondie la réorganisation cérébrale induite par la surdité unilatérale, chez l'enfant.

Pour approcher de plus près l'organisation cérébrale fonctionnelle, les méthodes d'investigation couramment utilisées chez l'adulte, telles que l'EEG, l'IRMf, la Tomographie par Émission de Positons (PET), la magnétoencéphalographie (MEG), s'avèrent peu adaptées à l'enfant. En revanche, l'Imagerie spectroscopique proche infrarouge (en anglais functional near-infrared Spectroscopic imaging, fNIRS) est une technique particulièrement prometteuse dans ce cadre. Elle présente de nombreux avantages, tels que la mesure non invasive, l'application silencieuse, une moindre sensibilité aux mouvements. Cependant, le signal fNIRS souffre d'un faible rapport signal sur bruit. L'examen de la littérature nous démontre qu'il n'existe pas d'étude portant sur l'optimisation des paramètres expérimentaux utilisés en fNIRS pour obtenir la haute qualité du signal : un point central à considérer lors de la conception des expériences chez l'enfant.

Plus important encore, aucune étude n'existe à l'heure actuelle sur la réorganisation cérébrale des enfants porteurs de surdité unilatérale, en penchant sur les phénomènes de la préférence aurale.

Ce travail de thèse vise à 1) établir les paramètres expérimentaux optimaux en fNIRS pour les appliquer dans les études chez l'enfant ; 2) étudier les conséquences de la surdité unilatérale chez les enfants âgés de 5 ans à 16 ans sous trois angles d'approche différents :

- Évaluation des performances psychoacoustiques au travers de tests de localisation sonore dans l'espace et de discrimination de la parole dans le bruit.

- Évaluations psychosociales y compris orthophoniques (perception et expression du langage), et de la qualité de vie.

- Évaluation neuro-fonctionnelle par la fNIRS.

Afin d'atteindre ces objectifs, nos études reposent sur quatre axes de recherche : 1) Identifier les paramètres de stimulation en fNIRS les plus efficaces — un prérequis pour déterminer le protocole expérimental adéquat de notre étude chez l'enfant. 2) Caractériser l'activation corticale auditive en fNIRS chez des enfants sourds unilatéraux par rapport à des enfants normo-entendants — objectif principal de la recherche. 3) Corréler l'ampleur de la réorganisation cérébrale aux performances audiologiques, orthophoniques et de qualité de vie — objectif secondaire. 4) Décrire la réorganisation du système auditif central en fonction de l'ancienneté de la surdité et de l'âge des enfants — objectif secondaire.

Nous attendons de ce travail qu'il puisse mettre en évidence les phénomènes de la préférence aurale, à savoir, une surreprésentation corticale à la stimulation d'une oreille saine chez les enfants sourds unilatéraux. Nous espérons également démontrer l'existence d'une corrélation négative entre l'ampleur de cette surreprésentation corticale aux performances audiologiques, orthophoniques, et la qualité de vie. Enfin, nous souhaitons identifier une période sensible pour protéger le système auditif de cette réorganisation corticale à même d'entraver, sans cela, la restauration de l'audition binaurale plus tard dans la vie.

Si nos hypothèses de recherche sont vérifiées, ce travail permettra d'affiner notre compréhension des retentissements de la surdité unilatérale chez l'enfant, et de mieux nous positionner dans la prise en charge thérapeutique de cette pathologie.

Organisation de la thèse

Afin de faciliter au lecteur la compréhension des enjeux de ce travail, cette thèse est subdivisée en quatre parties ; les deux premières fournissent une base concise et synthétique des connaissances disponibles dans la littérature chez le sujet normo-entendant (système auditif, audition binaurale chez l'Homme), puis chez le sujet sourd unilatéral et sur le modèle animal porteur de surdité unilatérale (surdité unilatérale, retentissements et réorganisation cérébrale), alors que la troisième dresse une brève introduction à la technique d'investigation (fNIRS). La dernière partie, enfin, consiste à décrire les études expérimentales menées au cours de la thèse.

1. Système auditif périphérique et central chez l’Homme

Afin de mieux appréhender la surdité unilatérale et les retentissements associés, il est nécessaire d’aborder le fonctionnement du système auditif chez l’Homme. Les bases anatomiques et les voies auditives décrites dans cette partie sont référencées principalement dans les travaux de Grothe et al. en 2010 (Grothe, Pecka and McAlpine, 2010) et dans l’ouvrage de Webster (Webster, 2013).

Le système auditif périphérique transforme les ondes sonores en influx neuronaux. Ces influx sont ensuite transmis au système auditif central, où ils sont intégrés aux informations provenant d'autres systèmes sensoriels pour guider le comportement, notamment l'orientation des mouvements en fonction de stimuli acoustiques, et la communication (Alvord and Farmer, 1997 ; Fuchs and Tucker, 2015). La première étape de cette transformation a lieu au niveau de l'oreille externe et de l'oreille moyenne, qui reçoivent les ondes sonores et amplifient leur pression, de sorte que l'énergie sonore puisse être transmise avec succès à la cochlée de l'oreille interne, remplie de liquide. Dans l'oreille interne, il se produit une série de processus biomécaniques décomposant le signal sonore, de sorte que les propriétés acoustiques du signal sont fidèlement transduites par les cellules ciliées et codées par l'activité électrique des fibres nerveuses auditives. Ces informations sont ensuite transmises et intégrées dans les différents niveaux des voies auditives, de façon à traiter les sons de l’environnement et à constituer un espace auditif (Ekdale, 2016 ; Ruben, 2020).

1.1. Le système auditif périphérique

1.1.1. L'oreille externe

L'oreille externe, qui se compose du pavillon et du conduit auditif (**Figure 1**), sert à recueillir l'énergie sonore et à la concentrer sur le tympan, aussi dit “membrane tympanique”. L'une des particularités de la configuration du conduit auditif est qu'il amplifie sélectivement la pression sonore pour les fréquences autour de 3 kHz (Alvord and Farmer, 1997 ; Fuchs and Tucker, 2015).

Une deuxième fonction importante du pavillon est le filtrage sélectif des différentes fréquences sonores, fait afin de fournir des indices sur l'élévation de la source sonore. Les circonvolutions asymétriques du pavillon de l'oreille sont formées de telle sorte que l'oreille externe transmet plus de composantes de haute fréquence provenant d'une source élevée que de la même source au niveau de l'oreille (Van Wanrooij and Van Opstal, 2004).

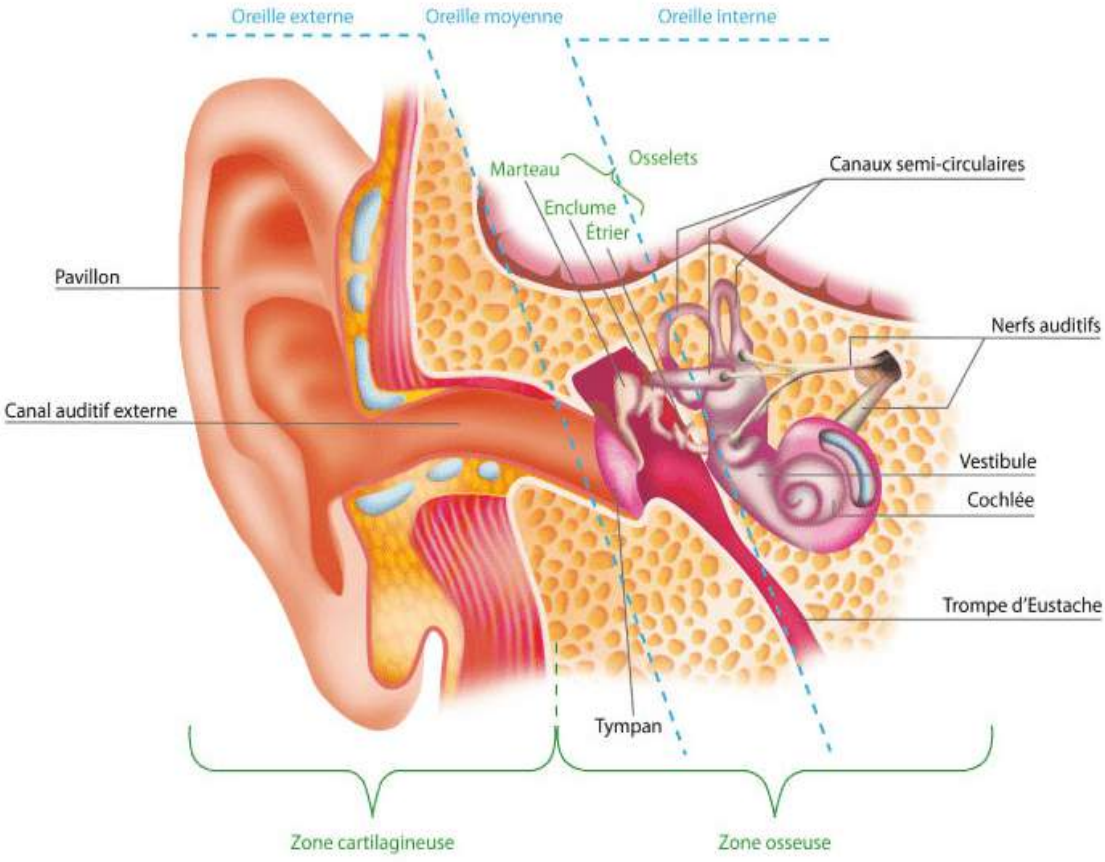


Figure 1. Vue d'ensemble de l'oreille humaine (oreille externe, moyenne, interne). (Source : Bausch & Lomb-www.toutsurloreille.fr)

1.1.2. L'oreille moyenne

L'oreille moyenne assure une conversion optimale de l'énergie sonore du conduit auditif à l'oreille interne. En effet, elle permet une adaptation d'impédance entre l'air et les liquides cochléaires (Mason, 2016). Le terme "impédance" renvoie à la résistance au mouvement d'un milieu. Normalement, lorsque les ondes sonores se propagent du milieu aérien au milieu liquide, la quasi-totalité de l'énergie acoustique est réfléchie. En revanche, le système de transmission de l'oreille moyenne assure la transmission de l'énergie sonore à travers la frontière air-fluide, en augmentant la pression mesurée au niveau de la membrane tympanique avant qu'elle n'atteigne l'oreille interne (Bowden, 1977 ; Anthwal and Thompson, 2016).

Deux processus mécaniques ont lieu dans l'oreille moyenne pour obtenir ce gain de pression. Le premier consiste à concentrer la force qui s'exerce sur la membrane tympanique, de diamètre relativement important, sur la fenêtre ovale de petit diamètre. La fenêtre ovale est l'endroit où les os de l'oreille moyenne entrent en contact avec l'oreille interne. Un deuxième processus connexe repose sur l'avantage mécanique obtenu par l'action de levier des trois petits os interconnectés de l'oreille moyenne. Ce sont les osselets de l'oreille moyenne : le marteau, l'enclume et l'étrier, qui relient la membrane tympanique et la fenêtre ovale (Hall, 2000 ; Fuchs and Tucker, 2015).

Les tissus osseux et mous qui entourent l'oreille interne, ont une impédance proche de celle de l'eau. Par conséquent, même si la membrane tympanique ou les osselets de l'oreille moyenne sont endommagés, les vibrations acoustiques peuvent être transférées directement à l'oreille interne par les os et les tissus de la tête.

1.1.3. L’oreille interne

La cochlée de l'oreille interne est la structure primordiale pour la perception auditive. C'est ici que l'énergie sonore générée par le son est transformée en impulsions neuronales dans le nerf auditif. Grâce à sa structure, la cochlée amplifie les pressions sonores et les convertit en signaux neuronaux. En même temps, elle agit comme un analyseur des fréquences sonores en les transformant en fréquences mécaniques et en décomposant les formes d'ondes acoustiques complexes en éléments plus simples (Rauschecker and Shannon, 2002 ; Ekdale, 2016).

La cochlée est une petite structure spiralée d'environ 10 mm de large, ressemblant à la coquille d’un escargot. Sa forme enroulée, si elle était déroulée, formerait un tube osseux d'environ 35 mm de long. La cochlée est composée du canal spiral et du modiolus. Le canal spiral s’enroule, en spirale comme son nom l’indique, tournée sur deux tours et demi autour du modiolus.

Le passage dans le tube de la cochlée est divisé en deux, de son extrémité presque basale à son extrémité apicale, par la cloison cochléaire, qui supporte la membrane basilaire et la membrane tectoriale. Des chambres remplies de liquide de chaque côté de la cloison cochléaire sont appelées “scala vestibuli” et “scala tympani” (**Figure 2**). Un canal distinct, espace entre ces deux membranes — la “scala media”, dans laquelle se trouve l’organe de Corti —, s'étend à l'intérieur de l'espace compris entre la membrane basilaire et la membrane de Reissner. La cloison cochléaire ne s'étend pas jusqu'à l'extrémité apicale de la cochlée ; la scala vestibuli et la scala tympani sont mises en communication, au niveau de l’apex, par l’hélicotrème. Les deux scalas sont remplies par la périlymphe, tandis que la scala media est remplie par l’endolymphe, dont la composition biochimique est différente de celle de la périlymphe. À l'extrémité basale de la cochlée, la scala tympani se termine par la fenêtre ronde, alors que la scala vestibuli se termine par la fenêtre ovale.

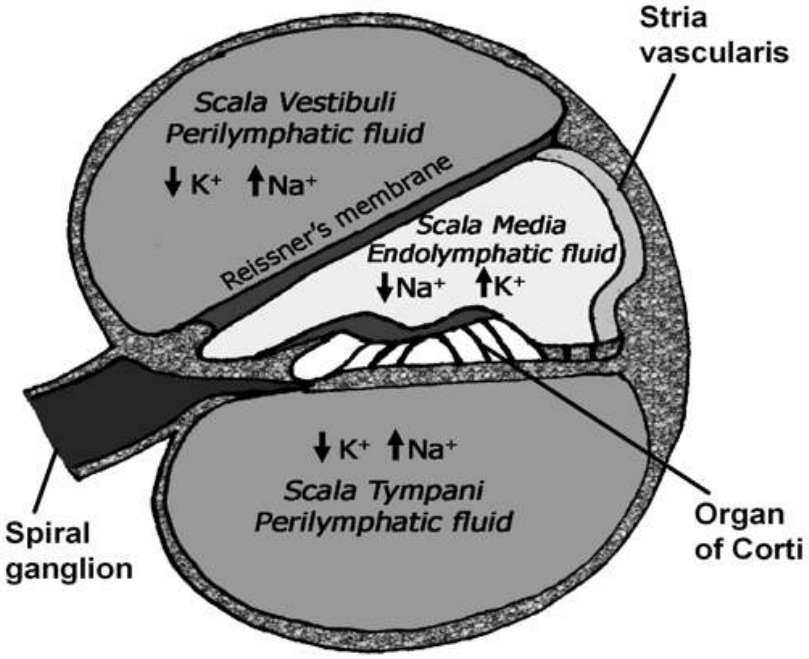


Figure 2. Organisation des membranes et canaux dans la cochlée (Source :(Vidarsson, 2007)).

1.1.4. Codage spectral et temporel

La perception d'un son nécessite son encodage à la fois spectral et temporel, par le système auditif (Evans, 1978). Ces deux traitements sont complémentaires. Le codage temporel est particulièrement important pour le traitement des basses fréquences, alors que le codage spatial est essentiel pour les hautes fréquences.

Le codage spectral repose sur l'organisation tonotopique du système auditif. Plus précisément, au niveau de la cochlée, les propriétés vibratoires de la membrane basilaire dépendent de la fréquence d'un son incident. En effet, en réponse à un son, le mouvement de la membrane basilaire débute toujours à l'extrémité rigide (c'est-à-dire, la base de la cochlée), puis se propage vers l'extrémité plus flexible (c'est-à-dire, l'apex de la cochlée). Le point de déplacement maximal de la membrane est déterminé par la fréquence du son. Les points qui répondent aux hautes fréquences se trouvent à la base de la membrane basilaire, où elle est rigide et étroite, et les points répondant aux basses fréquences, sont à l'apex, ce qui donne lieu à une cartographie topographique de la fréquence (la tonotopie) (**Figure 3**). Les vibrations des différentes parties de la membrane basilaire provoquent les taux de décharge différents des fibres nerveuses cochléaires, qui se trouvent sur sa longueur. La stimulation électrique du nerf auditif sera transmise et traitée aux centres auditifs cérébraux, pour aboutir à une perception auditive. Ainsi, l'accord de fréquence dans l'oreille interne est attribuable en partie à la physique de la membrane basilaire, qui est plus large et plus flexible à l'apex et plus étroite et rigide à la base (Munkong and Juang, 2008).

En plus de mécanismes cochléaires passifs en lien avec le gradient baso-apical de rigidité de la membrane basilaire, les mécanismes actifs contribuent principalement à la sélectivité fréquentielle de la cochlée, en modifiant les vibrations de la membrane basilaire. Plus concrètement, en réponse à un son pur, les mécanismes actifs induisent une amplification forte (environ 50 dB) de la vibration de la membrane basilaire, sur une portion très fine de l'organe de Corti, ce qui permet d'augmenter la sensibilité de la cochlée. Cette portion varie selon la fréquence des sons. Ainsi, la sélectivité fréquentielle de la cochlée peut s'expliquer par la capacité de discrimination de deux fréquences très proches : deux zones très proches mais distinctes de la cochlée sont activées et sont pourtant distinguées l'une de l'autre. Ce phénomène est étroitement lié aux propriétés d'électromobilité des cellules de l'organe de Corti. Pour une étude plus détaillée des mécanismes cochléaires, le lecteur pourra consulter l'ouvrage de Moore (Moore, 1989).

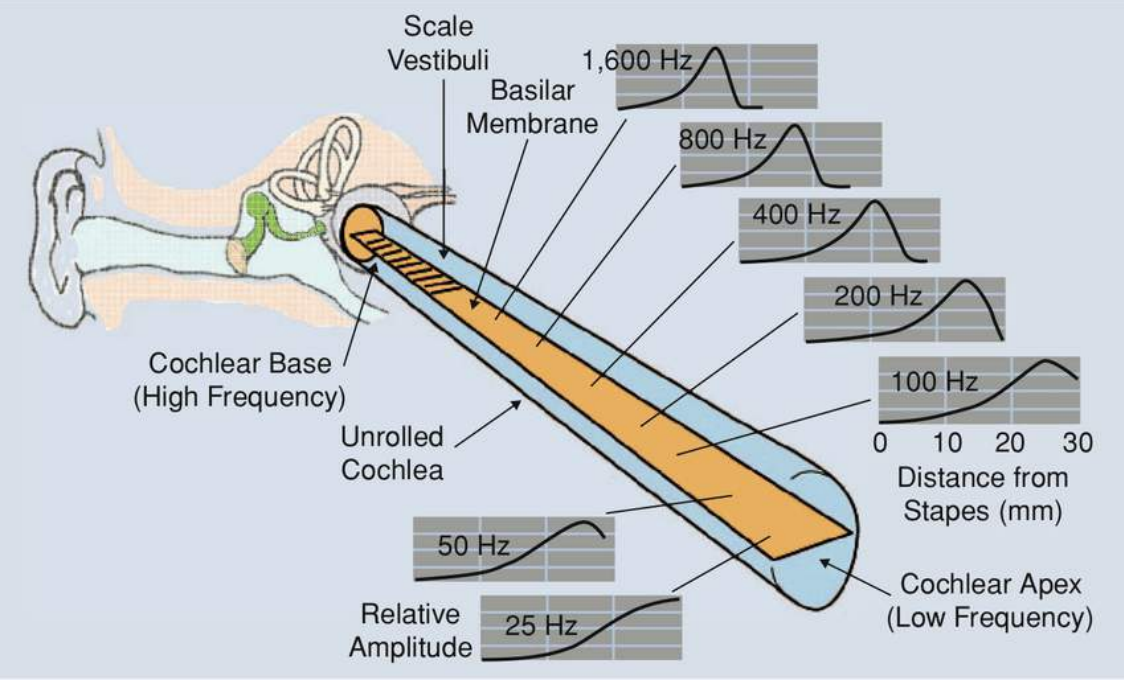


Figure 3. Distribution de l'amplitude des vibrations de la membrane basilaire selon la fréquence de stimulation (Source : Munkong and Juang, 2008).

Le codage temporel repose sur le principe du « *calage de phase* » (« phase-locking » en anglais), à savoir la capacité d'un neurone à se synchroniser ou à suivre la structure temporelle d'un son incident. Plus précisément, aux fréquences inférieures à 4000 ou 5000 Hz, certains neurones du système auditif sont capables de synchroniser leur cadence de décharge de potentiels d'action sur la périodicité d'un son. En effet, un potentiel d'action ne se produit pas à chaque cycle, en raison de la période réfractaire, mais lorsqu'il est généré, il a tendance à répondre à une fréquence particulière, ce qui permet au système auditif d'encoder de manière précise la période d'un son. Ce mécanisme débute dès la sortie de la cochlée et se répercute tout le long des voies auditives afférentes. Il se limite à des fréquences de plus en plus basses à mesure que l'information nerveuse est intégrée, par exemple, les valeurs limites sont de 4000 Hz au niveau des nerfs auditifs, de 1000 Hz au

niveau des noyaux cochléaires, de 300 Hz au niveau des colliculi inférieurs, de 200 Hz au niveau du thalamus et inférieures à 80 Hz au niveau des cortex auditifs. Il est important de souligner que la manière dont les décharges des neurones se synchronisent est modifiée dans les colliculi inférieurs, qui sont les sites de convergence des informations auditives bilatérales. Le rôle du codage temporel n'est pas complètement compris, même s'il existe des hypothèses selon lesquelles le codage temporel sous-tend des phénomènes perceptifs, tels que la localisation des sons de basse fréquence (Grothe, Pecka and McAlpine, 2010), la détection des sons de basse fréquence proches du seuil (Huet *et al.*, 2018), et la perception de la hauteur et de la parole (Lorenzi *et al.*, 2006 ; Moore, 2008) dans le calme et dans le bruit de fond. Pour plus de détails, le lecteur trouvera une description complète du codage temporel dans les revues neurophysiologiques de Eggermont (Eggermont, 2001) et de Joris et al (Joris, Schreiner and Rees, 2004).

1.2. Le système auditif central

1.2.1. Les voies auditives binaurales pour la localisation sonore

Le système auditif binaural se caractérise par une organisation parallèle (Langers, van Dijk and Backes, 2005). Cette organisation devient évidente dès que le nerf auditif pénètre dans le tronc cérébral, où il se ramifie pour innerver les trois divisions du noyau cochléaire. Le nerf auditif comprend les cellules ganglionnaires bipolaires spirales de la cochlée. Chacune de ces cellules envoie une dendrite pour contacter une cellule ciliée interne dans l'organe de Corti et une branche centrale pour innerver le noyau cochléaire. Le noyau cochléaire se trouve dans le tronc cérébral au niveau bulbo-pontique, et il est divisé en deux grandes parties : le noyau cochléaire ventral et le noyau cochléaire dorsal. Chaque fibre du nerf auditif se ramifie, envoyant une branche ascendante vers le noyau cochléaire antéroventral et une branche descendante vers le noyau cochléaire postéroventral et le noyau cochléaire dorsal. L'organisation tonotopique de la cochlée est maintenue dans les sous-parties du noyau cochléaire, dont chacune contient différentes populations de cellules (Demanez and Demanez, 2003).

Au niveau des noyaux cochléaires, l'information des deux oreilles n'est pas encore fusionnée. Le circuit neuronal qui combine les entrées binaurales commence dans l'olive supérieure médiane (OSM), dans laquelle converge les axones des noyaux cochléaires antéroventraux droits et gauches. L'olive supérieure médiane contient des cellules avec des dendrites bipolaires qui s'étendent à la fois médialement et latéralement. Les dendrites latérales reçoivent l'entrée du noyau cochléaire antéroventral ipsilatéral, et les dendrites médiales reçoivent l'entrée du noyau cochléaire antéroventral controlatéral. Ces deux entrées sont excitatrices. Comme pourrait l'être prévu de cette fusion des entrées des deux côtés, les cellules OSM fonctionnent comme des détecteurs de coïncidence temporelle, répondant lorsque les deux signaux excitateurs arrivent en même temps. Pour que ce mécanisme de coïncidence soit performant dans la localisation sonore, différents neurones doivent être sensibles aux différents délais interauraux. Les axones projetés sur l'OSM varient

systématiquement en longueur pour créer des “lignes à retard” (la longueur d'un axone divisée par sa vitesse de conduction est égale au temps de conduction). Ces différences anatomiques compensent les sons qui arrivent à des moments légèrement différents aux deux oreilles, de sorte que les impulsions neuronales résultantes arrivent simultanément à un neurone particulier de l’OSM, rendant chaque cellule particulièrement sensible aux sources sonores à un endroit particulier.

Les différences d'intensité et de temps d’arrivée interaurale fournissent des informations sur l'emplacement d'un son (l’audition binaurale sera détaillée dans le prochain chapitre). Les circuits qui calculent la position d'une source sonore sur la base de l’intensité, se trouvent dans l'olive supérieure latérale (OSL) et le noyau médian du corps trapézoïdal (NMCT). Les axones excitateurs se projettent directement du noyau cochléaire antéroventral ipsilatéral à l’OSL. L’OSL reçoit également une entrée inhibitrice de l'oreille controlatérale, via un neurone inhibiteur dans le NMCT. Cette interaction excitatrice / inhibitrice se traduit par une excitation nette de l’OSL ipsilatéral à la source sonore. Pour les sons provenant latéralement à l'auditeur, les décharges neuronales seront plus élevées dans l’OSL du côté en question ; dans cette circonstance, l'excitation via le noyau cochléaire latéral ipsilatéral sera maximale, et l'inhibition du NMCT controlatéral, minimale. En revanche, les sons plus proches de la ligne médiane de l'auditeur entraîneront les décharges plus faibles dans l’OSL ipsilatéral, en raison de l'inhibition accrue provenant du NMCT controlatérale. Pour les sons provenant de la ligne médiane, l'inhibition accrue provenant du NMCT est suffisamment puissante pour réduire complètement l'activité des OSL.

En résumé, il existe deux voies distinctes et deux mécanismes distincts pour la localisation sonore (**Figure 4**). Les différences de temps d’arrivée interaurale sont traitées dans l'olive supérieure médiane, et les différences d'intensité interaurale sont traitées dans l'olive supérieure latérale. Ces deux voies sont finalement fusionnées dans les centres auditifs du mésencéphale.

1.2.2. Les voies auditives monaurales

Une partie des fibres du noyau cochléaire participe à la perception de la localisation sonore comme décrit ci-dessus mais, une autre partie de ces fibres participe aux traitements des propriétés des sons autres que la position de la source sonore, représentant les voies auditives monaurales intégratives **(Figure 4**) (Langers, van Dijk and Backes, 2005). En effet, ces fibres du noyau cochléaire contournent l’olive supérieure et se terminent dans les noyaux du lemnisque latéral controlatéral du tronc cérébral, répondant à la stimulation monaurale. Concrètement, les cellules des noyaux du lemniscus latéral répondent dès l'apparition d'un son, quelles que soient son intensité ou sa fréquence. D'autres cellules traitent les aspects temporels et spectraux du son. Les voies des noyaux du lemnisque latéral se dirigent ensuite vers les noyaux du colliculus inférieur.

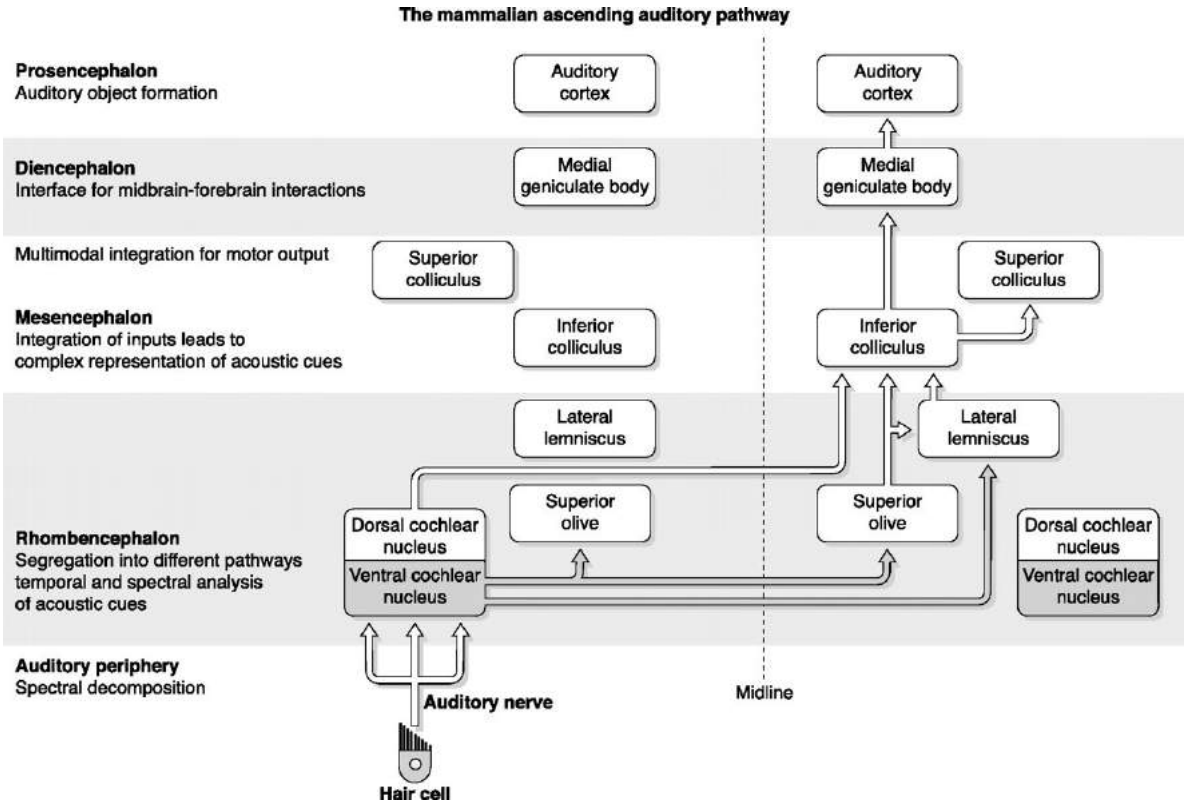


Figure 4. Les voies ascendantes binaurales et monaurales d'après Grothe et al. en 2010 (Grothe, Pecka and McAlpine, 2010). Voir le texte pour plus de détails.

1.2.3. Premier niveau d'intégration sous-cortical dans le colliculus inférieur

Les voies auditives ascendantes via les complexes olivaires (véhiculant les informations spatiales) et lemniscals (recevant les informations monaurales), ainsi que d'autres projections qui proviennent directement du noyau cochléaire, se projettent vers le centre auditif du mésencéphale, le colliculus inférieur (Pickles, 2015).

L'intégration dans le colliculus inférieur se traduit sur différentes populations de cellules contenues dans cette structure, avec des propriétés différentes. Par exemple, il existe des neurones spatiaux qui répondent aux sons provenant d'une position spécifique dans l'espace, afin de constituer une carte de l'espace auditif (Salminen, Tiitinen and May, 2012). D'autres sont sensibles aux propriétés acoustiques des sons, par exemple aux sons modulés en fréquence ou en temporalité (Bahmer and Gupta, 2018). De tels sons sont des composants typiques de sons biologiquement pertinents, tels que ceux émis par les prédateurs ou les sons de communication intra-spécifiques, qui, chez l'Homme, comprennent la parole (Suta, Popelár and Syka, 2008).

1.2.4. Intégration corticale dans le thalamus

Le complexe géniculé médial (CGM) dans le thalamus est un relais obligatoire pour toutes les informations auditives ascendantes destinées au cortex. La plupart des entrées au CGM proviennent du colliculus inférieur, bien que quelques axones auditifs du tronc cérébral contournent le colliculus inférieur pour atteindre directement le thalamus auditif.
Le CGM comporte plusieurs divisions, dont la division ventrale, qui fonctionne comme le principal relais thalamocortical, et les divisions dorsale et médiale, qui sont organisées comme une ceinture autour de la division ventrale.

Le CGM est la première station de la voie auditive ; il s'y trouve la sélectivité pour les combinaisons de fréquences mais aussi, pour des intervalles de temps spécifiques entre les deux fréquences. Le mécanisme responsable de ces sélectivités est la convergence finale des entrées des régions cochléaires, ayant différentes sensibilités spectrales et temporelles. Ainsi, les neurones du CGM reçoivent et combinent des informations provenant de voies différentes, permettant de détecter des propriétés spectrales et temporelles de sons. Dans de nombreuses espèces, y compris les humains, les combinaisons des signaux spectraux et temporels sont des caractéristiques particulièrement importantes de la communication.

1.2.5. Cortex auditif

Le cortex auditif rassemble toutes les informations auditives afférentes et en effectue un traitement intégratif de niveau supérieur. Bien qu'il comporte un certain nombre de subdivisions, une distinction générale peut être faite entre une région primaire et des régions périphériques/secondaires.

Le cortex auditif primaire est situé dans le gyrus de Heschl, gyrus placé transversalement sur le gyrus temporal supérieur du lobe temporal, et il reçoit principalement des afférences provenant de la division ventrale du CGM; il contient donc une carte tonotopique relativement précise. Les zones périphériques du cortex auditif reçoivent des entrées plus diffuses du CGM et sont donc moins précises dans leur organisation tonotopique. Cependant, les cortex auditifs primaire et secondaire contiennent également des neurones à double fonction, qui détectent les combinaisons spectrales et temporelles de sons. Cette sensibilité aux combinaisons d'éléments sonores simples, semble être une propriété universelle des neurones pour les espèces, dans la perception des sons complexes, y compris dans leur reconnaissance, en particulier celle de la parole, dans le cortex auditif humain.

2. L’audition binaurale chez l’Homme

Comme en témoigne la complexité du système auditif exposée précédemment, des voies auditives croisées y permettent la comparaison des informations provenant des deux cochlées, à tous niveaux. Ces réseaux neuronaux analysent des indices binauraux de type temporel, énergétique et spectral, permettant de créer une représentation neuronale de l’espace sonore. Grâce au traitement des indices acoustiques, l’être humain peut localiser la provenance d’un son, sa distance par rapport à lui mais également, se focaliser sur une source sonore utile dans un milieu bruyant.

2.1. Localisation des sources sonores sur le plan horizontal

Notre compréhension de la localisation sonore remonte aux travaux menés par le physicien Lord Rayleigh, à la fin du 19ème siècle. Ces travaux sont connus sous le nom de “théorie du duplex”, selon laquelle théorie, la localisation d’un son sur le plan horizontal, est reposée sur l’analyse des différences interaurales en intensité (Interaural Level Difference : ILD) et de temps d’arrivée (Interaural Time Difference : ITD). Ces travaux ont été confirmés depuis et largement développés par plusieurs auteurs, qui ont fondé la physiologie de l’audition binaurale sur le plan horizontal chez l’Homme (Sandel et al., 1955 ; Mills, 1958 ; Wightman and Kistler, 1992).

2.1.1. ITD : Interaural Time Difference

La différence interaurale du temps est la différence du temps d'arrivée d'un stimulus aux deux oreilles (**Figure 5B**). En effet, une source sonore est perçue en premier du côté de l’oreille la plus proche puis, par l’oreille plus éloignée de la source. Comme démontré par Middlebrooks puis, plus tard confirmé par Colburn, les sons présentés directement à l'avant d'un normo-entendant, ont un ITD de 0 s, qui augmente au fur et à mesure que le signal se déplace latéralement sur le plan horizontal ; l’ITD le plus important se produisant pour les sons présentés à 90 degrés, atteignant 600-700 us (Middlebrooks and Green, 1991 ; Steven Colburn et al., 2006). Le seuil de détection de variation de l’ITD chez l’Homme est d'environ 10-20 µs (Klumpp and Eady, 1956 ; Brughera, Dunai and Hartmann, 2013), ce qui correspond à un angle de 1 degré à 2 degrés (Grothe, Pecka and McAlpine, 2010). La sensibilité de l’ITD est maximale pour les signaux de fréquences comprises entre 0,7 et 1,0 kHz, il augmente faiblement pour les fréquences inférieures à 0,7 kHz, et considérablement au-dessus de 1,0 kHz, de sorte que les normo-entendants sont essentiellement insensibles aux ITD pour les sons de fréquences supérieures à 1,4 kHz. (Wightman and Kistler, 1992 ; Brughera, Dunai and Hartmann, 2013).

Ashmed et al, ont étudié le seuil de détection de l’ITD chez les nourrissons âgés de 16 à 28 semaines (Ashmead et al., 1991). À partir de 16 semaines, les nourrissons présentent déjà des seuils compris entre 50 et 75 microsecondes et atteindraient 70% des capacités de détection de l’ITD de l’adulte, lors des 6 premiers mois de vie, ce qui indique que les capacités de détection de l’ITD sont installées très précocement chez l’Homme, avant 16 semaines, et se développent au fil du temps (**Figure 6**).

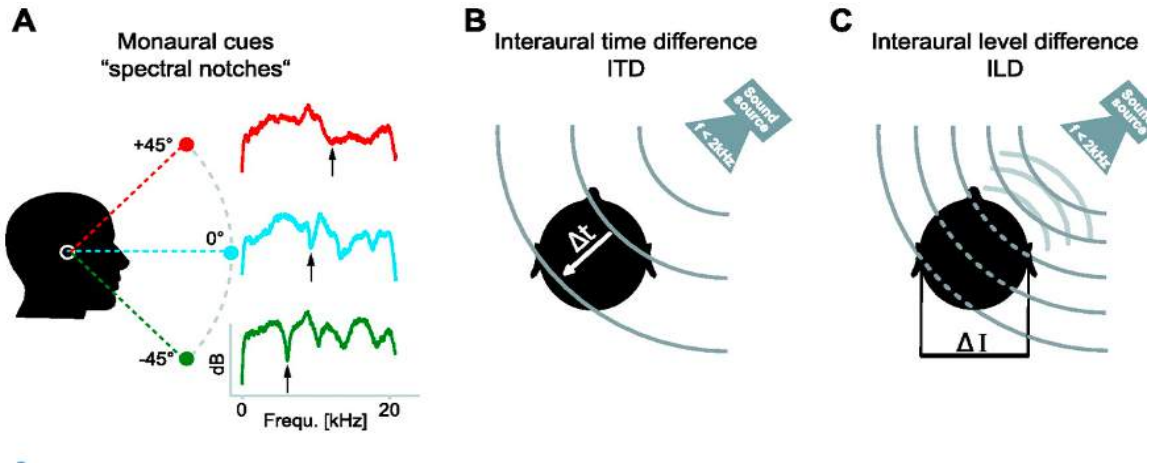


Figure 5. Indices monauraux et binauraux pour localiser une source sonore selon Grothe et al en 2010 (Grothe, Pecka and McAlpine, 2010). **A:** l'analyse spectrale comme indice monaural est utilisée pour la localisation du son dans le plan vertical. L'interaction d'un son avec le pavillon, modifie les "spectral notches'' en fonction de l'élévation de la source sonore. En particulier, la flèche noire, qui indique le pic de "spectral notches'', se déplace vers des fréquences plus élevées lorsque la source sonore est déplacée de bas en haut sur le plan vertical. **B :** différence interaurale de temps (ITD : notée Δt) des longueurs d'onde (lignes grises) parvenant aux deux oreilles, est utilisée pour localiser une source sonore dans le plan horizontal. Pour les fréquences inférieures à 2 kHz, plus large que la distance interaurale, le système auditif privilégie l'ITD pour localiser un son. **C :** différence interaurale en intensité (ILD : notée ΔI) : pour les fréquences supérieures à 3 kHz, la tête permet de créer des différences dans l'intensité du son entre les deux oreilles, qui sont utilisées pour la localisation du son dans le plan horizontal.

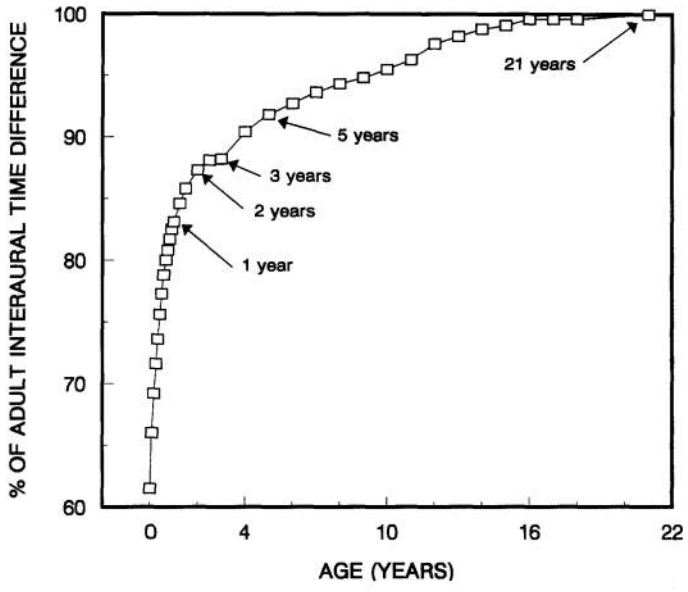


Figure 6. Estimation du développement de l'ITD en fonction de l'âge, en proportion des capacités adultes (21 ans).

2.1.2. ILD : Interaural Level Difference

La différence interaurale en intensité est la différence d'intensité d'un son entre les deux oreilles (Blauert, 1996) (**Figure 5C**). En fait, la tête sert d'obstacle au passage du son incident dont les longueurs d'onde sont plus courtes que la distance interaurale (longueurs d'onde > 3000 Hz), de sorte que le niveau sonore parvenant à l'oreille la plus proche du son est supérieur à celui de l'oreille éloignée. On parle également d'"effet d'ombre de la tête" (Head Shadow Effect) (Tillman, Carhart and Nicholls, 1973). L'effet d'ombre de la tête varie en fonction de la fréquence et de la position de la source sonore.

Comme pour les ITD, les ILD sont dépendantes des fréquences (Middlebrooks and Green, 1991), c'est-à-dire que dès lors que les fréquences sont au-dessus de 3000 Hz donc, plus courtes que la distance interaurale, l'ILD augmente en fonction de la fréquence. À titre d'exemple, pour une source sonore située à environ 90° de la ligne médiane, les ILDs sont de l'ordre de 20 dB à 4000 Hz et passent à 35 dB à 10 000 Hz (Middlebrooks, Makous and Green, 1989). Pour toute fréquence donnée, les ILD sont approximativement proportionnels au sinus de l'angle d'incidence du son par rapport à la ligne médiane. Le seuil de détection d'une ILD est de 1 dB, soit un angle de 1 à 2 degrés (Mills, 1960 ; Hafter et al., 1977).

2.2. Localisation des sources sonores sur le plan vertical

L'audition spatiale sur le plan horizontal dépend principalement du traitement des indices binauraux, tandis que les indices monauraux de forme spectrale fournissent des informations importantes concernant l'élévation d'une source sonore. En effet, la réflexion des ondes sonores au niveau de la tête et du pavillon, est responsable d'une modification des propriétés spectrales des sons incidents (**Figure 5A**). Plus précisément, la tête et les plis pavillonnaires introduisent une succession de réflexions des ondes, ce qui entraîne des résonances et des anti-résonances, qui se traduisent par des pics et des entailles dans le spectre du son atteignant les membranes tympaniques. Ces changements spectraux en fréquence dépendent de l'angle d'incidence du son par rapport au pavillon (Batteau, 1967).

Combler ou déformer les cavités du pavillon a été démontré comme entraînant des perturbations importantes de la localisation sonore sur le plan vertical, ce qui souligne l'importance du pavillon dans la localisation verticale (Humanski and Butler, 1988). Chez un normo-entendant, les indices spectraux sont analysés pour les deux oreilles mais lorsqu'une source sonore est située d'un côté ou de l'autre, le système auditif va privilégier les indices spectraux du pavillon du même côté que la source sonore, dans les jugements de localisation (Macpherson and Sabin, 2007).

L'utilisation des indices monauraux pour la localisation, nécessite que les auditeurs soient familiarisés avec les propriétés de filtrage de leurs propres oreilles, ce qui permet une analyse comparative entre les spectres des sons perçus dans leurs canaux auditifs et des bibliothèques internes de schémas spectraux, ainsi, d'estimer la position de la source (Middlebrooks, 1992).

2.3. Localisation de la distance d’une source sonore

L’estimation de la distance du son n’est pas aussi précise que la localisation sonore sur le plan horizontal et vertical. En général, les estimations de distance admettent plus d’erreurs pour les sons sur la ligne médiane que sur le plan latéral, aussi bien pour les sources sonores proches que pour les sources éloignées (Zahorik, 2002 ; Kopčo and Shinn-Cunningham, 2011). En effet, l’estimation de la distance sonore est un processus complexe, influencé par de nombreux facteurs tels que la familiarité de la source sonore, le spectre de la source, l'azimut de la source par rapport à l'auditeur, l’environnement acoustique et l’évaluation des distances, l’indice visuel, etc. (Gardner, 1969 ; Zahorik, Brungart and Bronkhorst, 2005).

Les principaux indices acoustiques utilisés pour l’estimation de la distance sont l’intensité résultant de l'atténuation physique d'un son selon la distance, le rapport d’énergie directe sur l’énergie de réverbération (D/R) et l’ILD. En particulier, les rapports d'énergie D/R sont les indices de distance les plus fiables dans les conditions de réverbération. Pour une source sonore ponctuelle dans une chambre anéchoïque, l’intensité sonore qui parvient à l’auditeur, diminue de 6 dB à chaque doublement de la distance, le niveau de diminution de l’intensité sonore selon la distance est plus faible dans les environnements réfléchissants que dans les environnements dans lesquels la source sonore est directionnelle. Le niveau d'atténuation du son bas et haut arrivant à l'auditeur, reflète respectivement les distances proches et lointaines des sources (Kolarik et al., 2016).

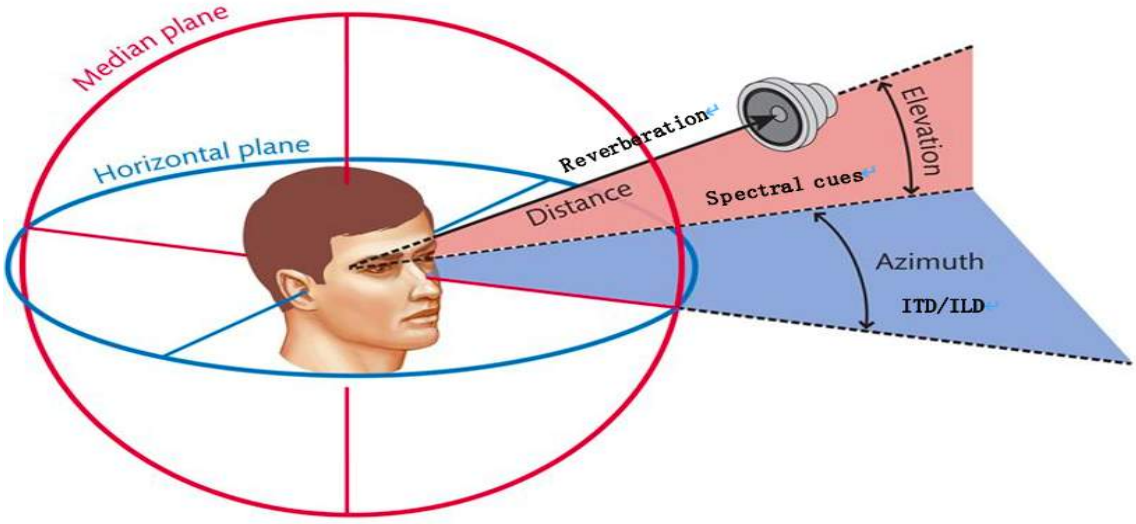


Figure 7. Localisation d’une source sonore dans l’espace en 3 dimensions. La localisation sonore sur le plan horizontal (azimut) est reposée sur l’intégration des indices binauraux tels que l’ITD et l’ILD, alors que pour évaluer l’élévation d’une source sonore, les indices spectraux sont utilisés. L’estimation de la distance s’appuie sur la réverbération de la source. (source sur le site : https://slideplayer.com/slide/10548861/).

En résumé, la localisation d’une source sonore dans l’espace en 3 dimensions (**Figure 7**) provient d’une intégration des indices binauraux permettant d’identifier la source sur le plan

horizontal, d’indices monauraux afin d’évaluer l’élévation de cette source, ainsi que d’un ensemble d’indices acoustiques servant à la détection de l’augmentation de la réverbération de cette source, pour en estimer la distance à soi. L'audition spatiale donne lieu à un large éventail de phénomènes auditifs et fournit des informations critiques pour le traitement de la parole, la localisation, la ségrégation des flux auditifs et la perception des sons fusionnés.

2.4. Neurophysiologie des indices binauraux

Au niveau sous-cortical, les ILD et les ITD sont généralement considérés comme étant traités séparément par les neurones des deux noyaux principaux du complexe olivaire supérieur (COS), les noyaux olivaires supérieurs latéraux et médians respectivement. Ces deux indices sont par la suite transmis par le lemnisque latéral jusqu’aux colliculus inférieurs dans les voies séparées. De nombreuses études chez l’animal ont démontré l'existence des neurones sensibles aux ILD et ITD dans le COS (Yin and Chan, 1990 ; Tollin and Yin, 2005), le lemnisque latéral (Kuwada et al., 2006) ou encore le colliculus inférieur (Kuwada et al., 1984 ; Batra, Kuwada and Fitzpatrick, 1997). Chez l’Homme, Krumbholz et al,. en 2005, ont utilisé un paradigme spécifique de stimulation pour étudier les intégrations binaurales en IRMf au niveau du tronc cérébral. Les résultats sont en faveur de l’existence des intégrations binaurales, notamment au niveau du colliculus inférieur. Selon ces auteurs, l’absence de réponse intégrative au niveau du COS a été expliquée par la résolution spatiale limitée de l’IRMf (Krumbholz et al., 2005). Ces études suggèrent l’existence de neurones sensibles aux indices binauraux dans les noyaux du tronc cérébral chez l’Homme, comme chez les animaux.

Au niveau cortical, les informations sous-corticales sont transmises dans le thalamus (corps genouillé médian) puis se dirigent vers les cortex auditifs. Les structures corticales présentent un degré sophistiqué d’intégration binaurale, fortement modulé par d’autres régions corticales. Il a été montré chez l’animal l'existence des neurones sensibles aux ILD et aux ITD dans le thalamus (Ivarsson, De Ribaupierre and De Ribaupierre, 1988 ; Winer, 2006) au niveau des cortex auditifs (Ahissar et al., 1992 ; Rauschecker and Kniepert, 1994). Chez l’Homme, de nombreuses preuves sont en accord avec le traitement cortical des différents indices de localisation, comme le démontrent des études en EEG (Nager *et al.*, 2003 ; Tata and Ward, 2005 ; Bajo and King, 2012), en MEG (Palomäki *et al.*, 2000 ; Brunetti *et al.*, 2005 ; Salminen *et al.*, 2015), en IRMf (Baumgart *et al.*, 1999 ; Deouell *et al.*, 2007 ; Ahveninen, Kopčo and Jääskeläinen, 2014). De plus, ces études suggèrent l'existence d'une voie auditive postérieure “où”, qui englobe le planum temporal et le gyrus temporal supérieur postérieur, puisque cette voie est fortement activée par les changements de direction, de distance, du son. Cependant, il reste à préciser comment le cortex auditif encode l'espace sonore (Ahveninen, Kopčo and Jääskeläinen, 2014).

D’autre part, les lésions du cortex auditif entraînent des déficits dans les capacités de la localisation d'une source sonore chez l’animal (Kavanagh and Kelly, 1987 ; Malhotra, Hall and Lomber, 2004) et chez l'Homme (Klingon and Bontecou, 1966 ; Zatorre and Penhune, 2001).

2.5. Les effets binauraux

L'intégration corticale de l'ITD et de l'ILD met en évidence trois mécanismes binauraux : l'effet d'ombre de la tête (Head-Shadow effect), l'effet de sommation binaurale (Redundancy Effect) et l'effet de démasquage binaural (Squelch effect). En voici les descriptions.

2.5.1. L'effet d'ombre de la tête (Head-Shadow effect)

La seule présence de la tête de l'individu dans une scène auditive, permet de créer des rapports signal/bruit différents dans les deux oreilles. En effet, la tête fait office d'obstacle au son incident, créant ainsi la diffraction des ondes sonores. Dans une condition d'audition binaurale où deux sources sonores concurrentes, l'une émettant un signal et l'autre un bruit, sont placées dans des directions différentes, la tête va atténuer le bruit de fond de l'oreille la plus éloignée de bruit, augmentant son rapport signal/bruit, tandis que ce rapport diminue pour l'oreille la plus proche de bruit. Par conséquent, une différence de plus de 15 dB dans le rapport signal/bruit peut exister entre les deux oreilles (Avan, Giraudet and Buki, 2015). En général, plus les deux sources sont éloignées de l'auditeur, plus l'effet d'ombre de la tête est majoré. En revanche, cet effet est en lien avec la longueur d'onde de la source sonore. Si la longueur d'onde est plus grande que les dimensions de la tête (donc, à basse fréquence), l'effet d'ombre de la tête est alors diminué (Bronkhorst and Plomp, 1988 ; Terhune and Turnbull, 1989).

En condition d'audition binaurale, un normo-entendant va porter son attention sur l'oreille qui a le meilleur rapport signal/bruit, afin de pouvoir, par exemple, communiquer avec son locuteur dans un milieu bruyant. À l'inverse, les sujets sourds unilatéraux présenteront des déficits auditifs quand le son provient du côté de l'oreille déficiente, même dans un environnement silencieux, et ces déficits sont majorés dans un milieu bruyant.

2.5.2. L'effet de sommation binaurale (Redundancy Effect)

La sommation binaurale est un mécanisme central par lequel un sujet normo-entendant va percevoir deux fois le même son. La redondance du signal va lui permettre d'améliorer le rapport signal/bruit jusqu'à 3 dB. Ce mécanisme est basé principalement sur une ITD égale à 0° : une ou des sources sonores sont situées en face du locuteur. En effet, la perception d'intensité sonore est liée au nombre de potentiels d'action générés par le son incident. La perception du signal par les deux oreilles contribue de manière plus importante au déclenchement des potentiels d'action que la perception par une seule oreille.

Selon Heil, la sommation binaurale est basée sur deux mêmes seuils auditifs dont l'addition serait purement mathématique (Heil, 2014). À titre exemple, l'addition logarithmique de deux sons identiques de même niveau (75 dB), donne lieu à un son ayant un niveau plus de 3 dB (78 dB). Pour améliorer un rapport signal/bruit de 3 dB dans une condition monaurale, il faudrait augmenter l'intensité sonore d'environ 10 dB (Fletcher and Munson, 1933).

2.5.3. L’effet de démasquage binaural (Squelch effect)

Lorsqu’un signal sonore cible et un son concurrent (bruit) sont séparés dans l'espace, l’effet de démasquage binaural apparaît via l’extraction des indices acoustiques. En effet, lorsque le signal et le bruit sont situés au même endroit devant le sujet, il n’y a pas de différence interaurale de temps et d’intensité parvenant aux deux oreilles du sujet testé, de ce fait, le système auditif ne permet pas de différencier facilement les deux sons. À l’inverse, lorsque le bruit se déplace vers un autre endroit, la séparation spatiale de deux sources introduit des ITD et ILD, permettant la discrimination de ces deux sources.

L’effet de démasquage a été évalué, par étude, dans une condition dite « cocktail party » où plusieurs sources sonores interfèrent. Les auteurs ont comparé l’ampleur de l’effet de démasquage obtenu dans une stimulation binaurale et monaurale, en faisant varier le niveau d'interférence entre les sources sonores et leurs origines spatiales. Ils ont mis en évidence une amélioration du seuil de perception de 2-4 dB pour la cible dans la condition binaurale par rapport à la condition monaurale ; cette amélioration pouvant aller jusqu’à 12 dB quand les bruits interférents portent des contenus vocaux (paroles) (Culling, Hawley and Litovsky, 2004 ; Jones and Litovsky, 2011). Ces résultats indiquent que le système auditif permet d’intégrer plusieurs sources sonores parvenant simultanément aux oreilles et d’extraire le signal utile via cet effet de démasquage.

Par ailleurs, il a été montré que l’effet primitif du démasquage binaural est présent chez l’enfant dès l’âge de 7 mois et qu’il se développe jusqu’à l'âge adulte (Nozza, Wagner and Crandell, 1988).

2.6. Fonctions de l’audition binaurale chez l’enfant

Les effets binauraux sont les principaux mécanismes des fonctions binaurales : l’intelligibilité dans le bruit et la localisation sonore. Dans cette partie, les études présentées portent principalement sur l’exploration de la binauralité chez l’enfant, étant donné que ces fonctions binaurales restent identiques chez l’adulte.

2.6.1. Intelligibilité dans le bruit

L’avantage de l’audition binaurale réside dans la capacité à ségréguer une voix dans un bruit de fond compétitif. Il a été montré que l’effet de démasquage binaural de la parole dans le bruit est présent chez l’enfant dès sa première année de vie (Nozza, 1987). Les jeunes enfants âgés de 4 à 7 ans sont déjà capables d'utiliser des indices binauraux pour séparer les paroles du bruit, bien qu’ils présentent une performance moindre que celle des adultes (Litovsky, 2005). Cette faculté va se développer jusqu’à l’adolescence pour atteindre son niveau de maturité à l’âge adulte (Vaillancourt et al., 2008).

Dans la littérature, il existe différents textes traitant de l'intelligibilité dans le bruit selon le niveau développemental de l’enfant. Par exemple, le test de reconnaissance de jouets sonores dans le bruit est utilisé pour les enfants dès 2 ans (Lovett et al., 2012). Le test de la

discrimination de la parole peut être adopté pour les enfants à partir de 3 ans (Garadat and Litovsky, 2007). Les listes de phrases incluses dans ce test sont adaptées au niveau langagier de l'enfant. Pour les enfants de 3 à 6 ans, on adopte des locutions tirées de la vie quotidienne (Robbins AM, Renshaw JJ, and Osberger MJ, 1995). Au-delà de 6 ans, les phrases du test HINT-C (Hearing in Noise Test for Children) sont employées (Laroche et al., 2006). Les phrases de MBAA (Marginal Benefits of Acoustic Amplification) sont adaptées pour les adolescents.

L'intelligibilité dans le bruit joue un rôle majeur en milieu scolaire. De nombreuses études indiquent que les niveaux sonores recommandés ne sont pas respectés dans la plupart des salles de classe (Crandell and Smaldino, 2000 ; Rubin et al., 2011). Les enfants travaillent souvent dans des salles où les bruits ambiants sont égaux à la voix de l'enseignant voire, sont plus intenses (Hodgson and Nosal, 2002 ; Anderson, 2004). Les bruits ambiants d'une salle de classe peuvent varier entre 32 et 67 décibels (dB) (Knecht et al., 2002). De plus, les salles de classe sont conçues de façon à ce que le degré de la réverbération — c'est-à-dire, la persistance du son dans la pièce — soit élevé, ce qui rend l'environnement sonore beaucoup plus sensible aux effets de bruit et donc, empire les conditions d'écoute dans les salles de classe (Yang and Bradley, 2009). Par conséquent, l'intelligibilité dans le bruit et, globalement, de hautes performances en audition binaurale, sont indispensables pour permettre aux élèves de suivre correctement leur apprentissage dans les milieux scolaires actuels.

2.6.2. Localisation sonore dans l'espace

Comme illustré précédemment, la localisation sonore sur le plan horizontal dépend de l'intégration de l'ILD et de l'ITD. Dans la littérature, elle a principalement été évaluée par le biais de deux tests : le test de localisation et le test de latéralisation. Ce dernier est basé sur la mesure de l'angle audible minimum (minimum audible angle : MAA), qui se définit par le plus petit angle que l'individu peut détecter de manière fiable entre deux sources sonores. Il a été démontré que le MAA diminue considérablement dans les six premiers mois de vie chez un enfant normo-entendant et qu'il atteint la maturité dès l'âge de 5 ans, à savoir, une angulation de 2° (Häusler, Colburn and Marr, 1983 ; Litovsky, 1997 ; Van Deun et al., 2009).

Les tests de localisation consistent à situer l'origine spatiale du signal. Dans l'expérience, ce signal est émis par des haut-parleurs différemment positionnés dans le champ auditif frontal d'un sujet testé. Le sujet doit indiquer par quel haut-parleur un tel signal est émis ou dans quelle position il le perçoit. Ce processus est répété pour permettre de calculer un degré d'erreur moyen.

Dans la littérature, on rapporte différents tests de localisation existant en fonction des tranches d'âge de l'enfant. En particulier, l'étude de Lovette et al., en 2012, a mis en évidence le développement de la fonction de localisation sonore chez les enfants normo-entendants âgés de 1,5 à 7,9 ans (Lovett et al., 2012). Ces auteurs ont utilisé trois types de tests : le test de discrimination entre deux sources sonores, l'une à droite et l'autre à gauche, le test de poursuite d'une source sonore en mouvement, ainsi que le test de discrimination de la parole

dans le bruit à l'aide de cinq haut-parleurs. Les enfants ont montré des niveaux de performance adultes dès l'âge de 1,5 an pour le test de poursuite, 3 ans pour le test de discrimination gauche-droite et 6 ans pour le test de discrimination de la parole dans le bruit.

Ces résultats démontrent que les facultés de localisation sonore apparaissent de façon précoce chez l'enfant et se développent en complexité avec l'âge, pour atteindre un niveau de performance mature. En raison de ces différents stades de développement de la fonction de localisation, il est préconisé de recourir aux différents tests de localisation applicables selon la tranche d'âge de l'enfant.

S'agissant des capacités de localisation sonore, Humes et al ont évalué les capacités de localisation sonore à l'aide de treize haut-parleurs chez les enfants normo-entendants et sourds unilatéraux âgés de 6 à 12 ans. Les résultats ont indiqué que les enfants normo-entendants atteignent une performance nettement supérieure à celle de leurs camarades sourds unilatéraux. En revanche, les enfants normo-entendants présentent des performances significativement moins bonnes que les adultes, ce qui reflète le développement immature de leur binauralité, d'après les auteurs (Humes, Allen and Bess, 1980).

La localisation sonore dans l'espace est une fonction primordiale pour l'apprentissage en milieu scolaire, tout comme l'intelligibilité dans le bruit. La capacité de suivi de l'enseignant contribue au degré de concentration de l'enfant. Un enfant qui a des difficultés à localiser la voix de l'enseignant dans une salle de classe par exemple, est obligé de fournir un plus grand effort pour l'écouter que ses pairs, ainsi, il se distrait plus rapidement et/ou plus facilement. La localisation sonore joue donc un rôle important dans le degré de concentration des enfants dans les salles de classe.

Le milieu scolaire en soi, tel qu'il est pensé dans les écoles occidentales par exemple, synthétise à lui seul les contextes et les sources susceptibles de générer et/ou d'aggraver des difficultés auditives chez une personne. Une déficience auditive pourrait avoir, dans ces circonstances, des retentissements importants sur le plan scolaire du fait des difficultés à bien entendre les explications des enseignants, les énoncés, les consignes, et donc, à pouvoir comprendre le cours. Une déficience sur ce plan pourrait même entraîner des problèmes de langage, d'attention, de stress, et de la fatigue. Ainsi, il est important d'explorer les difficultés scolaires que peuvent présenter des enfants avec des troubles de l'audition binaurale. Ces effets sont majorés chez les enfants atteints de SU, un cas où se trouve une perte totale de binauralité.

3. La surdité unilatérale et ses retentissements

3.1. Épidémiologie de la surdite unilaterale

3.1.1. Définition de la surdité unilatérale

La surdité unilatérale implique un seuil auditif normal d'une oreille et un seuil auditif déficitaire de l'oreille controlatérale. Le déficit auditif se mesure par la moyenne des seuils obtenus à l'audiométrie tonale aux sons avec des fréquences variables. Selon le Bureau International d'AudioPhonologie (BIAP), un déficient auditif sera identifié dès que cette moyenne sera supérieure à 20 dB. Ce seuil de diagnostic peut varier de 20 dB à 30 dB en fonction des normes de l'organisme investigateur. Nous retiendrons les normes auditives établies par le BIAP pour notre étude (BIAP, 1997).

D'après le BIAP, la surdité peut être classée selon le niveau de perte auditive. Lorsque la perte tonale moyenne se situe entre 21 dB et 40 dB, il s'agit d'une déficience auditive légère. Elle s'élève à 41 dB-70 dB pour une surdité moyenne. La perte auditive entre 71 dB-90 dB correspond à la surdité sévère et plus de 90 dB, à la surdité profonde.

La surdité unilatérale peut être qualifiée en fonction de la zone atteinte sur la voie auditive : surdité de transmission, surdité de perception ou surdité mixte. La surdité de transmission est consécutive à une altération de la transmission du son par la voie de conduction aérienne (de l'oreille externe à l'oreille moyenne), tandis que la surdité de perception est liée à des lésions nerveuses et/ou à des cellules ciliées de l'oreille interne. Quant à la surdité mixte, elle relève de la combinaison des problèmes de transmission et de perception, ce qui signifie que l'oreille externe/moyenne et l'oreille interne ou le nerf auditif sont endommagés.

Par ailleurs, nous distinguons deux types de surdités selon l'âge de l'apparition : les surdités pré-linguales, avant le développement mature du langage oral (en général avant 5 ans) et les surdités post-linguales, donc après 5 ans.

3.1.2. Prévalence de la surdité unilatérale

La surdité unilatérale est une pathologie fréquente, qui affecte 0.5 à 5% des enfants tous âges confondus, que ce soit de formes congénitales ou acquises (Everberg, 1960 ; Ross et al., 2010 ; Dodson et al., 2012). Son incidence augmente avec l'âge de la population d'enfants considérée, surtout pour les formes acquises (Shargorodsky et al., 2010). De plus, environ 10% des enfants porteurs de surdité unilatérale évoluent vers une perte auditive bilatérale (Declau et al., 2008 ; Haffey, Fowler and Anne, 2013). Avant la généralisation du dépistage néonatal systématique de la surdité, le diagnostic était posé très tardivement, vers 5-8 ans, grâce au dépistage scolaire systématique (Brookhouser, Worthington and Kelly, 1991). L'instauration du programme de dépistage de l'audition à la naissance permet d'identifier de 0.045 à 3.4% d'enfants atteints de surdité unilatérale congénitale. Cependant, ces chiffres ne tiennent pas compte des formes acquises. Il a été mis en évidence une proportion bien plus

importante pour la surdité unilatérale secondaire que congénitale, à savoir 55% vs 45% (Ghogomu, Umansky and Lieu, 2014) et 74% vs 26 % (Haffey, Fowler and Anne, 2013).

3.1.3. Étiologies

Les étiologies des surdités unilatérales diffèrent de celles des surdités bilatérales ou asymétriques, en termes de proportions, pour des raisons génétiques. Dans la littérature, de nombreuses études ont répertorié les étiologies de la surdité unilatérale selon les pays, les époques ainsi qu'avant et après le dépistage néonatal systématique de la surdité (Everberg, 1960 ; Bamiou et al., 1999 ; Usami et al., 2017 ; Lieu et al., 2020). Malgré la disparité importante sur la proportion des étiologies parmi ces études, il est possible d'évoquer trois cadres étiologiques les plus fréquents chez l'enfant comme chez l'adulte : 1) les malformations de l'oreille interne, en particulier l'anomalie du nerf cochléaire, 2) les surdités syndromiques, 3) les étiologies infectieuses, en particulier l'infection prénatale à Cytomégalovirus.

3.2. Les retentissements de la surdité unilatérale

Dans les années 70, la surdité unilatérale n'était pas considérée comme un réel handicap et sa prise en charge se limitait au bilan étiologique (Bess and Tharpe, 1986 ; Northern and Downs, 2013). En revanche, les preuves scientifiques accumulées depuis les années 80 ont amené à réviser ce jugement. En effet, les études sur les enfants sourds unilatéraux ont mis en évidence un retentissement sur les performances audiométriques, sur le développement socio-psychologique de l'enfant, mais également sur le fonctionnement cérébral.

3.2.1. Retentissements audiométriques

La surdité unilatérale entraîne des problèmes d'intégration des indices binauraux (van Schijndel, Houtgast and Festen, 2001 ; Rothpletz, Wightman and Kistler, 2012), il n'y a donc pas de support pour tous les avantages bien documentés de l'audition binaurale tels que la sommation binaurale, le démasquage binaural et l'attention sélective à l'oreille ayant le meilleur rapport signal/bruit (SNR), ce qui provoque chez l'enfant comme chez l'adulte des troubles de localisation sonore et de l'intelligibilité dans le bruit (Bess, Tharpe and Gibler, 1986 ; Slattery and Middlebrooks, 1994 ; Persson et al., 2001 ; Rothpletz, Wightman and Kistler, 2012).

Une des études pionnières en la matière, menée par Bess et al., en 1986, a évalué les capacités de localisation des sons sur le plan horizontal et de reconnaissance des syllabes dans le bruit chez un groupe d'enfants de 6 à 13 ans porteurs de surdité unilatérale et un groupe apparié de normo-entendants. Les résultats ont montré que les enfants sourds unilatéraux ont obtenu des résultats significativement moins bons que les normo-entendants pour les deux tests. En particulier, les normo-entendants avaient un niveau de performances proche des adultes avec un taux d'erreurs moyen de 5% à 500 Hz, tandis que les enfants sourds unilatéraux présentaient un taux d'erreurs moyen très élevé, de 69% (Bess, Tharpe and Gibler,

1986), ce qui souligne que la localisation des sons de basse fréquence est très fortement altérée chez les enfants sourds unilatéraux.

De nombreuses études ont mis en évidence que les enfants sourds unilatéraux étaient déficitaires pour le test d'intelligibilité dans le bruit (Viehweg and Campbell, 1960 ; Newton, 1983 ; Bess, Tharpe and Gibler, 1986 ; Bovo et al., 1988), ceci même dans la condition la plus favorable à la détection du signal cible, c'est-à-dire que le signal cible était émis par un haut-parleur du côté de l'oreille saine et le bruit se trouvait à côté de l'oreille déficitaire (Bess, Tharpe and Gibler, 1986). L'ensemble de ces résultats indique que l'effet de démasquage binaural, mécanisme principal pour l'intelligibilité dans le bruit, est fortement endommagé chez ces enfants.

Une étude récente de Reeder et al., en 2015 (Reeder, Cadieux and Firszt, 2015) a évalué 1) la compréhension de la parole dans le silence et dans le bruit de fond léger (50 dB) ou modéré (60 dB) à 8 haut-parleurs encerclant le sujet, les phrases émanant du haut-parleur face au sujet et le bruit de fond de tous les haut-parleurs, 2) les capacités de localisation des sons à 15 haut-parleurs encerclant le sujet chez un groupe d'enfants sourds unilatéraux (surdité sévère à profonde) âgés de 12 ans en moyenne et d'un groupe des normo-entendants appariés sur l'âge et le sexe. Les résultats ont montré que les performances des enfants sourds unilatéraux étaient moins bonnes et plus variables que celles des normo-entendants pour tous les tests. Il est à noter que l'âge est corrélé avec la capacité de localisation pour les enfants sourds unilatéraux mais pas pour les normo-entendants, suggérant que les enfants sourds unilatéraux apprennent des stratégies de localisation avec le temps, bien que les performances soient toujours inférieures à celles des normo-entendants. De plus, certains enfants unilatéraux ont obtenu des scores similaires à ceux des normo-entendants pour tous les tests. Cela indique que certains enfants sont plus vulnérables aux effets de l'audition monaurale que d'autres.

3.2.2. Retentissements socio-psychologiques

Chez l'enfant, plusieurs études indiquent que la surdité unilatérale provoque des retentissements sur le développement cognitif et du langage, et sur le niveau académique, ainsi qu'une plus grande fréquence de troubles du comportement.

Sur le plan du développement cognitif et du langage, il a été mis en évidence chez les enfants sourds unilatéraux une diminution du Quotient Intellectuel (QI) verbal par rapport au QI de performance (Davis et al., 1981) et des retards de développement du langage que ce soit en termes d'expression ou de compréhension (Martínez-Cruz, Poblano and Conde-Reyes, 2009 ; José et al., 2014 ; Sangen et al., 2017). De plus, une baisse du QI de performance et du QI moyen est constatée pour les enfants sourds unilatéraux par rapport à la population générale (Fischer and Lieu, 2014 ; Purcell et al., 2016).
Ces retards développementaux s'accompagnent d'un taux très élevé de difficultés scolaires rencontrées. D'après Bovo et al (Bovo et al., 1988), 34% des enfants sourds unilatéraux présentaient des difficultés scolaires et ce taux s'élevait jusqu'à 78% pour Hartvig Jensen et al (Hartvig Jensen, Børre and Johansen, 1989). Plus encore, un taux de redoublement de 22 à

35% était affiché chez les enfants sourds unilatéraux contre 3 à 4% chez les enfants normo-entendants, auquel s'ajoutaient 12 à 41 % d'enfants qui nécessitaient des aides scolaires spécifiques (Bess, Tharpe and Gibler, 1986 ; Lieu et al., 2010).

À plus long terme, des enfants sourds unilatéraux âgés de 6 à 12 ans ont été suivis pendant 3 ans avec une pratique régulière de tests cognitifs, de langage et de réussite; on a alors constaté une amélioration des performances dans les tests de langage oral et de QI verbal au fil du temps mais sans amélioration des performances scolaires (Lieu, Tye-Murray and Fu, 2012). Parmi ces enfants suivis pendant une longue période, 21% ont progressé considérablement au niveau de l'expression orale et du QI verbal avec le temps. Ces enfants étaient plus âgés au diagnostic, issus d'une famille aisée et présentaient de meilleures performances pour tous les tests que les autres enfants sourds unilatéraux au début de l'étude. Ces résultats suggèrent que certains facteurs tels que l'âge tardif de l'apparition de la privation auditive, les environnements stimulants, favorisent la compensation du déficit. Cependant, la compensation du déficit reste peu probable lorsque la surdité survient durant les premières années de vie des enfants, les écarts de comportement auditif et de la vocalisation précoce entre les bébés porteurs d'une surdité unilatérale congénitale et les normo-entendants sont très importants (Kiese-Himmel and Kruse, 2001 ; Kishon-Rabin et al., 2015). De plus, le développement cognitif en général semble retardé chez ces bébés (Sangen et al., 2019).

La surdité unilatérale s'associe souvent à des troubles du comportement en milieu scolaire. Aux dires des enseignants et des parents, 20 à 59 % des enfants sourds unilatéraux ont présenté des troubles de l'apprentissage (Bess, Tharpe and Gibler, 1986 ; Brookhouser, Worthington and Kelly, 1991 ; Lieu, Tye-Murray and Fu, 2012).

Devant l'ensemble de ces altérations, Borton et al. [22] se sont interrogés pour savoir si la surdité unilatérale avait un impact sur la qualité de vie d'un enfant dans son ensemble. Ils ont utilisé le test de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) pour mesurer le bien-être physique, émotionnel et social des enfants sourds unilatéraux, étant donné que la mesure de la QVLS est un indicateur de l'état de santé important pour les essais cliniques, la pratique clinique, la recherche et l'évaluation des services de santé. Les résultats n'ont pas pu mettre en évidence des différences sur les trois principales échelles de QVLS (totale, psychosociale et physique) entre les enfants sourds unilatéraux et les normo-entendants. Cependant, les enfants sourds unilatéraux présentaient des réponses plus variables sur l'échelle sociale, suggérant que des difficultés d'intégration sociale peuvent exister chez certains d'entre eux. Il est à noter que l'absence d'effets dans cette étude pourrait s'expliquer par le petit nombre de participants (seulement 3 enfants sourds unilatéraux) (Borton, Mauze and Lieu, 2010).

Bien que l'étude de Borton ait été limitée par le nombre de sujets, une méta-analyse récente de Roland a regroupé 4 études utilisant les scores du Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) pour mesurer la qualité de vie chez ces enfants. Grâce au regroupement des études, Rolan a pu démontrer une baisse de la qualité de vie globale dans 4 domaines mesurés par PedsQL : physique, émotionnel, social et scolaire chez les enfants sourds unilatéraux, par

rapport aux normo-entendants, avec des différences plus importantes dans les domaines scolaire et social (Roland et al., 2016).

L'ensemble de ces altérations audiométriques et socio-psychologiques chez les enfants sourds unilatéraux, semble souligner une baisse de la qualité de vie. Néanmoins, cela introduit des interrogations sur le lien entre les performances audiométriques et le ressenti de la qualité de vie chez l'enfant.

3.3. Plasticité cérébrale : retentissements neuro-fonctionnels

3.3.1. Les principes généraux de la plasticité cérébrale

Le système cérébral chez l'Homme comme chez l'animal possède une capacité intrinsèque d'adapter son organisation à l'environnement et aux expériences vécues. De telles adaptations surviennent lors de l'acquisition/l'amélioration des aptitudes perceptives et cognitives, ainsi qu'à la suite de l'altération du système cérébral et tout particulièrement, en cas de privation sensorielle. Cette faculté de cerveau est nommée la "plasticité cérébrale". Il est à noter que la plasticité est présente tout au long de la vie d'un individu mais avec un pic d'efficacité pendant la phase de développement de l'enfance.

Dans la littérature, on distingue la plasticité physiologique et anatomique. La plasticité physiologique renvoie aux modifications dans les propriétés des réponses neuronales et des connexions des neurones, telles que la potentialisation à long-terme, la dépression synaptique (Cain, D. P., 2001 ; Teyler, T. J., 2001), et elle survient très rapidement, par exemple lors d'un simple processus d'apprentissage, tandis que la plasticité anatomique se caractérise par des changements dans la structure anatomique du neurone, affectant par exemple la forme des synapses, la taille des arbres dendritiques et elle se produit plus lentement, contribuant à la consolidation des modifications physiologiques rapides (Röder and Rösler, 2004 ; Kolb and Whishaw, 2008). Il faut noter que les plasticités physiologique et anatomique interagissent de manière très étroite dans le fonctionnement cérébral. Au niveau du comportement, l'intégration de ces deux mécanismes s'exprime, pour illustrer, lors de l'apprentissage de la lecture dans lequel les commencements sont fastidieux, avec une progression lente, mais dont l'exercice, avec l'augmentation de la pratique, devient de plus en plus facile et rapide. La distinction entre les plasticités physiologique et anatomique, et leurs interactions, souligne que le cerveau est un système dynamique, en perpétuelle reconfiguration.

D'après Röder et Neville, en 2003 (Calvert, Spence and Stein, 2004 ; Röder and Rösler, 2004), une perte de modalité perceptive induit deux mécanismes différents sur la plasticité neuronale : des compensations intermodales d'une part et des compensations intramodales d'autre part. Ces compensations s'accompagnent souvent de compétences accrues dans les modalités préservées. En ce qui concerne les compensations intermodales, il s'agit d'innervations des aires cérébrales privées de leurs afférences sensorielles normales, par des modalités demeurées intactes, ce qui se manifeste par une invasion d'afférentations des systèmes sensoriels préservées. D'autre part, les systèmes sensoriels intacts peuvent se

réorganiser au sein des mêmes systèmes en raison d'une sur-dépendance des modalités préservées : on parle alors de compensations intramodales. Par exemple, si une partie d'un système sensoriel est privé de ses afférences, les parties préservées de ce système peuvent envahir la partie désafférentée.

Elbert et al. (2001) ont résumé les principaux mécanismes neurobiologiques sous-jacents de ces phénomènes de réorganisation : 1) la désafférentation provoque le recrutement des régions cérébrales désafférentées par des aires voisines ; 2) une sur-dépendance du système sensoriel préservé conduit à une sur-représentation corticale associée ; 3) des afférences synchrones induisent une fusion des régions corticales associées à ces afférences ; 4) des afférences asynchrones conduisent à une séparation des régions corticales associées à ces afférences (Elbert et al., 2001).

3.3.2. La période critique

En tenant compte de la nature dynamique du système cérébral, les chercheurs s'accordent sur la présence d'une période sensible ou d'une fenêtre temporelle de plasticité cérébrale majeure en fonction de l'expérience durant l'enfance, durant laquelle la plasticité supporte la maturation des réseaux neuronaux. Cependant, cette fenêtre ne se fermerait pas totalement par la suite et certains changements pourraient encore avoir lieu pendant la vie entière de l'individu (Johnson, 2005). En effet, les expériences cognitives et perceptives influencent profondément le fonctionnement du cerveau et, par conséquent, le comportement des personnes. C'est pendant les périodes sensibles que les effets des expériences sont particulièrement prononcés. Ces périodes permettent au cerveau d'organiser/moduler, en fonction des expériences, les réseaux neuronaux, de traiter ou de représenter les informations externes d'une manière adaptée à l'individu (Crawford et al., 1996 ; Jampolsky, 1978 ; Johnson, 2005).

Bien que les périodes sensibles se manifestent dans le comportement, elles reflètent en réalité une propriété des réseaux neuronaux. Il est bien établi que la plasticité cérébrale produit principalement de l'impact sur le fonctionnement des réseaux neuronaux pendant les périodes sensibles (Feldman, 2000, 2001 ; Martin et al., 2000). Les auteurs ont proposé une théorie selon laquelle les expériences vécues pendant une période sensible façonnent les bases des architectures des réseaux neuronaux, induisant une grande stabilité de certains patterns de connectivité, par conséquent, ces derniers deviennent plus clairement définis et hautement préférés. La plasticité après la fin d'une période sensible modifie les patterns de connectivité sous les contraintes structurelles établies pendant la période sensible (Johnson, 2005).

Dans la littérature, il est démontré qu'il existe trois principaux mécanismes qui modifient les architectures des réseaux neuronaux pendant les périodes sensibles :

1) Les axones et les dendrites se développent et les connexions entre les neurones se forment. Une expérience qui active un réseau neuronal sous-jacent de manière adéquate peut induire des connexions stabilisées et renforcées. La distribution des synapses stabilisées façonne les

patterns de croissance des axones et des dendrites (Niell and Smith, 2004 ; Ruthazer and Cline, 2004) (**Figure 8A**).

2) Des axones et des synapses s'éliminent et les connexions synaptiques se rompent lorsque les connexions synaptiques sont obsolètes, déficientes. La capacité à éliminer les axones en fonction de l'expérience n'est effective que pendant une période sensible (Antonini and Stryker, 1993 ; Feldman, 2001) (**Figure 8B**).

3) Des synapses se consolident, résultant des expériences récurrentes pendant les périodes sensibles. En effet, la consolidation synaptique est possible grâce aux implications des protéines d'adhésion cellulaire (molécules très stables qui peuvent réticuler les membranes pré et postsynaptiques et ancrer les membranes synaptiques au cytosquelette), dans des synapses qui sont fortement stimulées (“potentialisées”). Ces synapses sont, par conséquent, invulnérables à l'élimination, alors que d'autres synapses y restent vulnérables (Benson et al., 2000 ; Ehlers, 2003 ; Tanaka et al., 2000) (**Figure 8C**).

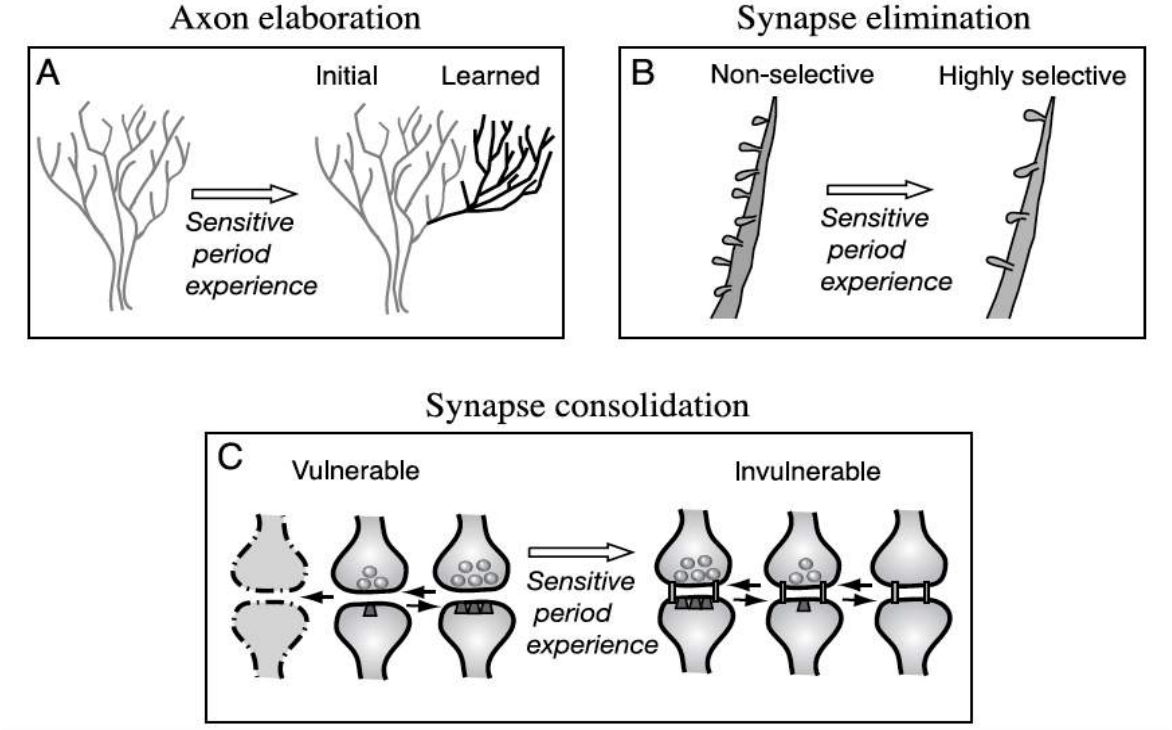


Figure 8. Mécanismes des changements architecturaux sous-jacents de la plasticité pendant la période sensible (Knudsen, 2004). (**A**) Croissance des arbres dendritiques, établissant de nouvelles connexions selon les expériences. (**B**) Perte d'épines dendritiques, suggérant l'élimination sélective des entrées synaptiques inutilisées. (**C**) Consolidation synaptique par les protéines d'adhésion cellulaire. L'activation répétée de cette synapse pendant une période sensible conduit à l’insertion des protéines d'adhésion cellulaire (barres verticales reliant les membranes synaptiques), qui consolident la structure de la synapse, la rendant invulnérable à une élimination ultérieure. Ces changements synaptiques sont dus, par exemple, aux expériences.

Par ailleurs, il y a plusieurs périodes sensibles au sein d'un même processus de modalité sensorielle. Par exemple, pour l'audition, il existe différentes périodes sensibles pour différents aspects du traitement de la parole (Harrison et al., 2005 ; Werker and Tees, 2005) tout comme d'autres liés à des aspects fondamentaux de la perception musicale (Trainor, 2005). De plus, les périodes sensibles dans les différentes modalités sensorielles n'ont probablement pas les mêmes évolutions temporelles, et peuvent avoir des effets différents sur le fonctionnement ultérieur (de Schonen et al., 2005 ; Sathian, 2005). Bien qu'il existe différentes périodes sensibles dans le système sensoriel, on identifie beaucoup de mécanismes sous-jacents communs à ces périodes (Johnson, 2005).

3.3.3. Retentissements neuro-fonctionnels de la surdité unilatérale

Le cerveau construit sans cesse une représentation de l'environnement sonore en trois dimensions grâce à l'intégration des indices monauraux et binauraux. Comme en témoigne ce qui a été dit précédemment concernant la privation sensorielle, en l'occurrence une perte auditive unilatérale, provoque une réorganisation cérébrale majeure, tout particulièrement chez l'enfant, afin de maintenir le fonctionnement stable de l'audition spatiale (Keating and King, 2013).

De nos jours, l'apport principal de connaissances sur les phénomènes de réorganisation suite à la surdité unilatérale provient des études en neuro-imageries chez l'adulte et sur le modèle animal. Le suivi d'enfants sourds bilatéraux avec implant cochléaire sur une oreille ou avec implantation séquentielle tardive, correspondant aux modèles de l'étude de la surdité unilatérale, peut donc contribuer à l'accroissement de notre connaissance de ces phénomènes. Cependant, peu d'études neuro-fonctionnelles ciblent précisément l'enfant porteur de surdité unilatérale. La partie suivante détaille les retentissements de la surdité unilatérale chez l'adulte, chez l'animal ainsi que chez les enfants sourds avec implant cochléaire, dans le but de fournir un contexte général à notre travail.

3.3.4. Les retentissements neuro-fonctionnels chez l'adulte

3.3.4.1. En IRMf

Les études en IRMf ont montré que la réorganisation des suites d'une surdité unilatérale, atteint spécifiquement les régions corticales auditives, les évidences de réorganisation intermodalitaire étant peu présentes dans la littérature. Il est bien établi que chez les sujets normo-entendants, les cortex auditifs présentent des activations symétriques lors d'une stimulation binaurale, tandis que la stimulation auditive monaurale induit une plus grande activation de l'hémisphère controlatéral par rapport à l'activation ipsilatéral à la stimulation, indépendamment du côté stimulé, ce qui va entraîner une activation asymétrique entre hémisphères. À l'heure actuelle, cette asymétrie interhémisphérique n'a été testée qu'avec du bruit rose (Langers, van Dijk and Backes, 2005), des sons purs (Scheffler *et al.*, 1998 ; Jäncke *et al.*, 2002), des syllabes (Suzuki *et al.*, 2002 ; Stefanatos *et al.*, 2008) ou bien des sons naturels (Vannson *et al.*, 2020). En effet, chaque cochlée se projette majoritairement sur le

cortex controlatéral au niveau anatomique (Adams, 1979 ; Coleman and Clerici, 1987) et fonctionnel (Scheffler et al., 1998). Ces résultats sont confirmés également au niveau des relais sous-corticaux de la voie auditive : colliculus inférieur et corps genouillé médian (Schonwiesner et al., 2007).

L'étude de Scheffler et al. en 1998 (Scheffler et al., 1998), pour la première fois, a démontré en IRMf les conséquences d'une réorganisation cérébrale secondaire à la suite d'une surdité unilatérale (**Figure 9**). Les auteurs ont mesuré et quantifié le degré de la réorganisation au niveau du cortex auditif primaire chez 5 sujets présentant une surdité unilatérale profonde à totale. Ainsi, une stimulation de l'oreille fonctionnelle entraîne un pattern d'activation symétrique plutôt qu'asymétrique.

Par la suite, ils ont calculé un index d'asymétrie sur les voxels activés dans le cortex auditif primaire pour quantifier cette réorganisation, de la manière suivante :

$$Index\ d'asymétrie\ = \frac{Activation\ controlatérale - Activation\ ipsilatérale}{Activation\ controlatérale + Activation\ ipsilatérale}$$

Cet index a ensuite été multiplié par le nombre de voxels activés dans la région en question, afin de prendre en compte le volume d'activation. Plus la valeur de l'index s'éloigne de 1, plus l'activation est controlatérale. À l'inverse, plus l'index est proche de 0, plus l'activation est symétrique.

Le calcul d'un index d'asymétrie révèle que chez le normo-entendant, la moyenne de l'index d'asymétrie est comprise entre 3,4 et 5,2 en stimulation monaurale et 1,3 en stimulation binaurale, tandis que cette valeur descend à 1,3 chez les sujets sourds unilatéraux lorsque l'oreille saine est stimulée, ce qui est comparable aux réponses à la stimulation binaurale des sujets normo-entendants.

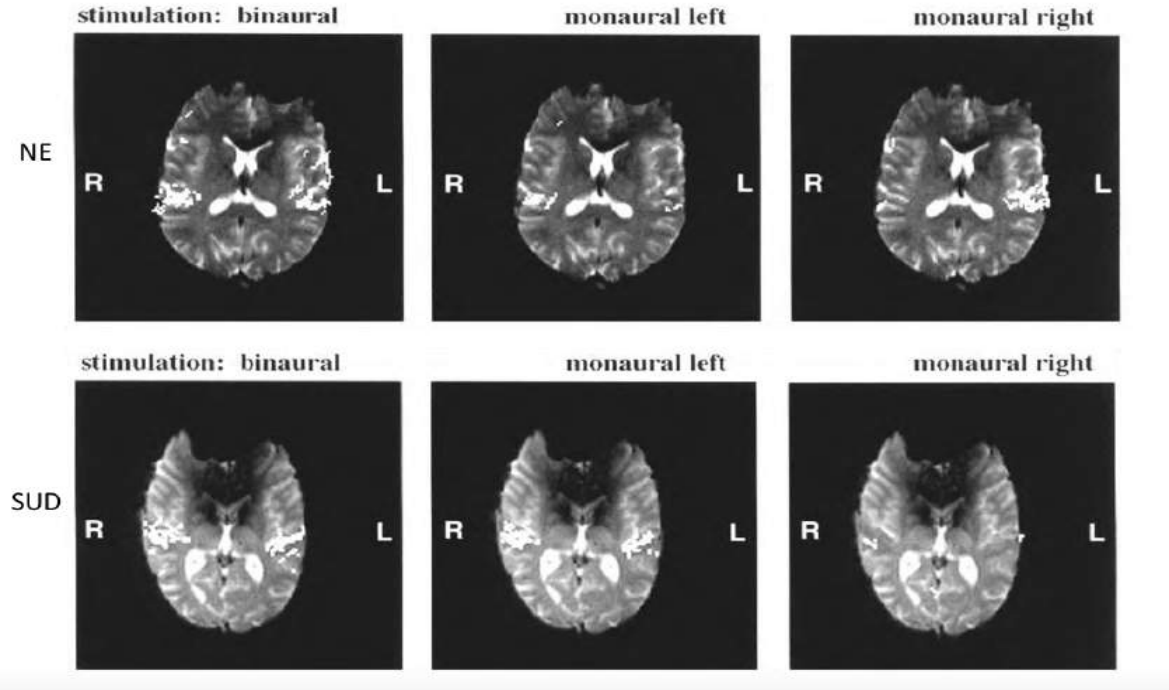


Figure 9. Activation corticale (points blancs) chez un sujet normo-entendant et sourd unilatéral gauche en réponse à une stimulation monaurale et binaurale en sons purs.

Les résultats de Scheffler et al. ont été confirmés par les travaux de Tschopp, en 2000 (Tschopp et al., 2000) et de Firszt et al. en 2006 (Firszt et al., 2006). En particulier, Firszt et al., ont retrouvé les mêmes patterns d'activation hémisphérique chez les sujets sourds unilatéraux avec le type de stimulus complexe, à savoir le stimulus vocal, suggérant que les effets observés ne sont pas stimulus-dépendants.

Bien que la réorganisation suite à la surdité unilatérale soit particulièrement étudiée au niveau du cortex, Langers et al. en 2005 (Langers et al., 2005) se sont intéressés à la réorganisation au niveau du système auditif central dans son ensemble. Ces auteurs ont caractérisé les réponses dans les différents centres de la voie auditive et les relations entre ces centres, chez les sujets avec une surdité unilatérale profonde acquise, par rapport aux normo-entendants.

Chez les sujets normo-entendants, une stimulation monaurale induit une activation controlatérale dans le cortex temporal, le thalamus et le mésencéphale (**Figure 10**). Les analyses de connectivité ont montré que l'information auditive croise la ligne médiane au niveau du tronc cérébral inférieur, afin de gagner le cortex auditif. Chez les sujets atteints de surdité unilatérale, le pattern d'activation est devenu symétrique seulement au niveau cortical, en restant controlatéral dans le mésencéphale et le thalamus (**Figure 10**). Langers et al, en concluent que les différences neuro-fonctionnelles sont retrouvées uniquement au niveau cortical et qu'il n'y a aucune preuve de réorganisation au niveau sous-cortical. Pour ces auteurs, l'absence de réorganisation sous-corticale peut être liée au fait que, pour tous les sujets, la surdité unilatérale a été acquise plusieurs années après la naissance, alors que la

maturation des voies auditives dans le tronc cérébral a lieu dans les 2 premières années de vie (Inagaki et al., 1987). D'un autre côté, il a été démontré que la perte auditive unilatérale congénitale sur le modèle animal, entraîne une réorganisation sous-corticale ; la même perte auditive à l'âge adulte ne produit pas de tels changements (Moore, 1991).

Un pattern d'activation symétrique a également été rapporté par Van der Haegen et al., en 2013 (Van der Haegen et al., 2013). En effet, les auteurs ont étudié les effets de la privation auditive de l'oreille droite sur la latéralisation du langage, classiquement vers l'hémisphère gauche, chez 8 adultes présentant une surdité unilatérale à droite. Ainsi, aucun pattern atypique de latéralisation du langage n'a été observé, ce qui est en accord avec les réponses ipsilatérales plus élevées, résultant de l'audition monaurale de l'oreille gauche.

Par ailleurs, deux études de notre équipe ont mis en relation la réorganisation cérébrale et les déficits comportementaux faisant suite à la surdité unilatérale chez l'adulte. En effet, l'étude de Vannson et al., 2015 (Vannson et al., 2015) a montré que le niveau de surdité de l'oreille atteinte est corrélé négativement à la qualité de vie des patients, mesurée par questionnaires, et aux performances dans la discrimination de la parole dans le bruit. De plus, une perte d'asymétrie inter-hémisphérique est observée dans l'étude IRMf de Vannson et al. (Vannson et al., 2020b). Plus important encore, cet article a mis en évidence une corrélation positive entre l'ampleur de cette asymétrie au niveau du cortex auditif non primaire et les déficits perceptifs dans le test de localisation sonore. Cela indique que plus la réorganisation du cerveau est faible, plus la capacité de localisation est élevée. L'ensemble de ces deux études suggère donc l'existence de liens de causalité entre réorganisation cérébrale, déficits d'intégration binaurale et baisse de qualité de vie des patients.

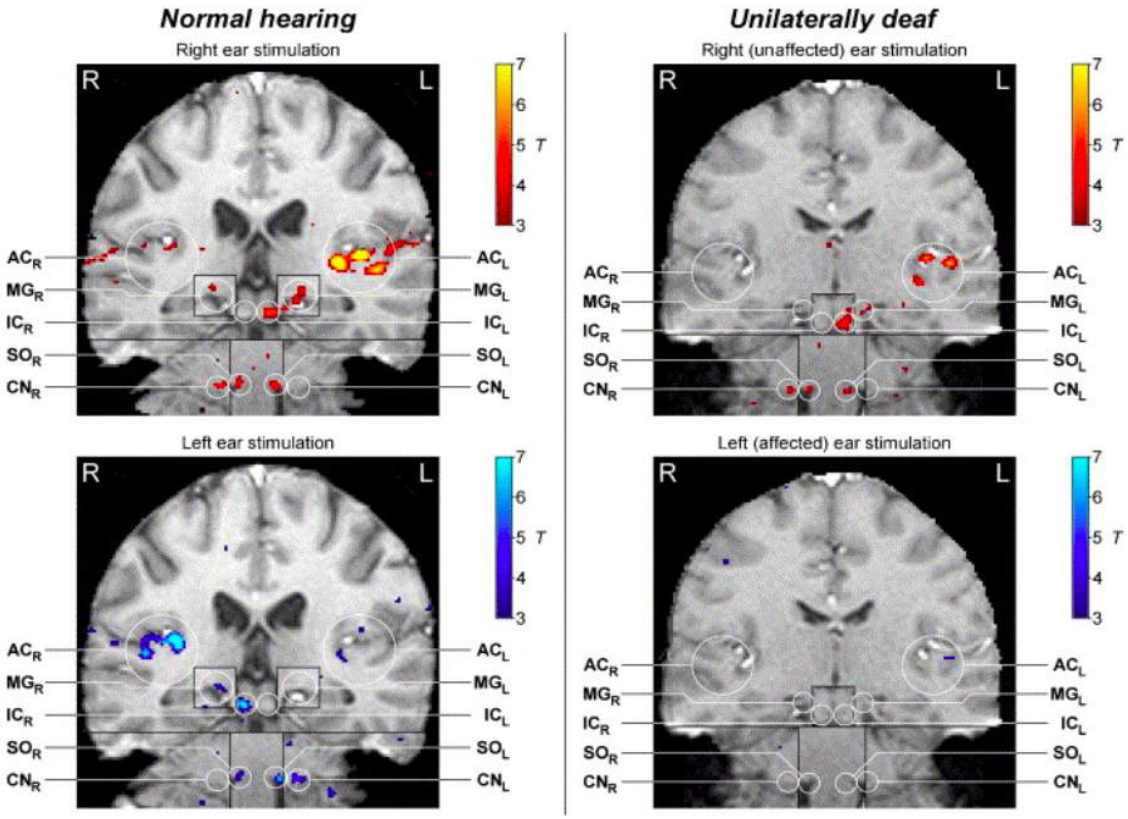


Figure 10. Pattern d'activation en stimulation monaurale droite et gauche chez un sujet normo-entendant et un sujet sourd unilatéral. Les réponses ont été mesurées dans les noyaux cochléaires (CN) gauche et droit, les noyaux olivaires supérieurs (SO), les colliculi inférieurs (IC), les noyaux géniculés médians (MG) et les cortex auditifs (AC). Chez le sujet normo-entendant (désigné "Normal Hearing"), les activations se trouvent principalement : ipsilatérale dans le CN, bilatérale dans le SO, et principalement controlatérale dans les IC, MG et AC. Chez le sujet atteint de surdité unilatérale ("Unilaterally Deaf"), le pattern d'activation en stimulation de l'oreille droite saine est similaire à celui du sujet normo-entendant. Les réponses à la stimulation de l'oreille gauche déficitaire sont très faibles. Ces deux sujets reflètent les caractéristiques de réponse de l'ensemble des groupes respectifs, sauf que pour le groupe des sourds unilatéraux, le pattern d'activation au niveau du cortex est plus symétrique par comparaison aux sujets normo-entendants.

Concernant le délai nécessaire à la mise en place de la réorganisation cérébrale après la surdité unilatérale, l'étude de Bilecen et al. (Bilecen et al., 2000) a porté sur un sujet présentant une surdité unilatérale soudaine après une résection du nerf cochléaire. Dans cette étude, les réponses hémisphériques ont été mesurées à l'aide de l'IRMf avant et plusieurs fois après l'apparition de la surdité. De manière intéressante, bien que le pattern d'activation controlatérale en stimulation monaurale ait été observée avant l'apparition de la surdité, le patient a montré une réorganisation compensatoire qui a progressé sur une période d'environ un an, entraînant des réponses bilatérales plus fortes à la stimulation de l'oreille intacte. Cependant, ces observations ont été contestées par les travaux de Suzuki et al. en 2002 (Suzuki et al., 2002). Ces derniers ont mesuré chez 11 patients porteurs d'une surdité soudaine

de l'oreille droite, le niveau de réorganisation corticale une semaine et trois semaines après l'apparition de la surdité. Ces auteurs ont pu démontrer que les modifications des patterns d'activation corticale ont été observées dès la première semaine suivant la surdité soudaine et qu'elles se maintiennent avec le temps. L'étude de Burton et al. (Burton et al., 2013) semble également indiquer que ce type de réorganisation corticale induite par la surdité unilatérale, peut être observé dans le cadre d'une surdité unilatérale moins profonde. Il convient de noter qu'à l'heure actuelle, il n'existe pas de preuves de ce type de réorganisation fonctionnelle chez les enfants atteints de surdité unilatérale.

Outre les études portant sur les effets de la stimulation monaurale et binaurale chez les sujets sourds unilatéraux, d'autres ont évalué les effets de la surdité unilatérale sur l'intégration des informations multimodales et le réseau de mode par défaut (default mode network). En particulier, Schmithorst et al. (Schmithorst et al., 2014b) ont étudié l'effet de la perte auditive unilatérale sur le développement des réseaux neuronaux fonctionnels utilisés pour le traitement des informations multimodales (audio-visuelles) chez un groupe d'enfants âgés de 7 à 12 ans (n = 21) atteints de surdité unilatérale. Ils ont révélé que les enfants avec une surdité unilatérale sévère à profonde, présentaient une activation réduite dans les réseaux impliqués dans l'intégration multimodale. En outre, ces enfants ont montré une diminution de la désactivation dans les régions du réseau de mode par défaut. De plus, l'étude de Zhang et al. (Zhang et al., 2018) a montré que les changements dans les connexions à l'intérieur de ces réseaux étaient liés à la durée de la surdité unilatérale, ce qui suggère l'importance d'une restauration précoce.

Les études d'IRMf sur l'état de repos de Tibbetts et al. (Tibbetts et al., 2011) et Jung et al. (Jung et al., 2017) ont montré que les enfants âgés de 7 à 17 ans avec une surdité unilatérale, présentent des différences dans de nombreux réseaux neuronaux impliqués dans le fonctionnement exécutif, la mémoire, les traitements visuels et auditifs, etc.

3.3.4.2. En magnétoencéphalographie (MEG)

Les études en IRMf ont démontré qu'une stimulation monaurale chez le sujet normo-entendant produit un pattern d'activation controlatérale à la stimulation. En MEG, ce pattern se manifeste par un potentiel évoqué auditif (PEA) controlatéral plus important en termes d'amplitude que le côté ipsilatéral et une latence controlatérale plus courte que l'ipsilatérale (Pantev et al., 1986). À l'inverse, la réorganisation corticale des suites d'une surdité unilatérale, s'accompagne d'une diminution de la latence du PEA ipsilatéral à la stimulation de l'oreille saine et/ou d'une majoration de son amplitude. Par exemple, les études de Vasama et al. en 1994 (Vasama et al., 1994) ont montré que chez un patient sourd unilatéral, le PEA a atteint un pic dès 61 ms dans l'hémisphère controlatéral et que son amplitude était plus importante dans l'hémisphère ipsilatéral, et chez la moitié de leurs patients, les latences étaient plus courtes dans l'hémisphère ipsilatéral. Ces observations reflètent une réorganisation des voies auditives en faveur de l'hémisphère ipsilatéral.

Vasama et al. en 1995 (Vasama et al., 1995) ont mis en évidence que la surdité unilatérale brutale provoque des changements immédiats dans le traitement cortical des informations auditives et que la réorganisation a lieu dans l'année qui suit.

Une étude récente réalisée par Pross et al. (Pross et al., 2015) a appliqué la MEG chez des adultes souffrant de surdité unilatérale à long terme et a confirmé les observations de Vasama et al. en 1995. Plus précisément, les sujets sourds unilatéraux ont montré une latence plus courte pour l'hémisphère ipsilatéral.

3.3.4.3. En électroencéphalographie (EEG)

Outre l'IRMf et la MEG, l'EEG a été utilisée pour étudier la réorganisation cérébrale faisant suite à la surdité unilatérale.

En se basant sur des travaux en MEG, l'étude de Ponton et al. en 2001 (Ponton et al., 2001) a mesuré le niveau de réorganisation corticale secondaire à la suite d'une surdité unilatérale profonde à début tardif. Des PEA ont été enregistrés chez 15 adolescents et adultes atteints de surdité unilatérale profonde dont l'âge moyen d'apparition était de 40,8 ans (âges compris entre 14,0 à 65,8 ans). La durée de la perte auditive unilatérale avant le test PEA variait de moins d'un an (pour trois sujets) à 13,7 ans. Ces auteurs ont relevé que chez les sujets normo-entendants, une stimulation monaurale induit le pattern d'activation asymétrique (amplitude controlatérale > ipsilatérale) et asynchrone (controlatérale plus tôt que ipsilatérale) du système auditif central comme l'ont démontré Scheffler et al. en 1998 (Scheffler et al., 1998), alors que chez les sourds unilatéraux, une activation plus symétrique et synchrone est observée. De plus, les changements corticaux se produisent progressivement et se poursuivent pendant au moins 2 ans après le début de la perte auditive.

Dans la même veine que les résultats de l'IRMf, des asymétries hémisphériques réduites ont également été confirmées par les études récentes de Maslin et al. en 2013 (Maslin et al., 2013a, 2013b), en appliquant des mesures EEG chez des patients (âgés de 40 à 75 ans) pour évaluer la réorganisation corticale pendant et après les 6 premiers mois de la surdité unilatérale suivant l'ablation d'un neurinome acoustique.

En ce qui concerne l'effet observé du côté atteint de surdité unilatérale, l'étude EEG de Khosla et al. (Khosla et al., 2003) a obtenu des résultats similaires à ceux de l'étude IRMf de Hanss et al. (Hanss et al., 2009), c'est-à-dire que les aires auditives gauches sont plus résistantes à la réorganisation cérébrale suite à la surdité de l'oreille droite que leurs équivalents auditifs droits, rendant l'hémisphère gauche beaucoup moins actif que le droit lors de la stimulation de l'oreille saine gauche. Plus concrètement, Khosla et al, ont montré que chez les sujets normo-entendants, lors de la stimulation monaurale, les activités controlatérales étaient plus importantes et atteignaient leur pic plus tôt que les activités ipsilatérales, indépendamment de l'oreille stimulée. Pour les sujets atteints de surdité unilatérale, des activités plus symétriques en termes d'amplitude et de latence sont retrouvées. Cependant, ces changements n'ont été constatés que chez les sujets atteints d'une surdité unilatérale profonde de l'oreille gauche. Ces

résultats supposeraient donc que la surdité unilatérale affectant l'oreille droite n'entraîne que peu ou pas de réorganisation cérébrale chez l'adulte. En revanche, cet effet n'a pas été retrouvé dans les études d'IRMf (Scheffler et al., 1998 ; Bilecen et al., 2000). Peu de données sont disponibles portant sur les effets observables du côté atteint de surdité unilatérale chez l'enfant.

Résumé des études neuro-fonctionnelles en neuro-imageries

Les études mentionnées ci-dessus en IRMf, MEG ainsi qu'en EEG, ont témoigné de la réorganisation neuro-fonctionnelle faisant suite à une surdité unilatérale. Elles ont pointé systématiquement un pattern d'activation symétrique plutôt qu'asymétrique lors du traitement unilatéral de l'information auditive, qui s'exprime surtout par une augmentation de l'activité ipsilatérale de l'oreille fonctionnelle. En revanche, le côté atteint de surdité aurait un impact sur le niveau de réorganisation corticale puisque l'ampleur de la réorganisation serait plus importante lors d'une surdité affectant l'oreille gauche que l'oreille droite. De plus, des phénomènes de plasticité ont lieu dès l'apparition de la privation auditive unilaterale modérée. Il convient de noter qu'à l'heure actuelle, aucune étude sur ce type de réorganisation fonctionnelle chez les enfants porteurs de surdité unilatérale, n'existe encore.

Outre les études portant sur les effets hémisphériques de la réorganisation centrale, d'autres ont mis en évidence l'impact de la surdité unilatérale sur le fonctionnement des réseaux corticaux, en particulier impliqués dans le traitement multimodal et le réseau de mode par défaut.

3.3.5. La plasticité cérébrale sur le modèle animal de la surdité unilatérale

Bien que les études en neuro-imageries aient démontré une perte d'asymétrie inter-hémisphérique secondaire à la surdité unilatérale chez l'Homme, les mécanismes sous-jacents et les perspectives de réhabilitation ont pu être mis en lumière grâce aux études invasives sur le modèle animal. Cette partie détaillera les études sur les conséquences neuro-fonctionnelles de la surdité unilatérale sur le modèle animal, en se focalisant sur les réorganisations fonctionnelles plutôt qu'anatomiques, afin de faire écho aux études sélectionnées chez l'Homme dans le cadre de notre travail.

Les premières études électrophysiologiques sur les animaux ayant subi une ablation cochléaire néonatale ont suggéré une réorganisation des voies auditives en faveur de l'oreille saine. Par exemple, Reale et al. 1987 (Reale et al., 1987), ont démontré que chez les chats normo-entendants, une proportion très réduite des neurones du cortex auditif (seulement 65% environ) est excitée par une stimulation auditive de l'oreille ipsilatérale. De plus, les seuils d'excitabilité sont significativement plus élevés pour une stimulation de l'oreille ipsilatérale que pour celle de l'oreille controlatérale. Chez les chats sourds unilatéraux, en revanche, une représentation tonotopique dans le cortex auditif primaire ipsilatéral à l'oreille fonctionnelle est préservée. Cependant, une stimulation de l'oreille saine entraîne des seuils d'excitabilité similaires dans les cortex auditifs ipsilatéral et controlatéral. Ces résultats ont été confirmés par les travaux de McMullen et al., en 1988 (McMullen et al., 1988). Ces auteurs ont révélé

que la longueur des dendrites non-pyramidales du cortex auditif controlatéral de l'oreille sourde chez les lapins avec ablation cochléaire néonatale, augmentait de 27 % par rapport aux témoins. L'augmentation de la longueur des dendrites était maximale dans la direction de la substance blanche, avec des preuves de croissance dendritique anormale. D'après McMullen et al., le cortex auditif controlatéral à l'oreille sourde reçoit toujours des entrées afférentes de l'oreille ipsilatérale non endommagée, la croissance anormale des dendrites non-pyramidales pourrait être associée à l'afférentation dominante de l'oreille saine. En conclusion, la surdité unilatérale néonatale via l'ablation cochléaire provoque une réorganisation corticale, qui s'exprime par une diminution des seuils d'excitabilité dans le cortex auditif ipsilatéral pour l'oreille saine, avec une augmentation de la longueur et une modification de l'orientation des dendrites.

S'agissant de la réorganisation sous-corticale, des études ont démontré, chez les gerbilles avec ablation cochléaire unilatérale, que le noyau cochléaire ipsilatéral de l'oreille saine contient une quantité plus importante de neurones projetés sur le colliculus inférieur du même côté. Ces changements anatomiques se sont accompagnés d'une diminution des seuils d'excitabilité dans le colliculus inférieur ipsilatéral de l'oreille saine, alors que les projections sont effectivement réduites au noyau cochléaire du côté de l'oreille sourde au colliculus inférieur controlatéral (Kitzes and Semple, 1985 ; Nordeen et al., 1983). L'étude sur les furets après une ablation cochléaire unilatérale à différents âges a mis en évidence que la surdité unilatérale néonatale entraîne une augmentation rapide et spectaculaire de la quantité de neurones du noyau central du colliculus inférieur ipsilatéral de l'oreille saine, qui s'accompagne d'une augmentation de la réactivité des neurones individuels (McAlpine et al., 1997). L'ensemble de ces résultats indique que la surdité unilatérale néonatale via l'ablation cochléaire, entraîne la réorganisation sous-corticale, qui se manifeste par une augmentation des projections ipsilatérales et une diminution des projections controlatérales du noyau cochléaire de l'oreille saine vers les colliculi inférieurs. Plus encore, une prolifération neuronale se produit, avec une augmentation de la réactivité des neurones ipsilatéraux de l'oreille saine.

Une surdité unilatérale congénitale se représente au niveau cortical en une oreille "forte" et une oreille "faible". Cette observation provient des études Kral et al., 2013a,b (Kral, Heid, et al., 2013 ; Kral, Hubka, et al., 2013) portant sur la réorganisation cérébrale secondaire à la suite de la surdité unilatérale congénitale chez les chats. Kral et al., ont enregistré les activités du cortex auditif primaire pendant la stimulation de l'oreille saine et de l'oreille sourde au moyen d'un implant cochléaire. Les potentiels de champs locaux (LFPs), équivalents du PEA enregistré en EEG chez l'Homme, ont été comparés au niveau du cortex ipsilatéral et controlatéral de l'oreille stimulée. Il a été montré une sous-représentation corticale de l'oreille sourde avec latences accrues des LFPs et amplitudes plus faibles. Plus encore, lors d'une stimulation de l'oreille saine, les amplitudes des LFPs étaient plus grandes pour le cortex ipsilatéral et ses latences étaient plus courtes que pour le cortex controlatéral (**Figure 11**). Il est à noter que les neurones corticaux répondent mieux (plus vite et plus fort), en temps normal, à la stimulation de l'oreille controlatérale (dominance controlatérale) lors d'une stimulation monaurale. Dans le cas présent d'une surdité congénitale unilatérale, la dominance controlatérale se transforme en une préférence pour l'oreille saine dans les deux hémisphères

corticaux. La surdité unilatérale entraîne donc le développement cortical d'une oreille forte (plus représentée dans le système auditif) et d'une oreille faible (moins bien représentée dans le système auditif) ; ces phénomènes sont nommés le “syndrome de préférence aurale”. Toutefois, les réponses de l'oreille sourde n'ont pas été radicalement éliminées dans le cortex (Kral, Heid, et al., 2013 ; Kral, Hubka, et al., 2013).

Ces mesures ont également été étudiées chez des chats sourds bilatéraux qui ont reçu un implant cochléaire unilatéral (créant ainsi le cadre de la surdité unilatérale), à des âges différents et qui avaient une expérience auditive de durée variable grâce à l'implant cochléaire. Le syndrome de préférence aurale n'apparaissait alors que chez les chats présentant un début précoce d'audition asymétrique. Après l'âge de 4 mois, l'utilisation à long terme (jusqu'à cinq mois, ce qui correspond, par comparaison proportionnelle, à plusieurs années de vie chez l'Homme) d'un l'implant cochléaire unilatéral, n'a pas induit la réorganisation de la préférence aurale, démontrant ainsi une période de développement critique pour la réorganisation de la préférence aurale dans le cortex auditif primaire (Kral, Heid, et al., 2013 ; Kral, Hubka, et al., 2013). Cela indique que le syndrome de préférence aurale ne se développe que si l'audition monaurale se produit tôt dans la vie. En outre, l'apparition précoce de l'audition unilatérale désavantage considérablement l'oreille sourde dans la compétition pour les ressources corticales. Le syndrome de préférence aurale a été observé dans une moindre mesure dans le cas d'une surdité unilatérale apparaissant plus tard (Kral, Heid, et al., 2013 ; Kral, Hubka, et al., 2013).

L’étude de Tillein et al., 2016, a pu mettre en lumière, en partie, les mécanismes de l’apparition du syndrome de la préférence aurale (Tillein et al., 2016) en étudiant la représentation corticale des “deux oreilles” sur des neurones individuels. Chez les animaux atteints de surdité unilatérale, il a été montré, dans les réponses unitaires de l'hémisphère ipsilatéral de l'oreille saine, une absence prédominante des composantes E0, (E0 reflète des réponses excitatrices à l'oreille controlatérale). Dans cet hémisphère, davantage de composantes EE (répondant de manière excitatrice à chaque oreille), ont été observées. Ce résultat indique que les neurones qui, chez les animaux normo-entendants, présentent une réponse excitatrice uniquement à l'oreille controlatérale, peuvent, en cas de surdité congénitale unilatérale, répondre également à l'oreille ipsilatérale (c'est-à-dire, aux deux oreilles). Cet effet est spécifique à l'hémisphère ipsilatéral de l'oreille saine. Les déséquilibres entre les synapses inhibitrices et excitatrices dans le système auditif facilitent les réorganisations distinctes dans les deux hémisphères.

Par conséquent, les mécanismes de réorganisation après une surdité unilatérale précoce diffèrent dans les deux hémisphères : ce que l’on appelle une forte spécificité hémisphérique (Kral, Heid, et al., 2013 ; Kral, Hubka, et al., 2013). Une telle asymétrie est spécifique à l'audition unilatérale, ce qui peut nuire à la récupération ultérieure des capacités de l'oreille sourde. Plus l'apparition de la surdité unilatérale est précoce, plus les effets hémisphériques sont importants (Kral, Heid, et al., 2013 ; Kral, Hubka, et al., 2013).

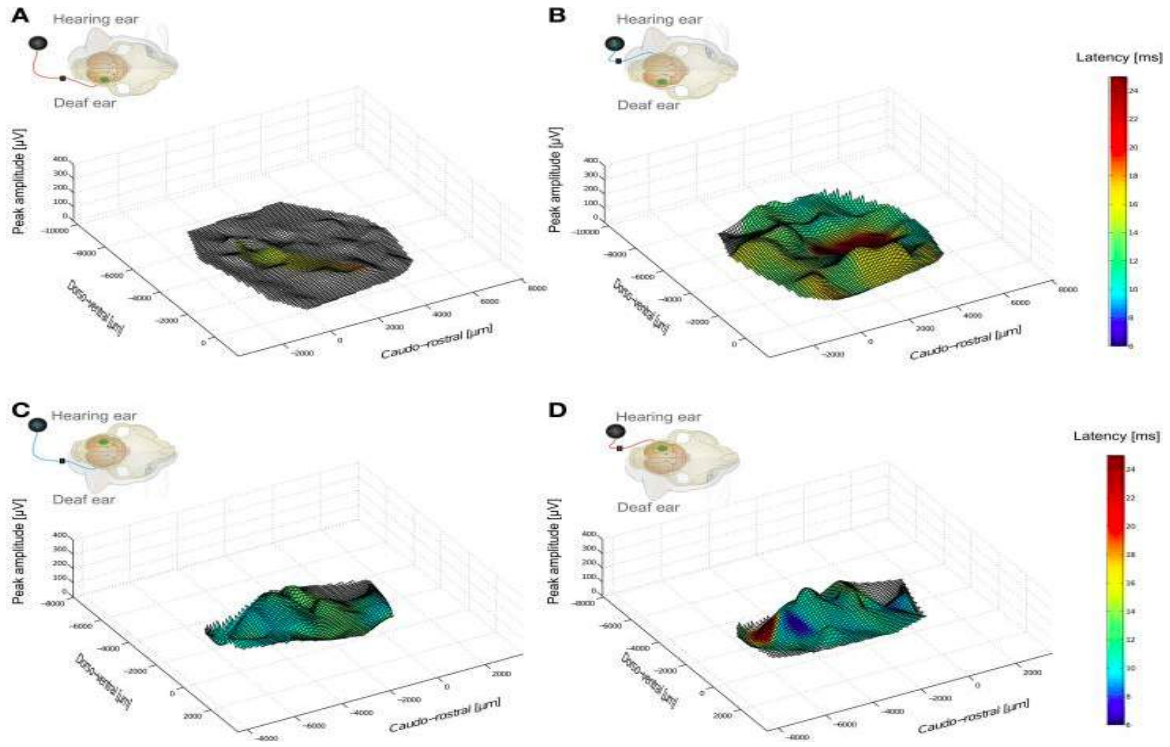


Figure 11. Spécificité hémisphérique des amplitudes des réponses corticales enregistrées au niveau du cortex controlatéral et ipsilatéral chez un chat sourd unilatéral congénital (Kral, Hubka, et al., 2013). Les encadrés indiquent les configurations de stimulation et d'enregistrement. Dans chaque encadré, le petit haut-parleur montre le côté sain et le point vert, le cortex dans lequel les enregistrements sont effectués. Les fils bleus et rouges indiquent le côté stimulé par un implant cochléaire. Les amplitudes des pics et leurs latences (en couleur) sont indiquées en fonction de la position d'enregistrement. Les réponses inférieures à 50 µ V n'ont pas été prises en compte et sont représentées sans coloration. **A :** Stimulation de l'implant cochléaire du côté sourd et enregistrement du côté controlatéral de l'oreille saine. Peu de réponses de plus de 50µV sont observées. **B :** La stimulation du côté sain induit des activations intenses et étendues dans l'ensemble du cortex auditif primaire controlatéral. **C, D :** Au niveau du cortex ipsilatéral de l'oreille saine, la stimulation de l'oreille sourde (gauche) et de l'oreille saine (droite) entraîne une forte activation du cortex auditif.

Résumé des études sur le modèle animal

Les études sur le modèle animal ont pu mettre en évidence les mécanismes sous-jacents de la réorganisation corticale et sous-corticale secondaire à la surdité unilatérale.

Les mécanismes principaux identifiés grâce aux études électrophysiologiques et biochimiques sur le modèle animal sont décrits ci-dessous :

- Diminution des seuils d'excitabilité des neurones aux niveaux cortical et sous-cortical ipsilatéraux de l'oreille saine.

- Changements morphologiques des neurones corticaux avec prolifération neuronale au niveau sous-cortical.

- Réorganisation des voies auditives corticales en faveur de l'oreille saine.

- Déséquilibres inhibiteurs et excitateurs dans le système auditif.

- Sous-représentation corticale pour l'oreille sourde et sur-représentation corticale pour l'oreille saine : syndrome de la préférence aurale.

Par ailleurs, une période de développement critique est identifiée pour la réorganisation de la préférence aurale dans le cortex auditif primaire.

3.3.6. Plasticité cérébrale chez l'enfant sourd bilatéral avec une implantation cochléaire unilatérale

Les enfants sourds bilatéraux ayant bénéficié d'une implantation bilatérale séquentielle tardive ou bien d'une implantation unilatérale, sont des modèles dans les études portant sur la surdité unilatérale. Les études sur cette population ont permis de fournir des preuves sur l'existence du syndrome de la préférence aurale secondaire à l'audition monaurale, fournissant de surcroît des perspectives sur la fenêtre de temps optimale de réhabilitation, autrement dit, sur la façon de restaurer la réorganisation corticale en défaveur de l'oreille sourde. Par exemple, l'étude de Gordon et al., en 2013 (Gordon et al., 2013), a démontré un renforcement accru de l'activité corticale controlatérale et ipsilatérale pour la stimulation de la première oreille implantée chez les enfants présentant un délai d'inter-implantation de plus de 2 ans. Ces effets augmentent avec le délai d'implantation. De plus, après l'implantation bilatérale, la réorganisation corticale en faveur de la première oreille implantée est toujours maintenue malgré plusieurs années d'utilisation de l'implant bilatéral. En revanche, chez les enfants avec l'implantation cochléaire bilatérale simultanée ou séquentielle rapide précoce, la préférence corticale controlatérale pour l'oreille stimulée (par le biais d'un implant cochléaire), est retrouvée indépendamment du côté de stimulation. Qui plus est, la restauration de cette modification cérébrale est associée à une meilleure performance au niveau perceptif et cognitif. D'après ces auteurs, le cortex auditif immature se réorganise à la suite de la stimulation unilatérale et l'entrée auditive bilatérale offerte avec un délai limité, peut protéger le cerveau de tels changements. Ces résultats suggèrent l'existence d'une période sensible pour l'entrée auditive bilatérale dans le développement humain.

Ces résultats étaient en accord avec l'étude de Polonenko et al., en 2018 (Polonenko et al., 2018). Ces auteurs ont confirmé la présence du syndrome de préférence aurale chez les enfants avec implantation séquentielle tardive.

Outre la réorganisation corticale chez l'enfant avec une implantation unilatérale ou séquentiellement tardive, les auteurs ont relevé un défaut de maturation des voies auditives

sous-corticales (Gordon et al., 2008). Ce défaut se manifeste par une diminution des latences des réponses du tronc cérébral (Gordon et al., 2003, 2006). Il persiste même après plusieurs années d'utilisation d'un implant cochléaire bilatéral, lorsque le délai d'inter-implantation dépasse 2 ans (Gordon et al., 2012).

Points clés :

- La surdité unilatérale est une pathologie fréquente chez le nouveau-né et son incidence augmente avec l'âge. Les étiologies congénitales sont majoritairement des surdités unilatérales dépistées.

- Les conséquences de la surdité unilatérale s'observent chez l'enfant sur les plans audiologique, socio-psychologique et neuro-fonctionnel.

- Sur le plan audiologique, les enfants sourds unilatéraux présentent une diminution de la performance dans le test de localisation sonore et de l'intelligibilité dans le bruit, reflétant un défaut de la fonction binaurale.

- Sur le plan socio-psychologique, la surdité unilatérale entraîne chez les enfants sourds unilatéraux des difficultés scolaires avec un taux de redoublement de 35 %, un risque élevé de troubles du comportement, le retard du développement langagier/cognitif, etc. Toutes ces altérations conduisent à une baisse de la qualité de vie de ces enfants.

- Sur le plan neuro-fonctionnel, la surdité unilatérale induit un pattern d'activation inter-hémisphère symétrique plutôt qu'asymétrique chez les sujets adultes porteurs d'une surdité unilatérale. Les études sur modèle animal ont pu mettre en évidence le principal mécanisme de cette réorganisation observée chez l'Homme : le syndrome de préférence aurale, c'est-à-dire une sur-représentation corticale pour l'oreille fonctionnelle et une sous-représentation corticale pour l'oreille sourde. Ces phénomènes de réorganisation centrale s'observent également chez les enfants sourds bilatéraux avec une implantation cochléaire unilatérale ou séquentielle tardive. En revanche, l'implantation bilatérale simultanée ou séquentielle rapide permet de restaurer cette réorganisation défavorable au développement des voies auditives bilatérales dans le cerveau, suggérant l'existence d'une période sensible pour le développement de l'entrée auditive bilatérale.

- De nos jours, il n'existe que peu d'études portant sur la réorganisation cérébrale réalisée chez l'enfant atteint de surdité unilatérale ou encore, d'études portant sur le lien entre l'ampleur de la réorganisation et les déficits comportementaux observés sur ces enfants.

4. Imagerie Spectroscopique proche Infrarouge fonctionnelle

L'un des progrès les plus significatifs de l'histoire récente des neurosciences consiste en l'amélioration et l'application de plus en plus polyvalente des techniques de neuro-imagerie. Ces différentes techniques mesurent les signaux électrophysiologiques (par exemple, EEG, MEG) ou métaboliques (comme l'IRM, la TEP) de l'activité neuronale. Elles sont utilisées tant chez les sujets normaux que chez les patients, pour explorer l'organisation anatomique et fonctionnelle du cerveau. Cependant, de nombreux outils d'imagerie restent difficilement applicables aux enfants pour un certain nombre de raisons, notamment des problèmes de sécurité (utilisation de radiotraceurs), l'importance des bruits, ainsi que la nécessité de rester immobile pendant de longues périodes, ce qu'il est difficile d'exiger d'un enfant. En revanche, la fNIRS présente plusieurs avantages, notamment celui d'un fonctionnement silencieux, d'une facilité d'application ainsi que celui de sa résistance aux artefacts des mouvements. Ces raisons en rendent l'usage particulièrement courant chez l'enfant (Lloyd-Fox, Blasi and Elwell, 2010).

Compte tenu de ce contexte brièvement exposé, le présent chapitre se propose de décrire les principes généraux physiques et physiologiques qui sous-tendent la fNIRS, exposition suivie d'une brève comparaison avec d'autres techniques d'imagerie cérébrale. Ensuite, les paramètres liés à l'application pratique du fNIRS seront illustrés. Ceci sera suivi d'une brève description sur les protocoles expérimentaux utilisés dans les études fNIRS. Enfin, nous conclurons en soulignant certaines limites avérées dans le recours à cette technique prometteuse. La construction de ce chapitre est inspirée des travaux de la littérature (Villringer and Chance, 1997 ; Ferrari, Mottola and Quaresima, 2004 ; Aslin and Mehler, 2005 ; Minagawa-Kawai et al., 2008 ; Bouchon, 2013 ; Scholkmann et al., 2014 ; Issard and Gervain, 2018).

4.1. Les principes généraux de la fNIRS

La fNIRS est une technique d'imagerie optique reposant sur la théorie du couplage neurovasculaire et de la spectroscopie optique (Leff et al., 2011). En effet, l'activité cérébrale induit une augmentation de l'oxygénation du sang dans le tissu cérébral, ce qui peut être détecté par la lumière proche de l'infrarouge. Cette technique permet donc une mesure indirecte de l'activité cérébrale, tout comme l'IRMf. Plus précisément, elle mesure les changements relatifs des concentrations en hémoglobine oxygénée (HbO) et en hémoglobine désoxygénée (HbR) dans le cerveau exposé à la lumière proche infrarouge.

Ci-dessous, j'ai illustré la méthode d'application la plus courante de la fNIRS dans la recherche en neurosciences développementales.

4.1.1. fNIRS à onde continue

La technique la plus couramment utilisée dans la recherche des neurosciences est la fNIRS à onde continue (continuous wave). Elle consiste en l'envoi d'une lumière proche de l'infrarouge dans le tissu, par le biais d'un optode émetteur, et mesure de manière continue

l’intensité lumineuse captée, par un optode récepteur, après qu’elle a été partiellement absorbée par les tissus. Cette lumière envoyée est une lumière monochromatique proche de l'infrarouge, qui peut détecter les changements de concentration des chromophores (atomes comportant des structures de liaisons pouvant entrer en résonance avec la lumière incidente et ainsi, l'absorber), présents dans les tissus, tels que la HbO, la HbR.

4.1.1.1. La loi de Beer-Lambert

Lorsqu’une lumière traverse un milieu, il en résulte trois cas de figure observables : absorption ; diffusion ; transmission. Les propriétés du milieu (par exemple, l’absorptivité molaire), et de la lumière incidente (par exemple, la longueur d'onde, l’intensité), décident des proportions de la lumière absorbée, diffusée et transmise. Dans la situation où la plupart de la lumière est absorbée ou transmise, la loi de Beer-Lambert est utilisée pour déterminer les concentrations des chromophores présents dans ce milieu.

Équation simplifiée de Beer-Lambert :

$$A = -\log\left(\frac{I}{I_0}\right) = c \times \varepsilon\lambda \times l \qquad (1)$$

A = Absorption ; I = Intensité de lumière transmise ; I0 = Intensité de lumière incidente ; C = Concentration du milieu ; ελ = Absorptivité molaire pour une lumière de longueur d'onde λ ; l = Distance parcourue par la lumière.

4.1.1.2. La loi de Beer-Lambert modifiée

Étant donné que le cerveau n’est pas un milieu homogène, la peau, le crâne, sont des milieux où la dispersion de la lumière est importante. Qui plus est, les propriétés optiques du cerveau (dispersion et absorption), ne peuvent pas être mesurées directement, pas plus que la longueur exacte du chemin que la lumière emprunte, par le biais des appareils fNIRS à onde continue. Par conséquent, la loi de Beer-Lambert doit être modifiée pour tenir compte de l'inhomogénéité des tissus du cerveau et de l'impossibilité de mesurer directement la longueur du trajet de la lumière dans les tissus.

Équation de Beer-Lambert modifiée :

$$-\log\left(\frac{I}{I_0}\right) = (c \times \varepsilon\lambda \times l \times DPF) + G \qquad (2)$$

DPF (differential path length factor) = Estimation du trajet non linéaire de la lumière ;
G = Dispersion estimée.

Les estimations caractérisées de la trajectoire de la lumière dans le cerveau (qui dépend de plusieurs facteurs, tels que la longueur d'onde, l'âge du sujet et le type de tissus), et de

l'intensité de lumière dispersée, permettent ainsi la mesure des changements relatifs ou différentiels de HbO et de HbR :

$$\Delta A = ((\Delta Coxy \times \varepsilon\lambda oxy) + ((\Delta Cdexy \times \varepsilon\lambda dexy) \times l \times DPF \quad (3)$$

ΔA = variation de l'absorption ; Δoxy = changement de concentration relative de HbO ; Δdexy = changement de concentration relative de HbR.

4.1.1.3. Longueurs d'onde

Étant donné qu'il y a deux longueurs d'onde utilisées dans le système fNIRS, les concentrations relatives de HbO et de HbR peuvent être calculées à partir de la variation différentielle de l'absorption. Les absorptivités molaires de l'HbO et de l'HbR sont présentées dans la **Figure 12**.

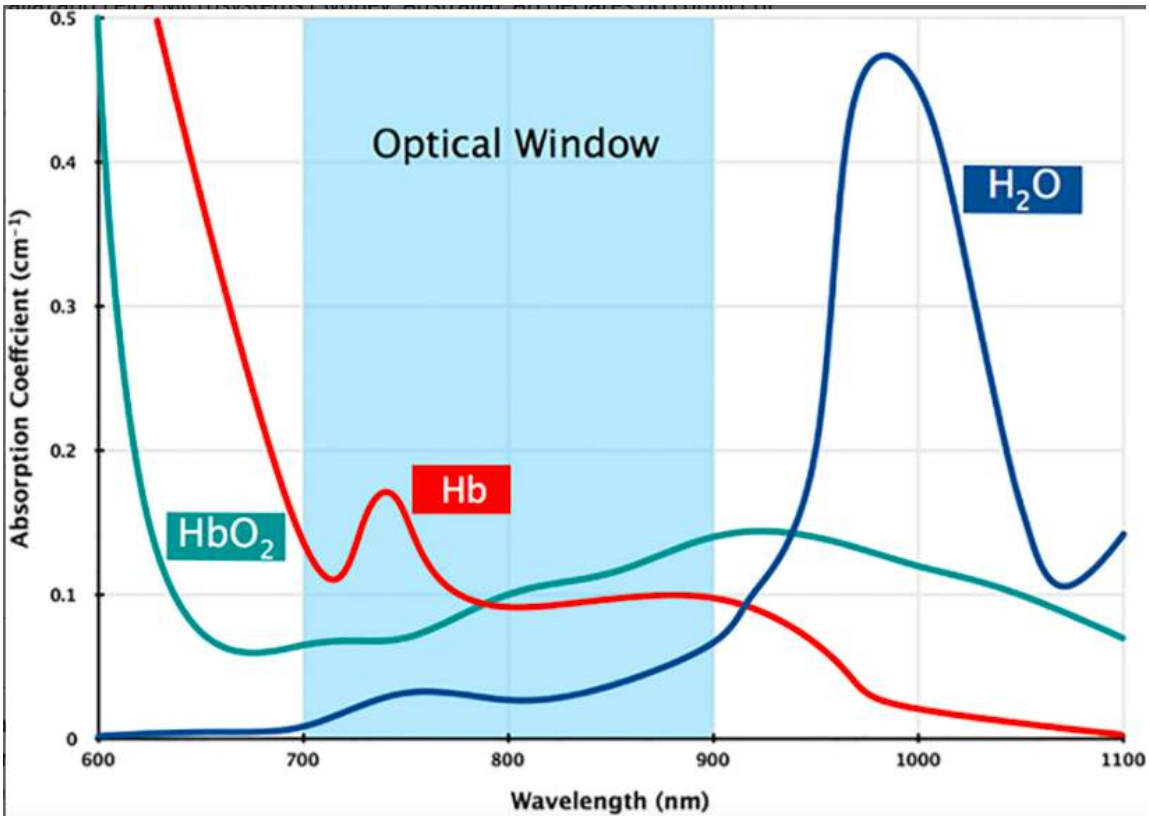


Figure 12. Coefficients d'absorption de l'hémoglobine oxygénée (appelée Hb, en rouge sur le graphique), de l'hémoglobine désoxygénée (appelée HbO2, en vert sur le graphique) et de l'eau (en bleu sur le graphique) en fonction de la longueur d'onde. La fenêtre optique est ombragée en bleu clair pour les longueurs d'onde de la lumière où la séparation de l'HbO et de l'HbR est envisageable, en raison des différences dans leurs coefficients d'absorption (Phan and Bullen, 2010).

La fenêtre optique ombragée en bleu sur la **Figure 12**, correspond à la gamme optimale des longueurs d'onde utilisée dans le système fNIRS, à savoir 700 et 900 nm, car dans cette gamme, l'absorption de la lumière est dominée par l'hémoglobine, et l'absorption par l'eau est

également suffisamment faible pour que la lumière puisse pénétrer profondément dans le cerveau. Pour les longueurs d'onde inférieures à 700 nm, la lumière est absorbée par l'hémoglobine mais il est difficile de savoir laquelle des deux longueurs d'onde fournit le signal le plus fort. Concernant les longueurs d'onde supérieures à 900 nm, en revanche, la lumière est absorbée par l'eau et ne peut donc pas traverser les tissus avec une profondeur de pénétration adéquate. La longueur d'onde à laquelle l'HbO et l'HbR ont la même absorption est appelée le point isobestique (il est de 808 nm). En-dessous du point isobestique, l'hémoglobine désoxygénée domine l'absorption de la lumière, tandis qu'au-dessus de ce point, c'est l'hémoglobine oxygénée qui domine.

4.1.1.4. Distance de séparation émetteur-récepteur

Un autre facteur important dans l'équation de Beer-Lambert modifiée, est la distance parcourue par la lumière dans le milieu. Dans le système fNIRS, cette distance correspond à la séparation entre l'émetteur de lumière et son détecteur à la surface de la tête.

En effet, les émetteurs et les détecteurs sont couplés en formant des canaux et la lumière se déplace selon une trajectoire en forme de banane de l'émetteur au détecteur (**Figure 13**). La séparation source-détecteur détermine la profondeur de pénétration, ainsi que la résolution spatiale. Des séparations plus importantes permettent d'échantillonner des régions plus profondes du cortex mais en même temps, elles diminuent la résolution spatiale des mesures. Ainsi, il existe un compromis entre la profondeur de pénétration et la résolution spatiale. Pour effectuer des mesures optimales des activités cérébrales, il est nécessaire d'assurer une distance de 3 à 4 cm entre un émetteur et un détecteur. Chez les adultes, la pénétration de la lumière dans le cortex est d'environ 3-5 mm de profondeur pour cette distance.

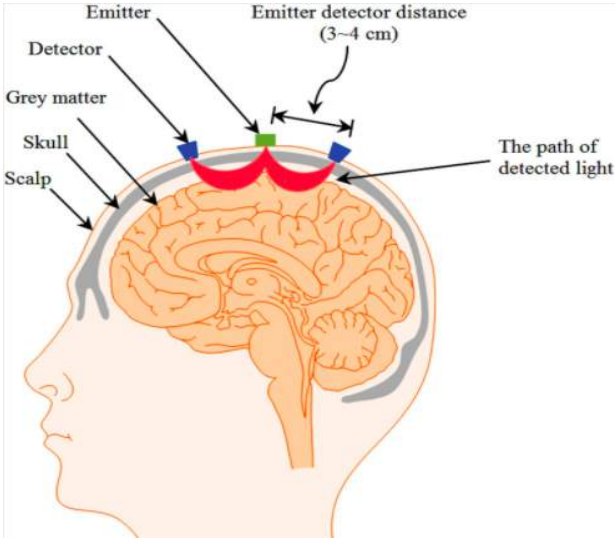


Figure 13. Paires émetteurs-détecteurs montrant les trajectoires de la lumière proche infrarouge en forme de banane (Naseer and Hong, 2015).

4.2. Origines physiologiques du signal fNIRS

Le système fNIRS à onde continue mesure les changements relatifs d'HbO et d'HbR, étant considérés comme une mesure indirecte de l'activité cérébrale. En effet, le cerveau est un système biologique complexe impliquant des milliards de neurones et de cellules gliales qui interagissent pour soutenir de nombreux processus neurobiologiques sophistiqués. Le cerveau requiert donc une quantité importante d'énergie, produite par les processus métaboliques dans les cellules. Lorsque les neurones et les cellules gliales du cerveau augmentent leur activité, le taux métabolique local d'oxygène augmente, ce qui nécessite un apport accru d'oxygène pour répondre à cette demande métabolique. Les vaisseaux sanguins du cerveau sont sensibles à ces changements du métabolisme local et réagissent pour fournir de l'oxygène en accroissant le débit sanguin. Ce processus de modulation vasculaire vise à soutenir le couplage neurovasculaire (appelé également réponse hémodynamique), via de multiples mécanismes de signalisation biochimique, dont certains font encore l'objet de recherches actives (Logothetis et al., 2001 ; Attwell et al., 2010 ; Phillips et al., 2016). Néanmoins, la forme de la réponse hémodynamique pour les adultes est bien décrite dans la littérature (**Figure 14**) (Roy and Sherrington, 1890 ; Kohl et al., 2000 ; Boden et al., 2007).

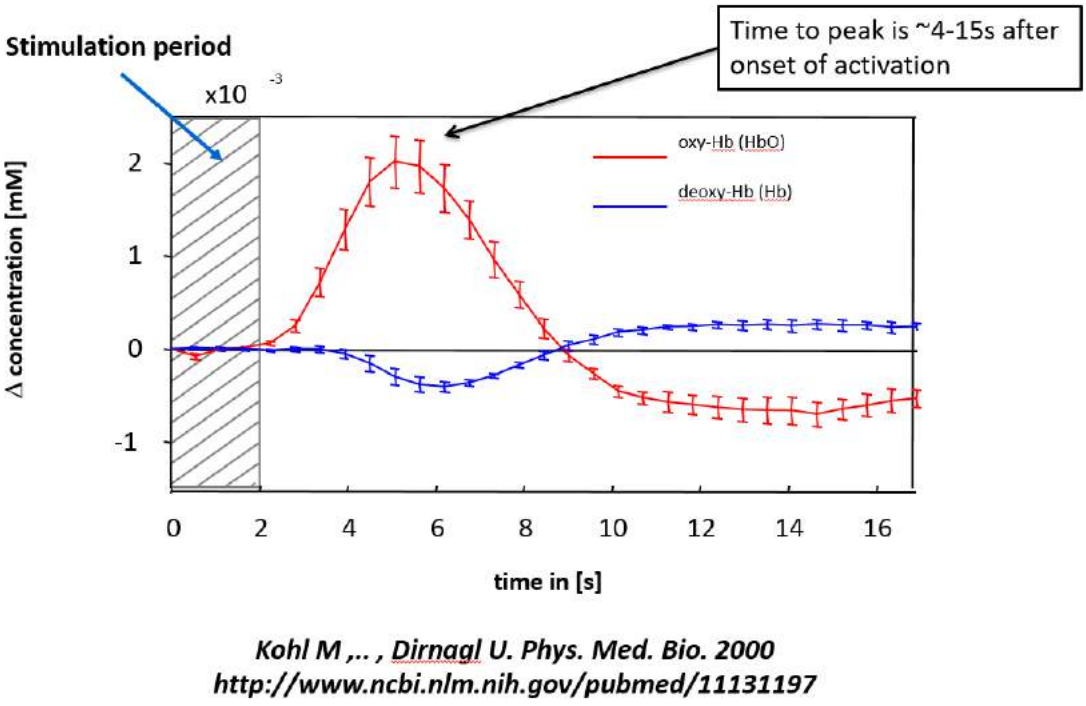


Figure 14. Une réponse hémodynamique chez l'adulte. Suite à une stimulation motrice délivrée à 0s, les décours temporels de l'HbO et de l'HbR sont illustrés en rouge et en bleu respectivement (Kohl et al., 2000).

4.3. Avantages et inconvénients de la fNIRS

La fNIRS est particulièrement adaptée à l'étude du système auditif central chez l'enfant car elle présente plusieurs avantages, comparativement aux autres techniques de neuroimagerie existant actuellement.

Le premier avantage de la fNIRS à ce sujet, réside dans la mesure non invasive et non irradiante de l'activité cérébrale qu'elle permet, ce qui en fait une technique sans risque identifié. Contrairement à l'utilisation d'un champ magnétique puissant et d'impulsions de radiofréquence, nécessaires en IRMf, la fNIRS mesure la réponse hémodynamique par la simple émission de la lumière sur la tête du sujet, ce qui atténue les problèmes de sécurité relatifs au recours à des techniques invasives, comme la TEP, la Tomographie à émission mono-photonique (TEMP) et d'autres techniques d'imagerie nucléaire, rarement utilisées chez l'enfant à des fins de recherche, toujours pour des raisons de sécurité (elles nécessitent l'injection d'un traceur).

En ce qui concerne le signal obtenu, la fNIRS présente l'avantage de mesurer simultanément les changements en HbO et HbR, ce qui permet de fournir une mesure physiologique du flux et du volume sanguin, tandis que la réponse dépendant du niveau d'oxygène sanguin (BOLD) mesurée en IRMf, est liée uniquement à l'HbR, créant ainsi des confusions potentielles avec le débit sanguin général. À noter, les coûts engagés par le recours à la fNIRS sont nettement inférieurs à ceux de l'IRMf.

Un autre avantage est l'opération silencieuse de la fNIRS. Contrairement à l'IRMf, dont l'application entraîne un bruit acoustique très important (jusqu'à 130 dB) (Hattori, Fukatsu and Ishigaki, 2007), la fNIRS offre un environnement expérimental totalement silencieux, permettant de présenter des stimuli auditifs sans interférence avec les bruits du scanner, un point crucial pour la recherche en audition.

Un avantage spécifique de la fNIRS dans l'étude des populations pédiatriques, réside dans la profondeur de pénétration du signal dans le cerveau. La distance optimale de séparation émetteur-détecteur est de 3 cm, ce qui permet à la lumière de pénétrer dans le cortex d'environ 5 mm chez l'adulte, tandis que chez l'enfant, dont la peau et le crâne sont plus fins, la lumière peut atteindre des zones plus profondes du cortex (9-15 mm chez les nourrissons).

Un avantage majeur, par ailleurs, de l'application de la fNIRS chez l'enfant, réside dans sa moindre sensibilité aux artefacts de mouvement. Au contraire de l'IRMf et de l'EEG, l'utilisation de la fNIRS ne nécessite pas, pour le sujet, de conserver une position rigide, ou de se tenir immobile pendant de longues périodes.

De plus, la fNIRS est compatible avec les appareils auditifs, y compris les implants cochléaires. La surdité et l'implantation cochléaire qui s'ensuit constituent une thématique importante de la recherche dans le domaine de l'audition. Cependant, toutes les neuro-imageries, à l'exception de la fNIRS et de la TEP, sont sensibles aux artefacts des

implants cochléaires. Comme la fNIRS n'utilise pas d'aimants et ne mesure pas les signaux électriques, elle est adaptée pour explorer l'activité cérébrale chez les sujets équipés d'appareils auditifs, car elle ne risque pas d'interférer avec eux.

En outre, la fNIRS possède une résolution temporelle plus élevée que l'IRMf, avec des fréquences d'échantillonnage pouvant aller jusqu'à 100 Hz, contre 0,5 Hz pour l'IRMf (Kim, Richter and Uğurbil, 1997). Cela permet d'utiliser le plan expérimental lié aux événements (Plichta *et al.*, 2006), et dit "en blocs" (Anderson *et al.*, 2017). Cependant, il est important de noter que la résolution temporelle de la fNIRS est beaucoup plus lente que celle de l'EEG, qui ne repose pas sur des réponses hémodynamiques lentes, mais mesure des impulsions électriques instantanées. Cependant, si l'on tient compte de l'utilisation possible de plans expérimentaux liés aux événements et en blocs, et du fait que l'on dispose d'un temps suffisant pour que le signal revienne à la ligne de base entre les essais, ainsi que des méthodes d'analyse dédiées aux réponses lentes, la résolution temporelle moindre de la fNIRS ne devrait pas l'empêcher d'être une technique de neuro-imagerie précieuse.

La résolution temporelle de l'EEG, de son côté, est excellente, mais sa résolution spatiale, comprise entre 5 et 9 cm (Babiloni *et al.*, 2001 ; Ferree, Clay and Tucker, 2001), est relativement faible. En comparaison, la résolution spatiale de la fNIRS se situe autour de 1 cm (Ferrari and Quaresima, 2012), ce qui permet d'identifier de manière plus précise les régions activées. Cependant, une résolution spatiale plus élevée peut être observée en TEP (5-10 mm) et en IRMf (typiquement 3 mm). Il est important de noter que la TEP et l'IRMf permettent de mesurer des activités dans les régions corticales et sous-corticales, alors que la fNIRS enregistre des activités seulement sur une profondeur d'environ 5-10 mm du cuir chevelu — bien que la profondeur exacte dépende de facteurs tels que la distance entre la source et le détecteur, l'épaisseur du cuir chevelu, du crâne, et du liquide céphalo-rachidien (Fukui, Ajichi and Okada, 2003 ; Beauchamp *et al.*, 2011). Par conséquent, la mesure par la fNIRS est limitée aux couches superficielles du cortex, et il peut être problématique d'étudier les régions submergées dans les sillons (comme le cortex auditif primaire), tandis que les régions sous-corticales sont hors de portée de cette technique.

Dès lors que le signal fNIRS repose sur le couplage neurovasculaire, il implique un rapport signal sur bruit faible. De plus, il est limité par des facteurs physiques tels que l'épaisseur du crâne, la densité de la chevelure, et contaminé par des facteurs systémiques tels que la respiration, les activités cardiovasculaires. Il faut donc veiller à trouver les moyens d'augmenter le rapport signal sur bruit, par exemple, en privilégiant le paradigme en blocs, mais également, à extraire les bruits parasites du signal fNIRS à l'aide de techniques d'analyse appropriées (Kohno *et al.*, 2007 ; Orihuela-Espina *et al.*, 2010 ; Yamada, Umeyama and Matsuda, 2012).

4.4. Optimisation des paramètres techniques et expérimentaux en fNIRS

Comme démontré précédemment, la fNIRS est une technique particulièrement adaptée à l'étude des fonctions cognitives chez l'enfant. Cependant, certains défis méthodologiques et techniques demeurent. Dans cette partie, les facteurs pouvant affecter la qualité du signal fNIRS seront décrits. L'étude de la littérature nous permettra de fournir des paramètres optimisant la sensibilité et la robustesse de cette technique.

4.4.1. Sensibilité de mesure des optodes

La sensibilité de mesure de la technique dépend du niveau auquel la réponse détectée est attribuable aux stimuli expérimentaux (Boas et al., 2001). La physiologie systémique elle-même, en effet, pourrait affecter les changements hémodynamiques dans le système vasculaire, ce qui entraînerait une détérioration de la qualité des signaux mesurés en fNIRS. Il faut donc être prudent lorsque l'on compare les magnitudes/moyennes d'activation car la sensibilité n'est pas uniforme entre les emplacements des optodes, y compris entre les participants, et elle dépend surtout de la composition du lit capillaire traversé par le trajet de migration des photons.

Pour mieux comprendre les facteurs affectant la sensibilité de mesure des optodes, nous commencerons par présenter quelques termes importants. La distance que parcourent les photons émis par un émetteur-optode sur le cuir chevelu jusqu'au détecteur, est appelée la "longueur du trajet optique" (**Figure 15**). En raison des structures diffusives multicouches des tissus de la tête, cette distance est plus longue que la séparation source-détecteur, ce qui complique l'évaluation de l'hémoglobine. Cet aspect est intégré dans la loi de Beer-Lambert modifiée, où la distance source-détecteur est multipliée par le facteur de longueur de trajet différentiel (differential path length factor : DPF), pour estimer la longueur du chemin optique. Cependant, en réalité, le trajet des photons est plus compliqué que ne le montre cette estimation, car l'activation cérébrale ne provoque pas de changements dans tous les tissus du cerveau à travers lesquels la lumière se diffuse, en raison de leurs propriétés optiques différentes, mais seulement dans une partie d'entre eux. La distance parcourue par la lumière à travers les parties qui se modifient par l'activation, est appelée "longueur de trajet partiel" (partial path length) (**Figure 15**). Par conséquent, la longueur du trajet optique est estimée plus importante que celle du trajet partiel. De plus, la lumière provenant de chaque emplacement de l'optode, traverse des tissus superficiels différents et chaque longueur d'onde de cette lumière emprunte un trajet différent à travers ces tissus, même si elle est injectée exactement au même endroit. La longueur exacte du trajet partiel n'est donc pas connue. Par conséquent, comme le calcul de la concentration d'hémoglobine (HbO et HbR) selon la loi de Beer Lambert modifiée, suppose que l'absorption s'est produite sur toute la longueur du trajet optique, l'absorption par l'hémoglobine et donc, le changement calculé d'HbO et d'HbR, sont sous-estimés. En réalité, une absorption plus importante s'est produite sur la longueur du trajet partiel le plus court (Boas, Dale and Franceschini, 2004), ce qui contribue à l'erreur inhérente à l'analyse des mesures.

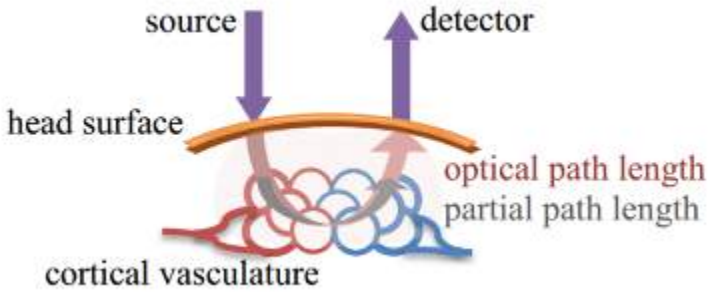


Figure 15. Schéma de la longueur du trajet optique (en rose) et partiel (en gris) (Stangl et al., 2013).

L'étendue spatiale du profil de sensibilité détermine la résolution spatiale. À chaque emplacement de l'optode, l'expérimentateur essaie de maximiser le chevauchement du volume détecté avec le volume de tissu d'intérêt, subissant les changements hémodynamiques. Cela se fait généralement en l'absence d'informations détaillées quant à la vascularisation et à l'anatomie sous-jacente. En effet, la réduction de la distance de séparation émetteur-détecteur n'améliore pas nécessairement la résolution spatiale, car de nombreux facteurs affectent la forme du volume détecté par rapport à l'emplacement du volume d'intérêt. Lorsqu'il y a peu d'optodes, l'étendue, la position et l'intensité des changements d'hémoglobine mesurés, dépendent fortement de leur disposition (Kawaguchi and Okada, 2007).

Cependant, si une densité spatiale élevée d'émetteurs et de détecteurs régulièrement espacés est utilisée, à l'aide des méthodes de reconstruction d'image, l'activité cérébrale mesurée peut refléter de manière plus précise l'activité réelle, à la fois en termes de localisation et d'étendue (Kawaguchi and Okada, 2007). Ainsi, avec un plus grand nombre de détecteurs, la sensibilité et la précision peuvent être améliorées. Il est préconisé de placer les optodes de façon symétrique autour de la région d'intérêt.

4.4.2. Choix de la longueur d'onde

La longueur d'onde contribue également à la qualité du signal fNIRS. Pour faire le choix d'une paire optimale de longueurs d'onde, il faut tenir compte du fait que les signaux d'HbO et d'HbR se contaminent l'un l'autre (c'est la "diaphonie") mais aussi, des effets différentiels du bruit physiologique sur le signal, à différentes longueurs d'onde (c'est la "séparabilité"), pour évaluer les signaux obtenus d'HbO et d'HbR.

Les premiers travaux ont révélé que la longueur d'onde de 830 nm était optimale pour l'HbO, cependant que la longueur d'onde de 780 nm fournissait un signal relativement bruyant pour la détection des concentrations d'HbR. Par suite, d'autres travaux ont consisté à tester les longueurs d'onde inférieures au point isosbétique de l'HbO et de l'HbR (c'est-à-dire le point où les coefficients d'extinction des deux chromophores sont égaux). Cette pratique garantit qu'une longueur d'onde est sensible à l'HbO, l'autre à l'HbR. Par conséquent, l'équipe de Sato et al. a testé les quatre longueurs d'onde inférieures à 830 nm : 678 nm, 692 nm, 750 nm et 782 nm (Sato et al., 2004). Les auteurs ont observé un signal moins bruyant avec les trois

longueurs d'onde inférieures qu'avec la longueur d'onde à 782 nm. Le rapport signal sur bruit le plus élevé a été obtenu pour 692 nm. D'autres études (Boas, Dale and Franceschini, 2004), ont également convergé vers des longueurs d'onde autour ou en-dessous de 760-770 nm, pour une mesure optimale du signal de l'HbR.

4.4.3. Choix du paramètre d'analyse : HbO ou HbR

La fNIRS a l'avantage de mesurer simultanément les variations de concentration de l'HbO et de l'HbR, fournissant ainsi des informations physiologiques plus enrichissantes que l'IRMf sur les corrélats métaboliques de l'activité cérébrale, puisque la somme de l'HbO et de l'HbR reflète le changement du volume sanguin cérébral local.

Cependant, la qualité de l'évaluation des signaux de l'HbO et de l'HbR varie selon les systèmes fNIRS et la pertinence des différents montages. Les études ont démontré que la longueur d'onde et le matériau des fibres optiques utilisées peuvent affecter la qualité du signal fNIRS et produire des rapports signal/bruit différents pour l'HbO et l'HbR. Cette incohérence rend les comparaisons des résultats entre les études, difficiles.

Mis à part ces complexités liées aux techniques, les résultats peuvent différer selon l'utilisation de l'une des espèces d'hémoglobine (HbO ou HbR). En effet, les études chez l'enfant rencontrent souvent des effets plus importants ou plus robustes avec l'HbO qu'avec l'HbR (Meek, 2002 ; Shimada and Hiraki, 2006). Lors d'études sur les populations saines, l'HbO et l'HbR sont généralement corrélées, avec une augmentation de l'HbO et une diminution de l'HbR. Cependant, les populations cliniques (la plupart du temps neurologiques), quant à elles, présentent souvent l'HbO et l'HbR découplées et/ou une réponse inversée (c'est-à-dire une diminution de l'HbO et une augmentation de l'HbR). En particulier, l'étude de Chen en 2002 a révélé que les enfants avec encéphalopathie hypoxique-ischémique néonatale présentaient des réponses découplées ou inversées dans les régions frontales pendant des stimulations auditives (Chen *et al.*, 2002). Des résultats similaires ont été retrouvés chez l'adulte avec accident vasculaire cérébral (Vernieri *et al.*, 1999 ; Terborg *et al.*, 2009 ; Yang *et al.*, 2019), et avec épilepsie (Sokol *et al.*, 2000 ; Buchheim *et al.*, 2004). À l'heure actuelle, il n'existe pas d'explication physiologique permettant de comprendre ces résultats.

À l'égard de telles divergences de résultats, les chercheurs ont comparé les signaux fNIRS avec d'autres modalités d'imagerie afin d'obtenir des informations plus instructives. Des études ont démontré que les réponses d'HbR semblent être plus localisées et topographiquement plus proches des aires activées (Kleinschmidt et al., 1996 ; Kaiser et al., 2014) que les changements d'HbO (Obrig and Villringer, 2003 ; Bauernfeind et al., 2014). Cependant, les changements d'HbR présentent un rapport signal/bruit plus faible (Strangman et al., 2002 ; Huppert et al., 2006) et ont une origine moins corticale que l'HbO (Gagnon et al., 2012). Les deux signaux sont fortement corrélés au signal BOLD d'IRMf (Strangman et al., 2002 ; Steinbrink et al., 2006) mais la corrélation de l'HbO y est légèrement meilleure ; toutefois, d'autres études ont obtenu des résultats controversés (Boas et al., 2003 ; Ye et al.,

2009). Enfin, les réponses HbO semblent présenter une meilleure reproductibilité (Plichta et al., 2007). Étant donné que les tâches expérimentales, les populations testées, ainsi que les spécifications techniques des appareils fNIRS utilisés sont différentes, une divergence des résultats peut être en lien avec de tels facteurs. La pratique la plus avisée consiste donc à effectuer des analyses statistiques sur les deux espèces d'hémoglobine, à savoir l'HbO et l'HbR.

4.4.4. Limiter les artefacts liés aux mouvements

Lorsque l'expérimentateur acquiert les données fNIRS, la question centrale est de savoir comment réduire les artefacts des mouvements chez l'enfant. Bien que la fNIRS soit plus résistante à la distorsion du signal induite par les mouvements que d'autres modalités d'imagerie, elle n'est pas totalement exempte des difficultés liées à ces mouvements. Les artefacts de mouvement sont caractérisés par des changements abrupts/rapides dans le signal et contaminent généralement tous les canaux. Cette question doit être envisagée lorsque la population visée est les jeunes enfants, qui ne peuvent pas suivre correctement des instructions expérimentales et ont tendance à bouger pendant les expériences fNIRS.

Des études ont proposé de présenter des stimuli visuels intéressants ou des vidéos à l'enfant ; ces stimuli attractifs doivent être conditionnés sans faire interférence avec les stimuli expérimentaux. Une autre solution est de tester les jeunes enfants ou les nourrissons à l'état de sommeil ou de repos (Peña et al., 2003 ; Gervain et al., 2008). Néanmoins, cette solution ne convient qu'à la modalité auditive, car le traitement auditif est robuste même pendant le sommeil, chez les jeunes enfants. Le dernier recours est que les artefacts de mouvement peuvent également être identifiés et éliminés a posteriori, pendant l'analyse des données.

4.5. Protocoles expérimentaux

Lors de la conception des protocoles expérimentaux de la fNIRS, il faut tenir compte de la dynamique temporelle relativement lente du signal mesuré, à savoir, la réponse hémodynamique (HDR). Étant donné que la HDR est un corrélat métabolique de l'activité neuronale, elle est indirecte, lente, de l'ordre d'une trentaine de secondes voire plus. Les plans expérimentaux utilisés en fNIRS suivent les mêmes principes qu'en IRMf, cependant il y a certaines spécificités liées à l'utilisation de la fNIRS chez l'enfant.

4.5.1. Plan expérimental en blocs

Le plan expérimental en blocs est le type de plan le plus couramment utilisé dans les études fNIRS. Il consiste à présenter de manière répétée un même type de stimulus dans un bloc de stimulation, qui doit être répété un certain nombre de fois pour augmenter le SNR. En général, une expérience est composée de plusieurs conditions de stimulation, ainsi les différents types de stimuli sont présentés dans des blocs de stimulation différents, dont l'ordre de présentation doit être aléatoire. De plus, les blocs sont séparés par des périodes de repos suffisamment longues pour que la HDR puisse revenir à la ligne de base. Cependant, chez l'enfant, il est particulièrement pertinent de maintenir constante une certaine forme de stimulation attractive

(souvent visuelle) pendant la période de repos, afin de le maintenir engagé dans la tâche et de permettre à la HDR induite par les stimuli d'intérêt, de revenir à la ligne de base (Shimada and Hiraki, 2006 ; Otsuka et al., 2007). Par conséquent, ce type de stimuli doit être choisi en limitant l'interférence avec le stimulus expérimental, afin de tirer des conclusions pertinentes quant à l'activation relative à la condition expérimentale par rapport à la période de repos. En outre, l'intervalle de temps entre les blocs doit être varié pour limiter les effets d'entraînement.

L'avantage principal du plan expérimental par blocs demeure dans la robustesse et la force du signal obtenu. Chaque bloc consistant en des présentations répétées d'un même type de stimuli, la HDR mesurée par blocs est considérée comme une superposition des HDR individuelles de chaque stimulus, ce qui permet d'augmenter le rapport signal sur bruit. Lorsqu'on effectue les analyses des données, le calcul de la moyenne des blocs dans une même condition améliore également la fiabilité du signal.

Néanmoins, ce type de plans présente également des défauts. Étant donné que la réponse est mesurée à partir de l'ensemble des blocs d'un même type de stimuli, les effets de chaque stimulus ne peuvent être connus, ce qui limite les études sur la réponse des stimuli rapides. En outre, les sujets doivent accorder une certaine attention à la présentation répétée des stimuli. Les réponses obtenues peuvent donc être parasitées par des effets liés à l'attention soutenue ou à la tâche elle-même.

4.5.2. Plan expérimental lié aux événements

Le plan expérimental lié aux événements permet de contourner certains défauts du plan par blocs. Dans un plan expérimental lié aux événements (event-related), des stimuli uniques et brefs sont présentés à des intervalles de temps variables, sous la condition que ces derniers soient suffisamment importants pour que la HDR ait le temps de revenir à la ligne de base. Des méthodes d'analyse existent pour déconvoluer les HDR à partir de l'événement du stimulus. Cependant, la durée totale d'acquisition des données peut être plus importante que dans un plan en blocs. Le plan expérimental lié aux événements n'est pas un choix optimal pour la population pédiatrique, pour laquelle on se doit d'éviter un temps d'acquisition prolongé.

Un avantage majeur du plan expérimental lié aux événements est qu'il permet de détecter des réponses hémodynamiques uniques à des stimuli individuels, sans inclure les effets liés à la tâche ou à l'attention. À notre connaissance, dans la recherche sur les populations pédiatriques, peu d'études ont utilisé cette technique jusqu'à présent.

4.5.3. Plan expérimental mixte

Pour bénéficier des avantages du plan par blocs et du plan lié aux évènements, il est possible de les combiner dans un plan expérimental mixte. Ce type de plans consiste à présenter de manière répétée des stimuli individuels espacés par des intervalles de temps plus courts. Ces périodes de stimulation sont entrecoupées par la condition de contrôle.

L'application répandue de ce plan est l'étude des effets suppressifs de la répétition des stimuli sur la HDR, similaire aux phénomènes de l'habituation de la réponse chez les enfants prélinguistiques. Néanmoins, un plan de ce type reste peu pratiqué chez l'enfant, probablement en raison de son application restreinte dans les études.

4.6. fNIRS et cortex auditif

L'étude fonctionnelle du cortex auditif peut s'avérer difficile avec les neuro-imageries traditionnelles en raison du bruit acoustique du scanner en IRMf et de la faible résolution spatiale de l'EEG. La fNIRS est une nouvelle option pour l'exploration de cette région corticale clé, permettant des progrès significatifs dans la compréhension des fonctions du cortex auditif, en particulier chez le sujet porteur de surdité.

4.6.1. Validité de la fNIRS dans les études sur l'audition

L'étude de Hoshi et Tamura datant de 1993, a utilisé la fNIRS pour mesurer de manière simultanée les activités de plusieurs régions du cerveau, dont le cortex auditif (BA41) (Hoshi and Tamura, 1993). Hoshi et Tamura ont observé que le flux sanguin local augmentait pendant la stimulation auditive et revenait à la ligne de base lorsque la stimulation cessait. Ces premiers travaux ont démontré la capacité de la fNIRS à détecter les changements du débit sanguin cérébral dans le cortex auditif, en réponse à une stimulation auditive.

De même, Ohnishi et al. ont utilisé la fNIRS pour mesurer les réponses corticales à des stimuli sonores dans le lobe temporal gauche d'un sujet (Ohnishi *et al.*, 1997). Les optodes ont été placées à l'aide des coordonnées recueillies par MEG pour assurer un positionnement précis. Afin de déterminer la profondeur de pénétration optimale du signal fNIRS, deux espacements différents des optodes ont été comparés, pour une profondeur de mesure finale de 10-20 mm et de 20-30 mm. Les résultats ont démontré que la fNIRS était capable de détecter les changements d'oxygénation sanguine dans le cortex auditif, induits par la stimulation auditive, mais seulement à une profondeur de 20-30 mm. Les données MEG de cette étude suggéraient que le cortex auditif du sujet se trouvait à ~ 25 mm sous le cuir chevelu, ce qui a renforcé la validité des résultats fNIRS. La comparaison des espacements des optodes a souligné l'importance de prendre en compte les facteurs qui influencent la profondeur de pénétration du signal fNIRS, tels que l'épaisseur du crâne, l'âge du sujet, et la région corticale d'intérêt, lors du choix de la distance de séparation optimale des optodes.

L'étude de Chen et al. (2015) a vérifié la validité de la fNIRS à trois niveaux dans la détection des activités corticales induites par la stimulation auditive (Chen *et al.*, 2015). Chen et al. ont réalisé une expérience en imagerie multimodale, à savoir l'enregistrement simultané de fNIRS-EEG, avec une stimulation visuelle et auditive, qui a permis d'étudier la relation entre l'activité neuronale detectée par l'EEG et les changements de l'oxygénation sanguine (HbO et HbR) détectés par la fNIRS. Au premier niveau, les résultats de la fNIRS ont montré une distinction claire en ce qui concerne l'activation corticale, entre les modalités sensorielles visuelles et auditives. Plus précisément, les résultats ont démontré une spécificité de région, c'est-à-dire des réponses maximales détectées par la fNIRS dans les régions visuelles et

auditives, pour les stimuli visuels et auditifs respectivement, et une sélectivité de stimuli, par laquelle les régions visuelles et auditives ont répondu principalement à leurs stimuli respectifs. Au deuxième niveau, une modulation du stimulus visuel a induit un changement du signal fNIRS dans le cortex visuel, de même regardant l'impact d'une modulation de l'intensité sonore dans le cortex auditif. Enfin, au dernier niveau, ils ont observé des corrélations entre les potentiels évoqués enregistrés par l'EEG et les concentrations en HbO détectées par la fNIRS. Pris ensemble, ces résultats ont prouvé une sensibilité correcte de la fNIRS aux traitements visuels et auditifs au niveau cortical, et fourni des preuves supplémentaires du couplage neurovasculaire dans le fonctionnement cérébral.

Plusieurs études ont confirmé la fiabilité test-retest des réponses détectées par la fNIRS aux stimuli auditifs. Par exemple, l'étude de Blasi et al. a trouvé une excellente fiabilité test-retest au niveau du groupe chez les nourrissons, avec un intervalle de retest de 9 mois (Blasi *et al.*, 2014). Cependant, la fiabilité test-retest était variable au niveau individuel. Par la suite, Wiggins et al. ont trouvé des résultats similaires dans une population adulte (Wiggins *et al.*, 2016). L'ensemble des résultats souligne la fiabilité de la fNIRS dans la détection des activités du cortex auditif, au moins au niveau du groupe.

4.6.2. fNIRS et processus auditifs complexes

Comme illustré précédemment, la fNIRS a été démontrée fiable et valide dans la recherche sur le cortex auditif. Des études ont utilisé la fNIRS pour explorer les traitements des informations auditives complexes tels que la perception de la musique et la discrimination des sons.

Santosa et al. ont utilisé la fNIRS pour étudier les effets du bruit de fond sur la latéralisation hémisphérique dans le traitement de la musique (Santosa, Hong and Hong, 2014). Les participants ont écouté des segments de musique, ou de la musique accompagnée de segments de bruit faible ou fort. Les résultats ont révélé que l'étendue de la latéralisation hémisphérique dans les cortex auditifs droits était plus largea si la musique était présentée seule ou mélangée au bruit faible, et réduite lorsque la musique était présentée avec le bruit fort. Ces résultats, dérivés de l'utilisation de la technique fNIRS, sont cohérents avec les travaux portant sur les effets du bruit dans la perception de la parole (Defenderfer *et al.*, 2017) et renforcent l'idée que l'interférence du bruit fort altère la représentation des sons complexes dans le cortex auditif.

Les études en IRMf ont permis d'obtenir des données neurofonctionnelles sur la catégorisation des sons dans le cortex auditif (Sharda and Singh, 2012 ; Zhang *et al.*, 2015). Cependant, le bruit acoustique en IRMf limite l'interprétation de ces études. Pour surmonter ce problème, Hong et al. ont étudié la catégorisation des sons par la fNIRS en raison de son application silencieuse (Hong and Santosa, 2016). Ils ont mesuré les réponses corticales aux quatre types de stimuli auditifs : la parole en anglais (entendue comme "langue maternelle" des sujets), la parole en langue étrangère, les sons désagréables et les sons naturels. Cela a permis d'effectuer des comparaisons entre et au sein de deux groupes de sons — les sons de la

parole et les sons non-linguistiques. Les résultats ont révélé que les différentes régions corticales démontrent une préférence d'activation pour les catégories de sons respectives, ce qui suggère que différentes régions temporales sont impliquées dans le traitement de différents types de stimuli auditifs. Plus précisément, ce travail a démontré que, non seulement les sons de la parole sont traités de manière différente des sons non linguistiques au niveau cortical, mais aussi que différents types de paroles et différents types de sons non linguistiques présentent une activation corticale différente, Ces résultats soulignent la sensibilité de cette technique aux différences des réponses corticales aux diverses catégories de sons.

L'étude de la catégorisation des sons au niveau cortical a des implications importantes pour le travail clinique avec des patients porteurs d'implants cochléaires (IC). En effet, la plupart des procédures d'implantation cochléaire vise à améliorer la capacité du patient à distinguer la parole. Pour ce faire, les ICs sont programmés de manière à optimiser la compréhension de la parole. Cependant, la programmation d'un implant cochléaire peut être un processus itératif et laborieux, compris sur plusieurs mois. Si les données de la fNIRS permettent d'identifier le corrélat neuronal de l'intelligibilité de la parole, à un niveau individuel, elles seraient également très bénéfiques dans la programmation et le suivi des ICs. De ce fait, la recherche de corrélat neuronal de l'intelligibilité a fait l'objet de plusieurs études. En particulier, Pollonini et al. ont cherché à comprendre si la fNIRS pouvait fournir une mesure objective de l'activité cérébrale lorsqu'un sujet entend une parole normale ou une parole déformée (Pollonini *et al.*, 2014). Les résultats ont démontré que la parole normale a induit systématiquement une réponse plus forte dans le cortex auditif au niveau du groupe, tandis que la parole déformée a produit une activation corticale moins spécifique à cette région. Cependant, cette recherche n'a utilisé que deux niveaux de distorsion de la parole. Les travaux de Lawrence et al. ont utilisé cinq niveaux d'intelligibilité dans les stimuli vocaux codés par le bruit, ce qui a permit de révéler une corrélation positive entre le niveau d'activation dans le cortex auditif et le niveau d'intelligibilité des stimuli vocaux (Lawrence *et al.*, 2018). Ces résultats obtenus au niveau du groupe sont cohérents avec ceux de Pollonini et al. Néanmoins, à l'heure actuelle, aucune étude neurofonctionnelle n'a montré la discrimination des réponses corticales aux stimuli vocaux et non-vocaux à un niveau individuel. Il est également important de noter que ces études ont été réalisées chez les normo-entendants, qui sont peu susceptibles d'avoir le même fonctionnement du cortex auditif que les sujets avec une perte auditive, en raison de l'impact de la surdité sur la plasticité cérébrale.

4.6.3. fNIRS et surdité

La fNIRS s'avère particulièrement avantageuse dans l'étude du traitement de l'information auditive chez les sujets porteurs de surdité, en raison de son fonctionnement silencieux et de sa compatibilité avec les ICs.

Sevy et ses collègues ont rapporté la première application réussie de la fNIRS chez les sujets porteurs d'IC (Sevy *et al.*, 2010). Les auteurs ont utilisé la fNIRS pour mesurer les réponses

corticales dans les régions auditives aux stimuli vocaux chez quatre groupes : des adultes normo-entendants, des enfants normo-entendants, des enfants sourds ayant plus de quatre mois d'expérience d'audition grâce à un implant cochléaire, et des enfants sourds testés le jour de l'activation initiale de l'IC. Les auteurs ont rapporté avoir réussi à enregistrer l'activité corticale en utilisant la fNIRS chez 100 % des adultes normo-entendants, 82 % des enfants normo-entendants, 78 % des enfants sourds qui utilisent un IC depuis au moins quatre mois et 78% des enfants sourds testés le jour de l'activation initiale de l'IC.

De plus, Sevy et al. ont validé leur protocole expérimental en fNIRS avec l'IRMf chez 3 adultes normo-entendants. Ils ont montré que les réponses corticales induites par les stimuli vocaux étaient similaires avec la fNIRS et l'IRMf. En résumé, l'étude pionnière de Sevy et al. a réussi à démontrer la faisabilité de l'application de la fNIRS chez les sujets porteurs de l'IC, mais également, a permis de découvrir de manière remarquable que la réponse hémodynamique peut être détectée dans le cortex auditif, de manière non invasive, chez les sujets porteurs d'IC, au cours de leurs premières expériences avec l'appareil.

Comme illustré précédemment, les travaux de Pollonini et de Lawrence ont investigué les corrélats neuronaux du traitement de la parole chez les normo-entendants (Pollonini *et al.*, 2014 ; Lawrence *et al.*, 2018). Olds et al. ont utilisé un paradigme expérimental en fNIRS similaire à celui de Pollonini, et ont étendu cette approche aux sujets porteurs d'IC. Plus précisément, les auteurs ont cherché à identifier la relation entre les réponses corticales aux sons de la parole et les performances de la perception des sons de la parole chez des adultes sourds implantés. Les résultats de cette étude ont démontré que les patterns d'activation corticale chez les adultes implantés ayant une bonne perception des sons de la parole, étaient similaires à ceux des témoins. Dans ces deux groupes, une diminution de l'activation corticale était observée à mesure que les stimuli vocaux devenaient moins intelligibles. En revanche, les sujets avec l'IC, ayant une mauvaise perception de la parole, présentaient des activations corticales indiscernables pour les quatre niveaux d'intelligibilité des stimulis vocaux. Comme les auteurs l'avaient supposé, les résultats de cette étude ont démontré que les patterns de l'activation dans les aires auditives étaient corrélés aux performances dans le test de perception des sons de la parole, chez les sujets implantés. Il est important de noter que lorsque la même expérience a été réalisée avec l'implant désactivé, la réduction de l'activation corticale réduite a été observée chez tous les sujets implantés. D'après les auteurs, les informations auditives sont transmises au cortex auditif des sujets implantés, qui ont une mauvaise perception de la parole, mais ces sujets sont incapables de distinguer la parole des autres informations qui parviennent au cortex.

Bien qu'il soit impératif de poursuivre ces travaux, les résultats obtenus à ce jour sont encourageants pour l'application future de la fNIRS dans l'évaluation objective de la qualité du signal auditif délivré par l'implant aux régions cérébrales auditives et dans l'exploration des substrats neuronaux qui sous-entendent les performances variables de l'IC.

D'autres auteurs se sont intéressés à l'application de la fNIRS dans l'évaluation de la réorganisation cérébrale intermodale avant et après l'implantation cochléaire (Dewey and

Hartley, 2015 ; Wiggins and Hartley, 2015 ; Chen *et al.*, 2016). Ces études ont fourni les premières démonstrations de la capacité de la fNIRS à mesurer les interactions audio-visuelles au sein du cortex occipital chez les normo-entendants (Wiggins and Hartley, 2015), les réorganisations intermodales au sein des régions temporales chez les sujets sourdes bilatéraux (Dewey and Hartley, 2015) et dans les régions occipitales et temporales chez les sujets porteurs d'IC (Chen *et al.*, 2016). Plus précisément, Dewey et Hartley (2015) ont observé une activation corticale accrue à un stimulus visuel dans le cortex temporal chez les sujets atteints de surdité profonde, par rapport aux normo-entendants. Cela illustre la faisabilité de l'application de la fNIRS dans la détection de la réorganisation intermodale induite par la surdité, qui a déjà été observée dans des études d'IRMf (Finney, Fine and Dobkins, 2001 ; Fine *et al.*, 2005). Chez les adultes porteurs de l'IC, Chen et al. (2015) ont observé des activations intermodales dans les régions cérébrales temporales et occipitales en utilisant la fNIRS. Chen et ses collègues ont constaté qu'un niveau plus élevé d'activation du cortex auditif gauche en réponse à la stimulation visuelle ("réorganisation inadaptée"), par rapport au niveau d'activation du cortex visuel gauche en réponse à la stimulation auditive ("réorganisation bénéfique"), était lié à une moins bonne performance dans une tâche de reconnaissance de la parole dans le bruit. Les auteurs concluent que la réorganisation dans les régions temporales et occipitales peut influencer conjointement les performances de l'IC, et qu'un équilibre optimal entre les effets de plasticité bénéfiques et inadaptés peut être un facteur important pour déterminer le résultat de l'IC. En outre, les auteurs soulignent la nécessité de réaliser des études longitudinales afin de comprendre l'impact de la plasticité corticale, qui a lieu avant et après l'implantation cochléaire, sur le résultat de l'IC (Chen *et al.*, 2016).

En gardant ce qui précède à l'esprit, il est important de noter que l'évaluation par la fNIRS de la plasticité corticale induite par l'implantation cochléaire à un niveau individuel, pourrait être limitée par divers facteurs. Les limitations possibles incluent la variabilité interindividuelle dans le placement chirurgical de l'IC. Par exemple, dans les cas où le dispositif est placé dans une position antérieure plus prononcée, il est possible que l'acquisition de mesures fNIRS dans des régions temporelles postérieures soit empêchée par le chevauchement des optodes avec le composant externe du dispositif. En outre, l'atténuation de la lumière peut être plus importante chez les personnes ayant des cheveux plus foncés et plus épais, car ces caractéristiques pourraient perturber des niveaux d'intensité lumineuse transmise et reçue entre les paires sources-détecteurs. Ces facteurs limitatifs doivent donc être pris en compte lors de l'application de la fNIRS en tant qu'outil clinique, dans le suivi des résultats individuels après l'implantation cochléaire.

4.7. Quelques défis à relever

Comme décrit tout au long de ce chapitre, la fNIRS est un outil particulièrement adapté à l'identification des mécanismes cérébraux impliqués dans les processus auditifs chez les populations pédiatriques, non seulement en raison de son fonctionnement silencieux, non invasif ainsi que de sa résistance aux mouvements mais aussi, parce que les jeunes enfants ont un crâne plus fin qui permet une pénétration plus profonde de la lumière. Dans cette dernière

partie, nous passons en revue les défis qui restent à relever pour rendre l'utilisation de l'outil fNIRS totalement performante.

La standardisation est le défi le plus important concernant l'application de la fNIRS. Comme il en est pour la plupart des techniques d'imageries, les matériels, les logiciels, les algorithmes ainsi que les spécifications des paramètres utilisés, sont différents en fonction des laboratoires. Cependant, il existe également des défis spécifiques à la fNIRS. Le système le plus couramment utilisé est à onde continue. Entre les systèmes fNIRS à onde continue issus de différentes compagnies de fabrication, les longueurs d'onde de la lumière et la séparation entre les émetteurs et les détecteurs ne sont pas identiques. Suite à des études empiriques, un consensus sur la gamme optimale de longueurs d'onde est en bonne voie mais il faut savoir que les longueurs d'onde optimales dépendent également du système fNIRS utilisé, en partie notamment, du matériel des câbles à fibres optiques. En ce qui concerne la distance entre les émetteurs et les détecteurs, bien que la plupart des études aient suggéré que la séparation idéale se situe entre 3 cm et 4 cm, les avis divergent ; d'autres espacements pouvant être adéquats — ou non.

Mis à part ces divergences techniques, les méthodes d'analyse des données sont également dissemblables selon les études. Bien qu'une grande variété de logiciels de référence soit disponible, dont le choix permettrait de favoriser la standardisation des traitements des données et la meilleure comparaison des mesures, certains laboratoires utilisent des logiciels/packages personnalisés. De plus, les étapes de prétraitements varient d'une étude à l'autre. La standardisation de ces méthodes d'analyse est cependant essentielle pour effectuer les études comparatives des résultats.

Un autre défi demeure dans la compréhension et l'interprétation de la dynamique de la HDR propre aux populations pédiatriques. Des études ont fait avancer notre connaissance sur la forme et le décours temporel de la HDR sur la base des résultats de groupe pour des sujets adultes. Cependant, des différences individuelles, des différences liées à divers âges de référence par exemple, restent peu explorées — notamment dans le cas des jeunes enfants — d'autant plus que le choix du paramètre des analyses est variable selon les articles et les laboratoires, comme nous l'avons signalé. Il est ainsi nécessaire de mener des travaux supplémentaires pour déterminer les significations plus précises des différentes composantes de la HDR de la fNIRS par rapport au fonctionnement cérébral.

Bien que la fNIRS présente de plus nombreux avantages d'application chez les populations pédiatriques que l'IMRf, la localisation spatiale y est moins précise. Il est important d'utiliser de nouvelles méthodes ou techniques pour améliorer la résolution spatiale de la fNIRS. Qui plus est, poursuivre les études comparatives entre la fNIRS et l'IRMf est une étape nécessaire pour mettre en lumière le chevauchement et la spécificité des connaissances, au regard de chaque technique.

Points clés :

- La fNIRS est un outil particulièrement adapté à l'étude des mécanismes cérébraux impliqués dans les processus cognitifs chez les populations pédiatriques.

- La fNIRS présente de nombreux avantages par rapport aux autres modalités d'imageries, en particulier, son caractère non invasif, non irradiant, son utilisation silencieuse, ainsi que sa tolérance aux mouvements. De plus, elle mesure simultanément les changements relatifs de la concentration en HbO et en HbR.

- Afin d'optimiser les expériences en fNIRS, il faudrait : 1) prendre en compte la sensibilité de mesure des optodes lors de la conception du montage ; 2) garantir les longueurs d'ondes optimales avant l'acquisition des données ; 3) limiter les artéfacts des mouvements pendant la manipulation ; 4) choisir les paramètres d'analyse avec prudence lors des analyses des données a posteriori.

- Les plans expérimentaux utilisés en fNIRS suivent les mêmes principes qu'en IRMf, cependant nous privilégions toujours le plan par blocs chez l'enfant en raison de l'augmentation de la force du signal obtenu.

- La fNIRS s'avère particulièrement avantageuse dans l'étude du traitement des informations au niveau du cortex auditif, en particulier chez les sujets porteurs de l'IC.

- Certains défis restent à relever : 1) standardiser les paramètres techniques, les matériels, les logiciels et les algorithmes de traitement, etc. ; 2) approfondir la compréhension de la signification des différentes composantes de la HDR mesurée par la fNIRS ; 3) garder à l'esprit que la résolution spatiale de la fNIRS est inférieure à celle de l'IRMf.

5. Objectifs de recherche

L’examen de la littérature réalisée dans les chapitres précédents témoigne qu’il n’existe pas d’étude sur l’optimisation des paramètres expérimentaux de la fNIRS pour obtenir la haute qualité du signal : un point central à considérer lors de la conception des expériences en fNIRS chez l’enfant. Plus important encore, aucune étude n’existe à l’heure actuelle sur la réorganisation cérébrale des enfants porteurs de surdité unilatérale, en penchant sur les phénomènes de la préférence aurale. De même, il n'existe pas d’étude sur le lien entre les déficits psychoacoustiques/sociaux et l’ampleur de la réorganisation cérébrale chez ces enfants. L’étude de la littérature révèle également qu’il n’existe pas de lien établi entre l’ancienneté de la surdité et la réorganisation du système auditif chez l’enfant. C’est pour ces raisons que ce travail de thèse vise à : 1) établir les paramètres expérimentaux les plus efficients pour les appliquer dans les études en fNIRS chez l’enfant ; 2) étudier les conséquences de la surdité unilatérale chez les enfants sous trois angles différents : psychoacoustique, psychosocial et neuro-fonctionnel.

Notre travail repose sur quatre axes de recherche :

1) Comparer la durée expérimentale et l’amplitude de la réponse corticale induites par les différents paramètres de stimulation en fNIRS afin d’en identifier les plus efficients — un prérequis pour déterminer le protocole expérimental de notre étude fNIRS.

2) Caractériser l’activation corticale auditive en fNIRS chez des enfants sourds unilatéraux par rapport aux normo-entendants — objectif principal de la recherche.

3) Corréler l’ampleur de la réorganisation cérébrale, par la fNIRS, aux performances psychoacoustiques, orthophoniques et de qualité de vie — objectif secondaire.

4) Décrire la réorganisation du système auditif central en fonction de l’ancienneté de la surdité et de l’âge des enfants — objectif secondaire.

Afin de suivre nos quatre axes de recherche, nous avons privilégié la méthode objective mesurant l’activité cérébrale mais également, les méthodes basées sur le ressenti des patients, recueilli, par exemple, à l’aide de questionnaires évaluant la qualité de vie, ainsi que grâce au recours à des tests perceptifs. La combinaison des méthodes subjectives et objectives a été démontrée valide pour évaluer la surdité unilatérale chez l’adulte dans les travaux de notre équipe (Vannson et al., 2015, 2020). De plus, elle nous permet d'appréhender de manière plus efficace les gênes d’un patient. En particulier, le ressenti de qualité de vie est un critère majeur dans la prise en charge thérapeutique, car c’est un indicateur du bénéfice d’une réhabilitation d’un patient (Patrick and Deyo, 1989). Les méthodes et leurs critères de jugement sont décrites ci-dessous.

- **Méthodes subjectives** :
  - Discrimination de la parole dans le bruit adaptée au niveau de langage de l'enfant. Le critère de jugement sera le pourcentage de phrases correctement répétées sur l'ensemble des phrases émises.

  - Tests de localisation spatiale de la source sonore adaptés au niveau de langage de l'enfant. Le critère de jugement sera la mesure d'angle RMS (Root Mean Square).

  - Évaluation orthophonique : les capacités de perception auditive, d'intelligibilité en expression, sont évaluées par des échelles globales d'évolution. Les enfants sont testés, selon leur âge, avec des batteries d'évaluation des habiletés linguistiques différentes.

  - Évaluation de la qualité de vie par des questionnaires validés et adaptés à l'âge (pour les parents et les enfants).

- **Méthode objective** :
  - Les caractéristiques de l'activation examinée par la fNIRS sont explorées au niveau du cortex auditif de chaque hémisphère lors d'une stimulation auditive. Le critère de jugement principal sera la mesure d'un indice d'asymétrie des patterns d'activations interhémisphériques obtenus au niveau du cortex auditif en réponse à une stimulation monaurale et binaurale.

Hypothèses de nos études chez l'enfant sourd unilatéral

Sur le plan neurofonctionnel, nous nous attendons à mettre en évidence une perte d'asymétrie interhémisphérique du traitement de l'information auditive chez les enfants sourds unilatéraux. Sur le plan psychoacoustique, nous faisons l'hypothèse que la surdité unilatérale induit une baisse de performance dans les tests de binauralité. De même pour les performances langagières, des retards du développement pourraient être observés chez ces enfants. L'ensemble de ces altérations pourrait engendrer une baisse de qualité de vie. Nous supposons également l'existence d'une corrélation entre l'ampleur de la réorganisation cérébrale et les performances psychoacoustiques.

Quelques contraintes dans la réalisation du projet

Pour ce projet de thèse, il était initialement prévu de recruter 30 enfants porteurs de surdité unilatérale et 30 enfants normo-entendants. Cependant, la disponibilité tardive de l'appareil fNIRS au laboratoire en juin 2019, un an après le début de ce projet, a retardé l'avancement du travail. Quelques mois plus tard, le contexte sanitaire lié à la pandémie de Covid-19 a radicalement interrompu le recrutement des enfants au CHU et les manipulations expérimentales en laboratoire. À l'heure actuelle, les données fNIRS de 4 enfants porteurs de surdité unilatérale sont disponibles, quant aux évaluations psychoacoustiques et

psychosociales, elles nous manquent encore pour l'un de ces enfants. Concernant les performances psychoacoustiques et psychosociales des sujets contrôles, nous nous appuyons principalement sur les résultats issus des études de la littérature, basées sur le même protocole expérimental.

En tenant compte du nombre limité de données dont nous disposons, nous procédons par la recherche des effets de groupe puis par l'étude au cas par cas pour les 4 enfants porteurs de surdité unilatérale, que nous avons pu recruter. La taille réduite de l'échantillon pourrait nous contraindre également à effectuer les corrélations entre l'activité cérébrale et des performances psycho-acoustiques, orthophoniques et de qualité de vie. Par conséquent, les axes de recherche relatifs à l'étude des conséquences de la surdité unilatérale seront simplifiés et regroupés dans une seule étude, contrairement à ce qui était planifié : chaque axe de recherche devant initialement faire l'objet d'une étude distincte. Néanmoins, les axes de recherche prévus au commencement pourraient donner lieu à des pistes de progression pour la suite de ce projet, lorsque l'inclusion des enfants aura atteint un nombre suffisant pour permettre l'exploitation optimale des données recueillies.

6. Optimisation des paramètres de stimulation en fNIRS

L'étude de **Yifan Zhang** et al. intitulée **« Optimization of auditory stimulation duration in block design: A functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study »,** en révision dans la revue *Hearing Research*, vise à mettre au point le protocole expérimental pour l'étude de la fNIRS chez l'enfant. Elle a démontré quels sont les paramètres de stimulation les plus efficaces pour les paradigmes expérimentaux utilisés en fNIRS, dans les études sur l'audition. À notre connaissance, il s'agit de la première étude à évaluer les effets de la durée de stimulation sur l'activité du cortex auditif, lorsque la fNIRS est utilisée comme outil de neuroimagerie fonctionnelle. L'article de référence intégral est possible à consulter à la fin de cette première partie. Un résumé s'en trouve ci-après.

6.1. Introduction

Dans le chapitre précédent, nous avons abordé le sujet que la fNIRS est un outil particulièrement adapté pour étudier les mécanismes cérébraux impliqués dans les processus auditifs chez les populations pédiatriques, en raison de nombreux avantages qu'elle présente tels que son utilisation non invasive, silencieuse, et sa tolérance aux mouvements. Néanmoins, la standardisation des paramètres expérimentaux utilisés en fNIRS est encore, actuellement, problématique. Un aspect central à prendre en compte dans l'expérience en fNIRS chez l'enfant, est qu'il est nécessaire de maintenir le jeune patient engagé dans la tâche durant toute la durée de la manipulation. Étant donné que les enfants ont, par nature, des difficultés à maintenir leur attention et à conserver une posture immobile pendant longtemps, ainsi qu'à suivre les instructions expérimentales, il est nécessaire de prendre plusieurs précautions pour obtenir un signal fNIRS de qualité, en particulier, la durée de l'expérience est un facteur crucial pour concevoir le protocole expérimental suivant cette méthode. À cet égard, l'objectif de cette étude est d'identifier les paramètres de stimulation les plus efficaces, c'est-à-dire qui induisent une amplitude maximale du signal fNIRS, mais également, qu'ils sont associés à une durée expérimentale minimale. Pour ce faire, nous avons distribué une quantité donnée de stimuli auditifs (100 stimuli d'une durée de 500ms) dans quatre conditions expérimentales différentes, où la durée du bloc de stimulation variait chaque fois. Grâce à l'étude de la littérature existante en IRMf et fNIRS, nous avons pu déterminer les durées des blocs de stimulation (8s, 10s, 15s et 20s), qui correspondent à celles les plus couramment utilisées dans les protocoles de présentation des stimuli auditifs. De plus, nous avons investigué la relation linéaire entre l'augmentation des durées de stimulation et les signaux fNIRS obtenus. Nous avons également examiné le fait de savoir si les effets observés dépendent du type de stimulus appliqué. Enfin, nous avons testé la sensibilité de la fNIRS aux différences d'activation corticale interhémisphérique en réponse à une stimulation monaurale et binaurale (cette partie n'est pas incluse dans l'article).

6.2. Matériels et méthodes

6.2.1. Population

17 sujets normo-entendants (9 hommes et 8 femmes) âgés de 27 ± 5 ans (moyenne ± SD) ont participé à cette expérience. Tous les participants ont rempli un questionnaire d'auto-évaluation ; aucun n'avait de déficience auditive ; aucun n'avait de troubles neurologiques ; tous étaient droitiers ; et tous avaient une vision normale ou une vision corrigée à la normale. Les participants ont été répartis en deux groupes expérimentaux : 9 sujets pour la première expérience, pendant laquelle la durée du bloc de stimulation variait (8s, 10s, 15s, 20s) et 8 sujets pour la seconde expérience au cours de laquelle nous avons contrasté deux types de stimuli auditifs (bruit blanc/sons vocaux et non-novaux) et deux types de stimulations (binaurale et monaurale).

6.2.2. Dispositif expérimental et stimuli auditifs

L'expérience a été menée dans une cabine insonorisée équipée d'un écran de 27 pouces. L'écran était placé face au participant à une distance de 80 cm. Les stimuli auditifs ont été présentés à 70 dB +/- 5 dB à l'oreille du sujet via un casque anti-bruit actif. Le niveau d'intensité sonore a été mesuré à la sortie du casque, via un sonomètre. La scène de l'expérience et les installations étaient entourées de rideaux occultants gris.

La tâche du sujet consistait en l'écoute passive des sons. Pour la première expérience, les stimuli utilisés étaient des bruits blancs, présentés dans les deux oreilles du sujet. Pour la deuxième expérience, les stimuli étaient soit des bruits blancs, soit des voix et non-voix (autrement dit, des sons naturels). La stimulation était soit monaurale soit binaurale. Tous les stimuli duraient 500 ms. D'ailleurs, les stimuli voix et non-voix provenaient d'une batterie de stimuli auditifs utilisée fréquemment dans les études publiées (Belin et al., 2000 ; Massida et al., 2011 ; Vannson et al., 2020). Ils comprenaient des voix (par exemple, des syllabes, des mots, des paroles), des non-voix (par exemple, des rires, des toux), et des sons liés à l'environnement, notamment des alarmes sonores, des klaxons de voiture, de l'eau qui coule, des vocalisations d'animaux, etc.

6.2.3. Méthodes d'évaluation

En première étape, nous avons fait varier la durée de stimulation des blocs mais le nombre total de stimuli présentés est resté pratiquement inchangé (le nombre de blocs * le nombre de stimuli par bloc = le nombre total de stimuli présentés). Au total, nous disposions de quatre conditions de stimulation, en fonction de la durée du bloc de stimulation : 8s, 10s, 15s et 20s. Ainsi, un plan expérimental en blocs a été mis en œuvre pour chaque condition. Les paramètres des stimulations sont détaillés dans le **Tableau 1**. Les stimuli présentés étaient des bruits blancs dans les quatre conditions. Chaque sujet a expérimenté, dans un ordre aléatoire, les conditions décrites ci-dessus, de sorte que chaque condition a été présentée une fois avec une pause d'une minute entre les conditions (**Figure 16**).

Tableau 1. Paramètres de stimulation pour les 4 conditions expérimentales

Condition	block duration (s)	block number	stimulus number per block	inter-block duration (s)	total stimulus number	Total duration (s)
1	8	13	8	15±5	104	284
2	10	11	10	25±5	110	360
3	15	7	15	25±5	105	255
4	20	5	20	25±5	100	200

La durée d'un bloc, le nombre de blocs, le nombre de stimuli présentés dans un bloc, le délai inter-bloc, le nombre total de stimuli présentés et la durée totale, sont décrits pour les 4 conditions expérimentales. La durée totale pour chaque condition est la somme de la durée d'un bloc multipliée par le nombre de blocs correspondants (autrement dit : le nombre de répétitions), et des durées inter-blocs. Toutes les valeurs de durée sont exprimées en secondes.

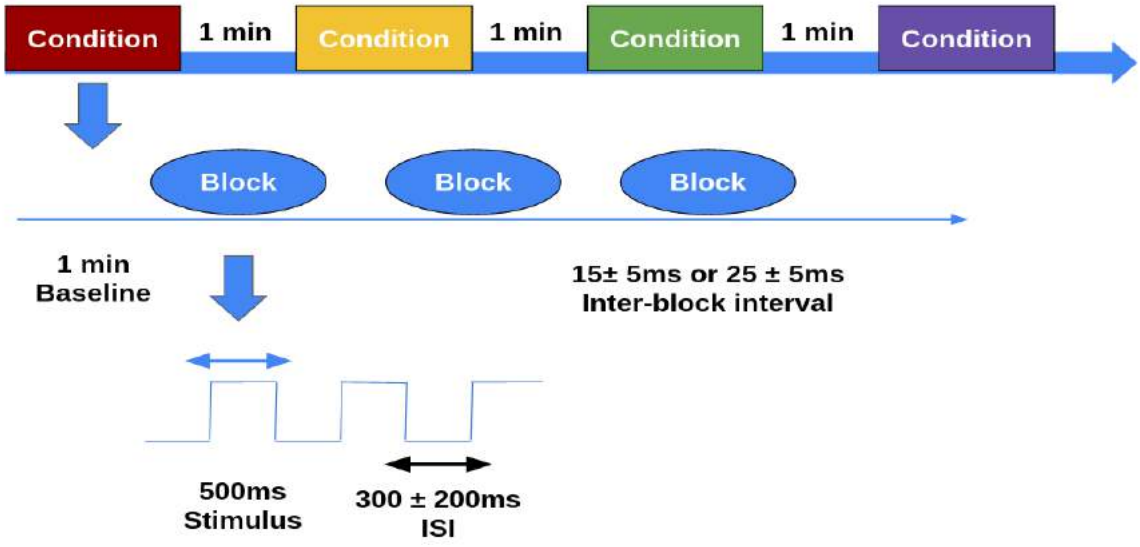


Figure 16. Plan expérimental

Trois niveaux du plan expérimental, de haut en bas, représentent le niveau de l'expérience, le niveau des conditions et le niveau des blocs. Les rectangles représentent les quatre conditions expérimentales précédemment décrites et les ovales représentent les blocs de stimuli auditifs présentés (bruit blanc) dans la condition. Le schéma sous les ovales représente le décours temporel d'un bloc pour une série de présentation de stimuli de 500 ms avec un intervalle inter-stimulus variable de 300±200 ms, indiqué par la double flèche noire.

À l'issue de la première expérience, nous avons pu identifier les paramètres de stimulation les plus efficaces. Ceux-ci ont ensuite été appliqués dans la deuxième expérience, où deux types de stimuli et deux types de stimulation ont été mis en contraste : les bruits blancs versus les voix/non-voix (autrement dit, sons naturels) et la stimulation binaurale versus monaurale. Ainsi, 8 autres sujets ont passé, dans un ordre aléatoire, les quatre conditions de stimulation : bruits blancs en binaural et monaural, sons naturels en binaural et monaural.

6.2.4. Acquisition des données

L'activité cérébrale de chaque sujet en réponse aux stimuli auditifs a été enregistrée à l'aide d'un appareil NIRS (NIRx NIRScout 816, NIRx Medizintechnik GmbH, Berlin, Allemagne), avec une fréquence d'échantillonnage de 8 Hz. L'instrument générait deux longueurs d'onde différentes (760 et 850 nm) et mesurait le décours temporel des changements en HbO et en HbR. L'ensemble de optodes contenait deux matrices 4 x 2 (quatre sources et quatre détecteurs par hémisphère), ce qui produit un total de 20 canaux de mesure (**Figure 17a - 17b**).

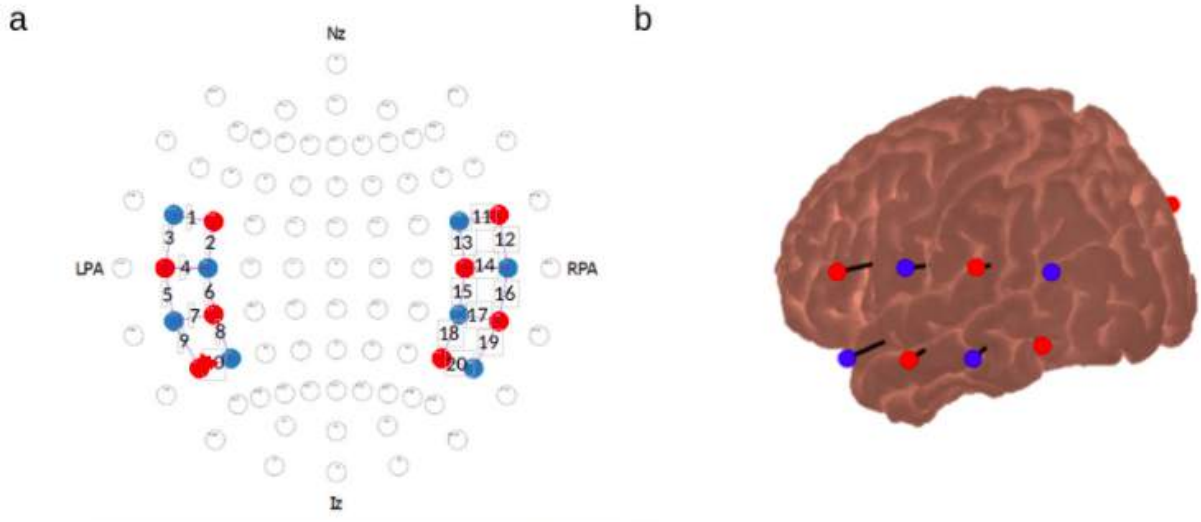


Figure 17. Illustration de l'emplacement des optodes. (**a**) Montage des optodes superposé au schéma du système 10-20 (EEG). Les ronds bleus indiquent les détecteurs, les ronds rouges les sources, et les lignes numérotées correspondent aux canaux de mesure. LPA et RPA : préauriculaire gauche et droit. Nz : nasion ; Iz : inion. (**b**) Projection de l'emplacement des optodes sur l'atlas MNI (3D).

L'ensemble des optodes a été placé sur la tête au-dessus des régions frontales, temporales et pariétales des deux hémisphères, afin de fournir une couverture suffisante des régions temporales supérieures, où les cortex auditifs sont situés.

Les traitements et les analyses statistiques ont été effectués sur les données en HbO et en HbR, mais seules les valeurs en HbO ont été utilisées et illustrées dans les tableaux et figures du texte. En effet, les résultats obtenus en HbR sont identiques à ceux en HbO, le lecteur peut les consulter dans la section *supplementary material* de l'article intégral.

6.2.5. Traitements des données fNIRS

Les données fNIRS ont été traitées sous MATLAB (MathWorks, Natick, MA) à l'aide du logiciel HOMER2 (Huppert et al., 2009). Dans un premier temps, les signaux ont été convertis des valeurs d'intensité lumineuse en niveaux de densité optique, à l'aide de la

fonction hmrIntensity de HOMER2. Ensuite, une analyse en composantes principales (nSV=0.8) (Zhang et al., 2005 ; Wilcox, 2008 ; Virtanen, Noponen and Meriläinen, 2009 ; Wilcox, Haslup and Boas, 2010) a été appliquée aux données fNIRS à l'aide de la fonction enPCAFilter, afin de séparer la composante de la réponse hémodynamique des sources indésirables et d'améliorer le rapport contraste/bruit (Zhang et al., 2005). Les artefacts de mouvement ont été supprimés à l'aide de la fonction hmrMotionArtifact (Huppert et al., 2009). Les signaux de densité optique ont ensuite été filtrés par un filtre passe-bande pour inclure les fréquences comprises entre 0,01 et 0,09 Hz, afin de réduire les artefacts physiologiques systémiques (par exemple : artefacts cardiaques, de mouvements oculaires, respiratoires et de pouls). Les signaux ont ensuite été convertis des valeurs de densité optique en changements relatifs en concentration d'hémoglobine (HbO et HbR), en utilisant la loi de Beer-Lambert modifiée. Puis, nous avons appliqué la fonction hmrBlockAvg pour calculer la moyenne des blocs du signal fNIRS. Enfin, les changements moyens en HbO ont été calculés pour chaque canal de mesure. La magnitude a été extraite du changement moyen de la courbe HbO pendant la durée de la stimulation.

6.2.6. Indice de latéralisation

Pour la seconde expérience, le changement relatif en HbO a été mesuré au niveau des cortex auditifs de chaque hémisphère pendant une stimulation binaurale et monaurale. Afin d'estimer un index d'asymétrie des patterns d'activation interhémisphérique, nous avons opté pour la formule suivante (Stefanatos et al., 2008) :

Index d'asymétrie = (Controlatéral-Ipsilatéral)/(Controlatéral+Ipsilatéral).

Les termes "controlatéral" et "ipsilatéral" désignent le côté cortical controlatéral et ipsilatéral de l'oreille stimulée. Cet index a par ailleurs été utilisé dans un autre projet en IRMf chez le sujet adulte sourd unilatéral mené par notre équipe (Vannson et al., 2020).

Afin de mieux caractériser la variation d'activité cérébrale, cet index de latéralisation est calculé non seulement pour la valeur de magnitude du signal fNIRS pendant la stimulation mais aussi, pour la moyenne de l'activité corticale pendant la stimulation.

6.2.7. Analyses statistiques

Une analyse d'ANOVA pour des mesures répétées (2 hémisphères [gauche vs droit] × 4 conditions de stimulation [8s, 10s, 15s et 20s]), a été calculée pour le paramètre HbO. En cas de violation de l'hypothèse de sphéricité, les valeurs de correction de Greenhouse-Geisser ont été utilisées pour la suite de l'analyse. Pour tester les effets intra-sujets, nous avons effectué des tests t pour échantillons appariés. La correction de Bonferroni a été réalisée pour comparaisons multiples. Dans la deuxième expérience, un test t a été utilisé pour déterminer les différences significatives dans la réponse corticale au bruit blanc et aux sons vocaux/non-vocaux et un test ANOVA a été effectué pour comparer les changements en HbO dans les conditions binaurales et monaurales.

6.3. Résultats

6.3.1. Localisation de la réponse corticale à la stimulation auditive : sélection de canaux

Afin de localiser les canaux qui répondent intensivement à la stimulation auditive, nous avons effectué des analyses supplémentaires. En regroupant les données de 4 conditions expérimentales (8s, 10s, 15s et 20s), nous avons normalisé tous les canaux dans les hémisphères gauche et droit, respectivement, par rapport au canal le plus activé de chaque côté en termes de l'amplitude. Le canal le plus activé dans chaque hémisphère a été considéré comme correspondant à la valeur maximale de 100 %. Bien qu'une grande variabilité s'observe au niveau de la réponse au travers des canaux, nous avons arbitrairement décidé d'un seuil de 65 % pour déterminer les canaux d'intérêt. La raison du choix de ce seuil était la sélection du même nombre de canaux pour chaque hémisphère. Par conséquent, tous les canaux dépassant 65 % de la réponse maximale ont été sélectionnés et soumis à une analyse approfondie.

Dans l'ensemble des 10 canaux de chaque hémisphère (**Figure 18**), les canaux les plus actifs choisis de cette manière étaient les canaux 2, 3, 4, 5, 6 dans l'hémisphère gauche (LG) et les canaux 13, 14, 15, 16, 17 dans l'hémisphère droit (HD).

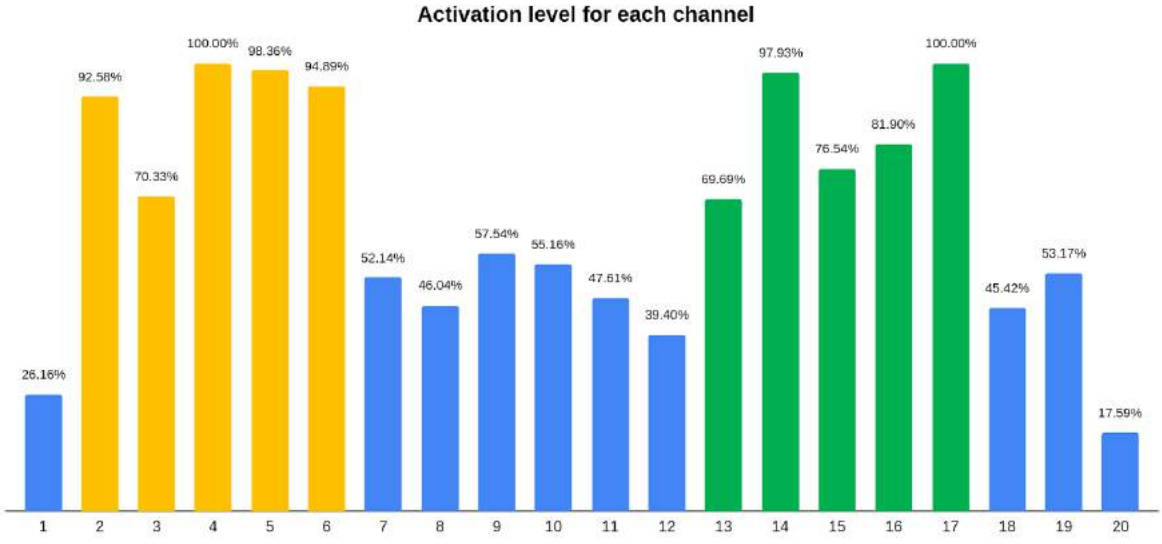


Figure 18. Le niveau d'activation pour chaque canal
Cette figure illustre le pourcentage du niveau d'activation par rapport au canal le plus actif (100 %) de chaque hémisphère. L'axe x indique le numéro du canal. Les canaux de 1 à 10 sont dans le HG et les canaux de 11 à 20 sont dans l'HD. Les canaux en jaune ont dépassé le seuil d'activation pour le HG (ch : 2-6) et en vert pour l'HD (ch : 13-17).

Comme attendu pour la nature auditive de la stimulation, les canaux présentant les réponses les plus élevées étaient localisés dans les régions auditives des cortex temporaux supérieur et moyen, comprenant les aires auditives primaire, secondaire et tertiaire (BA41, 21 et 22). Il convient de noter que le canal 4 avait un niveau d'activation de 100 % et le canal 5 de 98,36

%, couvrant le cortex temporal supérieur (BA41, 21). De même, les canaux 14 et 17 avaient un niveau d'activation de 100 % et 97,83 %, respectivement, détectant le cortex temporal supérieur (BA41, 22) dans le HD (**Tableau 2**). Les régions supramarginale (BA40) et précentrale (BA6) étaient également couvertes par les canaux les plus actifs.

Ainsi, la validité du protocole expérimental, de même que la validité des canaux d'intérêt sélectionnés, ont été confirmées par ces résultats, les réponses les plus fortes aux stimuli auditifs se trouvant dans les aires auditives corticales.

Tableau 2. Coordonnées MNI des canaux et des aires Brodmann, anatomies correspondantes

Channel	**src**	**det**	**MINI coord**	**Label name**	**BA**
1	1	1	-54 12 8	Rolandic_Oper_L	Left-BA44
2	1	2	-60 5 23	Precentral_L	Left-BA6
3	2	1	-40 -6 -5	Temporal_Sup_L	Left-Insula(13)
4	2	2	-48 -14 9	Temporal_Sup_L	Left-PrimAuditory(41)
5	2	3	-49 -26 -6	Temporal_Mid_L	Left-BA21
6	3	2	-45 -22 26	SupraMarginal_L	Left-Outside BAs
7	3	3	-60 -39 13	Temporal_Mid_L	Left-BA22
8	3	4	-51 -50 27	Angular_L	Left-Outside BAs
9	4	3	-40 -45 -7	Temporal_Inf_L	Left-Outside BAs
10	4	4	-57 -62 14	Temporal_Mid_L	Left-BA39
11	5	5	59 12 8	Frontal_Inf_oper_R	Right-BA44
12	5	6	56 1 -6	Temporal_Sup_R	Right-BA22
13	6	5	56 7 22	Frontal_Inf_oper_R	Right-BA44
14	6	6	60 -10 7	Heschl_R	Right-PrimAuditory(41)
15	6	7	60 -21 26	SupraMarginal_R	Right-BA40
16	7	6	53 -26 -8	Temporal_Mid_R	Right-BA21
17	7	7	65 -40 13	Temporal_Sup_R	Right-BA22
18	8	7	60 -47 -2	Temporal_Sup_R	Right-BA39
19	8	7	50 -48 25	Angular_R	Right-AngGyrus(39)
20	8	8	51 -58 16	Temporal_id_R	Right-AngGyrus(39)

6.3.2. Effets des durées de stimulation auditive sur les canaux d'intérêt

L'analyse ANOVA (hémisphères [gauche vs droit] × 4 conditions de stimulation [8s, 10s, 15s, et 20s]), a démontré l'effet principal significatif de la durée de la stimulation ($F[3 ; 132] = 10,881$, $p = 0,000146$) sur les changements relatifs de la concentration en HbO, sans différence entre les hémisphères, comme le montre l'effet hémisphérique non significatif ($F[1 ; 44] = 2,843$, $p>0,05$) ainsi que l'interaction non significative entre les conditions de stimulation et les hémisphères ($F[3 ; 132] = 2,385$, $p>0,05$).

La **Figure 19** illustre l'amplitude des changements moyens des réponses hémodynamiques dans les régions temporales supérieures et le sulcus latéral, détectés par des canaux d'intérêt en fonction des durées de stimulation. Selon les résultats des tests pour comparaison par paires post-hoc, l'amplitude du signal mesuré a augmenté de manière significative à chaque incrément de 5s de durée de stimulation, à savoir de 8s à 15s et de 8s à 20s et de 10s à 15s de 10s à 20s. En revanche, les augmentations de l'amplitude du signal (entre 8s et 10s ainsi qu'entre 15s et 20s), n'étaient pas significativement différentes.

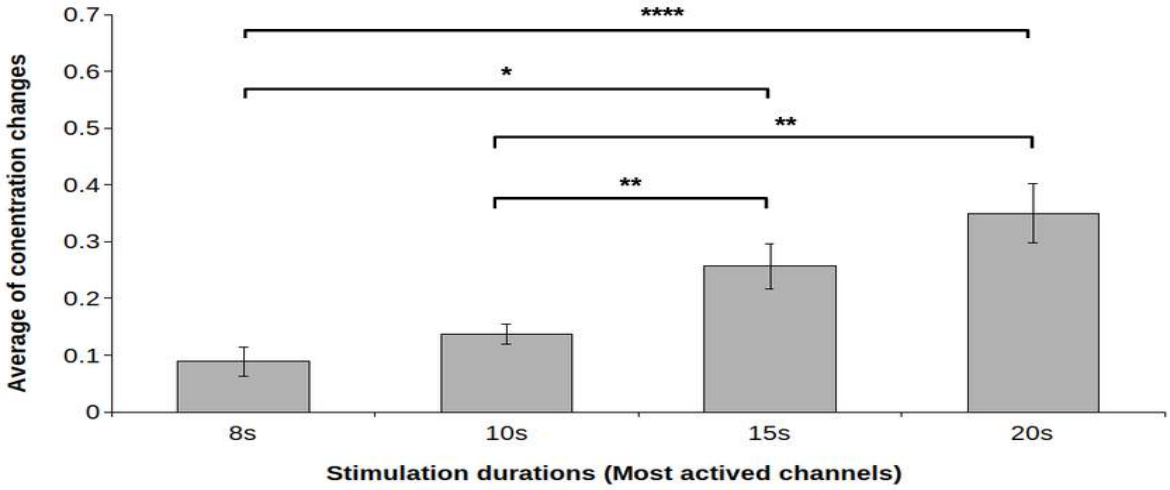


Figure 19. Effets des durées de stimulation sur le changement relatif de la concentration en HbO dans les régions temporales supérieures et le sillon latéral.
L'axe X représente 4 conditions de stimulation et l'axe Y indique l'amplitude des changements moyennés en HbO. L'unité de mesure sur l'axe Y est 10-7 mmol/L, et les barres d'erreur représentent les erreurs standard. *p<0,05, **p<0,001, ****p<0,0001.

Ces résultats suggèrent que la réponse hémodynamique aux stimuli auditifs augmente de manière significative avec l'incrément de la durée de stimulation d'au moins 5s ; cependant, la réponse semble atteindre un plateau après 15s de stimulation.

Il est important de souligner que, en utilisant l'analyse décrite ci-dessus sur l'amplitude de la courbe en HbR, nous avons obtenu les résultats identiques (voir Matériaux supplémentaires de l'article intégral : Figure S1). Nous avons également effectué cette analyse sur l'aire sous la courbe pour les valeurs en HbO et HbR et obtenu des résultats similaires (voir Matériaux supplémentaires : Figure S2).

6.3.3. Analyses de la linéarité

Un modèle de système linéaire est défini par les principes de superposition et d'invariance temporelle. Si le niveau d'activation corticale en réponse à une tâche de stimulation donnée f(x1+x2) peut être prédit par la somme des niveaux d'activation corticale en réponse aux tâches individuelles f(x1) et f(x2), ce système satisfait alors au principe de superposition. De plus, le système est supposé linéaire et invariant dans le temps, c'est-à-dire qu'une entrée est décalée d'un temps donné et que la sortie doit être décalée du même délai, de sorte que la réponse à une stimulation de durée plus longue puisse être prédite par l'addition des réponses à une stimulation de durée plus courte. Cette approche a été largement appliquée dans les études précédentes utilisant l'IRMf et la fNIRS pour évaluer la linéarité des réponses hémodynamiques avec l'augmentation des durées de stimulation auditive ou visuelle (Robson et al., 1998 ; Vazquez et Noll, 1998 ; Soltysik et al., 2004 ; Tian et al., 2009).

Dans notre étude, nous avons appliqué l'approche décrite ci-dessus pour évaluer la linéarité de la RHD par rapport aux durées de stimulation. Pour ce faire, nous avons décalé dans le temps et additionné les réponses aux stimulations de durée plus courte, afin de prédire les réponses aux stimulations de durée plus longue. Ainsi, les réponses corticales à la stimulation de 8s et de 10s ont été décalées dans le temps et doublées pour estimer les réponses à la stimulation de 15s et de 20s respectivement. Par exemple, la courbe HbO pour la durée de 10s a été décalée de 10s et ajoutée à la courbe de 10s pour prédire la courbe HbO de la stimulation de 20s.

Pour évaluer le degré d'adéquation entre les réponses prédites et les réponses observées, le coefficient de détermination, R^2, a été calculé en utilisant les décours temporels complets. Plus la valeur de ce coefficient est proche d'un, plus la qualité de l'ajustement est bonne et, par conséquent, la cohérence avec l'hypothèse de linéarité est effective. Seuls les canaux les plus actifs du cortex auditif primaire ont été retenus pour mener l'analyse de linéarité.

La **Figure 20** illustre les réponses prédites du système linéaire, superposées aux réponses observées pour les cortex auditifs gauche et droit. La prédiction du décours temporel de la RHD de 15s, basée sur le décours temporel de la RHD de 8s dans les cortex auditifs gauche et droit, présentait de grandes différences avec la réponse mesurée, comme l'illustrent les **Figures 20a et 20b**, différences confirmées par les valeurs relativement faibles du coefficient de détermination : $R^2 = 0,24$ (gauche) et $R^2 = 0,52$ (droite). Ensuite, les décours temporels de la RHD de 20s ont été prédits en utilisant une superposition de la réponse de la RHD à la stimulation de 10s dans les cortex auditifs gauche et droit. Comme le montrent les **Figures 20c et 20d,** les réponses prédites s'ajustent mieux avec les réponses mesurées, surtout à droite, comme en témoigne la valeur assez élevée de $R^2 = 0,8$, mais aussi à gauche avec $R^2 = 0,46$. La comparaison du décours temporel de la courbe HbO via la valeur R^2, a démontré que la non-linéarité est plus prononcée pour les réponses de 8s à 15s que pour les réponses de 10s à 20s.

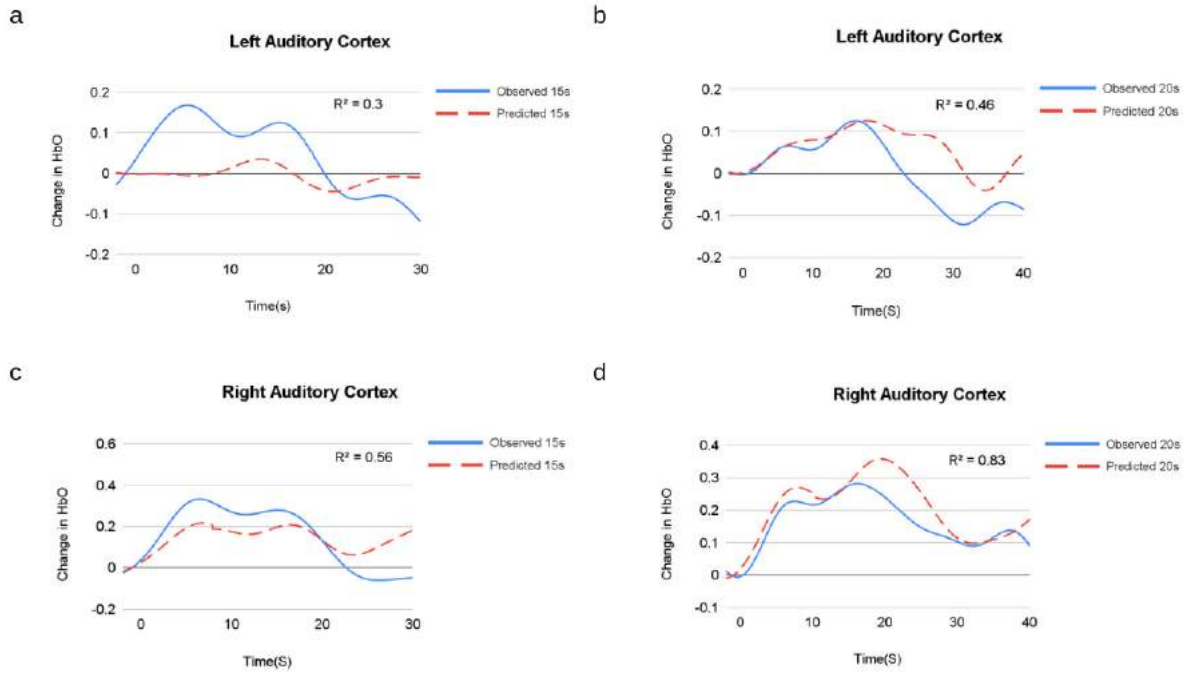


Figure 20. Réponses prédites du système linéaire dans les cortex auditifs comparées aux réponses mesurées. Le coefficient de détermination (R^2) est indiqué dans chaque graphique, reflétant le degré de non-linéarité entre la réponse prédite et la réponse observée. Les lignes rouges représentent les réponses hémodynamiques mesurées et les lignes bleues indiquent les réponses prédites.

En complément de cette approche basée sur le R^2, nous avons comparé la réponse prédite à la réponse mesurée en termes d'amplitude maximale et de latence, pour évaluer le degré de non-linéarité des RHD, comme cela a été utilisé dans les études précédentes (Hu et al., 2010 ; Ranaweera et al., 2016). Nous avons obtenu des résultats similaires, à savoir, les réponses de 8s à 15s présentait des différences plus importantes pour l'amplitude maximale et la latence, que la réponse de 10s à 20s (Voir Tableau 3 dans l'article intégral).

À l'issue de la première expérience, nous avons pu déterminer la durée de 15s avec 7 blocs comme représentant les paramètres de stimulation les plus efficaces, puisqu'ils sont associés à une amplitude maximale et à une durée courte de l'expérience globale, par rapport aux autres conditions. Ces paramètres ont ensuite été appliqués au reste de l'expérience, c'est-à-dire, pour tester les effets du type de stimuli auditifs et les effets du type de stimulations (binaurale versus monaurale).

6.3.4. Effets du type de stimulus

En utilisant le test t de Student, nous n'avons pas trouvé de différences significatives entre les niveaux d'activation corticale induits par le bruit blanc et ceux induits par les sons naturels (voix et non-voix) dans notre étude ($p > 0,05$) (**Figure 21**).

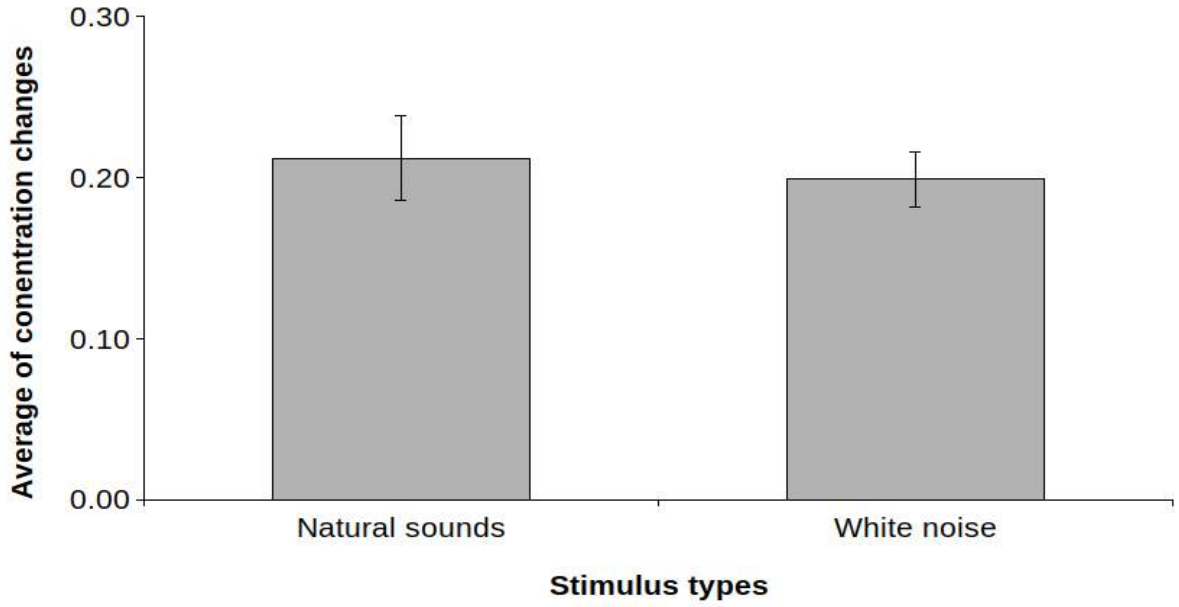


Figure 21. Effet du type de stimuli sur le changement de la concentration en HbO
L'axe horizontal représente deux types de stimuli auditifs : sons naturels et bruit blanc. Le changement moyen de concentration en HbO est affiché sur l'axe vertical. L'unité de mesure est de 10-7 mmol/L, les barres d'erreur représentent les écarts-types.

6.3.5. Effets du type de stimulations

- Comparaison de l'index de latéralisation en fonction du côté de stimulation

L'activation cérébrale a été enregistrée pendant la stimulation auditive en binaural et en monaural. En se basant sur la littérature, les deux types de stimuli utilisés, à savoir, le bruit blanc et les stimuli vocaux et non vocaux, ne provoquent pas de différence de latéralisation corticale, démontré en fNIRS et en IRMf (Samson et al., 2011). Également confirmé par nos résultats, l'index de latéralisation à la stimulation de l'oreille gauche n'est pas significativement différent de l'index à la stimulation de l'oreille droite (bootstrap, alpha = 0,05) chez les sujets normo-entendants. Par conséquent, l'index de latéralisation pour la stimulation monaurale a été calculé par la moyenne des index de latéralisation des réponses aux conditions monaurale gauche et droite pour chaque sujet témoin. Les conditions monaurale gauche et monaurale droite ont été regroupées en "condition monaurale" pour effectuer la comparaison inter-hémisphérique.

- Comparaison des réponses inter-hémisphériques en binaural et monaural

Nous avons comparé l'amplitude maximale d'activation corticale en fonction des hémisphères controlatéral et ipsilatéral à l'oreille stimulée, pendant la stimulation auditive. La **figure 22** représente la valeur du pic d'activation corticale suite à une stimulation en binaural et en monaural. Comme vous pouvez le constater, la stimulation binaurale induit le même niveau d'activation interhémisphérique pour nos sujets, qui sont tous normo-entendants ($p > 0.05$). La stimulation monaurale induit une activation significativement plus importante en termes

d’amplitude pour l’hémisphère controlatéral à l’oreille stimulée que pour l'hémisphère ipsilatéral ($p < 0.05$).

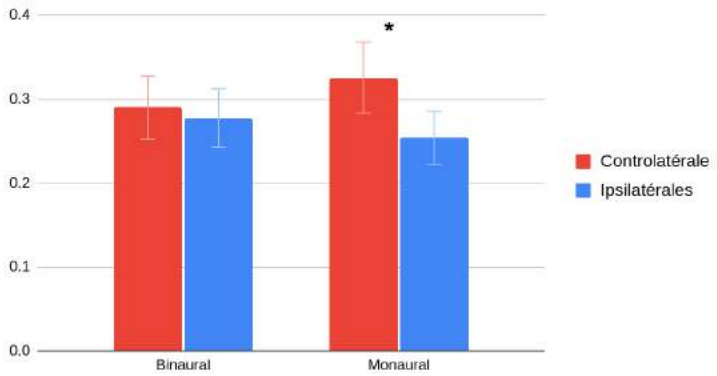


Figure 22. Le changement relatif de concentration en HbO dans les cortex temporaux supérieurs et moyens suite à une stimulation binaurale et monaurale chez le sujet normo-entendant. L'axe X représente les conditions de stimulation. L'axe Y indique l'amplitude maximale de la courbe en HbO. Les colonnes rouges et bleues représentent l’ activité corticale controlatérale et ipsilatérale à l’oreille stimulée. Le seuil de signification est indiqué par l’étoile : * $p < 0,05$. L'unité de mesure sur l'axe Y est 10-7 mMol/L et la barre représente l’erreur-type de la moyenne.

Afin d’appréhender la variabilité individuelle de l'activité corticale, nous avons analysé les index de latéralisation pour chaque sujet. Ces index de latéralisation ont été calculés sur le pic et la moyenne de la courbe en HbO pendant la stimulation.

6.3.6. Dominance hémisphérique révélée par l'index de latéralisation

Il est important de rappeler qu’un index de latéralisation est significativement différent de 0, indiquant une plus forte dominance hémisphérique. Lorsqu’il n’est pas statistiquement différent de 0, il indique un niveau d’activité équivalent dans les deux hémisphères.

Une stimulation monaurale induit une activation controlatérale significativement différente de 0 (bootstrap, alpha = 0,05) dans les cortex auditifs, tandis qu’une stimulation binaurale entraîne un niveau d’activation symétrique, exprimé par la moyenne d’index de latéralisation non significativement différente de 0 (bootstrap, alpha = 0,05). Des résultats identiques sont obtenus quel que soit le paramètre d’analyse utilisé, à savoir l’amplitude ou la moyenne du signal fNIRS. Seuls les résultats sur l’amplitude sont illustrés dans la **Figure 23**.

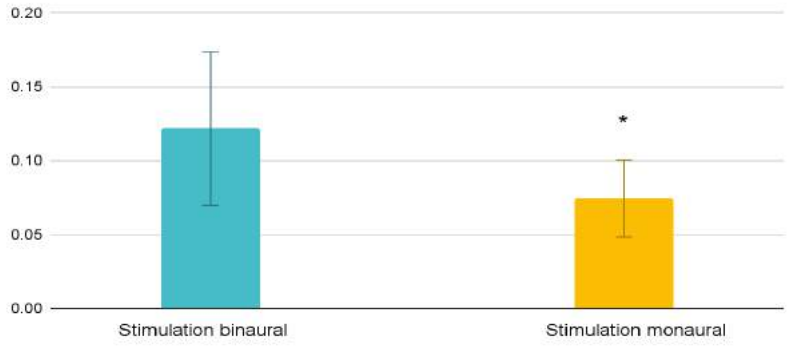


Figure 23. Index de latéralisation dans les régions auditives en fonction de la condition de stimulation. L'axe X représente les conditions de stimulation soit en binaural soit en monaural. L'axe Y indique la valeur d'index de latéralisation. La valeur de l'index de latéralisation proche de 0 représente une activation symétrique, tandis que sa valeur positive/négative indique une dominance hémisphérique controlatérale/ipsilatérale à l'oreille stimulée. La barre représente l'erreur-type de la moyenne. Les astérisques indiquent une différence significative entre 0 et le niveau d'activation (α = 0,05 ; bootstrap 95 % de confiance).

6.4. Discussion

6.4.1. Synthèse des résultats

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer les effets des durées des blocs de stimulation auditive (8s, 10s, 15s, 20s) sur la réponse hémodynamique du cortex auditif, permettant ainsi d'identifier les paramètres de stimulation les plus efficaces pour la tâche auditive en utilisant la fNIRS. Nous avons observé que les stimuli auditifs entraînent une réponse corticale bien localisée dans le cortex temporal supérieur, confirmant la validité de notre protocole expérimental. Les résultats ont également révélé que les réponses hémodynamiques augmentent de manière significative avec l'incrémentation de 5s de la durée de stimulation ; cependant, la réponse atteint un plateau après 15s de stimulation. Ensuite, nous avons évalué la linéarité des réponses hémodynamiques aux durées de stimulation dans les cortex auditifs. La superposition des réponses de plus courte durée n'a pas permis de prédire la réponse de plus longue durée, suggérant une relation non linéaire dans l'intervalle des durées de stimulation que nous avons utilisé. Les réponses les plus élevées ont été observées dans les conditions de stimulation de 15s et 20s, et toutes deux étaient associées à une durée d'expérience totale courte. Ces résultats ont été renforcés par les analyses sur les amplitudes en HbR ainsi que par les analyses sur l'aire sous la courbe en HbO et en HbR. Pour éviter une réponse saturée à 20s, nous avons choisi la condition de 15s comme paramètre de stimulation optimal, pour déterminer si l'amplitude maximale était maintenue avec d'autres types de stimuli plus écologiques, et les résultats ont montré que le type de stimuli présenté n'avait pas d'effet sur l'amplitude du signal fNIRS. De plus, nous avons confirmé la sensibilité de la fNIRS aux différences interhémisphériques lors de stimulation binaurale et monaurale, à

savoir, la présence d’un pattern d’activation corticale symétrique en binaural et asymétrique en monaurale.

6.4.2. Validité expérimentale

Notre étude a démontré une correspondance anatomo-fonctionnelle dans les cortex temporaux supérieurs pour les stimulations auditives, validant notre protocole expérimental. En accord avec la littérature, la stimulation bilatérale par le bruit blanc a induit les activations les plus élevées dans les cortex auditifs, et aucune différence significative n'a été observée dans les hémisphères gauche et droit. Ces résultats garantissent que le protocole expérimental utilisé est efficace pour stimuler les cortex auditifs, une étape nécessaire pour effectuer l'expérience suivante.

6.4.3. Durées des stimulations et réponses corticales induites

Nos résultats ont également montré que l’amplitude de la réponse corticale aux stimuli de type “bruit blanc”, augmentait significativement avec l'incrémentation de 5s dans leur durée et atteignait un plateau à 20s de stimulation. Cette observation suggère que les réponses hémodynamiques dans les cortex auditifs pourraient être saturées par plus de 15s de stimulation.

Les études précédentes sur le même sujet ont utilisé une très large gamme de durées de stimulation auditive, par exemple, de 100 ms à 25,5 s (Robson et al., 1998), de 1 s à 16 s (Soltysik et al., 2004), et de 16 s à 167 s (Glover, 1999). L’amplitude de la réponse corticale a augmenté avec la durée de la stimulation dans toutes ces études. Deux études plus récentes (Hu et al., 2010 ; Ranaweera et al., 2016), portant sur l'impact de la durée du bruit acoustique de l’IRMf sur l’activité cérébrale, ont rapporté que, lorsque la durée du bruit augmentait, les réponses hémodynamiques induites augmentaient dans les cortex auditifs. Dans nos résultats, il semble que la réponse ait atteint un plateau après 15s de stimulation. L'effet de plateau dans notre étude est soutenu par plusieurs autres études ; par exemple, la réponse a atteint un plateau à 8s dans une étude (Glover, 1999) et à 4s dans une autre (Soltysik et al., 2004). Physiologiquement, il a été démontré que le RHR est saturé à un niveau élevé de débit sanguin cérébral suite à une durée de stimulation relativement longue (Miller et al., 2001). Par conséquent, à l'exception des variations dans le moment où les réponses atteignent un plateau, les réponses corticales mesurées dans notre étude sont cohérentes avec les résultats des recherches précédentes utilisant l'IRMf.

6.4.4. Non-linéarité de la réponse hémodynamique

L'évaluation de la linéarité dans les cortex auditifs gauche et droit a montré que les réponses corticales aux durées de stimulation auditive étaient non-linéaires, comme en témoigne la faible valeur du coefficient de détermination entre les réponses prédites et les réponses mesurées. Cependant, le degré de non-linéarité est plus élevé pour la durée de stimulation de 15s que pour celle de 20s (modélisée par la superposition de deux réponses à 8s et 10s respectivement). Des études précédentes ont indiqué que la réponse hémodynamique présente

une forte non-linéarité pour les courtes durées de stimulation, par exemple, moins de 7s (Soltysik et al., 2004) et moins de 6s (Robson et al., 1998). Ainsi, la réponse hémodynamique à une stimulation de courte durée inférieure à ce seuil ne peut être utilisée pour prédire la réponse à une stimulation longue. Cependant, les stimulations de 8s et 6s ont pu prédire approximativement les réponses corticales à des stimulations de 16s (Soltysik et al., 2004), et une stimulation à 12,7s a prédit les réponses à une stimulation de 25,5s (Robson et al., 1998). À l'inverse, Glover a indiqué que la réponse auditive présentait une réponse plus linéaire pour les stimulations de courte durée, mais qu'elle était hautement non linéaire pour les stimulations plus longues (Glover, 1999). À l'étude de ces éléments pris ensemble, nous suggérons que les réponses corticales auditives à différentes durées de stimulation sont globalement non linéaires, mais qu'elles peuvent présenter plus ou moins de linéarité selon une certaine gamme de durées de stimulation.

Cependant, l'origine de la non-linéarité des RHD reste inconnue. Comme la stimulation induit une cascade de processus physiologiques, la relation entre la stimulation et la réponse induite est multifactorielle, ce qui contribue à la non-linéarité. Par exemple, des non-linéarités ont été trouvées dans les réponses d'extraction d'oxygène (Rees et al., 1997), du débit sanguin cérébral (Miller et al., 2001) et de l'activité neuronale (Logothetis et al., 2001). En ce qui concerne l'activité neuronale, l'adaptation neuronale dans le système auditif (Smith, 1977 ; Picton et al., 1978 ; Smith, 1979) a été considérée comme un des arguments les plus forts pour expliquer cette non-linéarité (Miller et al., 2001 ; Pfeuffer et al., 2003). Les contributions multifactorielles à la non-linéarité peuvent conduire à une variation de la forme de la RHD, en particulier, de la latence du pic.

Il est important de noter qu'en réponse à un stimulus donné, la variation de la forme de réponse hémodynamique (c'est-à-dire, la variation du pic, du décours temporel, etc.), est un phénomène fréquent dans les études d'IRMf (Buckner, 1998 ; Buckner et al., 1998). Plusieurs raisons à cela ont été évoquées dans la littérature, comme un retard dans les processus neuronaux sous-jacents, des différences de vascularisation, des différences physiologiques, le niveau de conscience du sujet, etc. (Jasdzewski et al., 2003 ; Handwerker et al., 2004 ; Erdoğan et al., 2016 ; Kamran et al., 2016).

6.4.5. Réponses interhémisphériques en stimulation binaurale et monaurale

Chez nos sujets normo-entendants, la stimulation binaurale induit une activation symétrique dans les hémisphères, tandis que la stimulation monaurale induit une activation plus importante du côté controlatéral à l'oreille stimulée que du côté ipsilatéral. Ces résultats sont en accord avec de nombreuses études chez l'humain (Woldorff *et al.*, 1999; Devlin *et al.*, 2003; Schonwiesner *et al.*, 2007; Gutschalk and Steinmann, 2015) et chez l'animal (Kelly and Judge, 1994 ; Clarey et al., 1995). En particulier, l'étude de Schönwiesner et al., en 2007, a démontré que la dominance controlatérale est présente à tous les niveaux des voies auditives pendant la stimulation monaurale (Schonwiesner et al., 2007).

La latéralisation controlatérale est renforcée par le calcul d'un index quantitatif de latéralisation, qui mesure le niveau d'activation corticale interhémisphérique pour chaque sujet. Cet index est fréquemment utilisé dans la littérature (Jamison et al., 2006 ; Schonwiesner et al., 2007 ; Stefanatos et al., 2008) pour mesurer le niveau de réorganisation corticale induit par la surdité unilatérale (Vannson et al., 2020). Comme la présente expérience a été réalisée dans le cadre de la mise au point technique pour l'étude future chez l'enfant sourd unilatéral, nous avons calculé l'index d'asymétrie pour vérifier la sensibilité du signal fNIRS à cet index et pour assurer une bonne application ultérieure chez l'enfant.

Chez les normo-entendants, le pattern d'activation symétrique s'exprime par un index de latéralisation non statistiquement différent de 0 dans la condition binaurale, alors que la dominance controlatérale se manifeste par un index de latéralisation différent de 0 dans la condition monaurale. Ces résultats sont en accord avec les études en IRMf ((Scheffler et al., 1998 ; Stefanatos et al., 2008 ;Vannson et al., 2020), confirmant la sensibilité de la fNIRS aux différences interhémisphériques, qui peuvent être quantifiées par l'index d'asymétrie.

Les études électrophysiologiques ont permis d'identifier les principaux mécanismes impliqués dans la dominance de l'hémisphère controlatéral à l'oreille stimulée, qui sont les suivants : une augmentation du seuil d'excitabilité du cortex auditif ipsilatéral à l'oreille stimulée (Phillips and Irvine, 1981 ; Reale, Brugge and Chan, 1987) et une proportion réduite des neurones qui répondent à la stimulation ipsilatérale (Reale, Brugge and Chan, 1987), ce qui entraîne une faible activation du côté ipsilatéral à l'oreille stimulée. Ces hypothèses sont explorées chez l'Homme par les études neurofonctionnelles. En particulier, l'étude de Schönwiesner et al., en 2007, a découvert un nombre moins important de projections dans les voies ipsilatérales que controlatérales (Schonwiesner et al., 2007). L'étude de Gutschalk et Steinmann a démontré que l'activation sous-corticale était controlatérale après le relais dans le complexe olivaire supérieur (Gutschalk and Steinmann, 2015).

6.4.6. Limites de la méthode

En comparaison avec l'IRMf, la résolution spatiale de la fNIRS apparaît faible. La trajectoire du faisceau lumineux de l'émetteur au détecteur est censée couvrir la région corticale sous-jacente (Okada et al., 1997), mais la profondeur de pénétration du signal fNIRS dans le tissu cérébral n'est pas claire (Cui et al., 2011). Par conséquent, l'activité du cortex auditif primaire peut ne pas être détectable, en raison de sa profondeur.

6.4.7. Optimisation des paramètres de stimulation

Les tentatives d'évaluation de la linéarité ou de la non-linéarité entre les durées de stimulation et les réponses corticales induites, visent à optimiser le protocole expérimental et à améliorer l'interprétation de l'activation cérébrale.

Compte tenu de la non-linéarité précédemment identifiée, notre étude a démontré que la durée de stimulation la plus efficace pour optimiser le protocole expérimental est de 15s avec 7

essais répétés pour la présentation d'environ 100 stimuli car elle est associée à une amplitude environ 3 fois plus grande et à une durée expérimentale totale plus courte de 105s, par rapport aux autres conditions.

En effet, les conditions de 15s et 20s ont toutes induit l'amplitude maximale d'activation corticale par rapport aux autres conditions. La condition de 20s est associée à la durée expérimentale la plus courte, comme le montre le **Tableau 1**. Cependant, la condition de 15s est un choix optimal car l'analyse de non-linéarité a démontré que le signal fNIRS atteignait un plateau entre la stimulation de 15s et celle de 20s, ce qui suggère une adaptation accélérée du système neuronal dans cette gamme de stimulations. Pour éviter une réponse saturée à 20s, nous proposons une durée de stimulation de 15s avec 7 répétitions comme paramètres de stimulation les plus appropriés pour les études auditives utilisant la fNIRS.

De plus, l'activation corticale induite par 15s de stimulation se maintient, lors même que nous optons pour un type plus écologique de stimuli, à savoir, les sons naturels, ce qui renforce la fiabilité de l'effet observé, indépendamment du type de stimuli.

6.4.8. Considération d'applications pratiques dans les études fNIRS

Dans la pratique, l'augmentation du nombre de blocs et des intervalles de temps inter-blocs, conduit à une augmentation significative de la durée expérimentale, tandis que la diminution des intervalles de temps inter-blocs réduit l'amplitude induite par le bloc de stimulation suivant (effet réfractaire). De plus, la réduction du nombre de blocs diminue le rapport signal/bruit, ce qui suggère qu'il existe un compromis duquel tenir compte, entre la durée de l'expérience et la qualité du signal.

Comment la stimulation peut-elle être menée le plus efficacement possible avec une durée expérimentale relativement courte et une activation corticale maximale ? Existe-t-il une organisation optimale de la distribution d'un nombre donné de stimuli ? Nos résultats démontrent qu'une combinaison d'une durée de stimulation relativement plus longue avec un nombre relativement plus faible de blocs de stimulation est plus sensible et, ainsi, plus efficace, pour stimuler le cortex auditif que la combinaison d'une durée de stimulation plus courte avec un plus grand nombre de blocs, suggérant que les effets de la durée de stimulation sur la qualité du signal fNIRS sont plus prononcés que ceux induits par le nombre de blocs de stimulation. Cela est un facteur crucial à considérer pour concevoir le plan expérimental par blocs dans les études fNIRS. Il est important de mentionner que, comme l'application dominante de la fNIRS doit se faire chez les nourrissons et les enfants, ainsi que chez les populations neuropsychiatriques, les chercheurs devraient envisager des durées de stimulation plus longues et moins de blocs dans leurs études.

6.4.9. Perspectives

Compte tenu des nombreux avantages de la fNIRS, des évaluations plus fines des durées de stimulation avec de courts intervalles incrémentiels devraient être réalisées à l'avenir, afin

d'affiner la gamme des réponses linéaires et non linéaires aux durées de stimulation. La présence d'une non-linéarité dans la réponse hémodynamique suggère que des expériences multimodales devraient être menées afin de mieux comprendre la nature de la relation entre l'activité neuronale et le signal mesuré ; la mesure simultanée de l'IRMf ou de l'EEG avec la fNIRS, permettra d'étudier plus en détail les origines neurales de cette non-linéarité.

6.5. Conclusion

Les résultats de la présente étude indiquent que le signal fNIRS est sensible aux différences de durée de la stimulation auditive, soulignant l'importance de prendre en compte les effets de la durée de stimulation dans la conception du plan expérimental en fNIRS. Nous avons démontré que les réponses hémodynamiques augmentent en fonction de l'augmentation de la durée de la stimulation et atteignent un plateau après 15s de stimulation. L'analyse de linéarité a montré que l'augmentation de l'activité corticale n'est pas linéaire par rapport à l’élévation de la durée de stimulation dans le cortex auditif. Pour éviter une réponse saturée à 20s, nous avons choisi 15s comme durée de stimulation la plus efficace, indépendamment du type de stimulations. Puisque la fNIRS devient une méthode de plus en plus populaire dans le domaine de la recherche sur l'audition, l'optimisation des paramètres expérimentaux que nous avons visée dans notre étude, devrait permettre d'établir des plans expérimentaux plus efficaces pour obtenir la haute qualité du signal fNIRS.

6.6. L’article de ce chapitre

L’article intitulé :"Auditory cortex activation is modulated nonlinearly by stimulation duration: A functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study". Il est actuellement en révision dans la revue Hearing Research.

Optimization of auditory stimulation duration in block design: A functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study

Yi Fan Zhang[a,b,*], Anne Lasfargues-Delannoy[a,b,c], Isabelle Berry[a,b]

a. Centre de Recherche Cerveau et Cognition, Université de Toulouse, Université Paul Sabatier, Toulouse, France

b. UMR 5549, Faculté de Médecine Purpan, Centre National de la Recherche Scientifique, Toulouse, France

c. Faculté de Médecine de Purpan, Toulouse, France ; Service d'Oto-Rhino-Laryngologie et Oto-Neurologie, Hôpital Purpan Toulouse, France

* To whom correspondence should be addressed.

Email: yifan.zhang@cnrs.fr

Abstract

Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) is an increasingly popular method in hearing research. However, few studies have considered efficient stimulation parameters for the auditory experimental design of fNIRS. The objectives of our study are (1) to identify the optimal paradigm for the stimulation blocks with increasing duration (8s, 10s, 15s, 20s) in terms of response amplitude, i.e., the most-efficient stimulation duration ; (2) to assess the linearity/nonlinearity of the hemodynamic responses with respect to increasing block durations ; and (3) to generalize results to more ecological environmental stimuli. We found that cortical activity is augmented following the increments in stimulation durations and reaches a plateau after about 15s of stimulation. The linearity analysis showed that this augmentation due to stimulation duration is not linear in the auditory cortex, non-linearity being more pronounced for longer durations (15s and 20s). The 15s block duration that we propose as optimal precludes signal saturation and is associated with a high response amplitude and a relatively short total experimental duration. Moreover, the distribution of stimuli among the 15s blocks remains optimal independently of the nature of the presented sounds. The sum of these findings suggests that 15s stimulation duration used in the appropriate experimental setup allows researchers to acquire optimal fNIRS signal quality.

Keywords: fNIRS, auditory cortex, hearing, stimulation duration, cortical activity

Introduction

Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) is an essential emerging tool for functional monitoring and imaging of brain hemodynamics used to study human brain function (Boas et al., 2004). As brain activity induces a local increase in oxygen consumption, fNIRS is able to spectroscopically characterize the concentration of oxygenated (HbO), deoxygenated (HbR), and total hemoglobin (HbT) within the brain exposed to near-infrared light in a range of wavelengths between 650 and 860 nm, in which photons can penetrate the intact scalp to illuminate the cerebral cortex. Using the modified Beer-Lambert law, we can calculate changes in the amount of diffuse light reaching the detector, which corresponds to changes in HbO and HbR concentrations in the tissue (Boas et al., 2004). As in functional magnetic resonance imaging (fMRI), the changes in the concentration of HbO and HbR are considered an indirect measure of brain activation, reflecting the relation between neuronal activation and metabolic demand based on neurovascular coupling (Steinbrink et al., 2006). Because of its safety (noninvasive and nonionizing nature), portability, ease of application, and moderate level of resistance to movement artifacts, the technique is particularly suitable for vulnerable populations including infants, children, and patients for whom other imaging methods are limited (Ferrari and Quaresima, 2012). Unlike fMRI, the operation of fNIRS is completely silent and unaffected by magnetic interference from cochlear implants. Most importantly, fNIRS can circumvent the limitations of acoustic scanner noise (Peelle, 2014), thereby enabling its extensive research applications in the field of auditory neuroscience (Fava et al., 2014 ; Pollonini et al., 2014 ; Remijn et al., 2017 ; Basura et al., 2018 ; Hiwa et al., 2018 ; Anderson et al., 2019). Furthermore, it offers unprecedented opportunities to acquire high-quality data for hemodynamic responses to auditory stimuli.

However, for fNIRS to become an effective tool for studying auditory functions, it is critical to take into consideration the significant variability in experimental designs and analysis techniques across fNIRS studies, as these can make the interpretation and replication of studies difficult (Herold et al., 2018 ; Issard and Gervain, 2018 ; Pinti et al., 2019). To develop more easily replicable and more-efficient experimental designs, researchers should consider a range of factors in their stimulus presentation protocol, which affects the resulting hemodynamic response (HDR). That the characteristics of the evolving HDR vary as a function of stimulus properties and experimental parameters has been well-established. A good knowledge of the interrelationship between stimulus parameters and the functional imaging signal response is critical for designing the experimental protocol and interpreting cortical activation. Initially, one should carefully consider auditory stimulus properties, which include intensity, frequency modulation, single stimulus duration, and spatial cues (Bauernfeind et al., 2018 ; Weder et al., 2018, 2020 ; Zhang et al., 2018). Then, stimulation parameters should be optimally chosen, including stimulus presentation rate (Binder et al., 1994), interstimulus intervals, and block stimulation durations (Robson et al., 1998 ; Hu et al., 2010). Stimulation properties should be considered in the context of the sampling procedure of HDR (Miezin et al., 2000). However, to date, there is no consensus regarding the most-efficient stimulation parameters for fNIRS experimental design.

In some studies, both fMRI and fNIRS demonstrated a linear relationship between the stimulus parameters and the HDR (Boynton et al., 1996 ; Wobst et al., 2001). With the assumption of linearity, the response to multiple stimuli might be predictable by the superposition of the responses to each individual stimulus (Robson et al., 1998). However, the results across other studies are contradictory. Among the stimulus parameters, the effects of the stimulus duration on HDR vary widely in different sensory modalities (Soltysik et al., 2004). For example, Robson et al. reported that the HDR in the

auditory cortex to trains of tones is approximately linear for trains of 6s and longer but nonlinear for trains less than 6s (Robson et al., 1998). Similarly, Soltysik et al. observed nonlinearity in the primary auditory cortex for stimuli of less than 10s and a more linear increase for longer stimuli. Conversely, Glover demonstrated that the auditory response is linear for short-duration auditory stimuli but highly nonlinear for longer stimuli (Glover, 1999). The authors demonstrated a higher degree of nonlinearity in the blood-oxygen-level-dependent (BOLD) response changes in the visual cortex for shorter-duration stimuli (Vazquez and Noll, 1998 ; Liu and Gao, 2000 ; Pfeuffer et al., 2003). A nonlinearity response is also shown in the human somatosensory cortex (Nangini et al., 2002).

Furthermore, although the effects of stimulus duration have been extensively reported in previous studies using fMRI, no standardized stimulation duration has yet been proposed. As the signal-to-noise ratio (SNR) is lower than in fMRI (Cui et al., 2011), block designs are more widespread in fNIRS studies for maximizing the signal-to-noise ratio and increasing the detection power of activation (Friston et al., 1999 ; Amaro and Barker, 2006 ; Shan et al., 2014). In practice, experimental duration is a crucial factor to be considered because, according to dominant application areas of fNIRS in infants and children as well as in neuropsychiatric patients (Boas et al., 2014), the longer experimental duration can lead to uncooperative and fidgety test subjects. For this reason, taking into consideration the limited amount of time available for the studies on vulnerable populations is important to optimize the fNIRS experimental paradigm.

However, to the best of our knowledge, fMRI was used as a tool in almost all the studies that investigated the relationship between stimulation duration and HDR, and no result using fNIRS has been reported in relation to this topic in auditory research. Given the critical advantages provided by fNIRS in the field of auditory neuroscience compared to fMRI, our research aims to study the effects of auditory block stimulation duration on HDR as measured by fNIRS. Therefore, the main objective of our study is to identify the best auditory stimulation duration in the block design that produces the most-efficient activation with maximal amplitude in a minimal duration as the most optimal choice for future applications. Given the same number of auditory stimuli, we investigated ways to organize them in four conditions of stimulation duration that are most commonly employed in task-presentation protocols for auditory studies. In addition, we assessed the linearity or nonlinearity of the HDRs induced by increasing stimulation durations in the primary auditory cortex. This analysis aims to improve the design of fNIRS auditory experiments when task duration varies (Soltysik et al., 2004) and to increase the understanding of brain adaptation peculiarities (Krekelberg et al., 2006).

In our study, we first localized the HDR to auditory stimuli. Next, we compared the amplitude of the induced HDR and the total experimental duration for each condition and then suggested the most-efficient stimulus duration that could be generalized to other types of auditory stimuli. Moreover, we investigated in further depth the relationship between HDRs and different stimulation durations through the assessment of linear additive effects. We used a variety of environmental sounds and white noise in order to eliminate the assumption that results depend on stimulus type.

Materials and methods

Subjects

A total of 17 adult hearing subjects (9 males and 8 females) ages 27 ± 5 years (mean ± SD) participated in the experiment. All participants completed a self-assessment questionnaire ; none had hearing disabilities ; none had neurological disorders ; all were right-handed ; and all had normal

vision or vision corrected-to-normal. Participants were divided into two experimental groups: 9 subjects for the first experiment where the stimulation duration varied (8s, 10s, 15s, 20s) and 8 for the second experiment where we contrasted two types of auditory stimulation (white noise/nature sounds).

All participants gave their informed written consent to take part in the study and for the publication of the results in an online open-access database. The study was approved by the local ethics committee at Paul Sabatier University. The subjects were not paid for their participation.

Experimental set and stimuli

The experiment was conducted in a sound-proof booth with a 27-inch screen and luminosity maintained at an attenuated stable level. A camera (Logitech) was installed above the screen to monitor the subject's behavior. The display was placed in front of the participant at a distance of 80 cm. The audio stimuli were presented at a sound pressure level of approximately 75 dB through anti-noise headphones (SONY) connected to an external sound card (MOTU). The experimental installation was surrounded by gray curtains.

Each participant performed a passive listening task. The presented stimuli were either white noise or vocal and nonvocal sounds according to different experimental conditions. All stimuli were presented binaurally and lasted 500 ms. In addition, the intensity was equalized according to the root mean square level. The vocal and nonvocal stimuli used in this study originated from the database exploited in previously published studies (Belin et al., 2000 ; Massida et al., 2011 ; Vannson et al., 2020). They comprised speech stimuli and nonspeech vocal stimuli (e.g., laughs, coughs) and environmental sounds, including sound alarms, car horns, streaming water, animal vocalizations, etc.

Experimental design

The experiment was divided into two parts. In the first part, we varied the block stimulation duration, but the total number of presented stimuli remained nearly unchanged (the number of blocks * the number of stimuli per block = total number of presented stimuli) and the presentation rate per second was the same across conditions. There were four stimulation conditions according to the duration of stimulation, including 8s, 10s, 15s, and 20s. Thus, a block design was implemented for each condition. Details of stimulation properties are indicated in Table 1. The presented stimuli were white noise through all four conditions. Each subject experienced, in counter-balanced order, the above-described conditions so that each condition was presented one time with a 1-minute pause between the conditions. The counterbalanced experimental design is useful for reducing or avoiding the possible effect of attention if we presume that attention decreases over the duration of the experiment.

The experimental design is shown in **Fig. 1.** At the start of each condition, 60 seconds of silence was presented as a baseline. After that, participants were presented with the number of blocks of white noise corresponding to each condition. We introduced a jittered interblock interval in the range of 15 ± 5s or 25 ± 5s. Both of the above time windows were chosen to be of sufficient duration for the descent of the BOLD signal to baseline (Malonek and Grinvald, 1996). The overall experiment lasted approximately 23 minutes. During that time, participants were instructed to look at the fixation cross in order to maintain their attention. In the second part of the experiment, we contrasted two types of stimuli: white noise and vocal and nonvocal sounds, applying the same stimulation parameters. There were two conditions: the white-noise condition and the vocal/nonvocal sounds condition. Thus, eight other subjects performed the two conditions in random order.

Before the above-described experiment, all participants were instructed to follow three simple directions: (1) listen carefully to the auditory stimuli ; (2) remain still, keeping your arms on the armrests of the chair during all experiments ; and (3) avoid the slightest head movements during the auditory stimulus presentation. During the experiment, the experimenter observed the procedure through the camera lens to determine whether the participant was following the instructions ; no distracting behaviors such as drowsiness, distractedness, large muscle movements, etc. were observed.

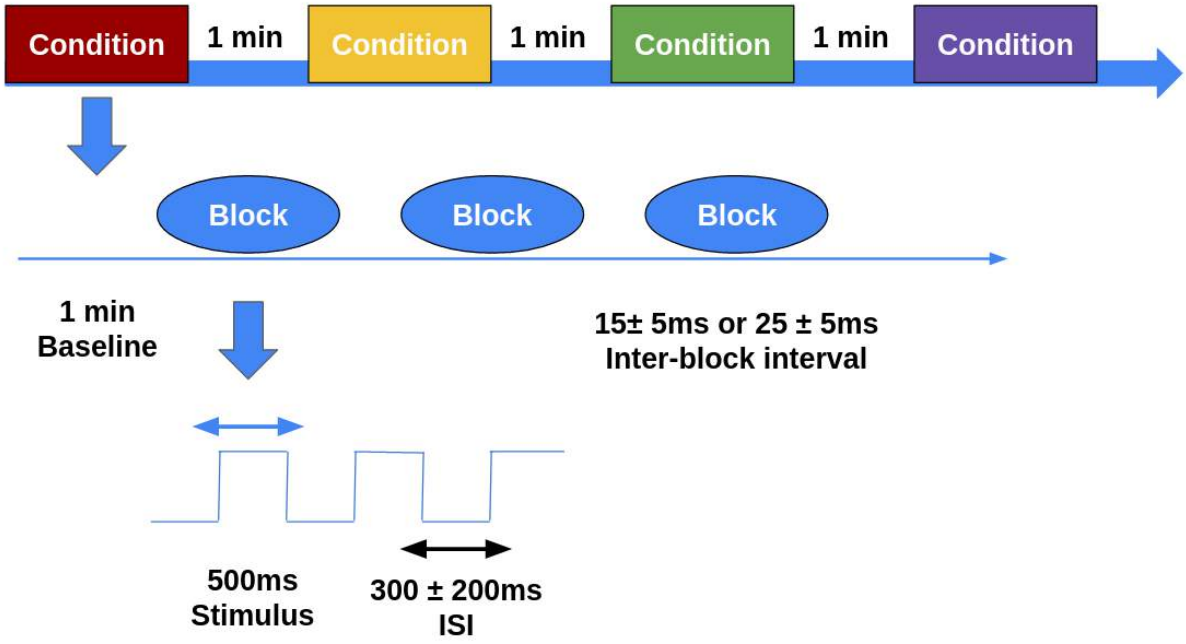


Fig. 1. Experimental design. Three levels of experimental design, from top to bottom, the experimental level, condition level, and block level. Squares represent four experimental conditions and oval forms represent blocks of presented auditory stimuli (white noise) within the condition. The scheme below the oval forms represents the time course of a block for a series of stimuli presentations with a variable inter-stimulus interval of 300±200ms, indicated by the black double arrow.

Data acquisition

The hemodynamic change in each subject's brain in response to the auditory stimuli was recorded using an NIRS device (NIRx NIRScout 816, NIRx Medizintechnik GmbH, Berlin, Germany) with a sampling frequency of 8 Hz. The instrument generated two different wavelengths (760 and 850 nm) and measured the time course of changes in oxyhemoglobin (oxy-Hb), deoxyhemoglobin (deoxy-Hb), and total hemoglobin using the modified Beer-Lambert law. The probe set contained two 3 x 2 arrays (four sources and four detectors per hemisphere), resulting in a total of 20 measurement channels (Fig. 2a and 2b).

The pairs of source-detectors were mounted in a standard NIRX NIRS cap with a fixed distance of 3 cm. The standard NIRX NIRS cap had predefined EEG layout positions (Fig. 2c) in accordance with surface anatomical landmarks and following the international EEG 10–20 system (Homan et al., 1987). Placing the cap on the subject's head was guided by the experimenter from a set of fiducial points (nasion, inion and left and right preauricular anatomical landmarks). Afterward, the experimenter ensured that the optodes were in contact with the participant's scalp. To ensure test-retest reliability of fNIRS assessment between experiments, the experimenter confirmed that the cap was set

up as consistently as possible across experiments and participants. The size of the standard NIRS cap was adjusted according to the head circumference of each subject for a valid intersubject comparison of cortical areas underlying the measurement channels. In this way, the elastic cap was adapted to each subject's head and affixed to prevent movement. In addition, we checked for the absence of large physical movements during the experiment and the position of the cap following the experiment.

The optode set (Fig. 2a–2c) was positioned on the head over the frontal, temporal, and parietal regions of both hemispheres to provide sufficient coverage of superior temporal regions, where different types of the auditory cortices are primarily located. To confirm that the probes were sensitive to the relevant brain areas, we used the Monte Carlo photon transport software tMCimg via AtlasViewer to estimate the probabilistic path of photon migration through the cortex for the sensitivity profile of the optodes (Boas et al., 2002 ; Aasted et al., 2015). Fig. 3 depicts the regions to which probes were the most sensitive, covering the middle and superior temporal regions, thereby confirming the validity of our probe set.

For the subsequent processing and statistical data analysis, only the HbO values were utilized and illustrated in all tables and figures. The choice of HbO is based on results from previous studies, which demonstrated more-significant or more-robust effects with HbO than with HbR (Huppert et al., 2006 ; Ye et al., 2009 ; Gagnon et al., 2012 ; Issa et al., 2016) and higher correlation with the fMRI-BOLD response than HbR (Strangman et al., 2002). Therefore, the choice of HbO as an investigation parameter of the hemodynamic response allows us to better compare the results with previous functional neuroimaging studies, especially fMRI.

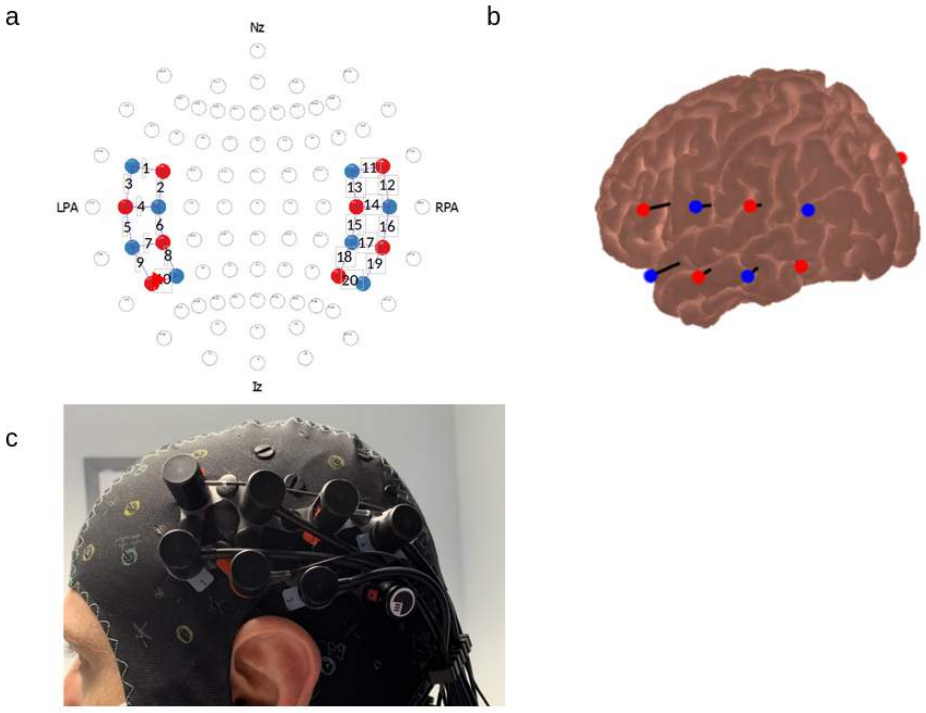


Fig. 2. Schematic illustration of the probe array and NIRx cap. (a) Probe montage overlaid on the scheme of the 10–20 system. Blue circles indicate detectors ; red circles indicate sources ; and numbered lines correspond to measurement channels. LPA and RPA: left and right preauricular. Nz: nasion ; Iz: inion. **(b)** Projection of probe positions on the MNI brain surface. **(c)** Photograph of optode array placement on the standard NIRSx NIRS cap used for this study.

Processing data analyses

The fNIRS data were processed in MATLAB (MathWorks, Natick, MA) using functions provided in the HOMER2 package (Huppert et al., 2009). In the first step, signals were converted from light-intensity values to optical-density levels using the hmrIntensity2OD function in HOMER2. Afterward, principal component analysis (nSV=0.8, meaning 80% of covariance across the channels, which is equivalent to 1–2 principal components per dataset) (Zhang et al., 2005 ; Wilcox et al., 2008 ; Virtanen et al., 2009 ; Wilcox et al., 2010) was applied to the fNIRS data using the enPCAFilter function to separate the component of the HDR from undesirable sources and to improve the contrast-to-noise ratio (Zhang et al., 2005). Motion artifacts were suppressed using the hmrMotionArtifactByChannel function (tMotion = 0.5, tMask = 2.0, STDEVthresh = 20, and AMPthresh = 0.5) (Huppert et al., 2009). The optical-density signals were consequently band-pass filtered to include frequencies between 0.01 and 0.09 Hz in order to reduce systemic physiological artifacts (for example, eye movements and cardiac rhythms, the latter of which can be modified by sound level (Shoushtarian et al., 2019), as well as respiratory and pulse artifacts). Signals were then converted from optical-density units to relative changes in hemoglobin concentration (HbO and HbR) using the modified Beer–Lambert law. Finally, we applied the block average approach (hmrBlockAvg function) to calculate the block average for HbO in each block and for each subject over the time window, which comprised—starting from a 2-s prestimulus—the stimulation duration and, in addition, 15 s to return to baseline. Then, the mean task-related changes of HbO referring to a 5-s baseline interval prior to the task (seconds -5 to 0) were calculated for each channel. The magnitude was extracted from the mean task-related change of the HbO curve during the stimulation duration and 5 s after its end.

Statistical analyses

A 2×4 repeated measure analysis of variance (ANOVA) for repeated measurements (2 hemispheres [left vs right] × 4 stimulation conditions [8s, 10s, 15s and 20s]) was computed for the HbO parameter. If violation of the sphericity assumption occurred, Greenhouse–Geisser correction values were used for further analysis. To test the within-subject effect, we performed paired sample t-tests. To account for multiple comparisons, the Bonferroni correction was employed.

In the second experiment, a t-test was used to determine the significant differences in cortical response to white noise and vocal/nonvocal sounds.

Results

Localization of cortical response to auditory stimulation: channel selections

In a preliminary step, given the binaural auditory stimulation conditions in our study, we estimated the MNI coordinates of the channels in our montage with the help of the “Project probe to cortex” tool available in AtlasViewer to ensure that the channels chosen for the study pass through the auditory cortex in the superior temporal gyrus. The resulting coordinates and their anatomical labels are provided in **Table 1.** Based on the table, one can conclude that the estimated anatomical regions, in which we measured the relative change in HbO concentration, cover mostly the superior temporal regions and the lateral sulcus, where the auditory areas are located (Penhune et al., 1996) in **Fig. 3.**

Table 1. Stimulation properties of experimental conditions

block duration (conditions)	block number	stimulus number per block	stimulation duration per condition	inter-block duration	total stimulus number	condition duration
8	**13**	**8**	**52**	**15±5**	**104**	**284**
10	**11**	**10**	**55**	**25±5**	**110**	**360**
15	**7**	**15**	**52,5**	**25±5**	**105**	**255**
20	**5**	**20**	**50**	**25±5**	**100**	**200**

Block duration, number of presented blocks, inter-block duration are provided for four conditions (horizontal lines). Stimulation duration per condition contains only the net duration of all the stimuli (not including the inter-stimulus interval). Condition duration comprises the durations of all the blocks within a condition. All the duration values are in seconds.

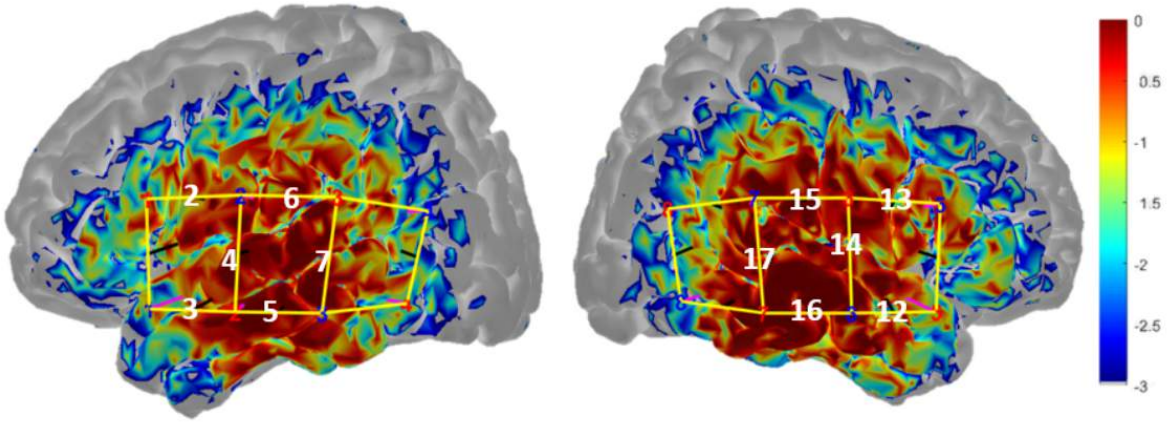


Fig. 3. Results of Monte Carlo simulation for the optode configuration used in our study. The color bar indicates the spatial sensitivity of fNIRS. It is expressed in mm^{-1} and values range from 0.001 to 1 in log10 units : -3 to 0. The measurement channels 2, 3, 4, 5, 6, 7 for the left hemisphere and measurement channels 12, 13, 14, 15, 16, 17 for the right hemisphere presented a good sensitivity to the underlying cortical areas.

In the first step of the analysis, which was based on data from all conditions of block stimulation durations (8s, 10s, 15s, and 20s) pooled together, we normalized all channels in the left and right hemispheres, respectively, to the most-activate channel. This normalization was performed separately on each side and the most-activate channel in each hemisphere taken as the maximum 100% value. There was a large range of activity across channels, as illustrated in **Fig. 4.**

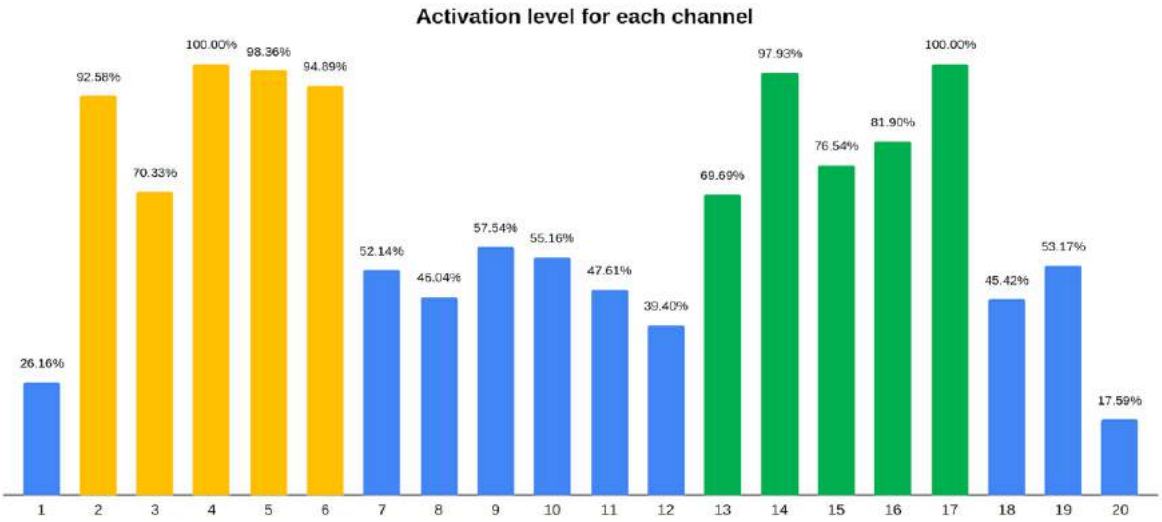


Fig. 4. Activation level for each channel. The percentage of activation level with respect to the most active channel (100%) of each hemisphere. The x axis indicates the number of the channel. Channels from 1 to 10 are in the LH and channels from 11 to 20 are in the RH. The channels in yellow passed the activation threshold for the LH (ch:2-6) and in green for the RH (ch:13-17).

Given this significant variability across channels, we arbitrarily decided on a threshold of 65% to define the channels of interest to focus on as those with important activity and to filter out possible insignificant fluctuations. The reason for this particular threshold value was the retrieval of the same number of channels in each hemisphere. Therefore, all channels above 65% of the maximum response were selected and subjected to further analysis. Afterwards, the analysis was performed on the ensemble of the most-active channels in the left and right hemispheres.

From the set of 10 channels in each hemisphere (Fig. 4), the most-activate channels chosen in this way were ch 2, 3, 4, 5, 6 in the left hemisphere (LH) and ch 13, 14, 15, 16, 17 in the right hemisphere (RH).

Table 2. MNI coordinates and related Brodmann and anatomical areas of the channel-points

channel	src	det	MINI coord	Label name	BA
1	1	1	-54 12 8	Rolandic_Oper_L	Left-BA44
2	1	2	-60 5 23	Precentral_L	Left-BA6
3	2	1	-40 -6 -5	Temporal_Sup_L	Left-Insula(13)
4	2	2	-48 -14 9	Temporal_Sup_L	Left-PrimAuditory(41)
5	2	3	-49 -26 -6	Temporal_Mid_L	Left-BA21
6	3	2	-45 -22 26	SupraMarginal_L	Left-Outside BAs

7	3	3	-60 -39 13	Temporal_Mid_L	Left-BA22
8	3	4	-51 -50 27	Angular_L	Left-Outside BAs
9	4	3	-40 -45 -7	Temporal_Inf_L	Left-Outside BAs
10	4	4	-57 -62 14	Temporal_Mid_L	Left-BA39
11	5	5	59 12 8	Frontal_Inf_oper_R	Right-BA44
12	5	6	56 1 -6	Temporal_Sup_R	Right-BA22
13	6	5	56 7 22	Frontal_Inf_oper_R	Right-BA44
14	6	6	60 -10 7	Heschl_R	Right-PrimAuditory(41)
15	6	7	60 -21 26	SupraMarginal_R	Right-BA40
16	7	6	53 -26 -8	Temporal_Mid_R	Right-BA21
17	7	7	65 -40 13	Temporal_Sup_R	Right-BA22
18	8	7	60 -47 -2	Temporal_Sup_R	Right-BA39
19	8	7	50 -48 25	Angular_R	Right-AngGyrus(39)
20	8	8	51 -58 16	Temporal_id_R	Right-AngGyrus(39)

As expected due to the auditory nature of stimulation, the channels presenting the highest responses were localized in the auditory regions within the superior and middle temporal cortices, comprising the primary, secondary, and tertiary auditory areas (BA41, 21, and 22). It is worth noting that channel 4 had a 100% activation level and channel 5 had 98.36%, covering the superior temporal cortex, respectively (BA41, 21). Similarly, channels 14 and 17 had a 100% and 97.83% activation level, respectively, targeting the superior temporal cortex (BA41, 22) in the RH (Table 2). In addition, supramarginal (BA40) and precentral (BA6) regions were covered by the most-active channels.

Thus, the validity of the experimental technique, as well as the validity of the selection procedure for channels of interest, were confirmed by our results, with the strongest responses to auditory stimuli being elicited in the auditory areas.

Effects of auditory stimulation durations on the channels of interest

We estimated the influence of stimulation duration on the magnitude of the relative change in HbO concentration in each hemisphere with the 2*4 ANOVA for repeated measurements (hemispheres [left vs right] × 4 stimulation conditions [8s, 10s, 15s, and 20s]). This analysis demonstrated the highly significant main effect of the block stimulation duration ($F[3 ; 132] = 10.881$, $p = 0.000146$) on relative changes in HbO concentration with no differences between the hemispheres as determined by

the insignificant hemispherical effect (F[1 ; 44] = 2.843, p>0.05) together with the insignificant interaction between stimulation conditions and hemispheres (F[3 ; 132] = 2.385, p>0.05).

Fig. 5 depicts how the amplitude of the averaged HDRs changes within the superior temporal regions and the lateral sulcus, detected by channels of interest with regard to stimulation durations. According to the post-hoc paired comparisons, the measured signal increased significantly from 8s to 15s and 20s as well as from 10s to 20s. The smaller increases in the signal (between 8s and 10s as well as between 15s and 20s) were not significantly different. For example and by way of illustration of the results in the bar plot, **Fig. 6** shows the averaged signal time courses for 8s, 10s, 15s, and 20s conditions for the most-active channel, channel 15.

These results suggest that the hemodynamic response to auditory stimuli increases significantly with the increment of at least 5s of stimulation duration ; however, the response appears to reach a plateau after 15s of stimulation. In general, as one can estimate visually in Fig. 5, the longer the stimulation duration, the greater the auditory cortical activation measured by fNIRS.

Furthermore, we conducted the above-described analysis on the data from the HbR amplitude and found similar results (see Supplementary Materials: Figure S1). We also performed the same analysis using the area under the curve both for HbO and HbR values and obtained similar results with this approach (see Supplementary Materials: Figure S2).

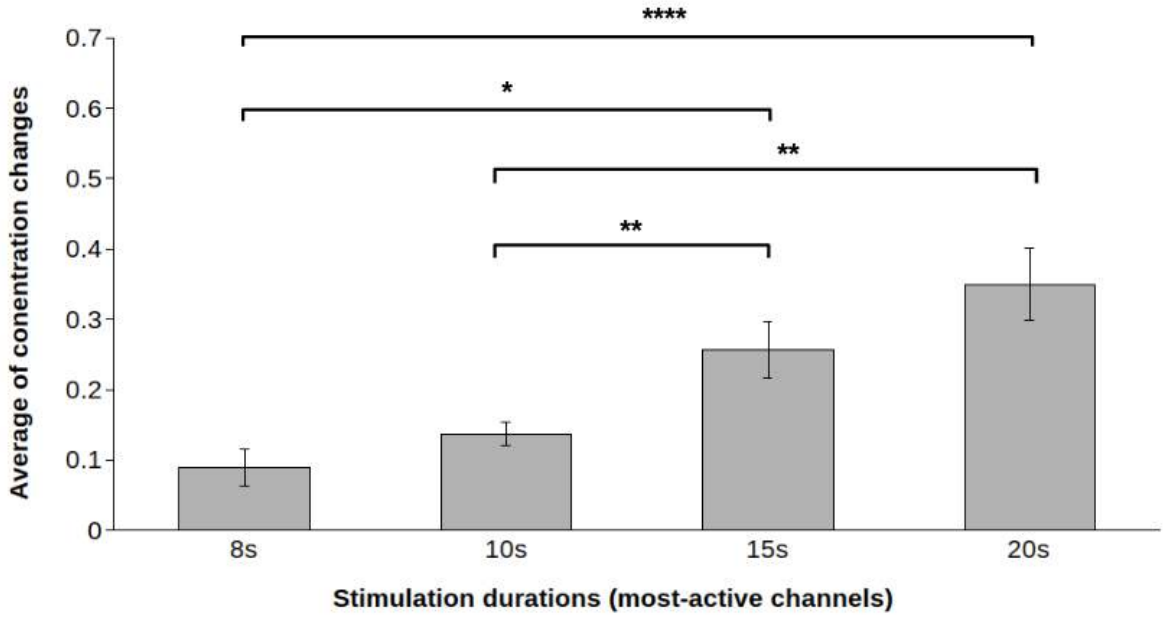


Fig. 5. Effects of stimulation durations on the relative change in HbO concentration within the superior temporal regions and the lateral sulcus. The X axis represents four stimulation conditions and the Y axis indicates the maximal amplitude of changes of concentration on HbO taken from the most active channels detecting the auditory cortices. The significance of the ANOVA is indicated by stars: *p<0.05, **p<0.001, ****p<0.0001. The unit of measure on the Y axis is 10-7 mMol/L, and error bars represent standard errors.

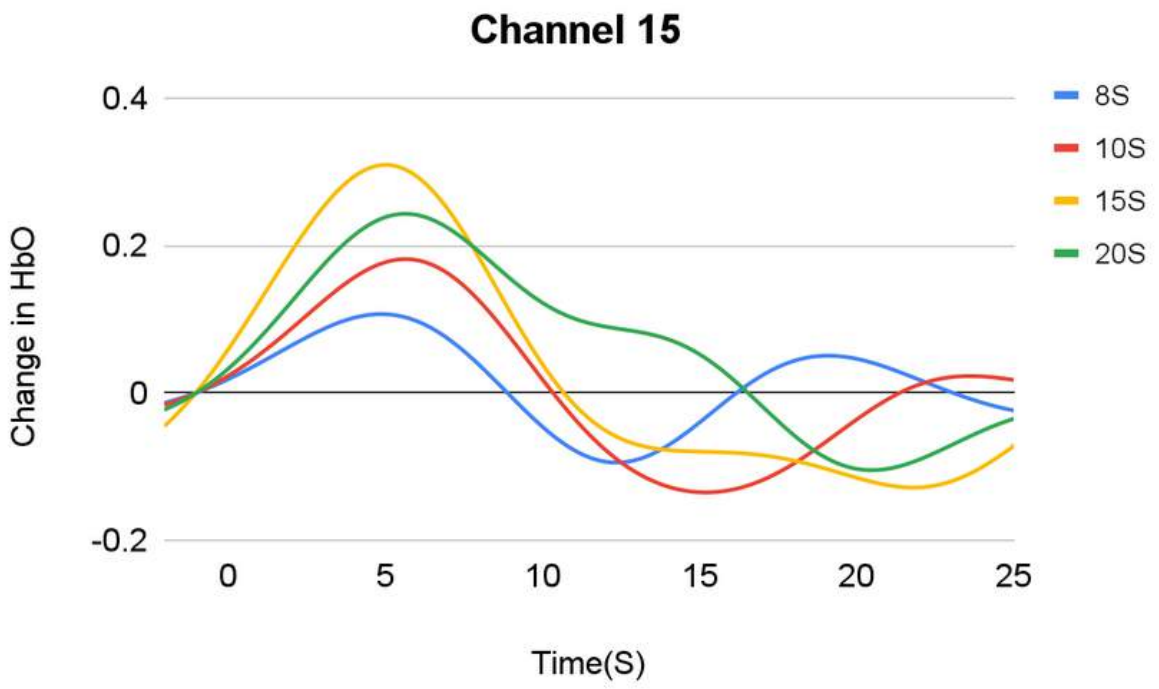


Fig. 6. The averaged HDR time courses for four stimulation durations in channel 15. The X axis indicates the time courses in seconds for the 8s, 10s, 15s, and 20s stimulation conditions and the Y axis stands for the change in HbO concentration. The unit of measure on the Y axis is 10-7 mMol/L. The time courses to different durations are color-coded.

Linearity analysis

A linear system model is defined by the principles of superposition and time-invariance. If the cortical activation level in response to a given stimulation task f(x1+x2) can be predicted by the summation of the cortical activation level to individual tasks f(x1) and f(x2), this system then satisfies the superposition principle. Moreover, the system is assumed to be linear-time-invariant, i.e., an input is shifted by a given time delay, and the output should be shifted by the same time so that the response to a longer duration stimulation is predicted by adding the time-delayed responses to a shorter duration stimulation. This approach was widely applied in previous studies using fMRI and fNIRS to assess the linearity/nonlinearity of the HDR (Robson et al., 1998 ; Vazquez and Noll, 1998 ; Soltysik et al., 2004 ; Tian et al., 2009).

In our study, we applied the above-described approach to assess the linearity of the HDR with regard to the stimulation durations. To do so, we shifted in time and summed the responses to the shorter stimuli in order to predict the responses to the longer stimuli. Thus, the cortical response to 8s and 10s was time-delayed and added to estimate the response to 15s and 20s respectively. For example, the change in HbO with the duration of 10s was shifted by 10s and added to the 10s response to predict the change in HbO to the 20s stimulation.

To assess the degree of goodness-of-fit between the predicted responses and the measured responses, the coefficient of determination, R^2, was calculated using the complete time courses. Since R^2 is not associated with a p-value indicating whether the curves are significantly different, its values are directly compared to determine whether one fit is more accurate than another. The closer the value of

this coefficient to one, the better the goodness-of-fit is and, therefore, the consistency with the assumption of linearity. Only the most-active channels in the primary auditory cortex were used for linearity/nonlinearity analysis. As another approach, the predicted response was compared to the measured response in terms of peak amplitude and time-to-peak to assess the degree of nonlinearity of the group-averaged estimated HDRs as utilized in previous studies (Hu et al., 2010 ; Ranaweera et al., 2016).

Fig. 7 depicts the predicted linear system responses overlaid with the observed responses for the left and right primary auditory cortices. The prediction for the 15s HDR time course, based on the 8s HDR time course in the left and right auditory cortices, exhibited large differences with the measured response, as illustrated in Fig. 7a and 7b and demonstrated by the relatively weak values of the coefficient of determination on the left as $R^2 = 0.24$ and, by contrast, $R^2 = 0.52$ on the right. Afterward, the HDR time courses with a duration of 20s were predicted using a superposition of the HDR response to 10s in the left and right auditory cortices. As shown in Fig. 7c and 7d, the predicted responses align better with the measured responses, especially on the right, as evidenced by the rather high value of $R^2 = 0.8$, but also on the left with $R^2 = 0.46$.

Table 3 tabulates the time-to-peak and the peak amplitude of the observed responses and predicted responses. For the left auditory cortex, the time-to-peak and the peak amplitude of the 15s predicted response were, respectively, 2.4 times longer and 4.8 times smaller than those of the observed response. For the 20s predicted response, the time-to-peak and the peak amplitude were similar to the observed response. For the right auditory cortex, the 15s predicted response had a similar time-to-peak, while the peak amplitude was 1.5 times smaller than the observed response. For the 20s predicted response, the time-to-peak and the peak amplitude were, respectively, 1.2 times longer and the peak amplitude 1.3 times larger than those of the observed response.

Globally, the 15s linear system response exhibited larger differences compared to the observed response for the time-to-peak and the peak amplitude than the 20s linear system response. The comparison of the overall evolution for the waveforms via R^2 value confirmed that nonlinearity is more-pronounced when modeled from 8s to 15s than from 10s to 20s.

The analyses of the time-to-peak and peak amplitude were also performed on the peaks of averaged HDRs for each subject, and nonlinearity was still observed in these analyses (see Supplementary Materials: Table S1).

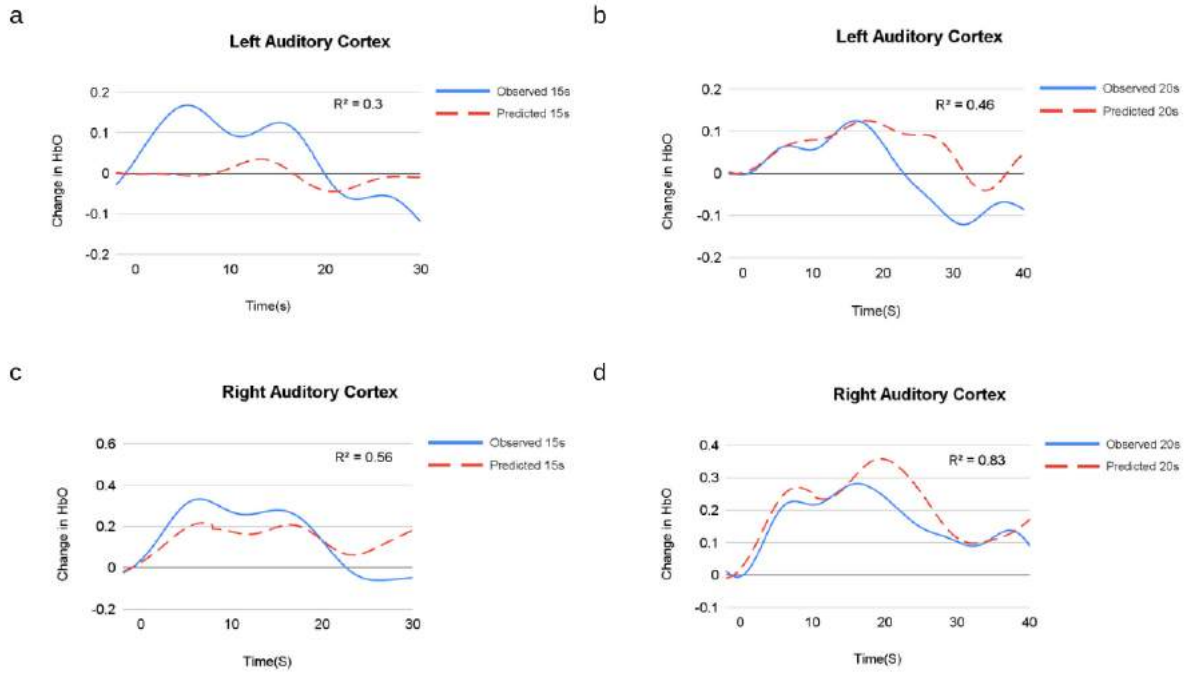


Fig. 7. Predicted linear system responses in the auditory cortices compared with measured responses. (**a**) 15s linear system response established from superposition of two 8s responses, overlaid with observed response in the left auditory cortex. (**b**) 20s linear system response formed from superposition of two 20s responses, overlaid with measured responses in the left auditory cortex. (**c**) 15s linear system response overlaid with observed response in the right auditory cortex. (**d**) 20s linear system response overlaid with measured response in the right auditory cortex. The coefficient of determination (R^2) is indicated in each plot, reflecting the degree of nonlinearity between the predicted response and the observed response. Red dashed lines indicate the measured hemodynamic responses, and blue lines depict those predicted by the linear system responses.

Table 3. Peak amplitude and time-to-peak for the group-averaged (observed) and linear system (predicted) hemodynamic responses for the left and right primary auditory cortices.

		Conditions			
		15s		20s	
		Observed	Predicted	Observed	Predicted
Left	Time-to-peak	5.5	13.2	16.10	17.7
	Peak amplitude	0.169	0.035	0.125	0.13
Right	Time-to-peak	6.4	6.78	16.1	19.5
	Peak amplitude	0.332	0.217	0.282	0.358

Time-to-peak is in seconds and peak amplitude in HbO concentration values (10^{-7} mMol/L). Left and Right refer to the left and right auditory cortices.

Effect of stimulus type: white noise vs natural sounds

The data distribution on the HbO amplitude was not significantly different from the normal distribution (Shapiro–Wilk test). Using the t-test analysis on the ensemble of the most-active channels

for this data, we found no significant differences in the levels of cortical activation induced by white noise and those induced by environmental sounds (non-voices and voices) in our study ($p>0.05$). This suggests that temporal regions covered by the selected channels respond globally to both types of stimuli in a similar way (**Fig. 8**).

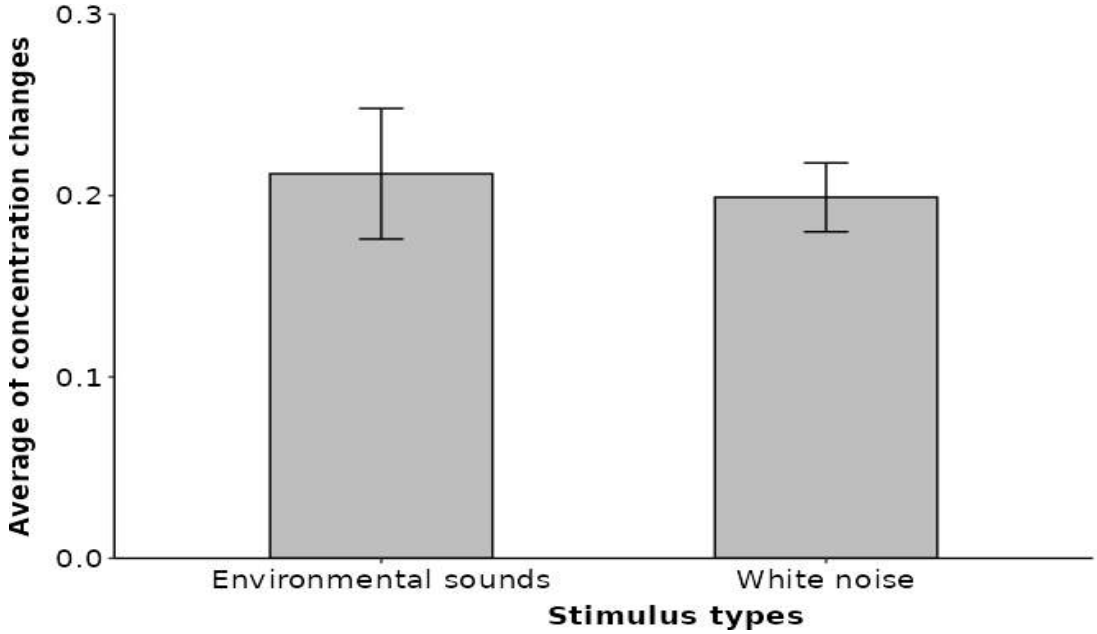


Fig. 8. Effect of stimulus type on the HbO amplitude change in the superior temporal regions and the lateral sulcus. The horizontal axis represents two types of auditory stimulus: environmental sounds and white noise. The average of the HbO concentration changes is displayed on the vertical axis. The unit of measure is 10^{-7} mMol/L, error bars represent standard deviations.

Discussion

Overview of results

The principal aim of this study was to evaluate the effects of different train stimulation durations on the auditory cortex hemodynamic response amplitude, thereby allowing the identification of the most-efficient stimulation periods for the auditory task using fNIRS. We observed that the auditory stimuli produce a well-localized cortical response in the superior temporal cortex, confirming the validity of our experimental design. The results further revealed that hemodynamic responses increase significantly with the increment of 5s of stimulation durations ; however, the response reaches a plateau after 15s of stimulation. Afterward, we assessed the linearity of hemodynamic responses to different stimulation durations in the auditory cortices detected by the most-active channels. The linear superposition of responses of shorter duration failed to predict the response of longer duration, suggesting a nonlinear relationship for the range of our stimulation durations. The highest responses were observed in the conditions of 15s and 20s stimulation, and both were associated with a relatively short experiment duration. These results were reinforced by the analyses of the HbR amplitudes as well as by the areas under the curve for both HbO and HbR values. Although the area under the curve also includes activation duration, most importantly, the analyses on the maximal amplitude indicated that the effects are really present for the amplitude and are due not only to the activation duration. To avoid a saturated response at 20s, we chose a condition of 15s as the best stimulation duration to determine whether the peak amplitude is maintained with other types of more ecological stimuli, and the results showed that the stimulus type had no impact.

Experimental validity: anatomic-functional correspondence

In our study, we demonstrated anatomical-functional correspondence in the superior temporal cortex, validating fNIRs for auditory perception, in general, and more specifically, our experimental paradigm. In line with the literature findings using fMRI (e.g., (Hwang et al., 2007 ; Samson et al., 2011 ; Alho et al., 2014)), bilateral stimulation with trains of white noise induced the highest activations in the auditory cortices, and no significant differences were observed in the left and right hemispheres. In addition, a good sensibility of our optode setup to auditory cortical regions, confirmed by the results of Monte Carlo simulation for photon migration, as shown in Fig. 3, strengthens this anatomical-functional correspondence. These results validated the experimental setup for the following experiment.

Stimulation durations and cortical response amplitude

Our findings also showed that the fNIRS responses to trains of white noise increased significantly with the increment of 5s in their duration and reached a plateau at 20s of stimulation duration. This observation suggests that hemodynamic responses in the auditory cortices become saturated for longer durations starting from about 15s.

Previous studies of the auditory response for different stimulation durations used a very large range of auditory stimulation durations, e.g., from 100ms to 25.5s (Robson et al., 1998), 1s to 16s (Soltysik et al., 2004), and 16s to 167s (Glover, 1999). The peak amplitudes for the auditory response increased with stimulation durations in all those studies. Two more-recent studies (Hu et al., 2010 ; Ranaweera et al., 2016) on the effects of variable duration, both of which assessed the impact of acoustic noise on auditory hemodynamic responses, reported that, when noise duration increased, the induced hemodynamic responses also increased in amplitude in the auditory cortices. In our results, it seems that the response reached a plateau starting with the stimulation duration of 15s, as confirmed by HbO and HbR values (amplitude, areas under the curve ; see Supplementary Results). The plateau effect in our study is supported by several other studies ; for example, the response reached a plateau at 8s in one study (Glover, 1999) and at 4s in another (Soltysik et al., 2004). Physiologically, it was demonstrated that the HDR is saturated at a high level of cerebral blood flow due to a relatively long stimulation duration (Miller et al., 2001). Hence, except for small variations in the timing where the responses reached a plateau, the cortical responses measured in our study are consistent with the findings of previous research using fMRI. The different experimental setups (such as the type of stimulus, the stimulus presentation rate, and the sampling procedure of the hemodynamic response) may explain the variations in response amplitude and duration across those studies.

Hemodynamic response nonlinearity

The assessment of linearity in the left and right primary auditory cortices at the sites of the most-active channels showed the responses to trains of white noise to be mostly nonlinear, as evidenced by the weak value of the coefficient of determination between the linear system responses and measured responses. However, the degree of nonlinearity is higher for the shorter stimulation duration of 15s than for 20s (modeled by the superposition of two responses to 8s and 10s respectively). It is worth noting that we applied the same quantitative measure and a similar model of the linearity/nonlinearity between the predicted response and the observed response as in the previous studies using fMRI and fNIRS (Robson et al., 1998 ; Vazquez and Noll, 1998 ; Soltysik et al., 2004 ; Tian et al., 2009).

In general, our results confirm that the hemodynamic responses in the auditory cortex behave nonlinearly to trains of stimuli, especially for the shorter duration. Previous studies indicated that the hemodynamic response exhibits strong nonlinearity for short stimulation durations, e.g., less than 7s (Soltysik et al., 2004) and less than 6s (Robson et al., 1998). Thus, hemodynamic responses to short-duration stimuli below this threshold cannot be used to predict the response to long stimulation. However, the stimuli of 8s and of 6s were approximate estimators to predict the behavior of longer stimuli for 16s (Soltysik et al., 2004), and 12.7s predicted 25.5s durations (Robson et al., 1998). Conversely, Glover indicated that the auditory response showed a somewhat more linear response for the short-duration stimuli but is highly nonlinear for longer stimuli (Glover, 1999). Taking these results into consideration, we suggest that auditory cortical responses to different stimuli durations are nonlinear in a global vision, but they can exhibit more or less linearity according to a certain range of stimulation durations.

However, the origin of the nonlinearity of the HDRs remains unknown. Since the stimulation induces a cascade of physiological processes, the relationship between the stimulus and the measured responses is multifactorial, which contributes to nonlinearity. For example, nonlinearities were found in responses of oxygen extraction (Rees et al., 1997), cerebral blood flow (Miller et al., 2001), and neuronal activity (Logothetis et al., 2001). In regard to neural activity, neural adaptation supported by strong evidence in the auditory system (Smith, 1977 ; Picton et al., 1978 ; Smith, 1979) has been considered an adequate way to account for this nonlinearity (Miller et al., 2001 ; Pfeuffer et al., 2003). Multifactorial contributions to nonlinearity may lead to unpredictable variability in slopes, as we observed in Fig. 6.

Several investigators using fMRI attempted to model these nonlinearities using a Laplacian linear system to assess the BOLD response (Vazquez and Noll, 1998) and the neural adaptation functions, in which the influence of subsequent stimuli progressively decreased until it reached a steady level (Robson et al., 1998 ; Soltysik et al., 2004). Although these models have successfully predicted the nonlinear responses, they are not based on physiological parameters. However, the physiologically based balloon model and adaptive balloon model (Buxton et al., 1998, 2004 ; Havlicek et al., 2015) require estimating the contribution of various parameters, such as cerebral blood flow, cerebral blood volume, and cerebral metabolic oxygen rate, to the BOLD signal change. These contributing parameters are difficult to assess with current human neuroimaging methods.

Quantitative modeling of the hemodynamic response combined with experimental data facilitates the development of a quantitative assessment of brain physiology. Such modeling approaches have been applied extensively by fMRI studies and adapted in the present study. As fNIRS offers the possibility of the accurate and noninvasive measurement of the time course of HbO and HbR during human neuronal activation (Villringer et al., 1993), several studies (Huppert et al., 2006 ; Toyoda et al., 2008) combined the simultaneous measurement of fMRI and fNIRS. In this way, the authors tackled the quantitative evaluation of the contribution of oxygen extraction flow and cerebral blood volume to the BOLD signal using the model developed by Obata et al. (Obata et al., 2004) to elucidate brain physiology of these nonlinearities in the visual and motor cortex. Consequently, we believe that a good knowledge of nonlinearity in auditory fNIRS signals will provide the possibility of exploring neuronal activations based on hemodynamic response.

Optimization aspects of stimulation parameters

Attempts to assess linearity or nonlinearity between the stimulation durations and the cortical response aim to optimize experimental design and improve the interpretation of brain activation. Given the described nonlinearity, our study demonstrated that the most-efficient stimulation duration is 15s with seven repeat trials for the presentation of about 100 stimuli. The conditions of 15s and 20s produced the highest amplitude of auditory cortical activation compared to other conditions. Although the amplitude at 20s is similar to the 15s condition and the former is associated with the shortest experimental duration, as shown in Table 1, the 15s condition may be a better choice. The nonlinearity analysis confirmed that the fNIRS signal exhibited higher nonlinearity and reached a plateau between 15s and 20s stimulation, suggesting increasing neuronal adaptation in this range of stimulation. To avoid a saturated response at 20s, we propose the 15s stimulation duration with seven repetitions as the most-suitable parameter of stimulation for block design in auditory studies using fNIRS.

Effects of stimulus type

Having chosen the 15s stimulation duration as optimal, we compared white noise and environmental sounds in a separate cohort. No significant differences were identified in terms of HbO activation amplitude between white noise and environmental sounds. White noise is considered a relatively simple sound because of its variation only in the spectral dimension. However, it resembles several important environmental sounds. Many of these sounds are complex with regard to both their spectral and temporal variations (Samson et al., 2011). In spite of this dissimilarity, our global analysis of channels in temporal regions did not reveal activity differences between white noise and environmental sounds. Similar to our observations, both kinds of stimuli largely activate the superior temporal cortex and surrounding regions without interhemispheric lateralization, according to evidence from the meta-analysis of fMRI studies (Samson et al., 2011). A possible explanation is that white noise can be included in the category of environmental sounds. These results confirmed the validity of the choice of the 15s duration for complex stimuli. As a consequence, our study suggests that the strongest activation in the 15s condition is not dependent on stimulus type, thereby reinforcing the reliability of our conclusions.

Limitations of the method

Compared to fMRI, the spatial resolution of fNIRS is low. The trajectory of the light beam from emitter to detector is thought to cover the underlying cortical region (Okada et al., 1997), but how deeply into the brain tissue the fNIRS measure spreads is unclear (Cui et al., 2011). Consequently, the primary auditory cortex may not be completely detectable due to the limited penetration depth. In addition, the sampling volume in fNIRS corresponds to multiple voxels in fMRI, leading to cruder measurements in terms of spatial resolution.

Another point worth mentioning involves the differences in hemodynamic time courses in Fig. 7. The temporal variability of the hemodynamic response (i.e., in peaks, shape, and amplitude) is a frequent BOLD phenomenon in fMRI studies (Buckner, 1998 ; Buckner et al., 1998). Several reasons for this variability are identified in the literature, such as a delay in the underlying neural implication, vasculature differences, physiological differences, level of consciousness, etc. (Jasdzewski et al., 2003 ; Handwerker et al., 2004 ; Erdoğan et al., 2016 ; Kamran et al., 2016).

Practical applications in fNIRs studies

In practice, increasing the number of trials and the intertrial intervals leads to significant increases in the experimental time, while decreasing the intertrial intervals decreases the amplitude induced by the subsequent stimulation trial (hemodynamic refractory effect) (Inan et al., 2004). Additionally, decreasing the number of trials decreases the signal-to-noise ratio, suggesting that a conflict exists between the experimental time and the quality of the signal related to the number of blocks. How can stimulation be conducted most efficiently with a relatively short experimental duration and the maximal cortical activation? Is there a most-optimal organization of a given number of stimuli? Our results demonstrate that a combination of relatively longer stimulation duration with a relatively smaller number of trials is more efficient for stimulating the auditory cortex than the combination of a relatively shorter stimulation duration with a larger number of trials, suggesting that the effects of stimulation duration on fNIRS signal quality are more pronounced than the number of trials.

With regard to the number of blocks, there are no guidelines for auditory fNIRS research. However, for motion research, three blocks were proposed as a minimum number for averaging epochs and minimizing anticipatory contributions (Menant et al., 2020)Other authors identified three and four blocks as acceptable quantities (Sutoko et al., 2018). Given that fMRI and fNIRS are both based on the BOLD signal and have similar temporal resolutions, it is important to note that even the single-block response can be detected reliably in fMRI and is comparable to the multiple-block paradigm (Buckner et al., 1996). Moreover, our results on nonlinearity are in accordance with the study using a single block to test the nonlinearity of cortical responses in fMRI to auditory stimulation duration (Robson et al., 1998). Most importantly, in our study, the amplitude in the condition with a smaller number of blocks (20s with 5 blocks) is significantly higher ($p<0.001$) than the condition with a larger number of blocks (8s with 13 blocks. The high significance of the result suggests that, statistically, the number of five blocks is sufficient. Thus, we propose five blocks as a reasonable choice for the number of blocks in fNIRS auditory studies.

The advantage of fNIRS is in its dominant application with vulnerable populations, e.g., infants and children as well as neuropsychiatric populations (Boas et al., 2014). Since we aimed to identify the optimal stimulation duration that induces the maximal amplitude of HDR and is associated with the minimum experimental duration, we have restricted the number of blocks. For example, if we double the number of blocks in our study, the entire experimental duration will be nearly twofold. There will be more risk of distraction, movements, the phenomenon of neuronal habituation, the anticipatory response, and even inverted curves. This is a critical point to consider in regard to experimental block design in fNIRS studies.

Perspectives for future research

Given the practical advantages of fNIRS, such as ease of use and low cost, more fine-tuned assessments of stimulation durations with short incremental intervals should be tested in the future to refine the range of linear and nonlinear responses to stimuli durations. The presence of nonlinearity in the hemodynamic response suggests that multimodal experiments should be conducted in order to better understand the nature of the relationship between neural activity and the measured signal. The simultaneous measurement of fMRI, EEG, and fNIRS will make it possible to investigate in greater detail the neural origins of nonlinearity in the auditory cortical responses to different stimulation durations. In addition to temporal aspects of brain activity, spatial patterns of auditory cortical responses to different stimulation durations can be investigated (Sadoun et al., 2020).

Conclusions

The results of the current study indicate that the fNIRS signal is sensitive to differences in stimulation duration, emphasizing the importance of considering block duration effects in auditory fNIRS experimental designs. We demonstrated that hemodynamic responses increase significantly due to stimulation duration increments and reach a plateau at the block duration of 15s, with the highest values for the durations of 15s and 20s. The linearity analysis showed that the increase in activity for the shorter stimulation duration is not linear in the auditory cortex. To avoid a saturated response at 20s, we chose the 15s condition as the most-efficient stimulation duration, independent of stimulation type. Since NIRS has become an increasingly popular method in the field of hearing research, the optimization of experimental design that we aimed at in our study should help establish more-efficient experimental designs for the high quality of the fNIRS signals.

Abbreviations

deoxy-Hb: deoxyhemoglobin

fNIRS: functional near-infrared spectroscopy

fMRI: functional magnetic resonance imaging

HbO: Oxygenated haemoglobin

HbR: Deoxygenated hemoglobin

HbT: Total hemoglobin concentration

HDR: hemodynamic response

LH: Left hemisphere

oxy-Hb: oxyhemoglobin

RH: Right hemisphere

SNR: signal-to-noise ratio

Acknowledgements

We would like to thank Dr. Kuzma Strelnikov for helpful advice regarding data analysis.

Authors’ contributions

YFZ : designed the experiments, performed all the data analysis and statistical analyses, also the manipulations and wrote the manuscript. AL : technical assistant. IB: project management. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

References

Aasted, C.M., Yücel, M.A., Cooper, R.J., Dubb, J., Tsuzuki, D., Becerra, L., Petkov, M.P., Borsook, D., Dan, I., Boas, D.A., 2015. Anatomical guidance for functional near-infrared spectroscopy: AtlasViewer tutorial. Neurophotonics 2, 020801. https://doi.org/10.1117/1.NPh.2.2.020801

Alho, K., Rinne, T., Herron, T.J., Woods, D.L., 2014. Stimulus-dependent activations and attention-related modulations in the auditory cortex: a meta-analysis of fMRI studies. Hear Res 307, 29–41. https://doi.org/10.1016/j.heares.2013.08.001

Amaro, E., Barker, G.J., 2006. Study design in fMRI: Basic principles. Brain and Cognition 60, 220–232. https://doi.org/10.1016/j.bandc.2005.11.009

Anderson, C.A., Wiggins, I.M., Kitterick, P.T., Hartley, D.E.H., 2019. Pre-operative Brain Imaging Using Functional Near-Infrared Spectroscopy Helps Predict Cochlear Implant Outcome in Deaf Adults. J Assoc Res Otolaryngol 20, 511–528. https://doi.org/10.1007/s10162-019-00729-z

Basura, G.J., Hu, X.-S., Juan, J.S., Tessier, A.-M., Kovelman, I., 2018. Human central auditory plasticity: A review of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) to measure cochlear implant performance and tinnitus perception. Laryngoscope Investig Otolaryngol 3, 463–472. https://doi.org/10.1002/lio2.185

Bauernfeind, G., Wriessnegger, S.C., Haumann, S., Lenarz, T., 2018. Cortical activation patterns to spatially presented pure tone stimuli with different intensities measured by functional near-infrared spectroscopy. Human Brain Mapping 39, 2710–2724. https://doi.org/10.1002/hbm.24034

Belin, P., Zatorre, R.J., Lafaille, P., Ahad, P., Pike, B., 2000. Voice-selective areas in human auditory cortex. Nature 403, 309–312. https://doi.org/10.1038/35002078

Binder, J.R., Rao, S.M., Hammeke, T.A., Frost, J.A., Bandettini, P.A., Hyde, J.S., 1994. Effects of stimulus rate on signal response during functional magnetic resonance imaging of auditory cortex. Cognitive Brain Research 2, 31–38. https://doi.org/10.1016/0926-6410(94)90018-3

Boas, D., Culver, J., Stott, J., Dunn, A., 2002. Three dimensional Monte Carlo code for photon migration through complex heterogeneous media including the adult human head. Opt Express 10, 159–170. https://doi.org/10.1364/oe.10.000159

Boas, D.A., Dale, A.M., Franceschini, M.A., 2004. Diffuse optical imaging of brain activation: approaches to optimizing image sensitivity, resolution, and accuracy. Neuroimage 23 Suppl 1, S275-288. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.011

Boas, D.A., Elwell, C.E., Ferrari, M., Taga, G., 2014. Twenty years of functional near-infrared spectroscopy: introduction for the special issue. Neuroimage 85 Pt 1, 1–5. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.033

Boynton, G.M., Engel, S.A., Glover, G.H., Heeger, D.J., 1996. Linear Systems Analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging in Human V1. J. Neurosci. 16, 4207–4221. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-13-04207.1996

Buckner, R.L., 1998. Event-related fMRI and the hemodynamic response. Human Brain Mapping 6, 373–377. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1998)6:5/6<373::AID-HBM8>3.0.CO ;2-P

Buckner, R.L., Bandettini, P.A., O'Craven, K.M., Savoy, R.L., Petersen, S.E., Raichle, M.E., Rosen, B.R., 1996. Detection of cortical activation during averaged single trials of a cognitive task using functional magnetic resonance imaging. Proc Natl Acad Sci U S A 93, 14878–14883.

https://doi.org/10.1073/pnas.93.25.14878

Buckner, R.L., Koutstaal, W., Schacter, D.L., Wagner, A.D., Rosen, B.R., 1998. Functional-anatomic study of episodic retrieval using fMRI. I. Retrieval effort versus retrieval success. Neuroimage 7, 151–162. https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0327

Buxton, R.B., Uludağ, K., Dubowitz, D.J., Liu, T.T., 2004. Modeling the hemodynamic response to brain activation. Neuroimage 23 Suppl 1, S220-233. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.013

Buxton, R.B., Wong, E.C., Frank, L.R., 1998. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. Magn Reson Med 39, 855–864. https://doi.org/10.1002/mrm.1910390602

Cui, X., Bray, S., Bryant, D.M., Glover, G.H., Reiss, A.L., 2011. A quantitative comparison of NIRS and fMRI across multiple cognitive tasks. Neuroimage 54, 2808–2821. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.069

Erdoğan, S.B., Tong, Y., Hocke, L.M., Lindsey, K.P., deB Frederick, B., 2016. Correcting for Blood Arrival Time in Global Mean Regression Enhances Functional Connectivity Analysis of Resting State fMRI-BOLD Signals. Front Hum Neurosci 10, 311. https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00311

Fava, E., Hull, R., Baumbauer, K., Bortfeld, H., 2014. Hemodynamic responses to speech and music in preverbal infants. Child Neuropsychol 20, 430–448. https://doi.org/10.1080/09297049.2013.803524

Ferrari, M., Quaresima, V., 2012. A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application. NeuroImage 63, 921–935. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.049

Friston, K.J., Holmes, A.P., Price, C.J., Büchel, C., Worsley, K.J., 1999. Multisubject fMRI studies and conjunction analyses. Neuroimage 10, 385–396. https://doi.org/10.1006/nimg.1999.0484

Gagnon, L., Yücel, M.A., Dehaes, M., Cooper, R.J., Perdue, K.L., Selb, J., Huppert, T.J., Hoge, R.D., Boas, D.A., 2012. Quantification of the cortical contribution to the NIRS signal over the motor cortex using concurrent NIRS-fMRI measurements. Neuroimage 59, 3933–3940. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.054

Glover, G.H., 1999. Deconvolution of impulse response in event-related BOLD fMRI. Neuroimage 9, 416–429. https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0419

Handwerker, D.A., Ollinger, J.M., D'Esposito, M., 2004. Variation of BOLD hemodynamic responses across subjects and brain regions and their effects on statistical analyses. Neuroimage 21, 1639–1651. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.11.029

Havlicek, M., Roebroeck, A., Friston, K., Gardumi, A., Ivanov, D., Uludag, K., 2015. Physiologically informed dynamic causal modeling of fMRI data. Neuroimage 122, 355–372. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.07.078

Herold, F., Wiegel, P., Scholkmann, F., Müller, N.G., 2018. Applications of Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) Neuroimaging in Exercise–Cognition Science: A Systematic, Methodology-Focused Review. J Clin Med 7. https://doi.org/10.3390/jcm7120466

Hiwa, S., Katayama, T., Hiroyasu, T., 2018. Functional near-infrared spectroscopy study of the neural correlates between auditory environments and intellectual work performance. Brain Behav 8, e01104. https://doi.org/10.1002/brb3.1104

Homan, R.W., Herman, J., Purdy, P., 1987. Cerebral location of international 10-20 system electrode placement. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 66, 376–382. https://doi.org/10.1016/0013-4694(87)90206-9

Hu, S., Olulade, O., Gonzalez, J.C., Santos, J., Kim, S., Tamer, G.G., Luh, W.-M., Talavage, T.M., 2010. Modeling Hemodynamic Responses in Auditory Cortex at 1.5T Using Variable Duration Imaging Acoustic Noise. Neuroimage 49, 3027. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.11.051

Huppert, T.J., Diamond, S.G., Franceschini, M.A., Boas, D.A., 2009. HomER: a review of time-series analysis methods for near-infrared spectroscopy of the brain. Appl Opt 48, D280-298. https://doi.org/10.1364/ao.48.00d280

Huppert, T.J., Hoge, R.D., Diamond, S.G., Franceschini, M.A., Boas, D.A., 2006. A temporal comparison of BOLD, ASL, and NIRS hemodynamic responses to motor stimuli in adult humans. Neuroimage 29, 368–382. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.08.065

Hwang, J.-H., Li, C.-W., Wu, C.-W., Chen, J.-H., Liu, T.-C., 2007. Aging effects on the activation of the auditory cortex during binaural speech listening in white noise: an fMRI study. Audiol Neurootol 12, 285–294. https://doi.org/10.1159/000103209

Inan, S., Mitchell, T., Song, A., Bizzell, J., Belger, A., 2004. Hemodynamic correlates of stimulus repetition in the visual and auditory cortices: an fMRI study. Neuroimage 21, 886–893. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.10.029

Issa, M., Bisconti, S., Kovelman, I., Kileny, P., Basura, G.J., 2016. Human Auditory and Adjacent Nonauditory Cerebral Cortices Are Hypermetabolic in Tinnitus as Measured by Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS). Neural Plast 2016, 7453149. https://doi.org/10.1155/2016/7453149

Issard, C., Gervain, J., 2018. Variability of the hemodynamic response in infants: Influence of experimental design and stimulus complexity. Dev Cogn Neurosci 33, 182–193. https://doi.org/10.1016/j.dcn.2018.01.009

Jasdzewski, G., Strangman, G., Wagner, J., Kwong, K.K., Poldrack, R.A., Boas, D.A., 2003. Differences in the hemodynamic response to event-related motor and visual paradigms as measured by near-infrared spectroscopy. Neuroimage 20, 479–488. https://doi.org/10.1016/s1053-8119(03)00311-2

Kamran, M.A., Mannan, M.M.N., Jeong, M.Y., 2016. Cortical Signal Analysis and Advances in Functional Near-Infrared Spectroscopy Signal: A Review. Front. Hum. Neurosci. 10. https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00261

Krekelberg, B., Boynton, G.M., van Wezel, R.J.A., 2006. Adaptation: from single cells to BOLD signals. Trends Neurosci 29, 250–256. https://doi.org/10.1016/j.tins.2006.02.008

Liu, H., Gao, J., 2000. An investigation of the impulse functions for the nonlinear BOLD response in functional MRI. Magn Reson Imaging 18, 931–938. https://doi.org/10.1016/s0730-725x(00)00214-9

Logothetis, N.K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., Oeltermann, A., 2001. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. Nature 412, 150–157. https://doi.org/10.1038/35084005

Malonek, D., Grinvald, A., 1996. Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping. Science 272, 551–554. https://doi.org/10.1126/science.272.5261.551

Massida, Z., Belin, P., James, C., Rouger, J., Fraysse, B., Barone, P., Deguine, O., 2011. Voice discrimination in cochlear-implanted deaf subjects. Hear Res 275, 120–129. https://doi.org/10.1016/j.heares.2010.12.010

Menant, J.C., Maidan, I., Alcock, L., Al-Yahya, E., Cerasa, A., Clark, D.J., de Bruin, E.D., Fraser, S., Gramigna, V., Hamacher, D., Herold, F., Holtzer, R., Izzetoglu, M., Lim, S., Pantall, A., Pelicioni, P., Peters, S., Rosso, A.L., St George, R., Stuart, S., Vasta, R., Vitorio, R., Mirelman, A., 2020. A consensus guide to using functional near-infrared spectroscopy in posture and gait research. Gait Posture 82, 254–265. https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2020.09.012

Miezin, F.M., Maccotta, L., Ollinger, J.M., Petersen, S.E., Buckner, R.L., 2000. Characterizing the Hemodynamic Response: Effects of Presentation Rate, Sampling Procedure, and the Possibility of Ordering Brain Activity Based on Relative Timing. NeuroImage 11, 735–759. https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0568

Miller, K.L., Luh, W.M., Liu, T.T., Martinez, A., Obata, T., Wong, E.C., Frank, L.R., Buxton, R.B., 2001. Nonlinear temporal dynamics of the cerebral blood flow response. Hum Brain Mapp 13, 1–12. https://doi.org/10.1002/hbm.1020

Nangini, C., Staines, W.R., McIlroy, W.I., Graham, S., 2002. Non-linear Event-Related fMRI BOLD Responses in Human Somatosensory Cortex. Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 1.

Obata, T., Liu, T.T., Miller, K.L., Luh, W.M., Wong, E.C., Frank, L.R., Buxton, R.B., 2004. Discrepancies between BOLD and flow dynamics in primary and supplementary motor areas: application of the balloon model to the interpretation of BOLD transients. Neuroimage 21, 144–153. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.08.040

Okada, E., Firbank, M., Schweiger, M., Arridge, S.R., Cope, M., Delpy, D.T., 1997. Theoretical and experimental investigation of near-infrared light propagation in a model of the adult head. Appl Opt 36, 21–31. https://doi.org/10.1364/ao.36.000021

Peelle, J.E., 2014. Methodological challenges and solutions in auditory functional magnetic resonance imaging. Front Neurosci 8. https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00253

Penhune, V.B., Zatorre, R.J., MacDonald, J.D., Evans, A.C., 1996. Interhemispheric anatomical differences in human primary auditory cortex: probabilistic mapping and volume measurement from magnetic resonance scans. Cereb Cortex 6, 661–672. https://doi.org/10.1093/cercor/6.5.661

Pfeuffer, J., McCullough, J.C., Van de Moortele, P.F., Ugurbil, K., Hu, X., 2003. Spatial dependence of the nonlinear BOLD response at short stimulus duration. Neuroimage 18, 990–1000. https://doi.org/10.1016/s1053-8119(03)00035-1

Picton, T.W., Woods, D.L., Proulx, G.B., 1978. Human auditory sustained potentials. I. The nature of the response. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 45, 186–197. https://doi.org/10.1016/0013-4694(78)90003-2

Pinti, P., Scholkmann, F., Hamilton, A., Burgess, P., Tachtsidis, I., 2019. Current Status and Issues Regarding Pre-processing of fNIRS Neuroimaging Data: An Investigation of Diverse Signal Filtering Methods Within a General Linear Model Framework. Front. Hum. Neurosci. 12. https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00505

Pollonini, L., Olds, C., Abaya, H., Bortfeld, H., Beauchamp, M.S., Oghalai, J.S., 2014. Auditory cortex activation to natural speech and simulated cochlear implant speech measured with functional near-infrared spectroscopy. Hear Res 309, 84–93. https://doi.org/10.1016/j.heares.2013.11.007

Ranaweera, R.D., Kwon, M., Hu, S., Tamer, G.G., Luh, W.-M., Talavage, T.M., 2016. Temporal pattern of acoustic imaging noise asymmetrically modulates activation in the auditory cortex. Hear Res 331, 57–68. https://doi.org/10.1016/j.heares.2015.09.017

Rees, G., Howseman, A., Josephs, O., Frith, C.D., Friston, K.J., Frackowiak, R.S., Turner, R., 1997. Characterizing the relationship between BOLD contrast and regional cerebral blood flow measurements by varying the stimulus presentation rate. Neuroimage 6, 270–278. https://doi.org/10.1006/nimg.1997.0300

Remijn, G.B., Kikuchi, M., Yoshimura, Y., Shitamichi, K., Ueno, S., Tsubokawa, T., Kojima, H., Higashida, H., Minabe, Y., 2017. A Near-Infrared Spectroscopy Study on Cortical Hemodynamic Responses to Normal and Whispered Speech in 3- to 7-Year-Old Children. J Speech Lang Hear Res 60, 465–470. https://doi.org/10.1044/2016_JSLHR-H-15-0435

Robson, M.D., Dorosz, J.L., Gore, J.C., 1998. Measurements of the Temporal fMRI Response of the Human Auditory Cortex to Trains of Tones. NeuroImage 7, 185–198. https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0322

Sadoun, A., Chauhan, T., Mameri, S., Zhang, Y.F., Barone, P., Deguine, O., Strelnikov, K., 2020. Stimulus-specific information is represented as local activity patterns across the brain. Neuroimage 223, 117326. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117326

Samson, F., Zeffiro, T.A., Toussaint, A., Belin, P., 2011. Stimulus Complexity and Categorical Effects in Human Auditory Cortex: An Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis. Front. Psychol. 1. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2010.00241

Shan, Z.Y., Wright, M.J., Thompson, P.M., McMahon, K.L., Blokland, G.G.A.M., de Zubicaray, G.I., Martin, N.G., Vinkhuyzen, A.A.E., Reutens, D.C., 2014. Modeling of the hemodynamic responses in block design fMRI studies. J Cereb Blood Flow Metab 34, 316–324. https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.200

Shoushtarian, M., Weder, S., Innes-Brown, H., McKay, C.M., 2019. Assessing hearing by measuring heartbeat: The effect of sound level. PLoS One 14, e0212940. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212940

Smith, R.L., 1979. Adaptation, saturation, and physiological masking in single auditory-nerve fibers. J Acoust Soc Am 65, 166–178. https://doi.org/10.1121/1.382260

Smith, R.L., 1977. Short-term adaptation in single auditory nerve fibers: some poststimulatory effects. J Neurophysiol 40, 1098–1111. https://doi.org/10.1152/jn.1977.40.5.1098

Soltysik, D.A., Peck, K.K., White, K.D., Crosson, B., Briggs, R.W., 2004. Comparison of hemodynamic response nonlinearity across primary cortical areas. NeuroImage 22, 1117–1127. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.03.024

Steinbrink, J., Villringer, A., Kempf, F., Haux, D., Boden, S., Obrig, H., 2006. Illuminating the BOLD signal: combined fMRI-fNIRS studies. Magn Reson Imaging 24, 495–505. https://doi.org/10.1016/j.mri.2005.12.034

Strangman, G., Culver, J.P., Thompson, J.H., Boas, D.A., 2002. A quantitative comparison of simultaneous BOLD fMRI and NIRS recordings during functional brain activation. Neuroimage 17, 719–731.

Sutoko, S., Monden, Y., Funane, T., Tokuda, T., Katura, T., Sato, H., Nagashima, M., Kiguchi, M., Maki, A., Yamagata, T., Dan, I., 2018. Adaptive algorithm utilizing acceptance rate for eliminating noisy epochs in block-design functional near-infrared spectroscopy data: application to study in attention deficit/hyperactivity disorder children. Neurophotonics 5,

045001. https://doi.org/10.1117/1.NPh.5.4.045001

Tian, F., Chance, B., Liu, H., 2009. Investigation of the prefrontal cortex in response to duration-variable anagram tasks using functional near-infrared spectroscopy. J Biomed Opt 14, 054016. https://doi.org/10.1117/1.3241984

Toyoda, H., Kashikura, K., Okada, T., Nakashita, S., Honda, M., Yonekura, Y., Kawaguchi, H., Maki, A., Sadato, N., 2008. Source of nonlinearity of the BOLD response revealed by simultaneous fMRI and NIRS. Neuroimage 39, 997–1013. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.09.053

Vannson, N., Strelnikov, K., James, C.J., Deguine, O., Barone, P., Marx, M., 2020. Evidence of a functional reorganization in the auditory dorsal stream following unilateral hearing loss. Neuropsychologia 149, 107683. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2020.107683

Vazquez, A.L., Noll, D.C., 1998. Nonlinear aspects of the BOLD response in functional MRI. Neuroimage 7, 108–118. https://doi.org/10.1006/nimg.1997.0316

Villringer, A., Planck, J., Hock, C., Schleinkofer, L., Dirnagl, U., 1993. Near infrared spectroscopy (NIRS): a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults. Neurosci Lett 154, 101–104. https://doi.org/10.1016/0304-3940(93)90181-j

Virtanen, J., Noponen, T., Meriläinen, P., 2009. Comparison of principal and independent component analysis in removing extracerebral interference from near-infrared spectroscopy signals. J Biomed Opt 14, 054032. https://doi.org/10.1117/1.3253323

Weder, S., Shoushtarian, M., Olivares, V., Zhou, X., Innes-Brown, H., McKay, C., 2020. Cortical fNIRS Responses Can Be Better Explained by Loudness Percept than Sound Intensity. Ear and Hearing 41, 1187–1195. https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000836

Weder, S., Zhou, X., Shoushtarian, M., Innes-Brown, H., McKay, C., 2018. Cortical Processing Related to Intensity of a Modulated Noise Stimulus—a Functional Near-Infrared Study. JARO 19, 273–286. https://doi.org/10.1007/s10162-018-0661-0

Wilcox, T., Bortfeld, H., Woods, R., Wruck, E., Boas, D.A., 2008. Hemodynamic response to featural changes in the occipital and inferior temporal cortex in infants: a preliminary methodological exploration. Dev Sci 11, 361–370. https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2008.00681.x

Wilcox, T., Haslup, J.A., Boas, D.A., 2010. Dissociation of processing of featural and spatiotemporal information in the infant cortex. NeuroImage 53, 1256–1263. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.064

Wobst, P., Wenzel, R., Kohl, M., Obrig, H., Villringer, A., 2001. Linear Aspects of Changes in Deoxygenated Hemoglobin Concentration and Cytochrome Oxidase Oxidation during Brain Activation. NeuroImage 13, 520–530. https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0706

Ye, J.C., Tak, S., Jang, K.E., Jung, J., Jang, J., 2009. NIRS-SPM: statistical parametric mapping for near-infrared spectroscopy. Neuroimage 44, 428–447. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.08.036

Zhang, M., Mary Ying, Y.-L., Ihlefeld, A., 2018. Spatial Release From Informational Masking: Evidence From Functional Near Infrared Spectroscopy. Trends Hear 22, 2331216518817464. https://doi.org/10.1177/2331216518817464

Zhang, Y., Brooks, D.H., Franceschini, M.A., Boas, D.A., 2005. Eigenvector-based spatial filtering for reduction of physiological interference in diffuse optical imaging. J Biomed Opt 10, 11014. https://doi.org/10.1117/1.1852552

Supplementary material for Optimization of auditory stimulation duration in block design: A functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study

Yi Fan Zhang[a,b,*], Anne Lasfargues-Delannoy[a,b,c], Isabelle Berry[a,b]

d. Centre de Recherche Cerveau et Cognition, Université de Toulouse, Université Paul Sabatier, Toulouse, France

e. UMR 5549, Faculté de Médecine Purpan, Centre National de la Recherche Scientifique, Toulouse, France

f. Faculté de Médecine de Purpan, Toulouse, France ; Service d'Oto-Rhino-Laryngologie et Oto-Neurologie, Hôpital Purpan Toulouse, France

* To whom correspondence should be addressed.
Email: yifan.zhang@cnrs.fr

Supplementary results

1. Effects of auditory stimulation duration on the channels of interest

The impact of stimulation duration on HbR peak amplitude was estimated in each hemisphere with the 2*4 ANOVA for repeated measurements (hemispheres [left vs right] × 4 stimulation conditions [8s, 10s, 15s, and 20s]). The same analysis was performed on the area under the curve for HbO and HbR values.

The highly significant main effect of the block stimulation duration ($F[3 ; 132] = 18.602$, $p < 0.001$) was found on HbR amplitude with no significant difference between the hemispheres ($p > 0.05$) and no interaction effect between stimulation conditions and hemispheres ($p > 0.05$).

The similar results were obtained using the area under the curve. The effect of the stimulation duration was highly significant on relative changes of the area under the curve in HbO concentration ($F[3 ; 132] = 39.489$, $p < 0.001$) but also in HbR concentration ($F[3 ; 132] = 49.496$, $p < 0.001$). Furthermore, we found neither the effect of the hemisphere nor the interaction effect between stimulation conditions and hemispheres ($p > 0.05$) for both HbO and HbR values.

Figure S1 depicts the effect of the stimulation duration on HbR amplitude within the superior temporal regions and the lateral sulcus, detected by channels of interest. According to the post-hoc paired comparisons, the measured signal increased significantly from 8s to 15s and to 20s and from 10s to 15s and to 20s. The smaller increases in the signal (between 8s and 10s as well as between 15s and 20s) were not significantly different. Similarly, **Figure S2** shows the changes of the area under the curve in HbO (**a**) and HbR (**b**) as a function of the stimulation durations. The post-hoc paired comparisons demonstrated that the area under the curve increased significantly from 8s to 10s, 15s, 20s as well as from 10s to 15s and to 20s both for in HbO and HbR values. The difference between 15 s and 20 s was not significant.

Similar to the results in the main text, these results suggest that the hemodynamic response to auditory stimuli increases significantly with the increment of at least 5s of stimulation duration ; however, the response appears to reach a plateau after 15s of stimulation. In general, as one can estimate visually in **Figure S1** and **S2**, the longer the stimulation duration, the greater the auditory cortical activation measured by fNIRS.

2. Lineary analysis on subject-averaged hemodynamic response

We compared the peak amplitude and time-to-peak between the predicted response and the observed response to assess the degree of linearity/non-linearity of the subject-averaged HDRs. For this purpose, we calculated the R2 values per condition and per hemisphere on the basis of the peaks originating from the subject-averaged HDR.

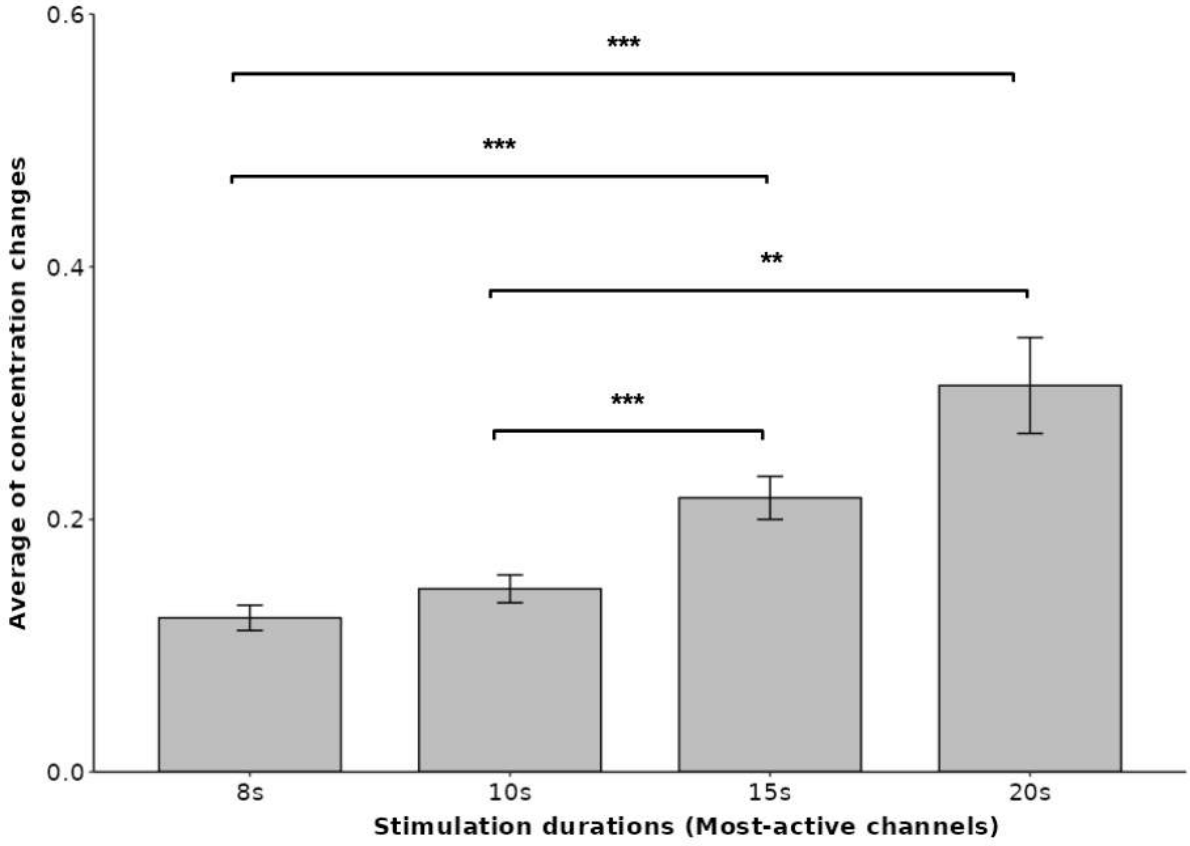
Table S1. tabulates estimated response parameters for the predicted linear system responses and real averaged response : averaged time-to-peak, averaged peak amplitude, and coefficient of determination (R2) for the left and right auditory cortices. For the prediction for the 15s HDR time course, based on the 8s HDR time course, the nonlinearity effects were confirmed by the weak values of the coefficient of determination: $R^2 = 0.05$ (left) and $R^2 = 0.02$ (right) for the time-to-peak and $R^2 = 0.05$ (left) and $R^2 =$

0.28 (right) for the peak amplitude. Afterwards, the HDR time courses with a duration of 20s were predicted using a superposition of the HDR response to 10s. The predicted responses were better fitted with the measured responses : while the values of coefficients of determination were still small : R^2 = 0.01 (left) and R^2 = 0.07 (right) for the time-to-peak, they were relatively higher (R^2 = 0.42 (left) and R^2 = 0.15 (right)) for the peak amplitude.

Similarly to the results in the main text, the 15s linear system response exhibited larger differences with the observed response for the averaged time-to-peak and peak amplitude than the 20s linear system response. The comparison of R^2 values confirmed that the nonlinearity is more pronounced when modeled from 8s to 15s than from 10s to 20s.

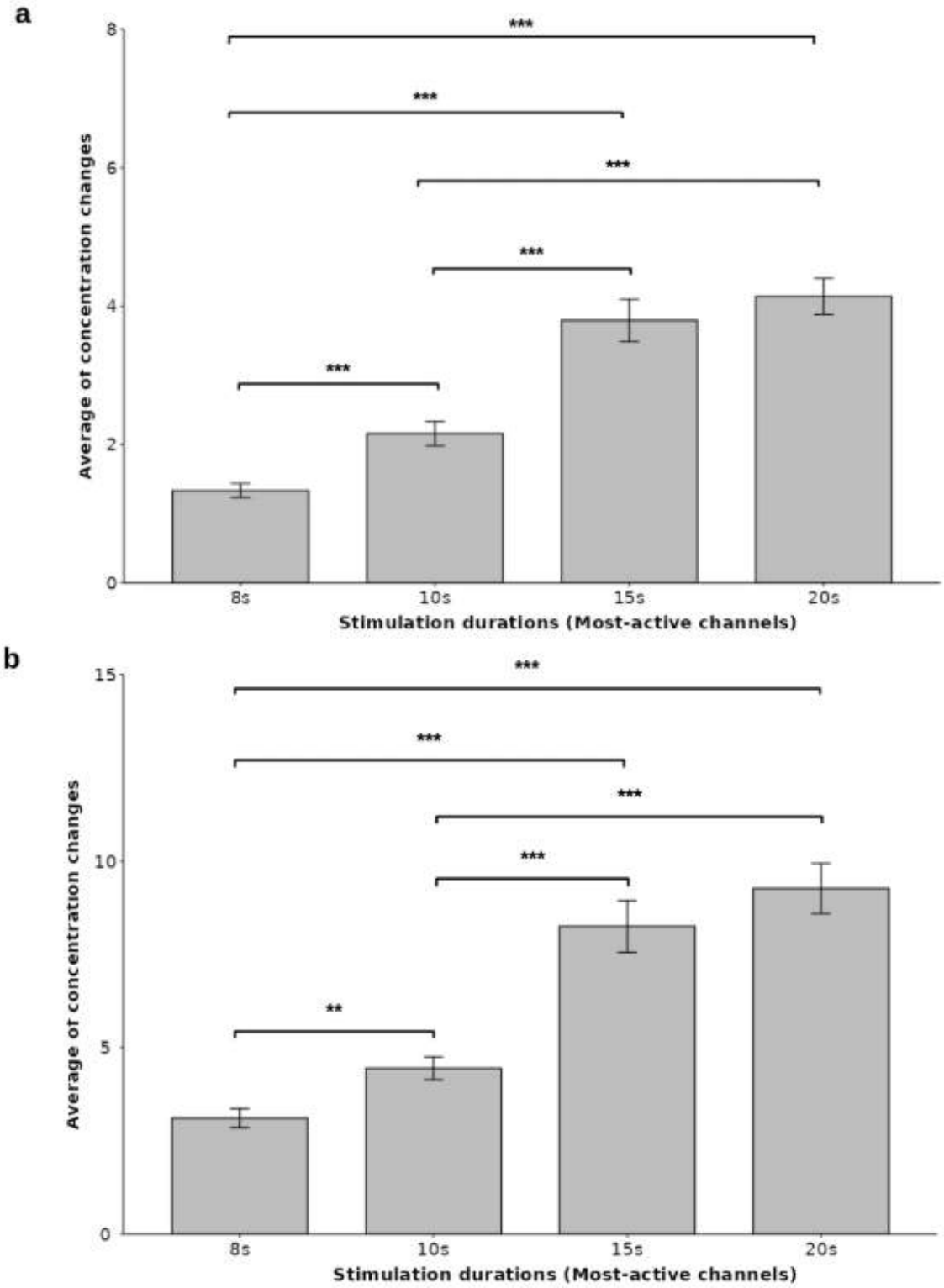
Supplementary Figures

Figure S1. Effects of stimulation duration on HbR amplitude within the superior temporal regions and the lateral sulcus



The horizontal axis represents four stimulation conditions and the vertical axis indicates the peak amplitude on HbR concentration taken from the most active channels detecting the auditory cortices. The significance of the ANOVA is indicated by stars: *p<0.05, **p<0.001, ***p<0.001. The unit of measure on the vertical axis is 10-7 mMol/L, and error bars represent standard errors.

Figure S2. Effects of stimulation duration on the area under the curve for HbO and HbR values



The horizontal axis represents four stimulation conditions and the vertical axis indicates the relative changes of the area under the curve for HbO (a) and HbR concentration (b) within the superior temporal regions and the lateral sulcus. The significance of the ANOVA is indicated by stars: *p<0.05, **p<0.001, ***p<0.001. The unit of measure on the vertical axis is 10-7 mMol/L, and error bars represent standard errors.

Supplementary Table

Table S1. Estimated waveform parameters for the averaged (observed) and linear system (predicted) hemodynamic responses, for the left and right primary auditory cortices

		Conditions			
		15s		20s	
		Observed	Predicted	Observed	Predicted
Left	Time-to-peak	9.44	10.91	19.04	15.13
	Coefficient of determination (R^2)	0.05		0.01	
	Peak amplitude	0.31	0.17	0.29	0.25
	Coefficient of determination (R^2)	0.05		0.42	
Right	Time-to-peak	14.29	12.76	19.44	19.07
	Coefficient of determination (R^2)	0.02		0.07	
	Peak amplitude	0.5	0.33	0.52	0.4
	Coefficient of determination (R^2)	0.28		0.15	

Time-to-peak is in seconds and peak amplitude in HbO concentration values (10^{-7} mMol/L). Left and Right refer to the left and right auditory cortices.

7. L’étude de la réorganisation cérébrale chez l’enfant sourd unilatéral

Cette étude répond à l'objectif principal de ce projet qui est de mesurer les conséquences neuro-fonctionnelles, psychoacoustiques et psychosociales de la surdité unilatérale chez l’enfant mais également, d’identifier les interrelations entre ces conséquences. Nous avons décidé de simplifier et de regrouper les trois axes de recherche dans cette seule étude, c’est aussi pour cette raison que ce chapitre s'attachera à détailler le protocole expérimental et les résultats en découlant. Il est important de souligner que ledit protocole a été fondé grâce aux résultats de l’étude précédente. Concrètement, nous avons identifié les régions d’intérêt, les paramètres de stimulation et les types de stimuli optimaux, à ce stade de nos connaissances et des technologies disponibles, pour l’étude sur l’enfant porteur de surdité unilatérale. Plus important encore, nous nous sommes assurés de la sensibilité de la fNIRS à la différence des activités inter-hémisphériques, ce qui est central pour mesurer le degré de réorganisation cérébrale induite par cette pathologie .

Notre recherche a été enregistrée sur le site : http://www.clinicaltrials.gov/ dont l’identifiant est NCT04043910. Elle a reçu l’avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP). Le CHU Purpan de Toulouse est le promoteur et l’investigateur principal de cette recherche et a obtenu l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), lequel a pour mission d’assurer le bon déroulement du protocole expérimental.

Notre étude étant le sujet même de la thèse, les chapitres introductifs visent à en définir le contexte scientifique. Nous invitons le lecteur à s’y référer pour de plus amples détails. Dans les sections suivantes, pour éviter les redites, nous mettons à disposition du lecteur une synthèse des connaissances disponibles dans la littérature.

7.1. Introduction

Les études scientifiques accumulées depuis les années 1980 ont mis en évidence les répercussions de la surdité unilatérale chez l’enfant sur les performances psychoacoustiques, sur le développement socio-psychologique, mais également, sur le fonctionnement cérébral.

Sur le plan psychoacoustique, une perte de binauralité auditive entraîne des déficits dans l’intégration des indices binauraux. Chez les normo-entendants, ces indices sont utilisés pour localiser une source sonore dans l’espace et augmenter l’intelligibilité dans le bruit, par conséquent, ils fournissent des supports pour développer des compétences socio-psychologiques telles que les compétences langagières et communicatives. Dans le cas de la surdité unilatérale, la sensibilité aux indices binauraux est considérablement réduite. De plus, il a été démontré que la surdité unilatérale chez l’enfant affecte fortement l’apprentissage, le développement langagier, et par suite, le niveau scolaire (Tharpe, 2008 ; Lieu et al., 2010 ; Umansky, Jeffe and Lieu, 2011 ; Rachakonda et al., 2014 ; Purcell et al., 2016 ; Roland et al., 2016). D’autres auteurs ont relevé que les enfants atteints de surdité

unilatérale moyenne à profonde sont déficitaires dans les tests de localisation spatiale (Reeder, Cadieux and Firszt, 2015), de reconnaissance des mots dans le bruit (Ruscetta, Arjmand and Pratt, 2005 ; Noh and Park, 2012) et même dans le calme (Lieu et al., 2013 ; Reeder, Cadieux and Firszt, 2015). D'après ces auteurs, les déficits socio-psychologiques sont fortement liés à l'altération de l'audition spatiale.

Une perte de binauralité induit des réorganisations cérébrales. Elles ont été observées chez l'animal comme chez l'Homme. En particulier, chez l'adulte porteur de surdité unilatérale, un phénomène de la préférence aurale a été systématiquement signalé, par de nombreuses études neurofonctionnelles (Scheffler et al., 1998 ; Bilecen et al., 2000 ; Ponton et al., 2001 ; Suzuki et al., 2002 ; Li et al., 2006 ; Hine et al., 2008 ; Hanss et al., 2009). Les effets d'une privation auditive unilatérale précoce ont été notamment investigués sur les modèles animaux. Ils ont montré des changements de la morphologie (Coleman and O'Connor, 1979 ; Webster and Webster, 1979), de la connectivité (Moore et al., 1989) et des propriétés de réponse (Clopton and Silverman, 1977 ; Moore and Irvine, 1981 ; Brugge et al., 1985 ; Polley, Thompson and Guo, 2013 ; Keating, Dahmen and King, 2015) des neurones à différents niveaux du système auditif.

À ce jour, aucune étude n'existe traitant de la réorganisation cérébrale des enfants porteurs de surdité unilatérale, en penchant sur les phénomènes de la préférence aurale. De même, il n'existe pas d'étude sur le lien entre les déficits psychoacoustiques et l'ampleur de la réorganisation cérébrale. Les objectifs de cette étude sont donc d'étudier les conséquences de la surdité unilatérale chez les enfants sur les plans psychoacoustique, psychosocial et neuro-fonctionnel, et de chercher les interrelations entre ces conséquences.

7.2. Matériel et méthodes

7.2.1. Populations

Notre étude a porté sur 4 enfants présentant une surdité unilatérale (SU, informations détaillées dans le **Tableau 3**), un groupe dont l'âge moyen est de 9.2 ans (SD = 3.57). Deux enfants présentent une surdité à l'oreille droite et deux à l'oreille gauche. Les quatre enfants ont été recrutés dans le service O.R.L du CHU de Toulouse (le recrutement est toujours en cours).

Le critère d'inclusion est une surdité unilatérale moyenne à totale (au moins 40 dB de perte). Les critères de non-inclusion sont des antécédents de pathologies neurologiques ou psychiatriques associées, la présence d'un autre déficit sensoriel ou moteur — mis à part celui de la surdité, un bilinguisme familial, l'administration d'un traitement pouvant avoir un effet sur l'état de vigilance, et enfin, le port d'appareils auditifs depuis au moins trois mois.

Concernant l'expérience fNIRS, les quatre enfants y ont assisté. Pour les évaluations psychoacoustiques et psychosociales, l'un d'entre eux était absent.

Tous les enfants ont donné leur consentement éclairé et écrit pour participer à l'étude ; ils n'ont pas été rémunérés pour leur participation.

Tableau 3. Informations démographiques et cliniques des patients. Le PTA (Pure-tone average, en dB) est la moyenne des seuils auditifs de sons purs aux fréquences 500, 1000, 2000, 4000 Hz. L'âge de début de la surdité et la durée de surdité s'expriment en années.

Sujets	Genre	Âge	Âge début de surdité	Étiologie	Oreille atteinte	Durée de privation	Degré de surdité	PTA pour l'oreille atteinte	PTA pour l'oreille saine
1/EI	M	10	0	Agénésie du pavillon droit	D	10	Moyenne	62.5	7.5
2/RS	F	7	6	Inconnue	G	1	Sévère	70-90	8.75
3 /TM	F	13.83	0	Inconnue	G	13.83	Profonde	>90	5
4 /VH	F	5.83	0	Aplasie pavillon droit	D	5.83	Moyenne	67.5	5

7.2.2. Évaluations des enfants

Notre protocole comprend quatre évaluations : en psychoacoustique premièrement, en orthophonie ensuite, en termes de qualité de vie troisièmement, puis vient une évaluation sur le plan neuro-fonctionnel, menée par la fNIRS. Les évaluations psychoacoustique, orthophonique et de qualité de vie se déroulent dans le service O.R.L du CHU Purpan et les données relatives sont recueillies respectivement par l'audioprothésiste, l'orthophoniste et le chef de projet du service. L'évaluation neuro-fonctionnelle est réalisée au laboratoire du Centre de Recherche Cerveau et Cognition. Pour trois des quatre enfants du groupe, l'ensemble des évaluations prévues a été réalisé. Pour l'un de ces enfants, les évaluations orthophonique et psychoacoustique n'ont pas pu être conduites.

7.2.3. Évaluation psychoacoustique

L'évaluation psychoacoustique comporte deux sessions : la première en audiométrie tonale et vocale de routine et la seconde, en binauralité. Après avoir été évalué quant à son seuil auditif à l'aide d'une audiométrie tonale et vocale, le participant passe les tests d'intelligibilité dans le bruit et de localisation sonore dans l'espace. Les tests pratiqués sont adaptés en fonction des tranches d'âge des enfants.

- **Test d'intelligibilité de la parole dans le bruit**

Le test d'intelligibilité dans le bruit consiste à discriminer des phrases dans le bruit. Dix phrases au total sont émises, dont la liste varie selon l'âge de l'enfants :

- Pour les enfants âgés de 5 ans à 6 ans : le test porte sur des phrases du quotidien (Robbins AM, Renshaw JJ, and Osberger MJ, 1995).

- Pour les enfants âgés de 7 ans à 11 ans (selon le niveau de langage) : le test porte sur des phrases du quotidien (Robbins AM, Renshaw JJ, and Osberger MJ, 1995) ou bien, le test Hint-C (Nilsson, Soli and Sullivan, 1994) dans le bruit est réalisé.

- Pour les enfants âgés de plus de 11 ans : les tests réalisés sont le Hint-C ou le MBAA.

Dans le service ORL du CHU Purpan, ces tests sont réalisés en cabine audiométrique comportant trois haut-parleurs dans trois conditions ci-après décrites :

1) En diotique (**Figure 24a**) : le signal et le bruit proviennent du haut-parleur situé en face du sujet. Cette condition évalue l'effet de la sommation binaurale.

2) En dichotique (**Figure 24b**) : le signal est émis du côté sourd et le bruit sur l'oreille saine. Cette situation évalue les effets du démasquage binaural et de l'ombre de la tête.

3) En dichotique inversée (**Figure 24c**) : le signal est sur l'oreille saine et le bruit sur l'oreille sourde. Cette condition teste les effets du démasquage binaural et de l'ombre de la tête.

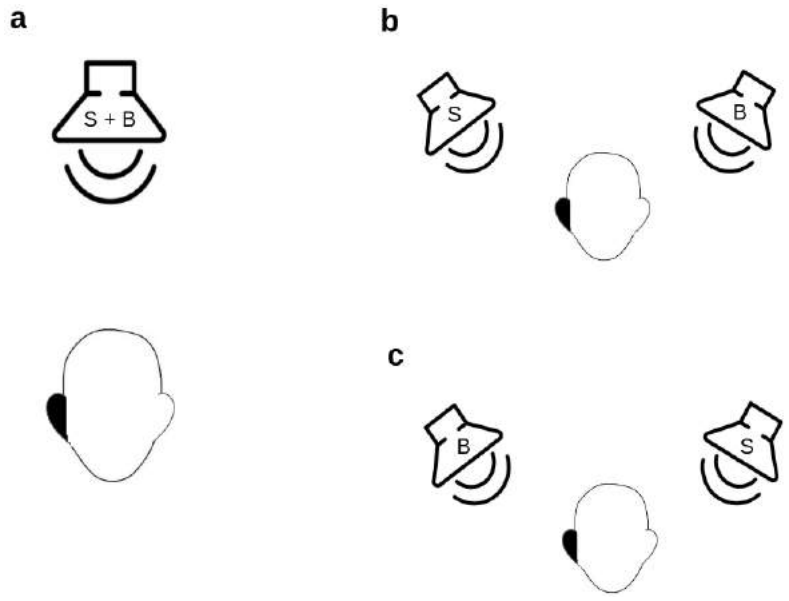


Figure 24. Conditions expérimentales du test d'intelligibilité dans le bruit. a. Condition diotique ; **b**. Condition dichotique ; **c.** Condition dichotique inversée.

Les haut-parleurs sont placés aux azimuts -45°, 0° et +45° derrière du sujet testé et à une hauteur de 1,12 m du sol. Les phrases sont émises avec un rapport signal sur bruit à +5 dB et +10dB. Le bruit de fond est à 55 dB de moyenne. La tâche du sujet est de comprendre et de répéter les phrases entendues. Les résultats s'expriment par un taux de bonnes réponses pour chaque condition.

❖ **Test de localisation sonore dans l'espace**

Le test de localisation sonore dans l'espace mesure la capacité du sujet à localiser des sons émis sur le plan horizontal. Deux tests ont été appliqués selon l'âge :

- Pour les enfants de plus de 7 ans ; le test de localisation angulaire (**Figure 25**) : douze haut-parleurs placés en demi-cercle derrière le sujet testé. Ils sont espacés de 15° et placés à 1,2 m du sujet. Un son d'intensité 60 dB +/- 6 dB est émis par l'un des haut-parleurs. La tâche du sujet est d'indiquer le haut-parleur duquel il pense que le son a été émis, par le moyen d'un écran devant lui. Il y a au total vingt-quatre stimuli, soit deux stimulations par haut-parleur. Le résultat obtenu est exprimé sous la forme d'un degré d'erreur moyen.

- Pour les enfants de moins de 7 ans ; le test de différenciation droite-gauche : en se basant sur le protocole précédent (vingt-quatre stimulations), le sujet doit simplement indiquer le côté (droite ou gauche) d'origine du son. Les résultats s'expriment par le nombre d'erreurs de latéralisation.

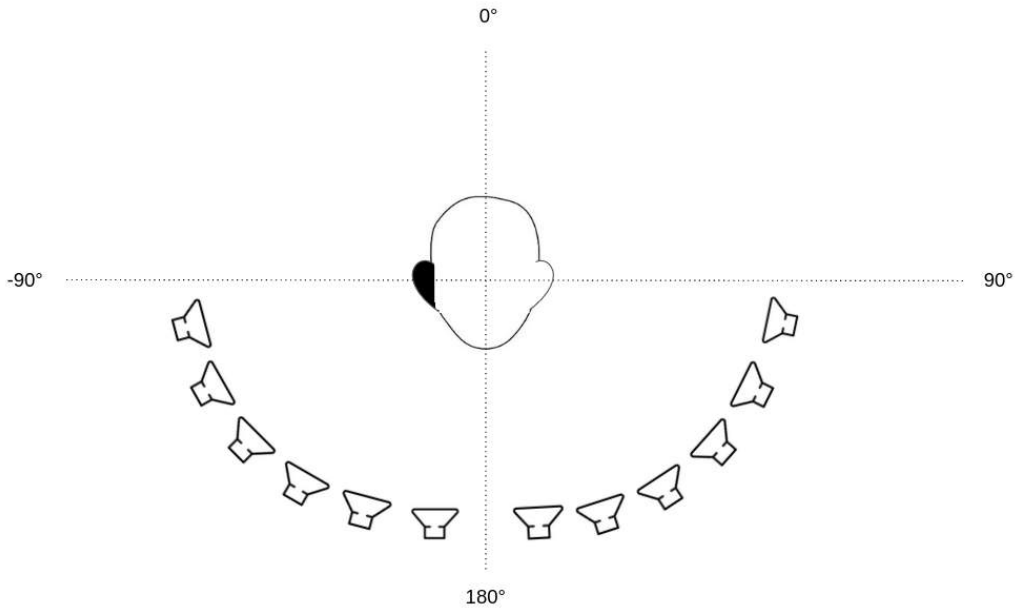


Figure 25. Configuration du test de localisation angulaire.

7.2.4. Évaluation orthophonique

Les enfants ont été évalués sur leurs capacités de perception auditive et d'intelligibilité en expression par des échelles globales d'évolution :

- L'échelle de capacité de perception auditive (CAP-II) (Archbold, Lutman and Marshall, 1995 ; Gilmour, 2010).

- L’échelle d’intelligibilité de la parole (SIR) (Allen, Nikolopoulos and O’Donoghue, 1998).

Des batteries de tests ont été réalisées pour évaluer les différentes habiletés linguistiques selon l’âge :

- Pour les enfants âgés de 5 ans à 7 ans : l’EVALO 2-6, comportant l’ensemble des tests évaluant les performances linguistiques, cognitives, attentionnelles, etc.

- Pour les enfants de plus de 7 ans : le niveau de compréhension lexicale est mesuré par l’EVIP (Dunn, 1997), le niveau de compréhension morphosyntaxique par l’E.CO.S.SE (Lecocq, 1998).

7.2.5. Évaluation de la qualité de vie

La qualité de vie a été mesurée par des questionnaires validés et adaptés à l’âge de l’enfant :

- Pour les enfants de moins de 6 ans : le QoLG Kindl étalonné pour les enfants et parents (Ravens-Sieberer and Bullinger, 1998a).

- Pour les enfants de 7 à 13 ans : le QoLG Kindl enfant et parents ou le Kindl 7-13 ans (Ravens-Sieberer and Bullinger, 1998b) + SSQ parents.

- Pour les enfants de plus de 13 ans : le QoLG Kindl 14-17 ans + SSQ enfants version française.

Le questionnaire Kindl (Ravens-Sieberer and Bullinger, 1998a, 1998b) consiste à évaluer la qualité de vie de l’enfant dans sa globalité. Il présente l’avantage d’exister en plusieurs formulaires, en fonction de l'âge. Cela permet d’évaluer la qualité de vie chez les enfants de 3 à 18 ans, tandis que la plupart des tests utilisés en pédiatrie débutent vers 6 ans (Gayral-Taminh et al., 2005 ; Ravens-Sieberer et al., 2014). De plus, il se présente sous la forme d’une auto-évaluation pour les enfants de plus de 7 ans et sous la forme d’une hétéroévaluation pour les parents. Ce questionnaire se compose de douze items (pour les enfants de 4 à 7 ans) ou de vingt-quatre items (pour les enfants de plus de 7 ans), répartis en six sous-catégories : le bien-être physique, le bien-être émotionnel, l’estime de soi, la famille, les relations avec les amis et le bien-être lié à l’école ; il compte également une sous-catégorie supplémentaire pour les enfants atteints de maladies chroniques. Chaque item est renseigné par une échelle de Licker à 3 ou 5 niveaux en fonction du questionnaire. Il est possible de calculer un score total variant de 0 à 100. Plus le score est élevé, plus la qualité de vie de l’enfant est bonne.

Le questionnaire SSQ (Speech Spatial and Qualities of Hearing) mesure les troubles auditifs en trois catégories : la compréhension de la parole, l'audition spatiale ainsi que la qualité d’écoute. Il se présente sous forme d’une auto-évaluation (SSQ-C) pour les enfants plus de 10

ans et d’une hétéroévaluation (SSQ-P) pour les parents d’enfants à partir de 7 ans. Il comprend un nombre variable d'items selon les différentes sous-formes.

Chaque item est mesuré par une échelle de cotation de 0 à 10 niveaux, allant de ”incapacité totale” à “compétence parfaite”. Les résultats s’expriment par trois scores (un par catégorie), plus un score total. Plus le score est élevé, plus la qualité de vie est bonne.

7.2.6. Évaluation neuro-fonctionnelle par fNIRS

Dispositif expérimental et stimuli auditifs

Le dispositif expérimental auquel nous avons eu recours était identique à celui de l'étude précédente ; nous invitons le lecteur à s’y reporter.

Chaque participant devait effectuer une tâche d'écoute passive des sons. Le niveau d’intensité sonore était de 60 dB à l’oreille du sujet, distribué par un casque antibruit actif. Les stimuli présentés étaient les mêmes que ceux de l'étude précédente, à savoir, soit des bruits blancs, soit des sons vocaux et non-vocaux (autrement dit, des sons naturels).

Paradigme expérimental

Dans le cadre de notre expérience, nous avons utilisé le plan expérimental par blocs (détails indiqués dans la **Figure 26**). Il a consisté à présenter soit du bruit blanc soit des sons naturels de manière répétée, dans un bloc de 15 s chaque fois. Chaque bloc est composé de 18 stimuli espacés de 300 ms, en moyenne. Il y a trois conditions de stimulation : une condition binaurale, monogauche et monodroite. Chaque condition comprend six blocs de stimulation dont trois blocs de sons naturels et trois de bruit blanc, auxquels s’ajoute un bloc de silence. Ainsi, il y a deux observations par sujet et par condition, une pour sons naturels et une autre pour le bruit blanc. Les blocs sont séparés par des périodes de repos variant de 20 s à 30 s. Cette fenêtre de temps est suffisamment longue pour que la réponse hémodynamique puisse revenir à la ligne de base (Malonek and Grinvald, 1996). Les blocs de ces conditions ont été présentés de manière aléatoire. Afin de maintenir l’enfant engagé dans la tâche, nous avons inséré une vidéo attractive de 1 min entre les conditions. La durée totale de l’expérience est d’environ 16 min.

Avant que l'expérience ne débute, tous les participants avaient reçu l'instruction de suivre trois consignes : 1) écouter attentivement les stimuli auditifs ; 2) rester immobile, en gardant les bras sur les accoudoirs de la chaise pendant la durée de chaque expérience ; et 3) éviter tout mouvement de la tête pendant la présentation du stimulus auditif.

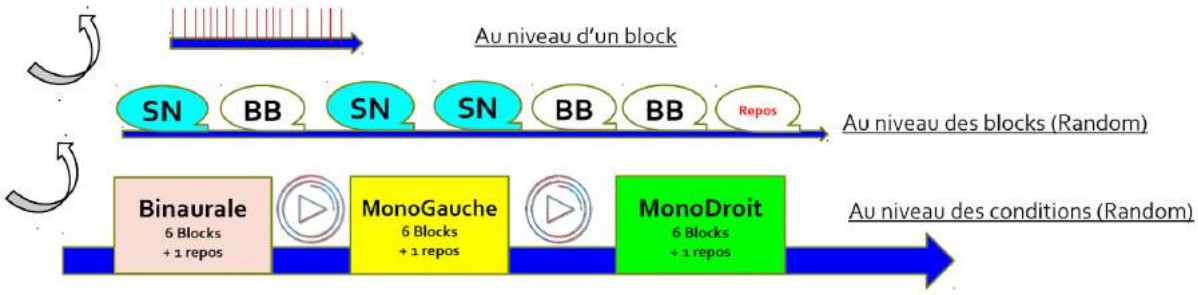


Figure 26. Paradigme expérimental en fNIRS (SN : sons naturels ; BB : bruit blanc ; le trait rouge représente un stimulus ; la flèche bleue représente le décours temporel ; la flèche dans un cercle indique la présentation d'une vidéo de 1 min). L'expérience débute par 60 s de silence, comme ligne de base. Un bloc de silence ou des stimuli de type bruit blanc ou sons naturels sont ensuite présentés de manière aléatoire dans trois conditions possibles : soit en binaural, soit à l'oreille gauche (monogauche), soit à l'oreille droite (monodroit). Chaque condition comprend trois blocs de bruit blanc, trois blocs de sons naturels ainsi qu'un bloc de silence.

Acquisition des données

Les modifications hémodynamiques du cerveau des sujets en réponse aux stimuli auditifs, ont été enregistrées à l'aide d'un appareil NIRS (NIRx NIRScout 816, NIRx Medizintechnik GmbH, Berlin, Allemagne), avec une fréquence d'échantillonnage de 8 Hz. L'instrument générait deux longueurs d'onde différentes (760 et 850 nm) et mesurait le décours temporel des changements en HbO, HbR et hémoglobine totale, grâce à l'application de la loi de Beer-Lambert modifiée. Le montage des optodes contenait deux tableaux de 3 x 2 (quatre sources et quatre détecteurs par hémisphère), ce qui donne un total de vingt canaux de mesure (Voir page 94, **figure 2a et 2b**).

Les paires sources-détecteurs ont été montées dans un bonnet standard de NIRS (NIRx, Berlin, Allemagne), avec une distance fixe de 3 cm entre les optodes. Le bonnet NIRX standard avait des positions prédéfinies selon l'atlas EEG 10-20 (Voir page 94, **figure 2c**), en accord avec les repères anatomiques de surface (Homan, Herman and Purdy, 1987). La mise en place du bonnet NIRS sur la tête du sujet était guidée par un ensemble de points de repères (nasion, inion et repères anatomiques préauriculaires gauche et droit). L'expérimentateur vérifiait, après positionnement du bonnet sur les repères, que les optodes étaient bien en contact avec le cuir chevelu du participant. Afin que les mêmes régions corticales soient ciblées d'un enfant à l'autre, l'expérimentateur devait s'assurer que le bonnet était mis en place de manière aussi cohérente que possible entre les participants. Plus important encore, la taille du bonnet NIRS standard a été ajustée en fonction de la circonférence de la tête de chaque sujet.

L'ensemble d'optodes (Voir page 94, **figure 2a-c**) a été positionné sur la tête au-dessus des régions des cortex temporal et frontal des deux hémisphères, afin de fournir une couverture suffisante des régions temporales supérieures, où se trouvent les cortex auditifs. Pour confirmer que les optodes étaient sensibles aux cortex auditifs, nous avons utilisé l'algorithme

Monte Carlo (tMCimg) via AtlasViewer, pour estimer le trajet probabiliste de migration des photons à travers le cortex, ce qui permet de déterminer le profil de sensibilité des optodes (Boas et al., 2002 ; Aasted et al., 2015). La carte de sensibilité ainsi émise ayant indiqué que les optodes étaient sensibles à l'activation des régions temporales moyennes et supérieures (Voire page 96, figure 3), ce qui permet de confirmer la validité de notre montage.

Pour les traitements ultérieurs et analyses statistiques, seules les valeurs d'HbO ont été utilisées et illustrées dans tous les tableaux et figures. Le choix de l'HbO est basé sur les résultats d'études précédentes, qui ont démontré des effets plus significatifs ou plus robustes avec l'HbO qu'avec l'HbR (Huppert et al., 2006 ; Ye et al., 2009 ; Gagnon et al., 2012 ; Issa et al., 2016) et une corrélation plus élevée avec la réponse IRMf-BOLD qu'avec l'HbR (Strangman et al., 2002). Par conséquent, le choix de l'HbO comme paramètre d'investigation, nous permet de mieux comparer les résultats avec les études précédentes en neuro-imagerie fonctionnelle, notamment l'IRMf.

Traitements et analyses des données fNIRS

Le signal bruit a été converti de valeurs d'intensité lumineuse en niveaux de densité optique. Ensuite, une analyse en composantes principales a été appliquée aux données fNIRS afin de séparer la composante de l'HDR des sources indésirables et d'améliorer le rapport contraste/bruit. Les artefacts de mouvement ont été supprimés, puis les signaux de densité optique ont été filtrés par un filtre passe-bande pour inclure des fréquences comprises entre 0,01 et 0,09 Hz afin de réduire les artefacts physiologiques systémiques (par exemple : artefacts cardiaques, de mouvement oculaire, respiratoires et de pouls). Les signaux ont ensuite été convertis en changements relatifs de la concentration d'hémoglobine (HbO et HbR) en utilisant la loi de Beer-Lambert modifiée. Enfin, nous avons calculé la moyenne des blocs pour chaque sujet. La magnitude a été extraite du changement moyen de la courbe de l'HbO pendant la durée de la stimulation.

Les traitements et analyses des données fNIRS étaient identiques à ceux de l'étude précédente. Pour plus de détails, j'inviterais le lecteur à se reporter à la section 6.2.

Identification des régions auditives

Afin d'identifier de manière plus précise les cortex auditifs sur l'ensemble des régions détectées, nous en avons estimé les coordonnées MNI à l'aide de l'outil "Project probe to cortex", dans le logiciel AtlasViewer. Les coordonnées correspondantes et leurs étiquettes anatomiques sont présentées dans le **Tableau 4**. Sur ce tableau, nous avons regroupé les canaux 2, 3, 4, 5, 6, 7 pour l'hémisphère gauche et les canaux 12, 13, 14, 15, 16, 17 pour l'hémisphère droit, couvrant les régions temporales supérieures et moyennes, où sont situées les aires auditives primaires, secondaires, tertiaires (Penhune et al., 1996), dans lesquelles nous avons analysé les changements relatifs de la concentration en HbO.

Tableau 4. Coordonnées MNI des canaux et des aires Brodmann, anatomies correspondantes

channel	src	det	MINI coord	Label name	BA
1	1	1	-54 12 8	Rolandic_Oper_L	Left-BA44
2	1	2	-60 5 23	Precentral_L	Left-BA6
3	2	1	-40 -6 -5	Temporal_Sup_L	Left-Insula(13)
4	2	2	-48 -14 9	Temporal_Sup_L	Left-PrimAuditory(41)
5	2	3	-49 -26 -6	Temporal_Mid_L	Left-BA21
6	3	2	-45 -22 26	SupraMarginal_L	Left-Outside BAs
7	3	3	-60 -39 13	Temporal_Mid_L	Left-BA22
8	3	4	-51 -50 27	Angular_L	Left-Outside BAs
9	4	3	-40 -45 -7	Temporal_Inf_L	Left-Outside BAs
10	4	4	-57 -62 14	Temporal_Mid_L	Left-BA39
11	5	5	59 12 8	Frontal_Inf_oper_R	Right-BA44
12	5	6	56 1 -6	Temporal_Sup_R	Right-BA22
13	6	5	56 7 22	Frontal_Inf_oper_R	Right-BA44
14	6	6	60 -10 7	Heschl_R	Right-PrimAuditory(41)
15	6	7	60 -21 26	SupraMarginal_R	Right-BA40
16	7	6	53 -26 -8	Temporal_Mid_R	Right-BA21
17	7	7	65 -40 13	Temporal_Sup_R	Right-BA22
18	8	7	60 -47 -2	Temporal_Sup_R	Right-BA39
19	8	7	50 -48 25	Angular_R	Right-AngGyrus(39)
20	8	8	51 -58 16	Temporal_id_R	Right-AngGyrus(39)

Paramètres d'analyse

Nous avons comparé les changements relatifs de l'HbO au niveau des cortex auditifs de chaque hémisphère pendant une stimulation binaurale et monaurale. Afin de quantifier le niveau d'asymétrie d'activation interhémisphérique, nous avons calculé un index de latéralisation dont la formule était la suivante :

Index de l'asymétrie = (Controlatéral-Ipsilatéral)/(Controlatéral+Ipsilatéral) (Stefanatos et al., 2008).

Les termes “controlatéral” et “ipsilatéral” désignent le côté cortical controlatéral et ipsilatéral à l'oreille stimulée.

Par ailleurs, nous souhaitons mentionner que cet index a été utilisé dans l’étude précédente mais également dans un autre projet en IRMf investigué chez le sujet adulte sourd unilatéral, mené par notre équipe (Vannson et al., 2020).

7.2.7. Analyses statistiques

Données psychoacoustiques et socio-psychologiques

En ce qui concerne les analyses statistiques des résultats issus des évaluations psychoacoustiques et socio-psychologiques, nous avons procédé pour les synthétiser, par deux approches différentes, afin de pallier aux contraintes contextuelles liées aux circonstances spécifiques de l’expérience, à savoir, la petite taille d’échantillons et le manque de données concernant le groupe témoin :

1) Analyse des effets de groupe, plus concrètement, comparaison des résultats des enfants témoins de la littérature sur le même protocole, avec ceux de nos résultats. Nous avons utilisé le test Shapiro-Wilk pour tester la normalité de la distribution des données. Il apparaît que ce test est particulièrement adapté pour les petites tailles d'échantillons (3 à 50) (SHAPIRO and WILK, 1965 ; Ahad et al., 2011 ; Ghasemi and Zahediasl, 2012). Les comparaisons entre les deux groupes ont été réalisées par le t-test, lorsque le nombre de données recueillies à l’occasion du même test était supérieur à trois (de Winter, 2019). Si la condition de normalité est violée, le test Welch’s t-test a été réalisé (SHAPIRO and WILK, 1965). Le seuil de signification est fixé à p = 0.5. Le d de Cohen (Cohen, 1988 ; Lakens, 2013) a été utilisé pour calculer la taille d'effet selon la formule :

$$d = \frac{|\overline{x} - \mu|}{\sigma}$$

X : la moyenne d'échantillon ; u : la moyenne de population ; o = l'écart-type de la population. Selon les conventions de Cohen (Cohen, 1988) et de Sawilowsky (Sawilowsky, 2009), le tableau ci-dessous résume les différentes tailles d’effet pour les valeurs de d = 0.01 à 2.0 :

d	0.01	0.2	0.5	0.8	1.2	2
Taille effet	très faible	faible	moyenne	grande	très grande	énorme

2) Analyse des données individuelles, qui consiste à positionner les performances d’un patient par rapport aux performances de la population générale ou d’un groupe contrôle dans la littérature. Les méthodes d’analyse s’appuient sur les ouvrages de

Beaufils B. (Beaufils, 1996, p. 2), de Thierry Atzeni (Atzeni, 2009) et les études de Crawford et Howell (Crawford and Howell, 1998 ; Crawford, Howell and Garthwaite, 1998). Plus précisément, lorsque le score d'un patient a été comparé à une norme dérivée d'une échantillon dont la taille est supérieure à 60, nous avons converti le score du patient en score z selon la formule suivante :

$$z_i = \frac{x_i - \overline{X}}{S}$$

x = le score concerné ; M = la moyenne de l'échantillon ; S = l'écart-type de la population

Dès lors qu'un patient est comparé à un groupe restreint (N<30, voire N<10), le score t modifié de Crawford et Howell est préconisé et il est calculé selon la formule suivante :

$$t = \frac{x_1 - \overline{X_2}}{S_2\sqrt{\frac{n_2 + 1}{n_2}}}$$

(x1 représente le score de l'individu ; x2 est la moyenne du groupe contrôle ; S2 l'écart type du groupe contrôle et le nombre de sujets du groupe contrôle) (Atzeni, 2009). Cette méthode permet non seulement de tester la significativité de la différence des performances entre le groupe témoin et l'individu testé mais aussi, d'estimer de manière précise le pourcentage de la population générale qui pourrait présenter un score plus faible que celui obtenu par l'individu testé.

Données neuro-fonctionnelles

Pour effectuer la comparaison des résultats entre les conditions de stimulation, nous avons utilisé le bootstrap non paramétrique afin de générer des intervalles de confiance à 95% (1000 échantillons ; biais corrigés et accélérés ; alpha = 0,05 (Carpenter and Bithell, 2000). Cette méthode est basée sur les techniques de rééchantillonnage, consistant à générer de nouvelles distributions de données à partir des données initiales. Cela permet de créer une distribution simulée et d'estimer sur cette distribution un intervalle de confiance de type BCa (Bias corrected and accelerated), qui s'est fait sur 1000 échantillonnages pour p = 0.05. Nous avons également eu recours au test boostrap pour comparer les index d'asymétrie. Enfin, les corrélations entre les données fNIRS et psychoacoustiques ont été mesurées par les coefficients Rho de Spearman. Il nous semble pertinent de noter que ces méthodes d'analyse ont été appliquées dans un autre projet en IRMf, investigué chez les sujets adultes sourds unilatéraux, par notre équipe (Vannson *et al.*, 2020).

7.3. Résultats

7.3.1. Données psychoacoustiques

Dans un premier temps, les seuils auditifs des enfants ont été évalués à l'aide d'une audiométrie tonale et vocale de routine, en clinique. Les **tableaux 5 et 6** illustrent les niveaux moyens à sévères d'asymétrie auditive de nos sujets porteurs de surdité unilatérale.

Tableau 5. Les seuils de l'audition pour des sons purs à fréquences 125 Hz, 250 Hz, 500 Hz, 100 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz, 8000 Hz. Les seuils s'expriment en dB HL.

Patient	**OD 125**	**OD 250**	**OD 500**	**OD 1000**	**OD 2000**	**OD 4000**	**OD 8000**
1	70	75	65	65	65	55	70
2	20	15	10	10	10	5	35
3	10	10	5	5	5	5	20
4	75	75	80	65	60	65	65
Patient	**OG 125**	**OG 250**	**OG 500**	**OG 1000**	**OG 2000**	**OG 4000**	**OG 8000**
1	10	10	10	10	5	5	25
2	70-90	70-90	70-90	70-90	70-90	70-90	70-90
3	>90	>90	>90	>90	>90	>90	>90
4	5	5	5	5	0	0	0

OD : oreille droite ; OG : oreille gauche ; NA : non-applicable. Les données manquantes sont remplacées par l'intervalle des valeurs correspondant au degré de surdité de ce patient.

Tableau 6. Les niveaux d'intensité sonore requis pour obtenir 0 % , 30 % , 50 % , 80 % , 100 % de bonnes réponses en audiométrie vocale *.

Patient	**OD 0 %**	**OD 30 %**	**OD 50 %**	**OD 80 %**	**OD 100 %**	**OG 0 %**	**OG 30 %**	**OG 50 %**	**OG 80 %**	**OG 100 %**
1	60	70	84	0	0	-5	3	6	14	20
2	0	5	7	12	20	80	70-90	70-90	70-90	70-90
3	20	24	26	30	40	90	>90	>90	>90	>90
4	60-70	60-70	60-70	60-70	60-70	10	15	18	24	30

OD : oreille droite ; OG : oreille gauche. Les données manquantes sont remplacées par l'intervalle des valeurs correspondant au degré de surdité de ce patient.

*Ce test consiste à évaluer l'intelligibilité de la parole en demandant au sujet de répéter les mots entendus. Les mots sont prononcés à différentes intensités sonores exprimées en dB. Les résultats obtenus sont exprimés en niveaux d'intensité sonore correspondant à 0%, 30%, 50%, 80%, 100% de réponses correctes.

7.3.2. Évaluation de la fonction binaurale

La fonction binaurale a été évaluée à l'aide du test d'intelligibilité de la parole dans le bruit et du test de localisation spatiale. Pour le sujet 2, ces deux tests n'ont pas pu être réalisés, comme nous l'avons indiqué précédemment. Étant donné que nous n'avons pas été en mesure de recueillir des données pour des enfants normo-entendants, nous nous basons sur les

résultats de la littérature relative au même test, et sur l'étude comparative de leurs résultats, pour tirer les conclusions sur le niveau de performances de notre cohorte.

Le test d'intelligibilité de la parole

Pour le test d'intelligibilité de la parole, les sujets 1, 3 et 4 ont été évalués respectivement par les tests Common Test, MBAA, Common Test. Les résultats figurent dans le tableau ci-dessous (**Tableau 7**).

Tableau 7. les résultats en pourcentage de bonnes réponses en diotique, dichotique et dichotique inversée du test d'intelligibilité de la parole dans le bruit.

Patient	SNR 10 dB diotique	SNR 10 dB dichotique	SNR 10 dB dichotique inversée	SNR 5 dB diotique	SNR 5 dB dichotique	SNR 5 dB dichotique inversée
1	100%	100%	100%	100%	100%	100%
3	100%	100%	100%	100%	27%	63%
4	40%	56%	66%	36%	50%	56%

SNR : signal / noise ratio ; Condition en diotique : le signal et le bruit viennent du haut-parleur situé en face du sujet ; En dichotique : le son est émis sur le côté sourd et le bruit sur l'oreille saine ; En dichotique inversée : le signal est sur l'oreille saine et le bruit sur l'oreille sourde.

Pour rappel, tous les sujets testés dans cette étude sont porteurs d'une surdité unilatérale congénitale. Le tableau témoigne d'une grande variabilité des performances des enfants aux tests. Le sujet 1 présente une performance parfaite pour toutes les conditions du test, tandis que ces mêmes performances sont fortement réduites pour le sujet 4. Le sujet 3 présente une baisse de performances seulement avec le SNR de 5 dB en dichotique inversée. Cet effet est beaucoup plus prononcé en dichotique.

Après examen poussé de la littérature, nous n'avons pas pu identifier d'études ayant utilisé exactement le même protocole expérimental chez l'enfant, ce qui rend la comparaison statistique entre le sujet testé et le groupe des témoins, difficile. C'est aussi pour cette raison que les analyses de groupe témoin n'ont pas été effectuées.

Évaluation de la localisation sonore dans l'espace

Pour l'évaluation de la localisation sonore dans l'espace, deux tests ont été appliqués selon l'âge. Les enfants 1 et 3, âgés de plus de six ans, ont passé le test angulaire, alors que l'enfant 4, âgé de moins de six ans, a passé le test de différenciation gauche/droite.

Le tableau ci-dessous (**Tableau 8**) reprend le nombre d'erreurs du côté de l'oreille sourde et de l'oreille saine pour le sujet 4 et le RMS score pour les sujets 1 et 3.

Tableau 8. Performances aux tests angulaire et de différenciation gauche/droite.

Patient	Test de localisation	Avant 6 ans Nb erreur oreille sourde	Avant 6 ans Nb erreur oreille saine	Après 7 ans, RMS score
1	Test angulaire			37.1
3	Test angulaire			66.8
4	Test de différenciation gauche/droite	14	5	NA

NA : non applicable.

En ce qui concerne le test de différenciation gauche/droite, le sujet 4 a effectué quatorze erreurs pour vingt-quatre stimulations (58%) avec d'environ trois fois plus d'erreurs du côté de l'oreille sourde que de l'oreille saine (cinq erreurs soit 20,8% du nombre total d'erreurs). L'étude de Yohan Gallois (Gallois, 2017), basée sur le même protocole, a démontré que dix-huit enfants sourds unilatéraux ont un nombre moyen d'erreurs du côté sain et sourd respectivement de 2,11 +- 2,3 (moyenne +- écart-type) et de 5,94 +- 3,96 (moyenne +- écart-type). La différence entre les résultats des côtés sain et sourd, pour ces enfants, est significative. Pour comparer ce sujet avec les résultats de la littérature, nous avons mesuré les niveaux de signification de la différence entre performances pour le côté sourd et performances du côté sain, de l'étude de Gallois. Le t modifié de Crawford et Howell était égal à 5.04 (p = 0,0001), ce qui indique que la différence est significative. Pour le côté de l'oreille saine du patient, la différence avec les données sur le côté sain de la littérature n'était pas significative (t = 1,22 ; p = 0,239). Nous pouvons en conclure que ce sujet présente une performance déficitaire pour localiser les sons du côté de l'oreille sourde plutôt que de l'oreille saine.

En matière de test angulaire, le résultat obtenu est exprimé sous forme d'un degré d'erreur moyen. Si le degré d'erreur moyen est inférieur à 20°, il est considéré comme étant normal. Au-delà de 40°, il reflète des réponses aléatoires. Le sujet 1 a présenté un degré d'erreur moyen deux fois plus élevé que la norme en moyenne, tandis qu'il s'est élevé à plus de trois fois pour le sujet 3, indiquant que les réponses données l'étaient au hasard.

7.3.3. Évaluation orthophonique

Un total de trois patients a été évalué par les orthophonistes du service d'O.R.L. Les scores des patients sont illustrés dans le tableau ci-dessous (**Tableau 9**) et les normes correspondantes se trouvent en annexe.

Les capacités de perception auditive ont été évaluées par l'échelle de CAP-II. Dans la norme, le score 6 est acquis vers l'âge de 4 à 5 ans chez les normo-entendants et le score 7 l'est vers l'âge de 5 à 6 ans. À partir de 8, le score reflète un niveau normal de perception auditive. Le sujet 1, âgé de 10 ans, et le sujet 4, de 5,8 ans, avaient des scores de 8 et de 6 respectivement,

représentant un niveau normal du développement des capacités de perception auditive. Le sujet 3 avait un score de 5 à 13,8 ans, ce qui indique un résultat bien inférieur à celui attendu pour son âge.

Quant à l'échelle de Nottingham-SIRl évaluant l''intelligibilité de la parole, un score maximal (5/5) a été constaté chez tous les sujets, reflétant un bon niveau d'intelligibilité dans la vie quotidienne.

En ce qui concerne l'EVIP, évaluant le niveau de compréhension lexicale, sur l'ensemble des sujets, seul le sujet 3 avait un score bien inférieur à celui attendu par son âge (61 contre 132 attendus), équivalent au score ordinaire d'un enfant âgé de 5 ans et 8 mois. De même, ce sujet a présenté douze erreurs au test ECOSSE, réalisant le niveau de performance d'un enfant de 7 ans. Il faut mentionner que le sujet 1 avait des performances supranormales dans l'EVIP.

Tableau 9. Scores obtenus pour les tests CAP-II, Nottingham-SIR, EVIP, ECOSSE.

Patient	Âge	CAP-II	Nottingham-SIR (sur 5)	EVIP	ECOSSE
1	10 ans	8	5	145	87
3	13.8 ans	5	5	61	*12 erreurs*
4	5.8 ans	6	5	73	72

7.3.4. Évaluation de la qualité de vie

Tous les enfants et leurs parents ont répondu aux questionnaires de qualité de vie globale (KindL) et spécial (SSQ). Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous (**Tableau 10**).

Sur le plan des analyses de groupe, nous avons comparé les différences entre les scores de notre cohorte et les scores de référence (Annexe 6), les résultats ont montré que les enfants sourds unilatéraux percevaient une diminution significative de la qualité de vie générale ($p = 0.0398$). Sur l'ensemble des domaines, la psychologie ($t = 3,5173$; $p = 0,0005$; $d = 0,93$), la famille ($t = 2,4482$; $p = 0,0147$; $d = 0,828$), et l'école ($t = 2,1687$; $p = 0,0306$; $d = 0,767$), sont des secteurs significativement diminués en termes de qualité.

Afin de déterminer si un enfant présente des scores anormaux par rapport à la distribution des scores dans la population générale, nous avons converti le score individuel en score z, relevant ainsi que les scores des enfants 1 et 3 ne sont significativement pas différents de ceux de la population générale ($p > 0.05$), tandis que l'enfant 2 présentait des scores significativement inférieurs à ceux de la population pour le domaine psychologique ($z = -5,57$, $p = 0,00000$), l'estime de soi ($z = -2,338$, $p = 0,009$), la famille ($z = -2,677$, $p = 0,00385$) et l'école ($z = -2,978$, $p = 0,0015$), avec une baisse générale de la qualité de vie ($t = -2,964$, $p = 0,0016$). De même pour l'enfant 4, les scores sont significativement plus faibles

pour l’évaluation de la famille(t = -2,677, p = 0,0035), des amis (t = -2,039, p = 0,021), de l’école (t = -1,96, p = 0,025), ce qui aboutit à un score total déficitaire (t = -1.66, p = 0,0488).

Nous avons comparé également les scores des enfants avec ceux de leurs parents sur l'ensemble des domaines, la différence est significative seulement pour le score du domaine physique (p = 0,033).

Tableau 10 : Les caractéristiques et les scores au questionnaire KindL Enfants

Patient	Qualité de vie globale	Physique	Psycho.	Estime de soi	Famille	Amis	École	Total
1	Kid-KindL (7-13 ans)	93	81	62	75	93	62	81.83
2	Kid-KindL (5-6 ans)	100	20	25	50	75	37	51.25
3	Kid-KindL (7-13 ans)	75	75	81	100	56	68	75.83
4	Kid-KindL (5-6 ans)	100	75	50	50	50	50	62.5

	Physique	Psycho.	Estime de soi	Famille	Amis	Ecole	Total
Moyenne	92	62.75	54.5	68.75	68.5	60.625	67.85
Ecart-type	11.8039	28.64	23.44	23.93	19.5	21.58	13.7

Psycho. : Psychologique

Tableau 11. Les scores au questionnaire KindL Parents pour les différents domaines

Parent	Qualité de vie globale parents	Physique	Psycho.	Estime de soi	Famille	Amis	École	Total
1	Kid-Kiddo-KindL (7-17ans)	75	81	81	75	62	50	70.66
2	Kiddy-KindL (5-6 ans)	62	83	56	68	50	31	58.33
3	Kid-Kiddo-KindL (7-17ans)	50	87	56	100	81	87	76.83
4	Kiddy-KindL (5-6 ans)	81	87	87	75	87	62	79.83

Psycho. : Psychologique

En ce qui concerne le questionnaire de qualité de vie spécial (SSQ), il faut rappeler qu’il se présente sous forme d’une auto-évaluation (SSQ-C) pour les enfants plus de 10 ans et d’une

hétéroévaluation (SSQ-P) pour les parents d'enfants à partir de 7 ans. Les données des parents ont été recueillies pour trois enfants de moins de 10 ans. Un seul enfant a répondu au questionnaire Enfant mais les réponses étaient soit de type non entendu soit de type non connu.

Le **Tableau 12** reprend les résultats individuels. Il témoigne d'une grande variabilité des réponses au questionnaire SSQ Parents. En particulier, le sujet 2 avait les scores les plus faibles pour toutes les catégories, tandis que le sujet 4 avait les scores les plus élevés parmi tous les participants.

La moyenne et l'écart-type des enfants normo-entendants au questionnaire SSQ (**Tableau 12**) ont été fournis directement par le Dr Firszt et issus de son étude sur la mesure des capacités de localisation chez les enfants sourds unilatéraux. Nous avons ainsi pu comparer le score d'un patient aux scores de ce groupe normo-entendant. Le t modifié de Crawford et Howell est calculé pour chaque sujet et pour chaque domaine, les résultats ont démontré que sur l'ensemble de ces trois domaines, le score est significativement inférieur à ceux du groupe normo-entendant, pour tous les sujets. En particulier, le sujet 1 a présenté la valeur de $t = -7,4$, $p < 0,00001$ pour le bloc A et $t = -7,69$, $p < 0,00001$ pour le bloc B, $t = -7,2$, $p < 0,00001$ pour le bloc C. Le sujet 2 avait $t = -12,12$, $p < 0,00001$ pour bloc A et $t = -16,76$, $p < 0,00001$ pour le bloc B, $t = -11,7$, $p < 0,00001$ pour le bloc C. L'enfant 4 avait la valeur de $t = - 1,91$, $p = 0,0377$ pour le domaine A, $t = -1,96$, $p = 0,034$ pour le domaine B et $t = -2,45$, $p = 0,014$ pour le domaine C.

Tableau 12. Les scores aux questionnaires SSQ Enfant et Parent pour les enfants porteurs de surdité unilatérale (en haut) et pour les enfants normo-entendants (en bas).

Patient	Qualité de vie spécifique - QOLS SSQ	Score A/100	Score B/100	Score C/100
1	Parents (5-11 ans)	70	54	78.75
2	Parents (5-11 ans)	52.85	5	67
3	Enfants (12-16 ans)	NE	NC	NE
4	Parents (5-11 ans)	90	85	91.42

Variable	Moyenne	Écart-type
Score Bloc A	96.95	3.75
Score Bloc B	95.59	5.57
Score Bloc C	97.89	2.72

Le Bloc A mesure l'intelligibilité, B la localisation, C la qualité de vie. NE : non entendu ; NC : non connu.

7.3.5. Données fNIRS

- Comparaison de l’index de latéralisation en fonction du côté de stimulation

L’activation cérébrale a été enregistrée pendant la stimulation auditive en binaural et en monaural. En se basant sur la littérature, les deux types de stimuli utilisés, à savoir, le bruit blanc et les stimuli vocaux et non vocaux, ne provoquent pas de différence de latéralisation corticale chez les normo-entendants, comme démontré en fNIRS et en IRMf (Samson et al., 2011). Cependant chez les sujets sourds unilatéraux, l'impact du côté de l’oreille sourde sur la réorganisation corticale est encore controversé. Les études en EEG (Khosla et al., 2003 ; Po-Hung Li et al., 2003 ; Hanss et al., 2009) ont montré une plasticité plus prononcée en cas de surdité unilatérale gauche. En revanche, cet effet n'a pas été retrouvé dans les études d'IRMf (Scheffler et al., 1998 ; Bilecen et al., 2000), qui ont mis en évidence des patterns d’activation similaires, quel que soit le côté affecté. Afin d’éviter de tirer des conclusions erronées, nous avons mesuré l’effet du côté de la surdité sur la réorganisation corticale, pendant la stimulation auditive au sein du groupe sourd unilatéral (deux observations par sujet et par condition de stimulation). Les résultats ont démontré que l’index d’asymétrie ne diffère pas significativement en fonction du côté de la surdité (bootstrap, alpha = 0,05). Par conséquent, nous avons pu calculer l’index de latéralisation pour l’oreille sourde et pour l’oreille saine, sans distinguer le côté de stimulation.

- **Comparaison du pic en fonction des hémisphères**

Nous avons comparé l’amplitude d’activation corticale en fonction de l’hémisphère controlatéral et de l'hémisphère ipsilatéral à l’oreille stimulée pendant la stimulation auditive. Comme illustré dans la **Figure 27,** l’amplitude d’activation n’est pas significativement différente entre les deux hémisphères chez les enfants porteurs de surdité unilatérale. Autrement dit, les stimulations binaurales et monaurales induisent un niveau d’activation symétrique entre les hémisphères.

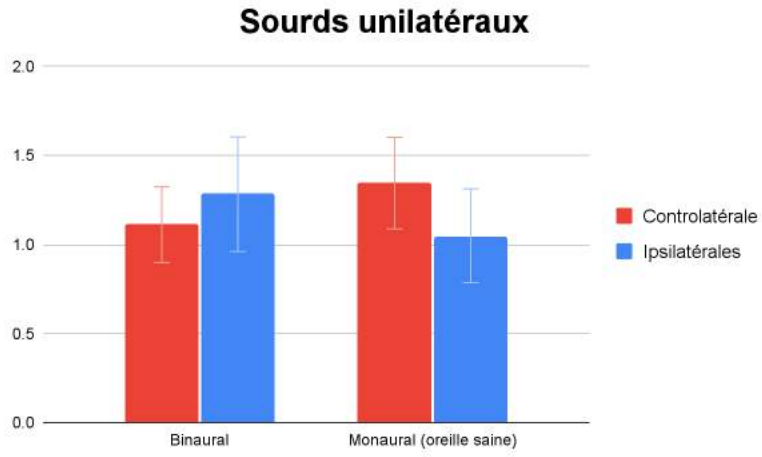


Figure 27. Le changement relatif de concentration en HbO dans les cortex auditifs suite à une stimulation en binaural et en monaural chez le sujet sourd unilatéral. L'axe X représente les conditions de stimulation. L'axe Y indique l'amplitude maximale de la courbe

en HbO. Les colonnes rouges et bleues représentent les activités corticales controlatérales et ipsilatérales à l'oreille stimulée. L'unité de mesure sur l'axe Y est 10-7 mMol/L et la barre représente l'erreur-type de la moyenne.

Afin de confirmer à l'échelle individuelle le niveau symétrique d'activation corticale induite par la stimulation en binaural et en monaural, nous avons calculé l'index de latéralisation pour chaque enfant porteur de surdité unilatérale. Cet index de latéralisation a été calculé sur la valeur du pic de la courbe en HbO mais également, sur sa moyenne pendant la stimulation. Les résultats bruts de chaque sujet figurent en annexe 7.

- **Dominance hémisphérique révélée par l'index de latéralisation**

Chez les enfants porteurs de surdité unilatérale, les index de latéralisation ne sont pas significativement différents de 0 (bootstrap, alpha = 0,05), que ce soit pour la stimulation en binaural ou en monaural, ce qui traduit un niveau effectif d'activation symétrique entre les hémisphères (**Figure 28)**. De plus, ces résultats sont indépendants du paramètre d'analyse utilisé, à savoir la valeur du pic ou la moyenne (seuls les résultats sur le pic sont illustrés dans la figure 28).

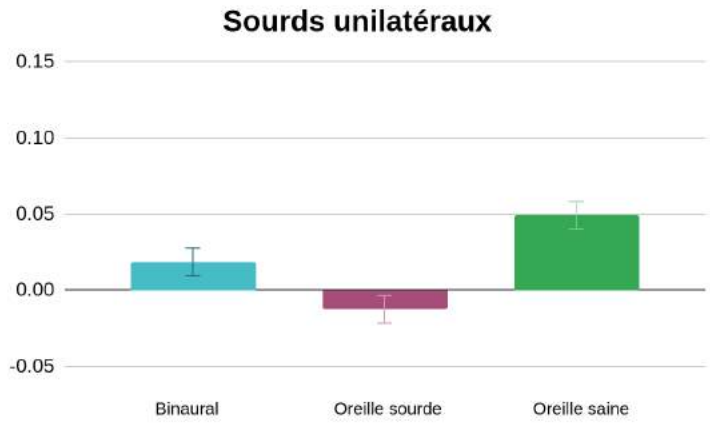


Figure 28. Index de latéralisation dans les régions auditives en fonction de la condition de stimulation. L'axe X représente les conditions de stimulation. L'axe Y indique la valeur d'index de latéralisation. La valeur de l'index de latéralisation proche de 0 représente une activation symétrique, tandis que sa valeur positive/négative indique une dominance hémisphérique controlatérale/ipsilatérale à l'oreille stimulée. La barre représente l'erreur-type de la moyenne.

7.3.6. Corrélation entre l'index de latéralisation et la performance binaurale

En raison du faible échantillon, nous avons effectué une analyse de corrélation entre le niveau de réorganisation corticale, à savoir l'index de latéralisation et la performance binaurale, afin de dégager une tendance de ces deux variables à covarier.

Étant donné que les scores obtenus dans le test de localisation proviennent de deux sous-tests différents, le nombre des observations ne permet pas d'effectuer ce type d'analyse. Par conséquent, nous avons calculé uniquement le coefficient de corrélation de Spearman entre l'index de latéralisation et les performances du test de l'intelligibilité dans le bruit. Par souci de visibilité, nous n'avons illustré que la condition dichotique du test d'intelligibilité dans le bruit (**Figure 29**), puisque c'est la seule condition qui présente une variation importante des scores des sujets.

Les résultats montrent qu'il existe une forte tendance à la corrélation positive entre l'index de latéralisation et le score en dichotique du test d'intelligibilité (rho = 1). Cela reflète que plus la dominance controlatérale est importante, meilleure est la performance au test d'intelligibilité, en d'autres termes, une meilleure performance d'intelligibilité serait associée à un niveau plus élevé d'asymétrie corticale.

Nous avons également calculé le coefficient de corrélation entre l'âge, la durée de privation et l'ampleur de la réorganisation. Nous avons constaté que ni l'âge ni la durée de privation auditive ne sont liés au degré de réorganisation corticale (rho = -0,2 et -0,4).

Cependant il faut être prudent en considérant ces résultats obtenus, puisque la taille d'échantillon est limitée dans nos analyses de corrélation. Malgré tout, nous pouvons conclure qu'il y une forte tendance à la corrélation entre le niveau de réorganisation corticale et la performance binaurale.

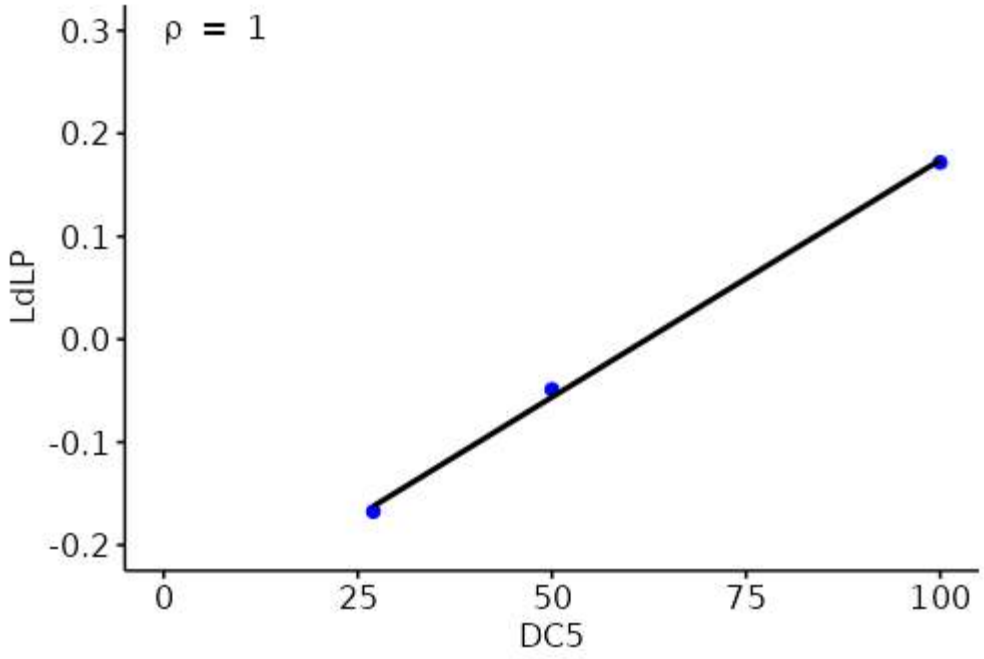


Figure 29. Corrélation entre le niveau de réorganisation corticale estimé par l'index de latéralisation et la performance en dichotique au test d'intelligibilité dans le bruit.

Principaux résultats

Les effets de la surdité unilatérale sur la fonction binaurale : les résultats au test d'intelligibilité dans le bruit s'avèrent d'une grande variabilité chez les enfants porteurs de surdité unilatérale, tandis que les performances au test de localisation spatiale sont toutes déficitaires.

Les effets de la surdité unilatérale sur les capacités langagières : les niveaux du développement de la perception auditive et de la compréhension lexicale sont très variables chez les enfants sourds unilatéraux. Néanmoins, tous les sujets présentent un bon niveau d'intelligibilité dans la vie quotidienne.

Les effets de la surdité unilatérale sur le ressenti de la qualité de vie : les analyses des résultats de groupe ont montré que les enfants sourds unilatéraux présentent une diminution significative de qualité de vie générale par rapport à la norme du questionnaire. De plus, sur l'ensemble des domaines investigués, la psychologie, la famille, et l'école, sont significativement diminuées. En revanche, la variabilité intra-individuelle est importante.

Concernant la qualité de vie spécifique à l'audition, les enfants sourds unilatéraux affichent des scores significativement plus bas pour la compréhension de la parole, l'audition spatiale ainsi que la qualité d'écoute.

Les effets de la surdité unilatérale sur la réorganisation cérébrale estimée par la fNIRS : une perte d'asymétrie inter-hémisphérique est observée suite à la surdité unilatérale. Plus concrètement, la dominance controlatérale induite par la stimulation monaurale est modifiée chez les enfants sourds unilatéraux, qui se manifeste par un déplacement vers l'hémisphère ipsilatéral à l'oreille saine. Cette perte d'asymétrie persiste dans le groupe sourd unilatéral quel que soit le paramètre d'analyse, à savoir, la moyenne et l'amplitude maximale de l'activation corticale pendant la durée de stimulation. Ces résultats sont, de plus, renforcés par le calcul de l'index de latéralisation.

La mesure de corrélations : le niveau de réorganisation corticale est associé à la performance au test de l'intelligibilité dans le bruit. Ni l'âge ni la durée de privation auditive n'influencent degré de réorganisation corticale.

7.4. Discussion

7.4.1. Discussion des contraintes méthodologiques

Il est important de discuter d'abord sur les contraintes méthodologiques de l'étude afin que les résultats obtenus prennent du poids dans l'interprétation. Dans notre étude, le faible échantillon de population investiguée et l'absence de sujets contrôles pour les évaluations psychoacoustiques, orthophoniques, de qualité de vie, sont les contraintes principales. Cependant, parmi ces évaluations, il existe des normes issues des études de grand échantillon.

Par exemple, pour les évaluations de qualité de vie, nous avons comparé nos résultats à la norme du questionnaire établie à partir d'une étude sur 1000 enfants normo-entendants. De plus, la comparaison des résultats de notre cohorte avec ceux de la littérature, est réalisée non seulement au niveau du groupe mais également au niveau du sujet, afin de ne pas tirer de conclusions biaisées par la moyenne. Malgré la taille limitée de l'échantillon, nous avons pu relever des effets significatifs. La mesure de la taille de l'effet a également renforcé la robustesse de notre résultat.

Les analyses statistiques des résultats comparatifs sont effectuées strictement selon les recommandations des études statistiques et des ouvrages adaptés. Par exemple, les tests statistiques sélectionnés sont adaptés pour les petites tailles d'échantillons (3 à 50) (SHAPIRO and WILK, 1965 ; Ghasemi and Zahediasl, 2012, 2012 ; de Winter, 2019). Pour plus de détail, je vous renvoie aux analyses statistiques dans la partie des matériaux et méthodes.

Il est intéressant de noter que de nombreuses études ont montré que la distribution normale des données n'est pas une condition nécessaire pour utiliser le test t et la régression linéaire (Geary, 1936 ; Gayen, 1949 ; Lumley *et al.*, 2002 ; Tsagris *et al.*, 2020 ; Tsagris and Pandis, 2021). De plus, ces tests statistiques sont valables même dans de très petits échantillons (de Winter, 2019). Cette validité statistique a été démontrée par simulation des données extrêmement non normales ou peu nombreuses. Selon les auteurs de ces études, la principale limite du test t et de la régression linéaire n'est pas d'ordre distributionnel mais consiste à savoir si l'estimation d'une différence dans la moyenne du résultat répond à la question scientifique posée.

Par ailleurs, il faut souligner que ces résultats ne sont qu'intermédiaires et que le recrutement des patients pour ce projet se poursuit actuellement au service O.R.L du CHU de Toulouse. Les résultats présentés ici pourraient pâtir d'un manque de puissance statistique ou de biais liés à l'échantillon. C'est aussi pour ces raisons que nous avons analysé et interprété nos données de manière très prudente. Malgré tout, certaines conclusions peuvent être tirées de cette étude, en s'appuyant sur les résultats issus de la littérature.

Discussion des résultats

L'objectif de ce travail est d'identifier les conséquences de la surdité unilatérale chez les enfants, sous trois angles différents : psychoacoustique, psychosocial et neuro-fonctionnel. Pour cela, nous avons évalué les performances en question par différents moyens et investigué, dans un second temps, les intercorrélations entre ces performances, surtout avec le niveau de réorganisation cérébrale. Les résultats principaux ont montré une grande variabilité des performances psychoacoustique, psychosociale et une perte d'asymétrie du traitement de l'information auditive chez les enfants porteurs de surdité unilatérale. De plus, les performances binaurales sont corrélées très fortement au niveau de réorganisation.

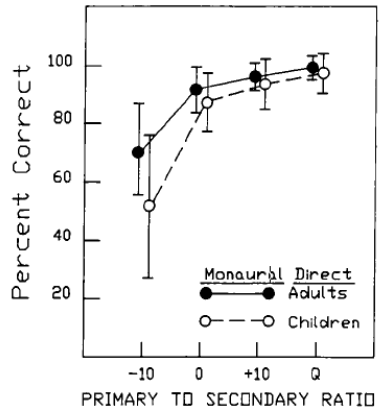
7.4.2. Données psychoacoustiques : un reflet de la fonction binaurale

- Intelligibilité dans le bruit

Les performances de notre population sourde unilatérale s'avèrent d'une grande variabilité. 66% de patients ont montré plus de déficits dans les conditions dichotique et dichotique inversée que dans la condition diotique, avec un rapport signal/bruit de 5 dB. Un sujet a présenté 100% de réponses correctes dans tous les tests.

L'étude Bess (Bess, Tharpe and Gibler, 1986) a relevé que plus le rapport signal sur bruit est élevé, plus les enfants normo-entendants ont de bonnes performances (**Figure 30**). Le pourcentage des mots répétés correctement a déjà atteint 75.32 % avec le rapport signal sur bruit de 0 (le signal et le bruit ont la même intensité). De plus, les enfants normo-entendants réalisent une performance similaire à celle des adultes (**Figure 30a**). D'autre part, l'étude de Laroche et al. (Laroche et al., 2006) a montré que pour un enfant normo-entendant de 6 ans, le rapport signal/bruit de -1,2 dB permet déjà 50 % d'intelligibilité (50 % est le seuil de reconnaissance des phrases). Ce rapport est diminué jusqu'à -2,5 dB pour l'enfant de 9 ans. L'étude de Yohan Gallois a démontré que les enfants sourds unilatéraux ayant bénéficié de l'appareillage auditif réalisent des performances pouvant atteindre 75-99 %, ce qui est significativement plus important que chez les enfants sourds unilatéraux sans appareillage.

Nous pouvons conclure que l'audition binaurale permet d'atteindre le seuil de reconnaissance des phrases avec un rapport signal/bruit négatif. En revanche, dans notre population, nous avons choisi un rapport signal/bruit positif (5 et 10 dB) dans le test, pour ne pas souffrir de l'effet plancher. Malgré le rapport positif, 66 % de nos patients sont déficitaires avec une perte d'information importante, tout particulièrement en condition dichotique. Le seul enfant avec 100 % de réponses correctes pourrait souffrir de l'effet plafond car nous n'avons pas utilisé d'autres tests avec un rapport signal/bruit négatif. Par ailleurs, l'étude de Reeder et al. (Reeder, Cadieux and Firszt, 2015) a identifié certains enfants sourds unilatéraux présentent des scores équivalents à ceux des normo-entendants. Cela suggère que certains enfants sont plus vulnérables aux effets néfastes de l'audition binaurale que d'autres.



Test Condition P:S	Monaural Direct Normals[a]	Monaural Direct Unilaterals[a]	Monaural Indirect Unilaterals[a]
Q			
Mean	90.26	88.59	82.66
SD	7.60	8.93	11.98
+20			
Mean	[b]	[b]	75.30
SD			14.45
+10			
Mean	86.14	82.57	57.13
SD	9.20	10.04	22.54
0			
Mean	75.32	66.00	27.70
SD	11.89	14.47	22.46
−10			
Mean	49.28	34.90	[c]
SD	21.14	29.13	[c]

Figure 30. Performances binaurales chez les enfants normo-entendants.
a. Les pourcentages de bonnes réponses et écarts types dans la condition en dichotique inversée (Monaural direct) pour plusieurs rapports signal/bruit (Primary to secondary ratio).

b. Moyennes et écarts types en pourcentage des groupes normaux et unilatéraux dans la condition en dichotique inversée (Monaural direct) et en dichotique (Monaural indirect) pour plusieurs rapports signal sur bruit (P:S) chez des enfants normaux (N = 25) et des enfants présentant une perte auditive unilatérale (N = 25). Les enfants malentendants ont été évalués en dichotique inversée et en dichotique, tandis que les enfants normaux ont été testés en dichotique inversée uniquement (Bess, Tharpe and Gibler, 1986).

- Test de localisation spatiale

Le test de localisation spatiale a identifié trois fois plus d'erreurs ou un degré d'erreur trois fois plus important que la norme, en moyenne. Cela reflète les difficultés importantes en termes de localisation spatiale pour les enfants sourds unilatéraux avec le niveau de performance correspondant à des réponses données au hasard. Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature (Bess, Tharpe and Gibler, 1986 ; Lieu, 2015 ; Reeder, Cadieux and Firszt, 2015).

7.4.3. Données orthophoniques

Les évaluations orthophoniques ont mis en évidence une grande variabilité des performances chez les enfants sourds unilatéraux, tout particulièrement pour le test évaluant la compréhension lexicale. 66 % des enfants ont un niveau normal de développement langagier. Un seul enfant avec une surdité unilatérale profonde est relevé déficitaire dans le développement global des compétences langagières (perception auditive, compréhension lexicale et syntaxico-sémantique). Cependant, le niveau d'intelligibilité n'est pas affecté chez tous les enfants.

L'impact de la surdité unilatérale sur le développement langagier est multifactoriel. En effet, de nombreuses études (Martínez-Cruz, Poblano and Conde-Reyes, 2009 ; José et al., 2014 ; Sangen et al., 2017) ont relevé des retards du développement langagier chez l'enfant sourd unilatéral. Ces résultats n'ont pas été retrouvés dans d'autres études de la littérature (Klee and Davis-Dansky, 1986 ; Fitzpatrick et al., 2015), qui ont mis en évidence des résultats similaires aux enfants normo-entendants. Pourtant, ces études ont souligné l'importance d'un suivi précoce par un médecin et/ou d'une intervention médicale. Une étude cas-témoin menée sur un grand échantillon de la population (Lieu et al., 2010) a montré qu'un QI plus faible, le sexe masculin, un revenu familial inférieur au seuil de pauvreté et un niveau d'éducation maternel plus faible, sont des facteurs prédictifs d'un faible niveau du développement langagier des enfants sourds unilateraux. Quelques années plus tard, les mêmes auteurs ont montré, dans une étude longitudinale (Lieu, Tye-Murray and Fu, 2012), que les performances langagières des enfants atteints de surdité unilatérale se sont améliorées de manière significative au fil du temps. Les enfants qui ont progressé considérablement sont ceux qui sont issus d'une famille aisée, bénéficient d'un environnement stimulant, atteignent plus tardivement l'âge de la privation auditive, etc. Ces résultats suggèrent que les facteurs environnementaux peuvent favoriser la compensation du déficit auditif.

Une grande variabilité des performances langagières chez l'enfant sourd unilatéral s'explique par la nature multifactorielle du développement langagier. Les facteurs compensatoires influent de manière différente sur le développement langagier de notre population.

7.4.4. Données de qualité de vie

Les scores du ressenti de la qualité de vie de notre population sourde unilatérale, comparés à la norme du questionnaire, relèvent une diminution significative de la qualité de vie générale. De plus, sur l'ensemble des domaines investigués, la psychologie, la famille et l'école, sont significativement diminuées en termes de qualité ressentie. En revanche, la variabilité intra-individuelle est importante. Bien que la qualité de vie ait rarement été directement évaluée chez les enfants sourds unilatéraux, les adultes atteints de surdité unilatérale ont affiché une diminution de la qualité de vie, des sentiments de frustration, d'embarras et de gêne (Giolas and Wark, 1967 ; Newman et al., 1997 ; Vannson et al., 2020). Néanmoins, nos résultats concordent avec une méta-analyse de Roland et al. (Roland et al., 2016), qui a rapporté une baisse de la qualité de vie globale chez l'enfant avec surdité unilatérale, avec un degré plus élevé dans le domaine scolaire. Une étude de Borton et al. (Borton, Mauze and Lieu, 2010), en 2010, a démontré une variabilité significativement plus importante pour le domaine psychosocial chez l'enfant sourd unilatéral. Une grande variabilité se retrouve également dans notre étude. Cela reflète qu'il existe des facteurs compensatoires chez l'enfant sourd unilatéral pour le ressenti de la qualité de vie.

Concernant la qualité de vie relative à l'audition, les enfants sourds unilatéraux affichent des scores significativement plus bas pour l'ensemble des domaines investigués, à savoir, la compréhension de la parole, l'audition spatiale ainsi que la qualité d'écoute. Ces résultats concordent avec les données de la littérature (Noble and Gatehouse, 2004 ; Reeder, Cadieux and Firszt, 2015 ; Sangen et al., 2017). Nous pouvons conclure que la surdité unilatérale a un impact néfaste sur la qualité de vie relative à l'audition.

7.4.5. Données neurofonctionnelles: résultats principaux

Dans la littérature, il est bien établi que la stimulation monaurale chez le sujet normo-entendant induit une activation plus importante du côté controlatéral à l'oreille stimulée que du côté ipsilatéral (Devlin et al., 2003 ; Schonwiesner et al., 2007 ; Gutschalk and Steinmann, 2015 ; Kelly and Judge, 1994 ; Clarey et al., 1995). Dans notre étude, la dominance controlatérale corticale est modifiée suite à la surdité unilatérale chez l'enfant, en se déplaçant vers l'hémisphère ipsilatéral. La perte d'asymétrie observée est indépendante du paramètre d'analyse utilisé, renforçant la robustesse de nos résultats. Il est important de souligner que notre étude est la première à avoir investigué les impacts de la surdité unilatérale chez l'enfant sur la dominance hémisphérique. Nos résultats sont en accord avec les études chez les sujets adultes porteurs de surdité unilatérale (Scheffler *et al.*, 1998 ; Ponton *et al.*, 2001 ; Khosla *et al.*, 2003 ; Langers, van Dijk and Backes, 2005 ; Burton *et al.*, 2012 ; Li *et al.*, 2012) mais également chez les modèles animaux présentant une surdité unilatérale

congénitale et acquise (McAlpine *et al.*, 1997 ; Kral, Heid, *et al.*, 2013 ; Kral, Hubka, *et al.*, 2013 ; Tillein, Hubka and Kral, 2016).

La perte de la dominance controlatérale chez les enfants sourds unilatéraux est renforcée par l'index quantitatif de latéralisation, qui mesure le niveau d'activation corticale interhémisphérique pour chaque sujet. Cet index est fréquemment utilisé dans la littérature (Jamison et al., 2006 ; Schonwiesner et al., 2007 ; Stefanatos et al., 2008), notamment dans le cas d'une étude en IRMf chez l'adulte sourd unilatéral, conduite par notre équipe (Vannson et al., 2020). En cas de surdité unilatérale, l'index de latéralisation est proche de 0, ce qui traduit que la dominance controlatérale se déplace vers le cortex auditif ipsilatéral. Les mécanismes ont été identifiés dans les études lésionnelles chez l'animal : un effet inhibiteur initial du cortex ipsilatéral à l'oreille stimulée se transforme en une excitabilité accrue des neurones ipsilatéraux avec une augmentation de la proportion neuronale et une latence réduite de réponse (Popelár *et al.*, 1994 ; McAlpine *et al.*, 1997 ; Kral, Hubka, *et al.*, 2013 ; Lomber *et al.*, 2013 ; Tillein, Hubka and Kral, 2016). Ces phénomènes de réorganisation ont été observés au niveau cortical mais également (McAlpine *et al.*, 1997) sous-cortical (Popelár *et al.*, 1994 ; Tillein, Hubka and Kral, 2016).

7.4.6. Corrélation entre les données neurofonctionnelles et psychoacoustiques

L'aspect novateur de cette étude est de mettre en lien le niveau de réorganisation corticale avec la performance binaurale chez l'enfant porteur de surdité unilatérale. Dans notre étude, les enfants ayant des performances faibles en intelligibilité dans le bruit, présentent une dominance corticale importante du côté ipsilatéral à l'oreille stimulée. Malgré la taille petite de notre échantillon, il est très encourageant qu'il nous permette d'identifier des résultats similaires avec le sujet adulte porteur de surdité unilatérale dans l'étude en IRMf de notre équipe (Vannson *et al.*, 2020), où la latéralisation ipsilatérale était liée au déficit de localisation spatiale des sons. Selon les auteurs de cette étude, le changement de la dominance hémisphérique du traitement de l'information auditive perturbe les interactions excitatrices/inhibitrices au niveau cortical, et ainsi, altère l'intégration des processus binauraux et la représentation du champ sonore.

Dans la littérature, il est bien établi que la surdité unilatérale engendre une dominance ipsilatérale à l'oreille saine indépendamment du type de surdité (acquise ou congénitale) (Phillips and Irvine, 1981 ; Nordeen, Killackey and Kitzes, 1983 ; Kitzes and Semple, 1985 ; McMullen *et al.*, 1988 ; McAlpine *et al.*, 1997 ; Keating, Dahmen and King, 2015 ; Tillein, Hubka and Kral, 2016). Dans notre étude, une dominance ipsilatérale plus importante est associée au faible niveau de performance binaurale, cela indique que la réorganisation déplace la latéralisation controlatérale vers une dominance ipsilatérale, elle réduit la capacité à encoder et intégrer les indices binauraux acoustiques, responsables de la localisation spatiale et de la séparation spatiale du sons et de bruit, et ainsi, produit un impact sur la perception auditive chez l'enfant. Nous attribuons cette relation à l'altération de l'intégration des indices binauraux au niveau cortical. De nombreuses études ont montré que la sensibilité/sélectivité neuronale aux indices binauraux est modifiée suite à la surdité unilatérale (Clopton and

Silverman, 1977 ; Silverman and Clopton, 1977 ; Moore and Irvine, 1981). En particulier, l'étude de Popescu et Polley (Popescu and Polley, 2010) a mis en évidence que la privation monaurale induit une sur-représentation corticale de l'oreille saine, déforme les cartes tonotopiques et perturbe l'intégration binaurale des indices acoustiques, avec un niveau plus prononcé dans le cortex auditif primaire que dans le colliculus inférieur et que ces changements neuronaux ont un impact direct sur la précision du codage neuronal. D'autres études électrophysiologiques ont rapporté que l'altération de l'intégration binaurale est présente même après la correction de la perte auditive unilatérale (Clopton and Silverman, 1977 ; Silverman and Clopton, 1977 ; Brugge *et al.*, 1985) ou après l'implantation cochléaire (Tillein, Hubka and Kral, 2016). Les changements physiologiques induits par une surdité unilatérale peuvent être interprétés en termes d'interactions compétitives des ressources corticales entre chaque oreille. Sur le plan clinique, le déficit d'intégration binaurale persiste chez les personnes ayant des antécédents de perte auditive asymétrique (Snik, Teunissen and Cremers, 1994). Les conséquences néfastes sur la localisation des sons et l'intelligibilité dans le bruit peuvent se prolonger après la restauration de la fonction de l'oreille précédemment privée (Pillsbury, Grose and Hall, 1991 ; Wilmington, Gray and Jahrsdoerfer, 1994 ; Moore *et al.*, 1999 ; Gray, Kesser and Cole, 2009).

Il est important de noter que ni l'âge ni la durée de privation auditive ne sont à relier au au niveau de la réorganisation corticale chez nos enfants. Ces résultats sont inattendus, puisque les prédictions fondées sur la littérature animale n'ont pas été confirmées, en particulier, les études de Kral (Kral, Heid, *et al.*, 2013 ; Kral, Hubka, *et al.*, 2013), qui ont montré que plus l'apparition de la surdité unilatérale est précoce, plus les effets hémisphériques sont importants. À part les différences existant entre les techniques utilisées dans les études sur les animaux et chez l'Homme, le facteur environnemental semble crucial pour comprendre cette incohérence des résultats. Les animaux de laboratoire vivent dans un environnement dénué de stimuli externes, tandis que les enfants se situent sur une période de la vie où l'apprentissage et les stimulations intellectuelles sont particulièrement importants, cela s'accompagne d'un moment propice à la croissance corticale et du développement neuronal (Huttenlocher and Dabholkar, 1997 ; Ponton *et al.*, 2002 ; Kral *et al.*, 2005 ; Kral, 2013). Cette hypothèse est soutenue par les études de la littérature. En effet, au départ, on pensait que la période critique pour l'audition spatiale était déterminée par l'âge plutôt que par l'expérience sensorielle (Knudsen and Knudsen, 1986). Des travaux ultérieurs ont toutefois suggéré que la période critique pouvait être prolongée par un enrichissement environnemental (Brainard and Knudsen, 1998 ; Zhang, Bao and Merzenich, 2001). Un certain nombre d'études ont démontré que l'audition spatiale reste plastique à l'âge adulte (Irvine and Wright, 2005 ; Keuroghlian and Knudsen, 2007 ; King *et al.*, 2011). Nous pouvons nous attendre à ce que l'environnement stimulant permette aux enfants de développer des systèmes compensateurs, par exemple, des stratégies adaptatives, pour empêcher la progression de la sur-représentation corticale de l'oreille saine dans le temps. En revanche, ces systèmes compensateurs ne restaurent pas entièrement la dominance controlatérale hémisphérique. La grande variabilité des performances binaurales au sein de notre cohorte pourrait être un reflet de l'adoption des différentes stratégies adaptatives et de leur efficacité. Cette variabilité comportementale s'exprime dans le cerveau par un niveau variable d'asymétrie corticale.

Les stratégies compensatoires de l'altération de l'audition spatiale sont bien documentées chez l'Homme (Newton, 1983 ; Slattery and Middlebrooks, 1994 ; Van Wanrooij and Van Opstal, 2004 ; Kumpik, Kacelnik and King, 2010 ; Agterberg et al., 2012) comme chez l'animal (Gold and Knudsen, 2000 ; Kacelnik *et al.*, 2006 ; Keuroghlian and Knudsen, 2007 ; Keating, Dahmen and King, 2013). Dans le cas d'une perte auditive unilatérale, le système auditif devrait ignorer les indices binauraux acoustiques affectés et se fier davantage aux indices monauraux disponibles dans l'oreille intacte. Des preuves comportementales chez certains sujets atteints de surdité unilatérale soutiennent l'idée que les indices spectraux monauraux peuvent être utilisés pour localiser avec précision les sons sur le plan horizontal (Slattery and Middlebrooks, 1994 ; Van Wanrooij and Van Opstal, 2004 ; Agterberg *et al.*, 2014). En particulier, cet ajustement adaptatif est déjà présent chez l'enfant sourd unilatéral âgé de dix ans (Newton, 1983). Des travaux ultérieurs ont découvert que l'effet d'ombre de la tête contribue également à l'amélioration des performances binaurales chez les sujets sourds unilatéraux (Van Wanrooij and Van Opstal, 2004 ; Agterberg *et al.*, 2014). Les sujets monauraux semblent cependant très variables dans leur capacité à utiliser les indices spectraux pour se localiser sur le plan horizontal (Van Wanrooij and Van Opstal, 2004 ; Agterberg *et al.*, 2014). D'autre part, dans les situations où l'oreille affectée conserve une certaine sensibilité acoustique, le système auditif pourrait s'adapter en apprenant à réinterpréter la signification spatiale d'entrées acoustiques particulières. Par exemple, les sujets atteints d'une surdité de transmission unilatérale acquise sont capables d'utiliser leurs indices binauraux anormaux pour localiser les sons sur le plan horizontal (Agterberg *et al.*, 2012).

Perspectives

Malgré que la perte auditive unilatérale affaiblisse la représentation corticale de l'oreille sourde, cette représentation ne semble pas être entièrement éliminée (Moore *et al.*, 1999 ; Kral, Hubka, *et al.*, 2013). La sensibilité résiduelle pourrait constituer une base neurobiologique pour la réhabilitation. Un objectif clé des recherches futures sera donc de déterminer si les fonctions binaurales et la perte auditive unilatérale peuvent être améliorées, voire récupérées, par des programmes d'entraînement spécifiques, une approche qui a été utilisée avec succès pour traiter les déficits langagiers (Tallal *et al.*, 1996). À cet égard, il est important d'identifier les facteurs qui influencent la récupération et quels sont les sujets qui sont particulièrement à risque. D'autre part, l'identification de facteurs de vulnérabilité aux effets de la surdité unilatérale nous semble cruciale pour la prévention de ses conséquences néfastes sur les aspects psychoacoustiques et cognitivo comportementaux.

Limite de notre étude

Encore une fois, la limitation principale de cette étude provient du faible échantillon. Néanmoins, les évaluations psychoacoustiques et neurofonctionnelles semblent confirmer les difficultés des enfants sourds unilatéraux sur le plan de la fonction binaurale et les phénomènes de réorganisation fonctionnelle que la surdité a induits.

Une autre limitation de la fNIRS est d’ordre technique. Étant donné que la résolution spatiale en est faible et que la profondeur de pénétration du signal dans le tissu cérébral n'est pas claire (Cui et al., 2011), l’activité du cortex auditif primaire peut ne pas être détectable — en raison de sa profondeur.

7.5. Conclusion

Ce travail a étudié les conséquences de la surdité unilatérale chez l’enfant sur les plans psychoacoustique, socio-psychologique, neurofonctionnel. Les résultats révèlent une grande variabilité quant aux performances dans les tests évaluant la fonction binaurale, les capacités langagières, ainsi que la qualité de vie. De plus, ces enfants présentent des difficultés importantes dans le test de la localisation spatiale, engendrant une baisse de la qualité de vie spécifique à l’audition par rapport aux normo-entendants. Une baisse de la qualité de vie générale a également été révélée. Cette étude démontre, de plus, une perte d’asymétrie inter-hémisphérique suite à la surdité unilatérale. Entre outre, cette perte d'asymétrie est montrée corrélée à la performance binaurale, ce qui met en avant des stratégies adaptatives et souligne les perspectives de réhabilitation.

8. Discussion générale

L'étude de la littérature a démontré que la surdité unilatérale constitue un réel handicap chez l'enfant. Sur le plan psychoacoustique, il se manifeste par des déficits de localisation sonore dans l'espace et des difficultés de compréhension de la parole dans le bruit. Ces déficits perceptifs s'accompagnent de retentissements sociopsychologiques tels qu'un retard du développement de langage, des difficultés scolaires. Sur le plan neurofonctionnel, la surdité unilatérale engendre des phénomènes de réorganisation corticale qui se caractérisent par une perte d'asymétrie corticale.

Les objectifs principaux de cette thèse ont consisté à évaluer les retentissements de la surdité unilatérale en associant des méthodes subjectives (tests psychoacoustiques, orthophoniques, de qualité de vie) à une méthode objective (fNIRS).

Pour ce faire, la première étude de notre travail a identifié les paramètres de stimulation les plus efficaces utilisés en fNIRS. À notre connaissance, il s'agit de la première étude à optimiser le protocole expérimental en fNIRS. Nous avons pu mettre en évidence que la durée de stimulation de 15 s est un choix optimal, associée à une amplitude trois fois plus grande et à une durée expérimentale totale plus courte de 105 s par rapport aux autres durées de stimulation. À l'issue de cette étude, les paramètres de stimulation identifiés ont été directement appliqués chez l'enfant. Grâce à la prudence observée dans la méthodologie, nous avons pu obtenir un signal fNIRS de qualité, cependant primordial lorsque l'échantillon est limité.

Les résultats obtenus chez l'enfant porteur de surdité unilatérale ont relevé que la perte de binauralité engendre une grande variabilité des performances dans les tests évaluant la fonction binaurale, les capacités langagières, ainsi que la qualité de vie. Il est important de noter que l'enfant présente des difficultés particulièrement importantes dans le test de localisation, ce qui est confirmé par une baisse de la qualité de vie spécifique à l'audition par rapport aux normo-entendants. De plus, la surdité unilatérale a induit une augmentation de l'activation ipsilatérale à l'oreille stimulée. Cette augmentation est en lien avec le niveau de performance binaurale.

L'ensemble de nos résultats répond à notre hypothèse initiale, puisque la perte de binauralité suite à la surdité unilatérale influence défavorablement les performances psychoacoustiques, psychosociales, neurofonctionnelles. De plus, ces résultats ont suggéré l'existence de facteurs compensatoires, expliquant une grande variabilité des performances au sein du groupe. Toutefois, cette étude est limitée par un faible échantillon de population. Le recrutement des enfants est actuellement en cours au CHU. Ce travail de thèse fournit une base d'avancement pour la suite de ce projet. Lorsque l'inclusion des enfants aura atteint le nombre suffisant, ces résultats pourront être confirmés à plus large échelle.

Annexes

Annexe 1. Score SIR (Speech Intelligibility Rating)

Score SIR (Speech Intelligibility Rating)

		Equivalence d'âge d'acquisition chez les normo-entendants
Connected speech is intelligible to all listeners. Child is understood easily in everyday contexts	Category 5	➢ Plus de 4 ans
Connected speech is intelligible to a listener who has a little experience of a deaf person's speech	Category 4	➢ 3-4 ans
Connected speech is intelligible to a listener who concentrates and lip-reads	Category 3	➢ 18-36 mois
Connected speech is unintelligible. Intelligible speech is developing in single words when context and lip-reading cues are available	Category 2	➢ 10-18 mois
Connected speech is unintelligible. Pre-recognisable words in spoken language, primary mode of communication may be manual	Category 1	➢ 0-10 mois

Annexe 2. Score CAP-II(Categories of Auditory Performances Second edition)

Score CAP-II (Categories of Auditory Performances Second edition)

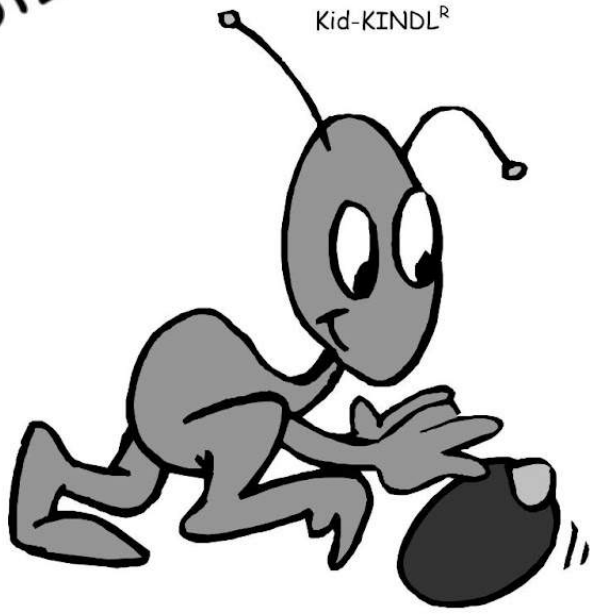
Category	Criteria
9	*Use of phone with unknown speaker in unpredictable context.*
8	*Follows group conversation in a reverberant room or where there is some interfering noise, such as a classroom or restaurant.*
7	Use of telephone with known listener.
6	Understanding of conversation without lip-reading.
5	Understanding of common phrases without lip-reading.
4	Discrimination of some speech sounds without lip-reading.
3	Identification of environmental sounds.
2	Response to speech sounds (e.g. "go").
1	Awareness of environmental sounds.
0	No awareness of environmental sounds.

Annexe 3. Questionnaire Kid-Kindl (version en français)

ID: _ _ _ _ _ _

QUESTIONNAIRE POUR LES JEUNES

Kid-KINDL^R



Bonjour!

Nous aimerions bien savoir comment tu vas en ce moment. C'est pourquoi nous avons imaginé quelques questions auxquelles nous te prions de répondre.

- ⇨ lis s'il-te-plaît chaque question en entier,
- ⇨ réfléchis comment c'était pendant la période indiquée,
- ⇨ coche la réponse qui te correspond le mieux,
- ⇨ ne coche s'il-te-plaît qu'une seule case pour chaque question.

Il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse. Ce qui nous importe est ton avis.

Un exemple :	jamais	rare-ment	parfois	souvent	toujours
La semaine dernière, j'ai eu du plaisir à écouter de la musique	☐	☐	☐	☒	☐

Rempli le

_____

Jour/Mois/Année

© Kid-KINDL^R / children / French / Ravens-Sieberer & Bullinger/ page 1

Pour commencer, tu vas nous dire des choses à ton sujet, si tu le veux bien. Coche une case ou écris ta réponse!



Es-tu ☐ une fille ☐ un garçon

Quel âge as-tu ? _____ ans

Combien de frères et sœurs as-tu ? ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ plus de 5

Quelle école fréquentes-tu?

☐ Ecole primaire
☐ Ecole de fin de scolarité
☐ Lycée
☐ Etablissement d'enseignement primaire et d'enseignement secondaire
☐ Collège d'enseignement secondaire
☐ Etablissement d'éducation spécialisée

1. Commence par nous parler de ton corps s'il-te-plaît

	La semaine dernière ...	jamais	rare-ment	parfois	souvent	toujours
1.	... je me suis senti malade	☐	☐	☐	☐	☐
2.	... j'ai eu mal à la tête ou au ventre	☐	☐	☐	☐	☐
3.	... j'étais fatigué et abattu	☐	☐	☐	☐	☐
4.	... j'avais beaucoup de force et j'avais du fond	☐	☐	☐	☐	☐

2. Dis-nous ensuite comment tu te sens...

	La semaine dernière ...	jamais	rare-ment	parfois	souvent	toujours
1.	... j'ai beaucoup ri et je me suis bien amusé	☐	☐	☐	☐	☐
2.	... je me suis embêté	☐	☐	☐	☐	☐
3.	... je me suis senti seul	☐	☐	☐	☐	☐
4.	... j'ai eu peur	☐	☐	☐	☐	☐

3. ... et ce que tu penses de toi-même

	La semaine dernière ...	jamais	rare-ment	parfois	souvent	toujours
1.	... j'étais fier de moi	☐	☐	☐	☐	☐
2.	... je me trouvais bien	☐	☐	☐	☐	☐
3.	... je m'aimais bien	☐	☐	☐	☐	☐
4.	... j'ai eu plein de bonnes idées	☐	☐	☐	☐	☐

© Kid-KINDL[R] / children / French / Ravens-Sieberer & Bullinger/ page 2

4. Les questions suivantes sont en rapport avec ta famille …

	La semaine dernière …	jamais	rare-ment	parfois	souvent	toujours
1.	… je me suis bien entendu avec mes parents	☐	☐	☐	☐	☐
2.	… je me suis senti bien à la maison	☐	☐	☐	☐	☐
3.	… on s'est disputé fort à la maison	☐	☐	☐	☐	☐
4.	… mes parents m'ont interdit certaines choses	☐	☐	☐	☐	☐

5. … et puis avec tes amis.

	La semaine dernière …	jamais	rare-ment	parfois	souvent	toujours
1.	… j'ai joué avec des amis	☐	☐	☐	☐	☐
2.	… les autres enfants m'aimaient bien	☐	☐	☐	☐	☐
3.	… je me suis bien entendu avec mes amis	☐	☐	☐	☐	☐
4.	… j'ai eu le sentiment d'être différent des autres	☐	☐	☐	☐	☐

6. Maintenant, nous aimerions savoir un peu sur l'école.

	La semaine dernière…	jamais	rare-ment	parfois	souvent	toujours
1.	… j'ai bien réussi à faire mes devoirs à l'école	☐	☐	☐	☐	☐
2.	… j'ai aimé les cours	☐	☐	☐	☐	☐
3.	… je me suis fait du souci pour mon avenir	☐	☐	☐	☐	☐
4.	… j'ai eu peur d'avoir de mauvaises notes	☐	☐	☐	☐	☐

© Kid-KINDL^{R} / children / French / Ravens-Sieberer & Bullinger/ page 3

7. Actuellement, es-tu hospitalisé (e) ou as-tu une maladie plus longue?

☐ **Si oui**

réponds aux questions suivantes s'il te plaît

☐ **Si non**

le questionnaire est terminé

	La semaine dernière ...	jamais	rare-ment	parfois	souvent	toujours
1.	... j'avais peur que ma maladie puisse s'aggraver	☐	☐	☐	☐	☐
2.	... j'étais triste à cause de ma maladie	☐	☐	☐	☐	☐
3.	... je me suis bien débrouillé avec ma maladie	☐	☐	☐	☐	☐
4.	... mes parents m'ont traité comme un petit enfant à cause de ma maladie	☐	☐	☐	☐	☐
5.	... je voulais que personne ne re-marque ma maladie	☐	☐	☐	☐	☐
6.	... j'ai raté quelque chose à l'école à cause de la maladie	☐	☐	☐	☐	☐

MERCI BEAUCOUP POUR TA COLLABORATION!

© Kid-KINDL^{R} / children / French / Ravens-Sieberer & Bullinger/ page 4

Annexe 4. Questionnaire KINDL pour parents

ID: __ __ __ __ __

Le questionnaire concernant la qualité de vie des jeunes

Questionnaire pour parents

Kid- & Kiddo-KINDL[R]



Chers parents,

Merci d'avoir accepté de remplir ce document pour le bien-être et la qualité de vie liée à la santé de votre enfant. Comme il s'agit de **votre** estimation du bien-être de votre enfant, nous vous prions de remplir vous-même le formulaire conformément aux indications, c'est-à-dire sans interroger l'enfant.
Laissez également l'enfant remplir son questionnaire tout seul.
Toutes les informations sont traitées de manière strictement confidentielle.

Nous vous prions de respecter les instructions ci-dessous pour répondre aux questions suivantes:

- Seul un des parents, la personne de référence principale doit répondre - seule - aux questions,
- Veuillez lire soigneusement chaque question en entier,
- Réfléchissez pour savoir comment votre enfant s'est senti au cours de la semaine dernière ou pendant la période indiquée,
- cochez la case qui correspond le mieux à votre enfant,
- veuillez ne cocher qu'une seule case pour chaque question.

Un exemple:					
La semaine dernière…	jamais	rare-ment	parfois	souvent	toujours
….mon enfant a bien dormi	☐	☐	☐	☒	☐

Mon enfant, c'est ☐ une fille ☐ un garçon

Age: _____ ans

Qui a rempli ce questionnaire? ☐ Père ☐ Mère ☐ Autre_____

Rempli le __ / __ / __ (Jour/Mois/Année)

© Kid- & Kiddo-KINDL[R] / parents / French / Ravens-Sieberer & Bullinger / page 1

5. Contacts/Amis

	La semaine dernière …	jamais	rare-ment	parfois	souvent	toujours
1.	… mon enfant a passé du temps avec des amis	☐	☐	☐	☐	☐
2.	… mon enfant a été bien accepté par les autres	☐	☐	☐	☐	☐
3.	… mon enfant s'est bien entendu avec ses amis	☐	☐	☐	☐	☐
4.	… mon enfant a eu le sentiment d'être différent des autres	☐	☐	☐	☐	☐

6. École

	La semaine dernière…	jamais	rare-ment	parfois	souvent	toujours
1.	… mon enfant a réussi à faire ses devoirs	☐	☐	☐	☐	☐
2.	… l'école a plu à mon enfant	☐	☐	☐	☐	☐
3.	… mon enfant s'est soucié de son avenir scolaire	☐	☐	☐	☐	☐
4.	… mon enfant a eu peur d'avoir de mauvaises notes	☐	☐	☐	☐	☐

7. Actuellement, votre enfant est-il hospitalisé ou souffre-t-il d'une maladie plus longue ?

☐ **Si oui**

répondez aux questions suivantes s'il vous plaît

☐ **Si non**

le questionnaire est terminé

	La semaine dernière …	jamais	rare-ment	parfois	souvent	toujours
1.	… mon enfant a eu peur que la maladie puisse s'aggraver	☐	☐	☐	☐	☐
2.	… mon enfant était triste à cause de sa maladie	☐	☐	☐	☐	☐
3.	… mon enfant s'en est bien sorti avec sa maladie	☐	☐	☐	☐	☐
4.	… j'ai traité mon enfant comme un bébé à cause de sa maladie	☐	☐	☐	☐	☐
5.	… mon enfant voulait que personne ne se rende compte de sa maladie	☐	☐	☐	☐	☐
6.	… mon enfant à manqué des cours à cause de la maladie	☐	☐	☐	☐	☐

Merci pour votre coopération!

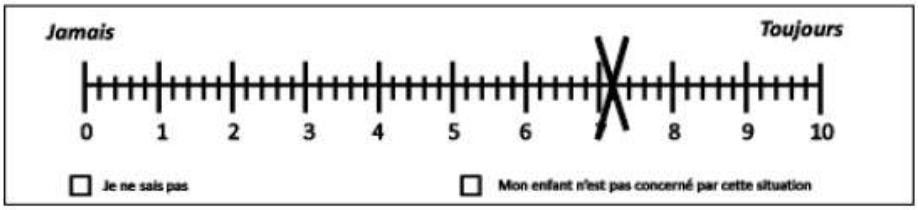
© Kid- & Kiddo-KINDL[R] / parents / French / Ravens-Sieberer & Bullinger / page 3

Annexe 5. Questionnaire SSQ

Un exemple

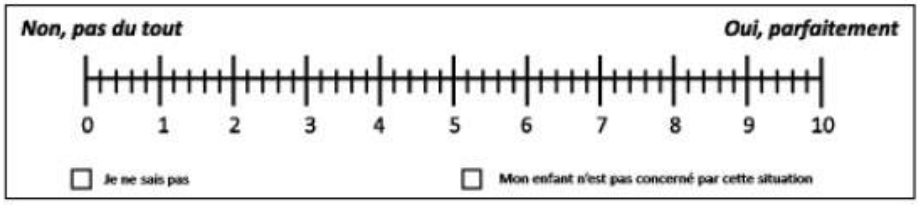
Vous devez répondre aux questions en mettant une croix sur une ligne horizontale. Voici une question en guise d'exemple. La réponse, marquée sur la ligne par une croix, montre que l'enfant mange des céréales au petit déjeuner la plupart du temps, mais pas tous les jours. Si vous ne connaissez pas la réponse à la question, cochez la case « Je ne sais pas ». Si la situation décrite ne se présente pas dans le cas de votre enfant, veuillez cocher la case « Mon enfant n'est pas concerné par cette situation». Les vraies questions débutent à la Section A ci-après.

1. Votre enfant mange-t-il des céréales au petit déjeuner ?

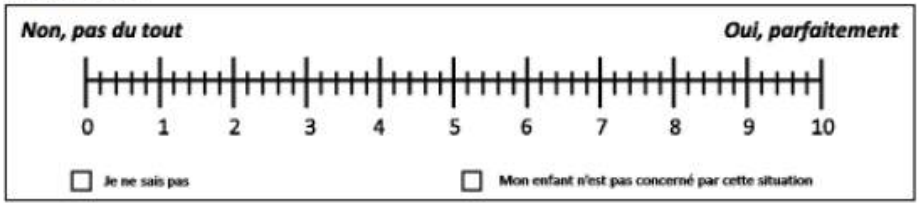


Section A : Compréhension de la parole

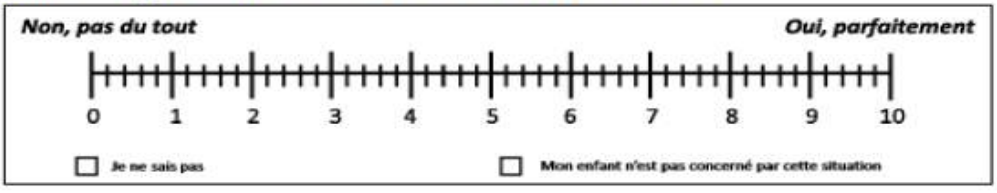
1. Vous parlez avec votre enfant pendant que la TV allumée dans la même pièce. Si vous n'éteignez pas la TV, votre enfant peut-il suivre ce que vous lui dites ?



2. Vous êtes en train de discuter avec votre enfant dans une pièce calme. Votre enfant peut-il suivre ce que vous lui dites ?

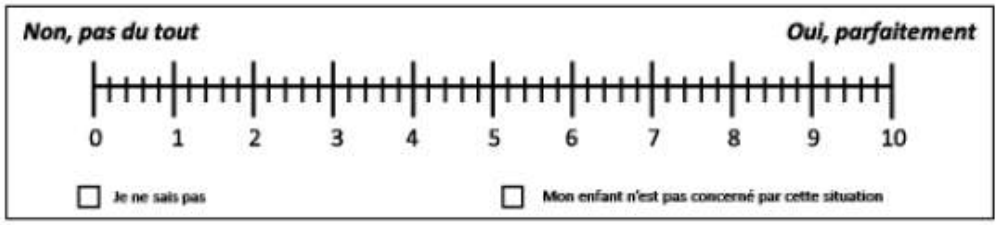


3. Votre enfant est dans un groupe d'environ 5 personnes, assises autour d'une table. La salle est calme. Votre enfant peut voir tout le monde. Peut-il suivre la conversation ?

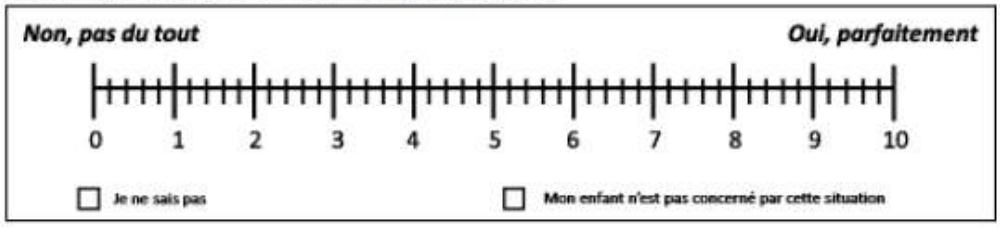


SSQ pour les parents (Version française non validée)

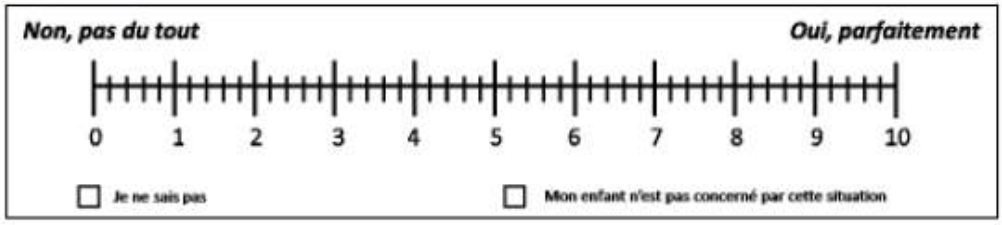
4. Votre enfant est dans un groupe d'environ 5 personnes, assises autour d'une table. La salle est plutôt bruyante, comme dans une salle de classe. Votre enfant peut voir tout le monde. Peut-il suivre la conversation ?



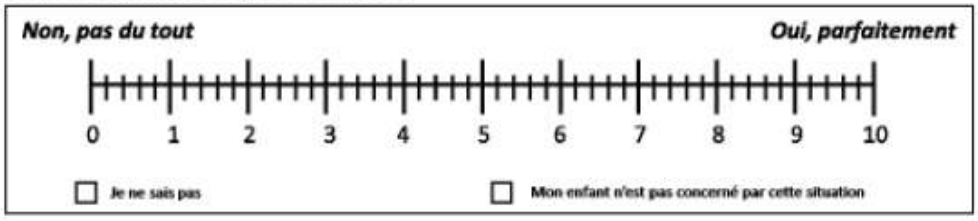
5. Vous discutez avec votre enfant. Il y a un bruit de fond continu, comme un ventilateur ou de l'eau qui coule. Votre enfant peut-il suivre ce que vous dites ?



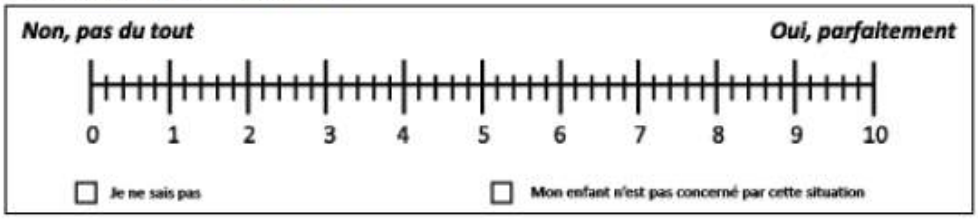
6. Votre enfant est dans un groupe d'environ 5 personne, assises autours d'une table. C'est une salle bruyante comme une salle de classe. Votre enfant ne peut pas voir les autres personnes. Peut-il suivre la conversation ?



7. Vous discutez avec votre enfant dans une salle où il y a beaucoup d'écho, comme le gymnase d'une école. Peut-il suivre ce que vous dites ?



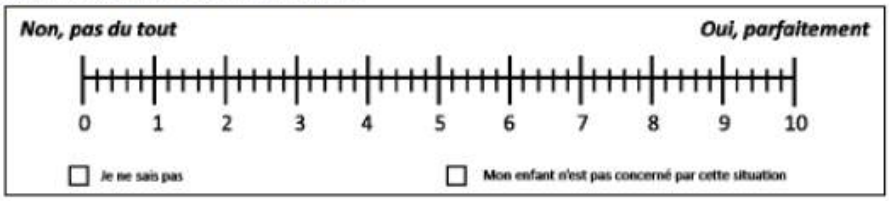
8. Vous discutez avec votre enfant dans une salle où beaucoup d'autres personnes discutent. Votre enfant peut-il suivre ce que vous lui dites ?



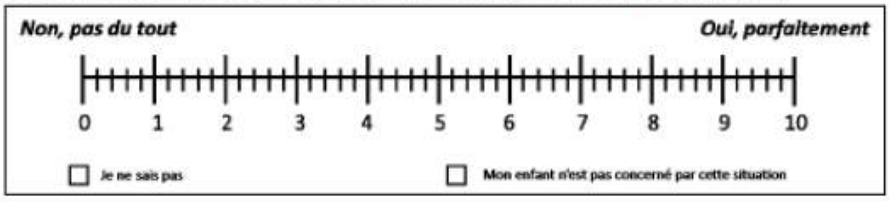
SSQ pour les parents (Version française non validée)

Section B : Audition spatiale

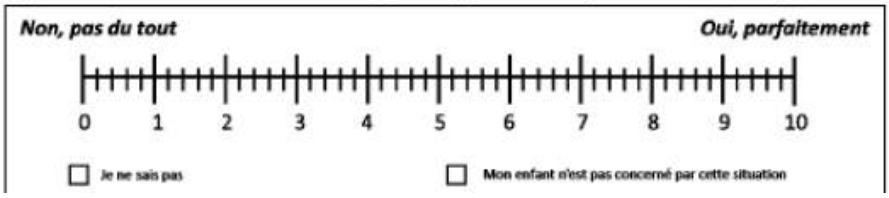
1. Votre enfant est à l'extérieur dans un endroit nonfamilier. Vous entendez un bruit fort et constant, comme le bruit d'un moteur d'avion. Vous ne pouvez pas voir d'où vient ce bruit. Votre enfant peut-il dire tout de suite d'où vient le bruit ?



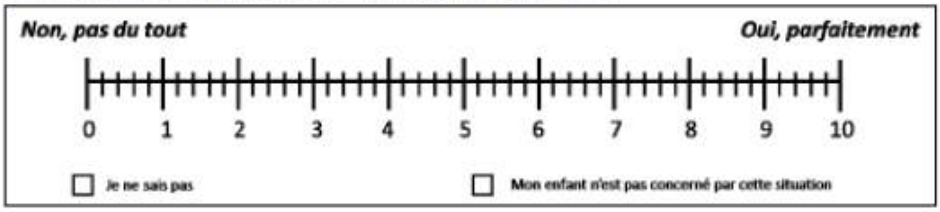
2. Votre enfant est assis à table avec plusieurs personnes. Votre enfant ne peut pas voir tout le monde. Est-il capable de dire où se trouve une personne au moment où elle prend la parole?



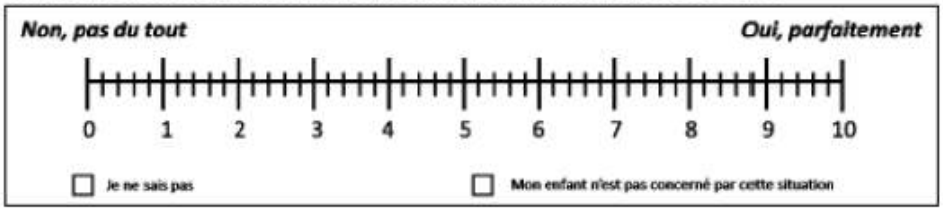
3. Votre enfant est assis entre 2 personnes. L'une d'entre elle commence à parler. Votre enfant est-il capable de dire immédiatement s'il s'agit de la personne de gauche ou de droite, sans les regarder ?



4. Vous et votre enfant êtes à l'extérieur. Vous l'appelez par son prénom. Votre enfant sait il immédiatement où vous êtes sans vous chercher du regard?

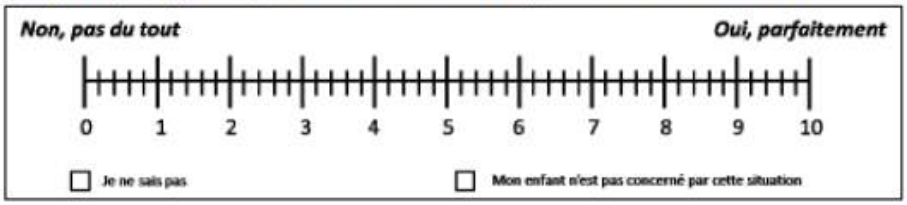


5. Votre enfant est dans un couloir. Un groupe d'enfant bruyant s'approche. Votre enfant peut-il entendre immédiatement de quelle direction viennent les enfants avant de les voir ?

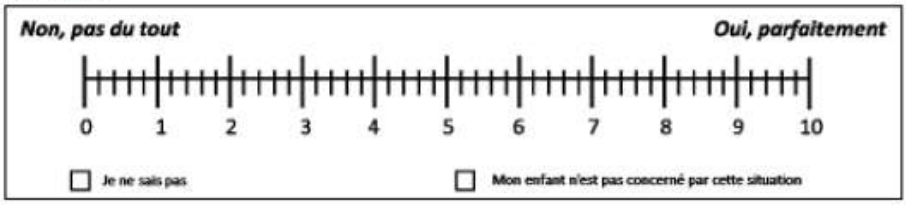


Section C : Qualités de l'audition

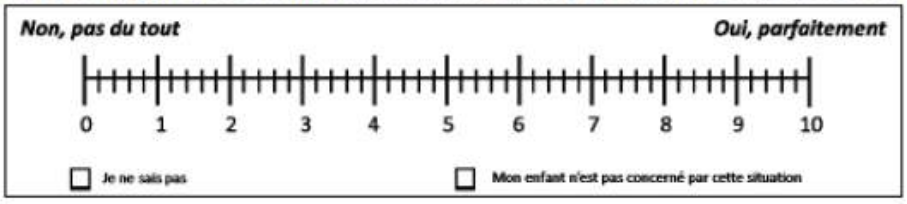
1. Imaginez que vous entendez 2 choses en même temps, par exemple de la musique et le bruit de quelqu'un qui frappe à la porte. Votre enfant est-il capable de différencier les 2 sons ?



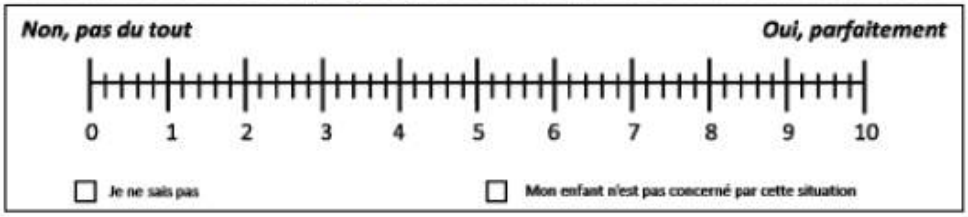
2. Vous vous tenez dans une pièce avec votre enfant et vous entendez de la musique. Votre enfant fera-t-il attention à votre voix si vous commencez à parler ? Notez qu'il n'a pas besoin de comprendre ce que vous dites.



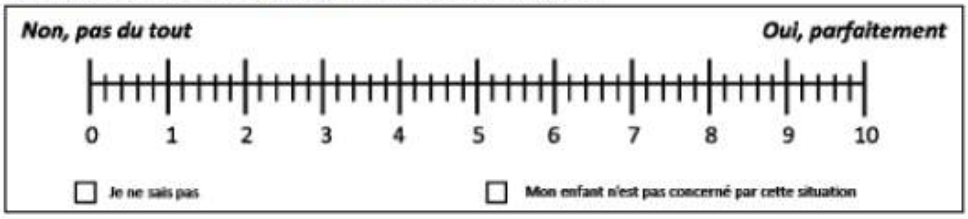
3. Votre enfant peut-il reconnaitre des personnes familières au son de leur voix, sans les voir ?



4. Votre enfant peut-il distinguer différents morceaux de musique, par exemple des comptines ? Notez que l'utilisation de certains mots, ou gestes, peuvent indiquer la reconnaissance du morceau.



5. Votre enfant peut-il différencier certains bruits familiers, par exemple une voiture et un bus, OU encore la sonnerie de l'école et quelqu'un qui frappe à la porte ?



Annexe 6. Scores KindL (données fournis avec le manuel KindL)

Table 1: Structure of Sub-Scales and Reliability (children, data transformed 0-100)

Sub-scale	n	No. of items	Mean	Standard deviation	Floor %	Ceiling %	Scale fit %	Internal consistency α
Physical	915	4	70.63	17.31	.1	4.8	87.5	.63
Emotional	915	4	80.31	14.88	.0	9.7	91.7	.68
Self-esteem	915	4	57.88	20.56	.4	1.7	100.0	.75
Family	915	4	77.69	17.13	.0	10.5	100.0	.76
Friends	915	4	71.44	18.25	.3	7.7	91.7	.74
School	915	4	64.56	21.88	.1	3.4	91.7	.64
Total	*915*	*24*	*70.58*	*11.94*	*.0*	*.0*	*94.2*	*.84*
Disease module	915	6	77.71	17.96	.0	11.9	91.7	.66

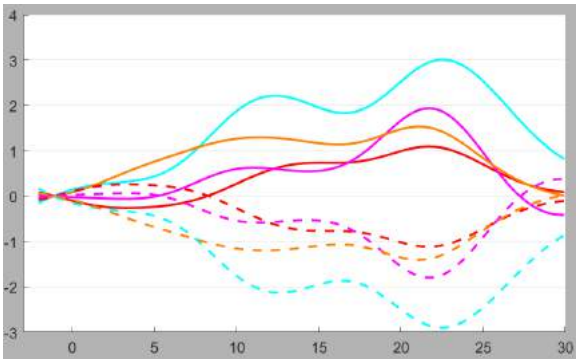
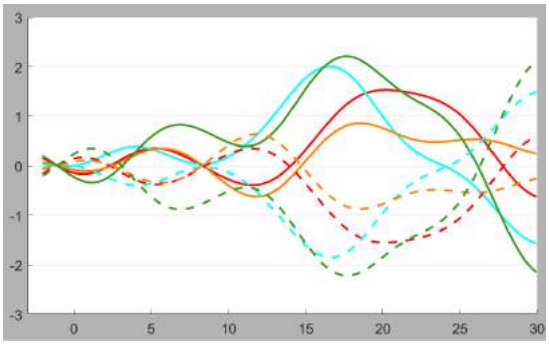
Table 2: Structure of Sub-Scales and Reliability (parents, data transformed 0-100)

	n	No. of items	Mean	Standard deviation	Floor %	Ceiling %	Scale fit %	Internal consistency α
Physical	899	4	64.00	18.44	.0	2.6	83.3	.70
Emotional	899	4	69.44	17.75	.0	4.2	100.0	.76
Self-esteem	899	4	56.06	19.50	.2	2.1	100.0	.77
Family	899	4	79.38	17.75	.1	5.9	100.0	.81
Friends	899	4	67.94	18.13	.0	4.1	87.5	.74
School	899	4	65.63	18.06	.1	3.6	95.8	.62
Total	*899*	*24*	*56.58*	*13.15*	*.0*	*.0*	*95.8*	*.89*
Disease module	899	6	69.83	18.88	.0	6.1	88.9	.72

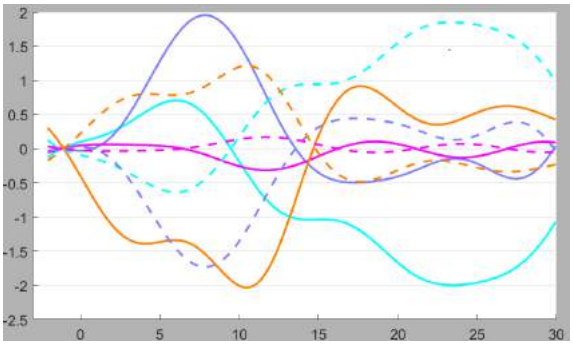
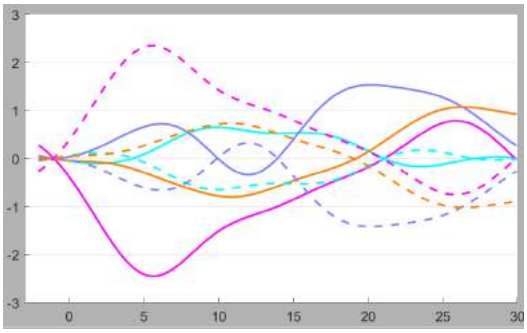
Annexe 7. Données brutes

Sujet 1

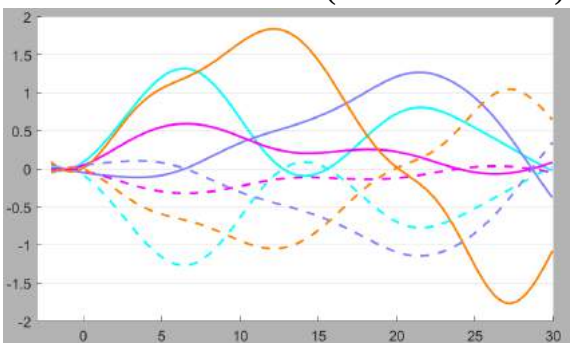
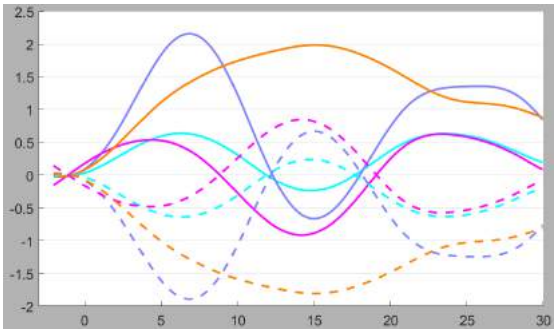
Stimulation binaurale (Gauche et Droite)

Stimulation monaurale-D (Gauche et Droite)

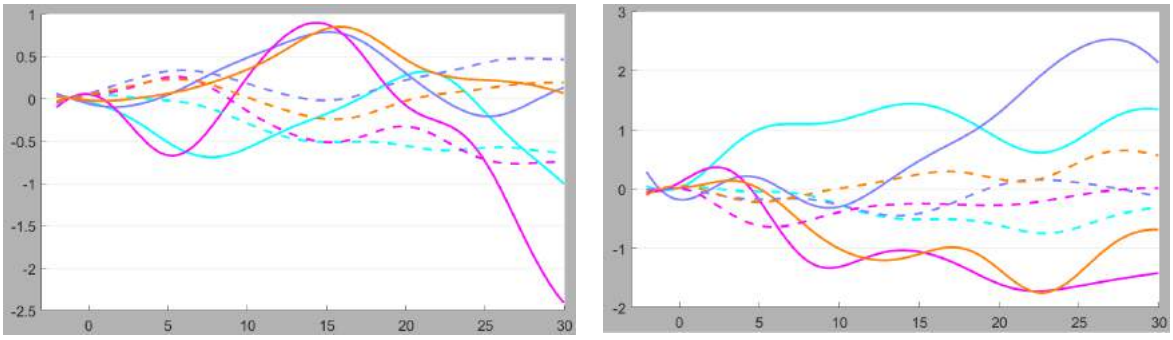
Stimulation monaurale-G(Gauche et Droite)

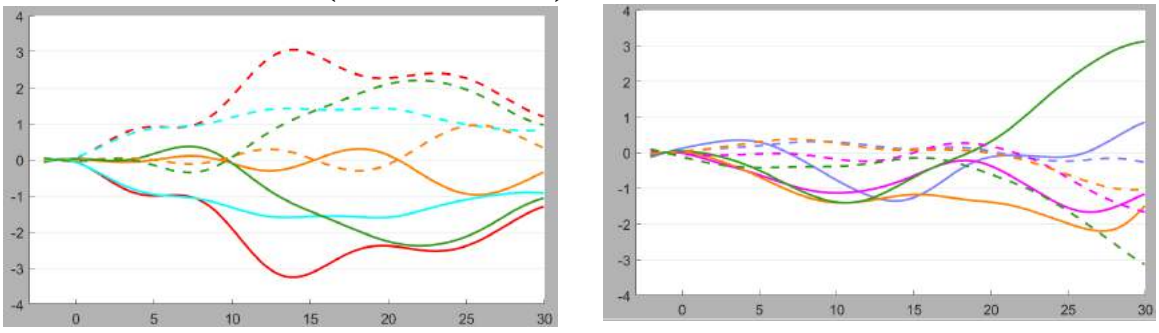
Les courbes en HbO (en ligne) et en HbR (ligne en pointillé) au niveau des régions temporales supérieures et moyennes chez l'enfant 1 porteur de surdité unilatérale droite. L'axe X représente le décours temporel en secondes et l'axe Y indique le changement de concentration en HbO. L'unité de mesure sur l'axe Y est de 10-7 mMol/L. Les figures gauches et droites représentent respectivement les activités corticales gauches et droites. Chaque courbe représente l'activité d'un canal au niveau des aires corticales temporales

Sujet 2

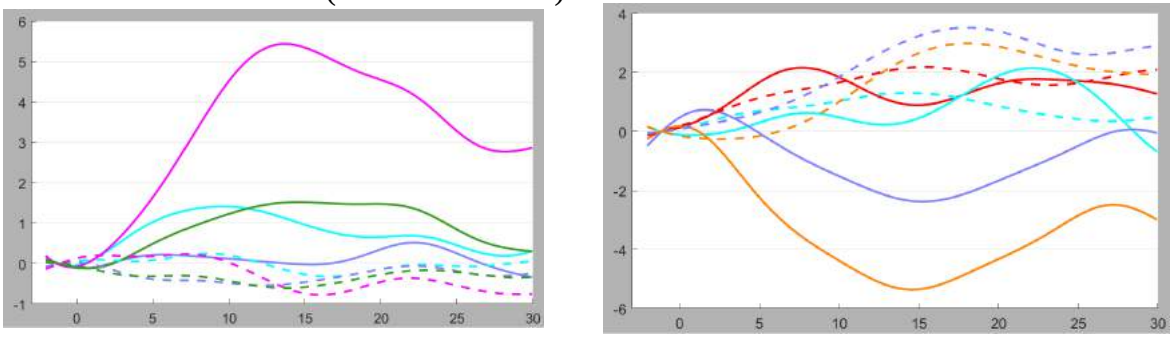
Stimulation binaurale (Gauche et Droite)



Stimulation monaurale-G(Gauche et Droite)



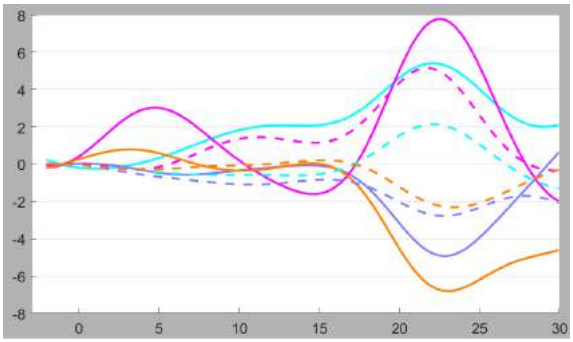
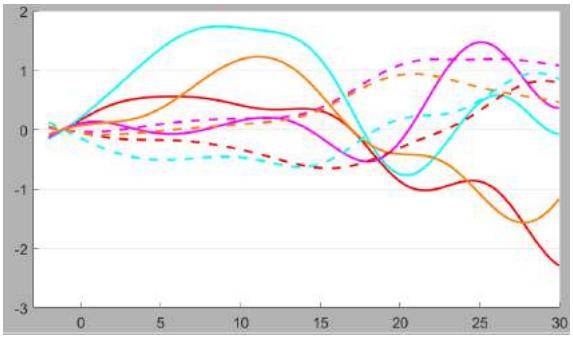
Stimulation monaurale-D(Gauche et Droite)



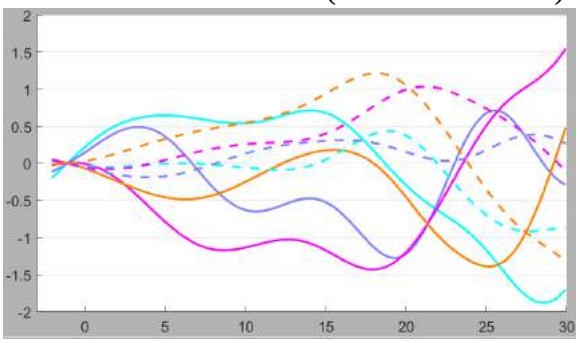
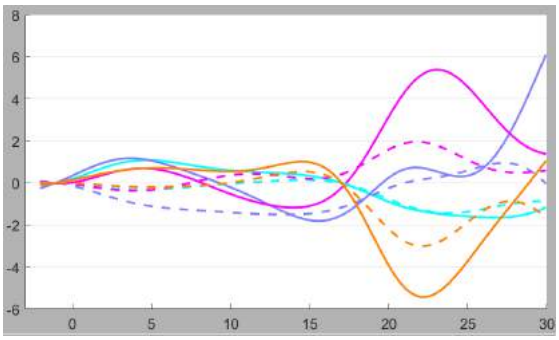
Les courbes en HbO (en ligne) et en HbR (ligne en pointillé) au niveau des régions temporales supérieures et moyennes chez l'enfant 2 porteur de surdité unilatérale gauche. L'axe X représente le décours temporel en secondes et l'axe Y indique le changement de concentration en HbO. L'unité de mesure sur l'axe Y est de 10-7 mMol/L. Les figures gauches et droites représentent respectivement les activités corticales gauches et droites. Chaque courbe représente l'activité d'un canal au niveau des aires corticales temporales

Sujet 3

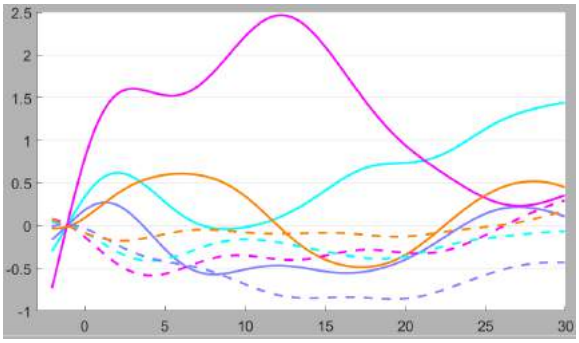
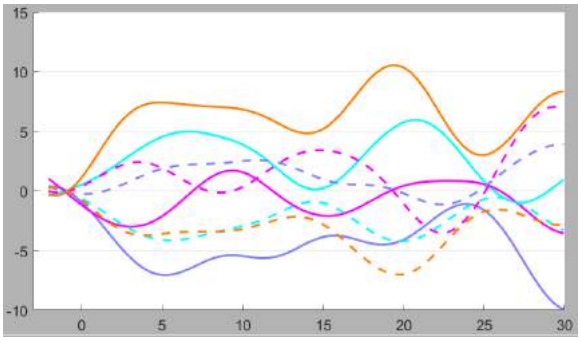
Stimulation binaurale (Gauche et Droite)

Stimulation monaurale-G(Gauche et Droite)

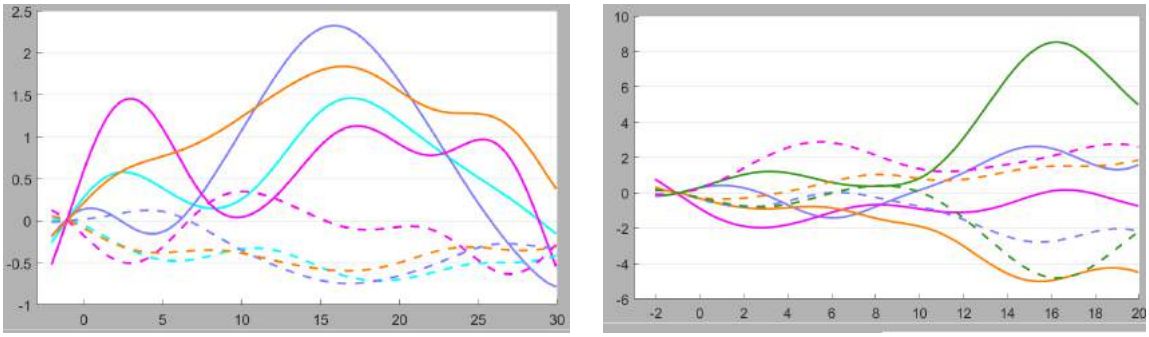
Stimulation monaurale-D(Gauche et Droite)

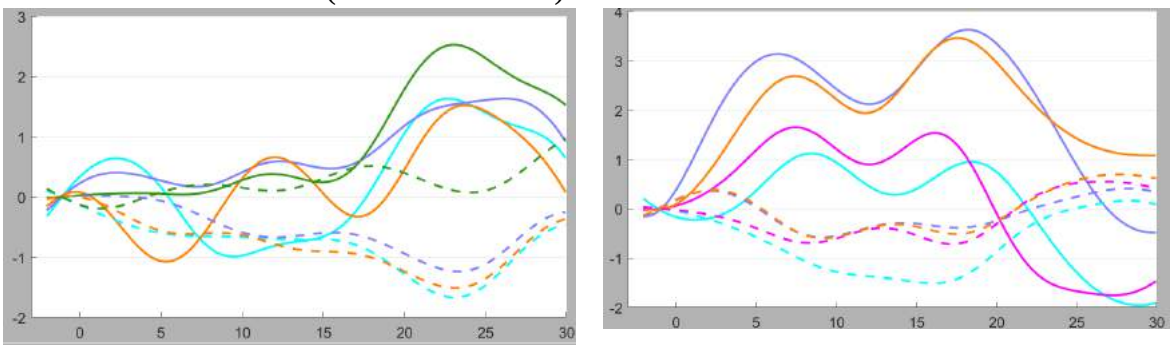
Les courbes en HbO (en ligne) et en HbR (ligne en pointillé) au niveau des régions temporales supérieures et moyennes chez l'enfant 3 porteur de surdité unilatérale gauche. L'axe X représente le décours temporel en secondes et l'axe Y indique le changement de concentration en HbO. L'unité de mesure sur l'axe Y est de 10-7 mMol/L. Les figures gauches et droites représentent respectivement les activités corticales gauches et droites. Chaque courbe représente l'activité d'un canal au niveau des aires corticales temporales

Sujet 4

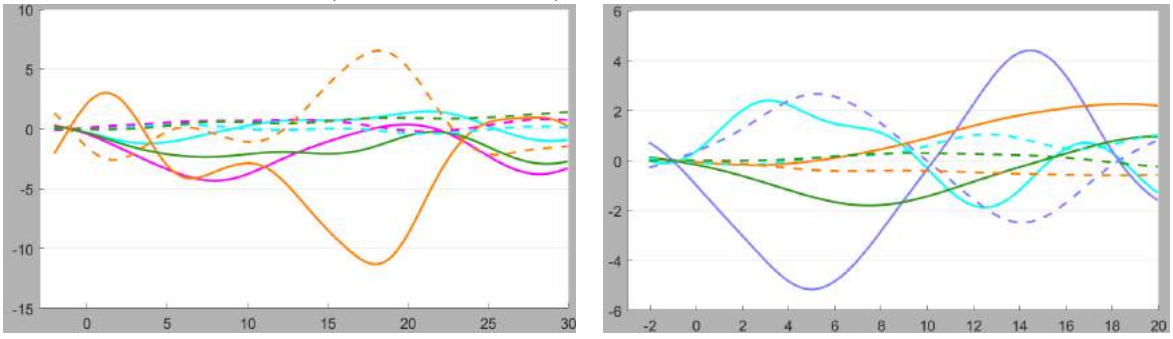
Stimulation binaurale (Gauche et Droite)



Stimulation monaurale-G(Gauche et Droite)

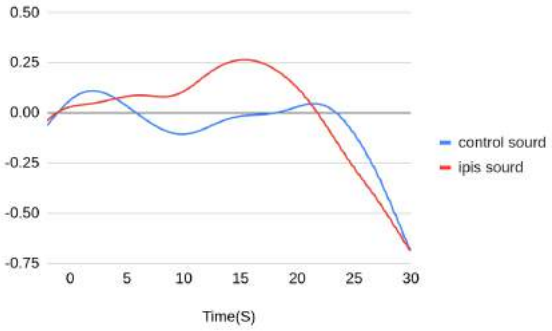


Stimulation monaurale-D(Gauche et Droite)

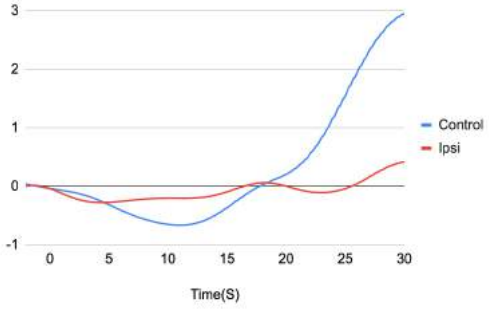


Les courbes en HbO (en ligne) et en HbR (ligne en pointillé) au niveau des régions temporales supérieures et moyennes chez l'enfant 4 porteur de surdité unilatérale droite. L'axe X représente le décours temporel en secondes et l'axe Y indique le changement de concentration en HbO. L'unité de mesure sur l'axe Y est de 10-7 mMol/L. Les figures gauches et droites représentent respectivement les activités corticales gauches et droites. Chaque courbe représente l'activité d'un canal au niveau des aires corticales temporales.

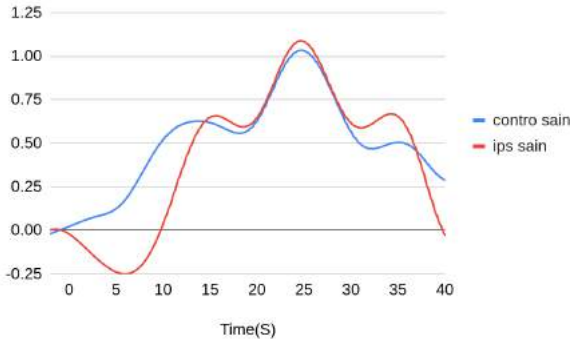
Stimulation binaurale



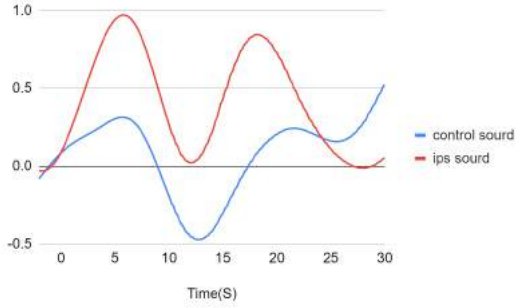
Repos auditif (silence)



Stimulation de l'oreille saine



Stimulation de l'oreille sourde



Les courbes moyennes en HbO au niveau des régions temporales supérieures et moyennes chez les enfants sourds unilatéraux. L'axe X représente le décours temporel en secondes et l'axe Y indique le changement de concentration en HbO. L'unité de mesure sur l'axe Y est de 10-7 mMol/L. Les courbes bleues et rouges représentent respectivement les activités corticales controlatérales et ipsilatérales à l'oreille stimulée.

Annexe 8. Autres articles

NeuroImage 223 (2020) 117326

Contents lists available at ScienceDirect

NeuroImage

journal homepage: www.elsevier.com/locate/neuroimage

Stimulus-specific information is represented as local activity patterns across the brain ☆

Amirouche Sadoun [a,b,1,*], Tushar Chauhan [a,b,2], Samir Mameri [c,d,3], Yi Fan Zhang [a,b,4], Pascal Barone [a,b,5], Olivier Deguine [a,b,e,6], Kuzma Strelnikov [a,b,f,7,*]

[a] UMR 5549, Faculté de Médecine Purpan, Centre National de la Recherche Scientifique, Toulouse, France
[b] Centre de Recherche Cerveau et Cognition, Université de Toulouse, Université Paul Sabatier, Toulouse, France
[c] University of Bordj Bou Arreridj, Algeria
[d] Laboratory of theoretical physics (LPT), University of Béjaïa, Algeria
[e] Faculté de Médecine de Purpan, Toulouse, France; Service d'Oto-Rhino-Laryngologie et Oto-Neurologie, Hôpital Purpan Toulouse, France
[f] Faculté de Médecine de Purpan, Toulouse, France; Hôpital Purpan Toulouse, France

ARTICLE INFO

Keywords:
fMRI
Cross-correlation
Patterns of brain activity
Free energy
Fusiform face area
Superior temporal gyrus

ABSTRACT

Modern neuroimaging represents three-dimensional brain activity, which varies across brain regions. It remains unknown whether activity of different brain regions has similar spatial organization to reflect similar cognitive processes. We developed a rotational cross-correlation method allowing a straightforward analysis of spatial activity patterns distributed across the brain in stimulation specific contrast images. Results of this method were verified using several statistical approaches on real and simulated random datasets. We found, for example, that the seed patterns in the fusiform face area were robustly correlated to brain regions involved in face-specific representations. These regions differed from the non-specific visual network meaning that activity structure in the brain is locally preserved in stimulus-specific regions. Our findings indicate spatially correlated perceptual representations in cerebral activity and suggest that the 3D coding of the processed information is organized using locally preserved activity patterns across the brain. More generally, our results demonstrate that information is represented and shared in the local spatial configurations of brain activity.

1. Introduction

The brain is a three-dimensional structure which may be considered as an ensemble of small volumes called voxels, with the activity of each voxel representing a summary level of neuroglial activity (Shulman et al., 2004; Strelnikov, 2010). Differences of activity between neuroglial populations due to the combination of excitatory and inhibitory connections form specific spatial patterns, which are part of neural coding (Yamane et al., 2008). For example, spatial pattern formation is observed in the primary visual cortex where some cortical layers may inhibit activity in the other layers (Olsen et al., 2012). A question may be asked whether fMRI, as a technique, especially given its current spatial resolution, is sensitive enough to make meaningful measurements of local spatial activity patterns (Logothetis, 2008). Using gradient and divergence calculations, we demonstrated (Strelnikov and Barone, 2012) that spatial differences of the BOLD activity between adjacent voxels in certain loci of the brain are significant at the group level and are dependent on sensory modality. Another proof for the existence of spatially coded information in fMRI data can be found in the results of MVPA (Multi-Voxel Pattern Analysis) (see (Mur et al., 2009; Norman et al., 2006) for review). Local MVPA is possible, e g. in some

☆ All authors reviewed the manuscript and discussed the results.

* Corresponding authors at: Cerveau & Cognition (CNRS UMR 5549), Pavillon Baudot, CHU Purpan, BP 25202, 31052 Toulouse Cedex 03.
E-mail addresses: amirouche.sadoun@cnrs.fr, am.sadoun@yahoo.fr (A. Sadoun), kuzma.strelnikov@cnrs.fr (K. Strelnikov).

[1] Amirouche Sadoun: Study design, Scripts and programming conception, Methodology development, Data analysis, Statistical analysis, Results discussion and interpretation, Manuscript preparation.
[2] Tushar Chauhan: Manuscript preparation, Data analysis verification, Results discussion and interpretation.
[3] Samir Mameri: Manuscript draft preparation, Statistical models verification and discussion, Results discussion and interpretation.
[4] Yifan Zhang: Manuscript draft preparation, Data analysis verification, Results discussion and interpretation.
[5] Pascal Barone: Manuscript draft preparation, Results discussion and interpretation.
[6] Olivier Deguine: Manuscript draft preparation, Results discussion and interpretation.
[7] Kuzma Strelnikov: Cross-correlation in ITK C++ design, Study design, Methodology development, Data analysis verification, Results discussion and interpretation, Manuscript preparation, Project supervision.

https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117326
Received 26 April 2020; Received in revised form 21 August 2020; Accepted 25 August 2020
Available online 1 September 2020
1053-8119/© 2020 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

cases it is possible to distinguish complex sounds on the basis of the auditory activity patterns (Paquette et al., 2018), and one can also test local differences between stimulus-classes using the searchlight MVPA method (Etzel et al., 2013). In this article, we hypothesize that spatial differences of activity between the neighboring neuroglial populations, which form spatial patterns, constitute an important aspect of information coding not only at the sensory stages but are organized in a network of similar activity patterns across the brain at different hierarchical levels. The similarity of spatial patterns across the brain may be due to several reasons: spatial coding may be transmitted between brain areas; non-adjacent brain areas may receive similar spatial information from the same lower-level structures; or similar spatial patterns may represent repeating computational strategies employed by the brain at different scales/levels of computational hierarchy.

To test this hypothesis, instead of searching for differences between two conditions as in MVPA studies, one can explore the images which already reflect differences between stimulus and baseline, e.g. as provided by contrast images in SPM (Statistical Parametric Mapping) analysis. In these images with established differences between stimulus and baseline, one can explore whether stimulus-specific activity patterns are similar between brain regions. The resemblance of activity organization between regions would suggest similar spatial relationships between neighboring voxels which reflect specific information processing (possibly, some sort of spatial coding of information).

More specifically, such estimation of similar activity patterns across the brain would be to correlate a certain multivoxel spatial pattern in a region of interest with other spatial patterns in the brain; in other words, to apply a cross-correlation analysis using all possible 3D rotations of the seed pattern to adapt to various local orientations of the cortex. The cross-correlation technique provides a unique correlation value per voxel, which summarizes the resemblance of spatial activity in the vicinity of this voxel with the seed pattern. In addition to the increasingly popular temporal connectivity analysis, our approach could be considered as the first analysis of spatial connectivity in functional neuroimaging, which searches for the existence of similar spatially encoded information (in the form of 3D time-averaged activity patterns) between brain areas.

In this article, we present an implementation of such a cross-correlation analysis and use it to analyze datasets which span two sensory modalities. Firstly, we simulated random datasets to confirm the robustness of our analysis. Then, using a dataset of contrast images for face and non-face stimuli, we showed that face-specific representations are shared so as to form a network of similar spatial patterns across the brain. Furthermore, we used a second dataset from a speech processing task. Here, our analyses again showed that there is a network of similar spatial patterns across the brain dedicated to word processing.

2. Materials and methods

In this section, we start by the description of the proposed analysis pipeline. Afterwards, we describe each used dataset and how the analysis pipeline was applied to it. We make available all the C++, MATLAB scripts and datasets used for this article so that any further details can be checked in the scripts.

2.1. Analysis pipeline

The analysis pipeline consisted of the spatial cross-correlation analysis, processing of the results of the spatial cross-correlation analysis (space localization, shift correction, z-transform) and statistical analysis of these processed results of cross-correlation. We provide a package with the cross program and Matlab scripts for the users with detailed instructions and examples how to conduct the analysis (https://osf.io/ze6bp/).

2.1.1. Spatial cross-correlation analysis

We built a toolbox in C++ using ITK (Insight Toolkit (https://itk.org/)) allowing cross-correlation analysis using the Fourier transform of the 3D patterns. The main executable file in our toolbox (cross.exe) takes as input the name of the brain image file and the coordinates of the seed pattern (tested with Windows 10). The seed 3D pattern taken at a given location in the brain is rotated in steps of 10 degrees about the z, y and x axes, and for each rotation step the pattern is cross-correlated with the entire brain activity (Fig. 1A and B). The maximal value of correlation obtained during the seed rotations at the given location is saved as a voxel value in the NIFTI file alongside with NIFTI files for the x, y and z angles of rotation corresponding to this correlation. The step of 10 degrees was chosen as the smallest reasonable one not to make the analysis excessively long. The size of the cubic seed can be varied in the command line of the toolbox; in this analysis we took a cubic seed with a side-length of 10 voxels for the cross analysis because its rotation by 10 degrees displaces the border of the cube by less than 1 voxel, thus no voxels are skipped during rotations. Some combinations of the 180° rotations led to the reflections of the seed. Only the seed is rotated while the whole brain always remains in its initial position (defined by the MNI template in our analysis). Given 18 steps of rotations around each axis to obtain all possible non-redundant rotations, the total number of configurations was $18 \times 18 \times 18 = 5832$. There is no physiological reason to require that exactly 1000 voxels ($10 \times 10 \times 10$) of the pattern should be correlated with voxels in other areas; in our analysis, we preserved all correlations when the centre of rotation of the pattern (which corresponds to the centre of the seed pattern) lies within the brain. Due to the rotation, the seeds (which are cubes) span a spherical volume.

Since both the rotations and the cross-correlation analysis are computationally intensive, it is important to accelerate the analysis using Fourier transform. The analysis of one subject took about 43 min on the PC optimized for performance (available in Windows options). The whole analysis on 16 subjects took about 4 hours.

Importantly, we did not smooth the contrast images, which were used for cross-correlation. Smoothing was used only as part of preprocessing of the images to improve spatial correspondence and signal to noise ratio (Wang et al., 2005) before making contrasts. In our analysis pipeline, we took the seed at the site of the significant activity peak in the classical group level analysis reported in the used datasets, thus we followed the same pre-processing steps as the published results.

When the activity peak is at the periphery of the brain, it is not useful to take the center of the pattern at the peak of the activity because in this case a large part of the pattern would be located outside the brain. When peaks are peripheral, it is better to center the pattern deeper into the brain with respect to the peak of activity so that the periphery of the pattern includes the peak (see Fig. 1C and D).

We verified whether the considered pattern of activity with a dimension ("radius of rotation") of 5 voxels contains the peak of the activity. Given that the center of the pattern is the point q, the distance between that peak p and the point q should be inferior to the chosen radius for the pattern. In order to calculate that distance, we used the Euclidean distance $d(p,q)$ between the peak of activity p and the point q in the chosen coordinates (1):

$$d(p,q) = \sqrt{\sum_{n=1}^{n} (p_n - q_n)^2} \quad (1)$$

The obtained distance was 4.12 voxels for the 1st fMRI dataset (WH dataset) and 3.74 voxels for the 2nd one (ST dataset), so inferior to the distance of 5 voxels.

At the most statistically significant peak in the group analysis, which should correspond to the seed location, we verified in each subject if the correlations at these coordinates are not different from 1.

Furthermore, we verified the angles of rotations at the most significant locations at the group level and found that these maximum cor-

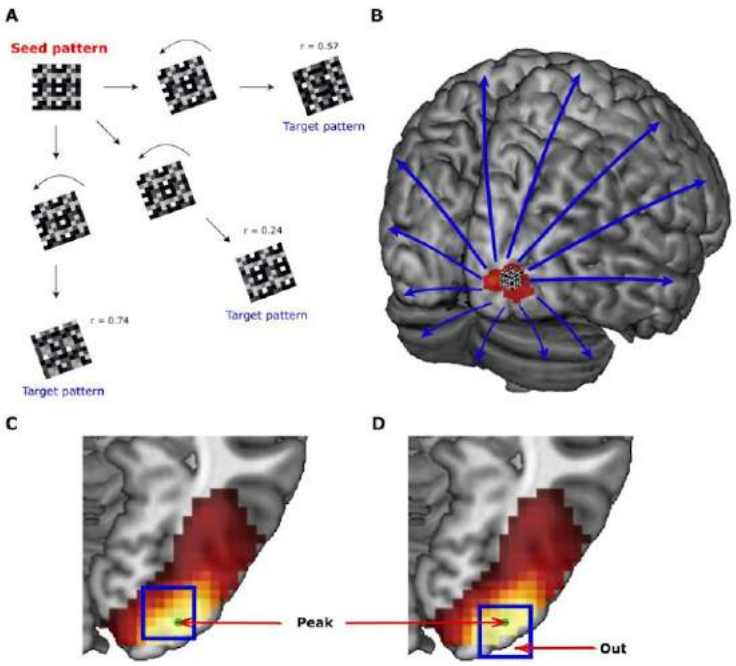


Fig. 1. Schematic representation of the procedure of cross correlation. *(A)* The seed pattern is turned then compared with target patterns. *(B)* Activity in the seed pattern is cross-correlated with the entire brain activity. *(C)* An example of a peak of activity where the pattern is centered deeper in the brain with respect to the peak. (D) An example of a pattern that has a large part outside of the brain (indicated by the word 'Out' with arrow) – the situation to be avoided by moving the pattern deeper. In both C and D the square represents the pattern and the dot inside the location of the peak of activity. MRICron software was used to display the figures (https://www.nitrc.org/projects/mricron).

relations are not defined by the geometry of the cortex in the target region but fluctuate with a rather high inter-subject variability. For example, the rotation with a maximum correlation in the orbitofrontal cortex corresponds approximately to 60-90° of rotation around the X axis (SEM = 13.8). Our analysis produces images containing the information on the rotational angles corresponding to the maximal correlation.

2.1.2. Processing the results of spatial cross-correlation

We put the obtained result (crosscorr_final.nii) (see supplementary information) into the same MNI (Montreal Neurological Institute) space as the original image using the 3D matrix in the initial SPM contrast image (3 mm isotropic voxels). In addition, given the presence of a small shift between the cross-correlation image and the initial contrast, we used a translation of the obtained result in MATLAB (v 2017a). The obtained file was renamed (crosscorr_final_co_trans.nii). In order to verify if the latter has correctly been realigned to the initial contrast, we superimposed both images in SPM and checked that the peak in the cross-correlation image corresponds to the chosen coordinates in the initial contrast. Furthermore, we z-transformed the data after subtracting the mean to approximate the normal distribution. The resulting were then renamed (Ztransf_Crosscorr_final_co_transl.nii). Thereafter, we created randomized brain images for every subject on the basis of the z-transformed images in order to use them as a reference for the statistical analysis. Indeed, in order to be considered statistically significant, a given data should be significantly different from a random distribution of the same type of data. The randomization method used was random permutation of the coordinates within the images of z-values without repeating elements. The null hypothesis is that correlations (represented by z values after the z-transform) are randomly distributed in the brain for each subject. According to this null hypothesis, there should be no significant clusters at the group level. When significant clusters in the group analysis are found, it means the rejection of the null hypothesis within the cluster.

2.1.3. Statistical analysis of the results of spatial cross-correlation

SPM12 toolbox (https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/) was used to analyze the data; statistical analysis was applied to the maximal values of normalized cross-correlations per voxel after z-transform. We used the two-sample t-test to compare the obtained z-transformed images and the randomized images (5% FWE (Family-Wise Error) inference with $P = 0.001$ cluster-forming threshold, extent threshold = 0). These p-values are corrected for the multiple dependent comparisons and are based on the probability of obtaining clusters with k, or more, voxels above a threshold on the basis of Random field theory with Euler characteristics (Nichols and Hayasaka, 2003) (here, k is the number of voxels passing the threshold).

Correlation coefficients at the significant peaks were assessed using bootstrap with bias corrected accelerated confidence intervals (resampling 10000 times with a bias corrected and accelerated (BCa) percentile algorithm for confidence intervals (Carpenter and Bithell, 2000). A difference is judged to be statistically significant if confidence intervals do not overlap.

In order to ensure that there were no spurious correlations, we also used the two-sample t-test on the z-transformed images (see details above) to compare the visual and auditory seed regions from the same initial contrast image.

In addition, for both WH and ST datasets, given the distribution of the resulting data, which may not always respect the normal distribution, we also replicated the same analysis with a non-parametric approach using the SnPM toolbox (https://warwick.ac.uk/fac/sci/statistics/staff/academic-research/nichols/software/snpm) (two sample t-test, number of permutations = 256, variance smoothing = [8, 8, 8]). In this case, we did not apply the z-transformation

Table 1
Coordinates of significant correlations and their anatomic location. (Face vs. Random. Seed: right fusiform. x = 33, y = −76, z = −8 mm. Contrast: face-specific).

Anatomic location	p value	Cluster size	z value	x	y	z
R fusiform	0.0001*	542	> 6	33	−76	−8
R cerebellum			5.83	51	−58	−32
R inf. temporal			5.68	57	−55	−20
L fusiform	0.0001*	123	5.50	−30	−79	−8
L Cerebellum			4.75	−24	−70	−17
L orbitofrontal	0.0001*	51	4.71	−12	44	−17

* FWE cluster corrected p-values (p-values, which are smaller than p=0.05, FWE corrected).

Table 2
Coordinates of significant correlations and their anatomic location. (Face vs. Random. Seed: Left fusiform. x = −30, y = −79, z = −8 mm. Contrast: face-specific).

Anatomic location	p value	Cluster size	z value	x	y	z
L fusiform	0.0001*	408	> 6	−30	−79	−8
L fusiform			5.38	−36	−49	−14
L cerebellum			4.81	−33	−55	−35
R fusiform	0.0001*	336	5.15	36	−40	−17
R inf. Temporal			5.07	51	−49	−14
R fusiform/inf. Occip.			4.91	39	−73	−8

* FWE cluster corrected p-values (p-values, which are smaller than p = 0.05, FWE corrected).

tary cross-correlation analysis putting the seed at the contralateral to the previous analysis site (R STG, x = 42, y = 33 and z = 15 voxels ⇔ x = 45, y = -15 and z = -9 mm).

3. Results

3.1. Simulated random datasets (RANDOM datasets)

To check the role of brain shape and smoothing, we performed the cross-correlation analysis with random smoothed values within the brain mask, which preserved the shape and external borders of the brain. In the smoothed random images, the only significant effect was observed for the coordinates of the initial occipital and temporal seeds. Similarly, in the random groups with smoothed contrasted random images the only significant effect was observed for the coordinates of the initial seeds. Thus, no significant effects outside the seed regions were found in simulated random datasets. At the level of p<0.05, uncorrected, the false positive rate in 100 random groups was 4.4 ± 0.4 % (mean ± SD) and at the level of p<0.05, FWE corrected (used in this study), the false positive rate was 0.024 ± 0.0023 % (mean ± SD). Without masking with noise, all of the inserted non-rotated and rotated patterns were detected by the statistical analysis at p<0.05, FWE corrected. False negatives at this threshold were observed only for more than 100% noise level (see Figure S1 in Supplementary information).

3.2. fMRI dataset 1 (WH dataset)

3.2.1. Cross-correlation analysis in the occipital area

In order to test the specificity of our method we took a seed pattern in the fusiform face area of the face-specific contrast, coordinates: x = 33, y = −76, z = −8 mm, equivalent to x = 16, y = 13, z = 15 voxels (here and in other places, we also indicated the voxel coordinates of the seed because they are used in the cross correlation toolbox). As expected, the most significant peak in the group analysis was found at the location which corresponds to the coordinates of the seed pattern (Table 1 and Fig. 4) (a 1-2 voxel displacement is sometimes observed at the group level analysis, though exactly the same seed coordinates are found at the individual level).

The rest of the results section will omit the predictable correlations of 1 found at the seed location. The other significant peaks were found in the contralateral FFA, the right cerebellum, and the left orbitofrontal region (Fig. 2 A and B).

To verify the consistency of the analysis, we used the contralateral peak from the previous analysis as the seed pattern. If the technique is robust this reverse-seed analysis should be able to detect the initial seed. In fact, the most significant correlation peaks of this reverse-seed analysis were indeed found at the original seed and its vicinity (Fig. 2C; Fig.3; Table 2). We further verified that this reverse-seed correlation holds for each subject (mean = 0.62, bootstrapped CI = [0.55, 0.66]). Thus, a pattern in the opposite hemisphere can be detected whatever the side of the seed pattern used for the analysis.

Next, to verify, as a control, if the method provides other results for non-face-specific data, we analyzed the non-face-specific contrast with the seed pattern at the same coordinates as for the above described face-specific contrast (x = 33, y = −76 and z = −8 mm ⇔ x = 16, y = 13, z = 15 voxels)(supplementary information, Table S1).

In addition to the seed coordinates, we found significant peaks in the occipital region (ex: x = 24, y = -88, z = -5 mm; p < 0.001, FWE correction). These peaks did not coincide with those found in the face-specific contrast.

Thus, significant correlations with a seed pattern can be found across the hemispheres both for face-specific and non-face-specific contrasts but at different locations. Furthermore, values of the cross-correlations per subject were above 0.5 and the mean correlation values for non-seed areas were in the range 0.6–0.8 (Fig. 3 and Fig. 4).

Likewise, we noticed that at the seed coordinates the values of the cross-correlation are 1 or 0.999 for all the subjects. This indicates the high accuracy of our method.

Non-parametric analysis with SnPM toolbox gave similar results indicating the robustness of our analysis (see supplementary information, Tables S5 to S9).

Considering the rotations, the seed pattern at the coordinates of the maximum correlation had high inter-subject variability of rotation angles, though the average was close to the tangential to the cortex surface (for example, a seed pattern in the occipital region was rotated on average by about 60-90 degrees, around the x axis for a correlation peak in the orbitofrontal region).

3.2.2. Cross-correlation analysis with auditory activity

To verify the specificity of our method with respect to sensory modalities, we used the seed patterns defined in the auditory cortex for cross-correlation with both face-specific and non-specific contrasts (at the coordinates x = 10, y = 32, z = 21 voxels ⇔ x = 51, y = −19, z = 10 mm). Here, the seed pattern is outside the stimulus specific areas. The most significant correlation peaks were found at the seed pattern and its vicinity of the auditory cortex (Fig. 2D; supplementary information, Table S2). This suggests that our technique is stimulus specific.

Conversely, we also compared the images resulting from a seed pattern in the fusiform face area with images resulting from the seed pattern in the auditory region (which served in this case as a non-specific statistical baseline). The results of this analysis (supplementary information, Table S3) were similar to those obtained using randomized images as the statistical baseline (see Methods for details).

3.2.3. Comparison between face-specific and non face-specific contrasts

As a supplementary control analysis, we compared the z-transformed Face-specific and Non-face-specific correlations using paired t-test and found significant differences (Table S4) in the primary visual area, cuneus, orbitofrontal, superior frontal and angular gyrus. Given the same coordinates of the seed (x = 33, y = -76, z = −8 mm), the significant differences in this test further indicate that anatomical structures do not influence the analysis.

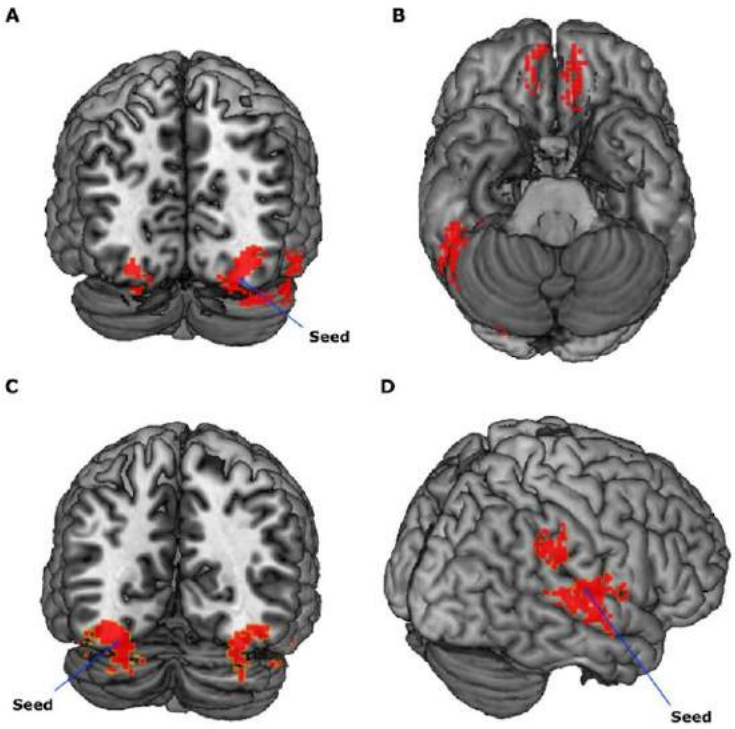


Fig. 2. Significant clusters resulting from the cross-correlation analysis. *(A)* Ipsi and contralateral significant clusters are shown in the occipital lobes (FFA) and the cerebellum on the 3D template map. *(B)* Significant clusters in the orbitofrontal areas. *(C)* Significant clusters in the FFA resulting from cross-correlation in the face-specific contrast with the seed on the contralateral FFA. Ipsi and contralateral significant correlations are shown on the 3D template map. *(D)* Significant clusters in the auditory area resulting from cross-correlation in the face-specific contrast. In all images, clusters are shown at the uncorrected threshold for illustrative purposes. Arrows indicate the seed. MRICron software was used to display the figures (https://www.nitrc.org/projects/mricron).

3.3. fMRI Dataset 2 (ST dataset)

In order to verify the replicability of our approach, we conducted a cross-correlation analysis in an independent dataset putting the seed coordinates near the peak of activity in the left STG.

As expected, the most significant peak in the group analysis was found at the location, which corresponds to the coordinates of the seed pattern. In addition, significant correlations were found in areas involved in word processing, for example: L and R STG, temporo-polar areas and supramarginal gyri (Tables S10 and S12), indicating a high specificity of our approach.

Furthermore, similar to the first fMRI dataset (WH dataset), all individual values of the cross-correlation exactly at the seed coordinates were equal to one. The values of the cross-correlations per subject for significant non-seed areas had confidence intervals of 0.48–0.59 according to the bootstrap analysis at $p<0.05$ (Fig. 5).

Moreover, we performed an additional cross-correlation analysis taking the seed in the contralateral hemisphere to the previous analysis position (in the R STG). In this reverse-seed analysis, the most significant correlation peaks were at the original seed (R STG), its vicinity and in the L STG (Tables S11 and S13) indicating, as in WH dataset, that a pattern in the opposite hemisphere can be detected whatever the side of the seed pattern used for the analysis.

4. Discussion

In the present work, we propose a new approach to analyze fMRI data using spatial correlations. As a proof-of-concept, we apply our approach to publicly available fMRI datasets (see Methods), and show that our methodology allows us to find specific spatial patterns of the activity following the presentation of visual (facial, in WH dataset) and auditory stimuli (ST dataset). The validity of our statistical analysis is confirmed by the fact that it always detects the seed pattern at the right locations and with the highest significance both in real and simulated random datasets.

4.1. Face processing viewed through long-range spatial correlations

In the first dataset, we found that spatial patterns are shared with the contralateral FFA with high correlation in both group and individual analyses, indicating the conservation of spatial information regarding faces in both left and right FFA. In addition, by performing reverse-seed correlations (setting the seed in the contralateral area) we found the same results in the FFA – confirming the robustness of our approach. In our results, we found that the correlations are high (up to 0.8), suggesting that a large amount of spatial information in brain activity is shared between these areas.

The FFA is known to respond to face stimuli (de Souza et al., 2008; Ghuman et al., 2014; Kanwisher et al., 1997; Posamentier and Abdi, 2003; Sergent et al., 1992), however, the spatial conservation and transmission of face-related information between brain areas involving the FFA has never been reported. The present work provides the evidence of stable spatial patterns of brain activity in response to face stimuli, which preserve information across brain structures. In addition, we also found a high correlation in the orbitofrontal cortex, which is in line with several findings which have demonstrated the existence of face-selective neurons in the orbitofrontal cortex (Barat et al., 2018; Posamentier and Abdi, 2003; Troiani et al., 2016), and shown that

to the images; we only put them into the same MNI space as the original contrast and performed the above-mentioned translation for shift correction. This analysis is included in the supporting information part (supplementary information).

2.2. fMRI datasets and their analyses

Firstly, we created simulated random images of brain activity as control datasets to verify whether or not statistically significant spatial patterns could be found in random brain activity and whether the shape of the brain could influence the results.

In order to analyze functional pattern similarities in the brain during a given task, we chose two fMRI datasets, each of them coming from studies that explored different questions and sensorial modalities. In the first fMRI dataset (Wakeman and Henson, 2015), authors used visual stimuli (facial and non-facial ones) on human subjects and explored the cortical response to face and non-face stimuli presentation. The second fMRI auditory dataset comes from a work where the authors (Strelnikov et al., 2011) used complex auditory stimuli (words) to study cortical responses. We analyzed these fMRI datasets to explore the possibility that both visual and auditory information are represented and shared in spatial 3D patterns of brain activity.

See further details on each dataset below.

2.2.1. Simulated random datasets (RANDOM datasets)

In order to perform a statistical control analysis for our cross-correlation method, we generated 100 random datasets, which simulated brain NIFTI images having the same dimensions (sizes: x = 53, y = 63 and z = 46 voxels), shape and 3D smoothing as the 1st fMRI dataset (WH, 2015, see below). These images preserved the shape of the brain in the MNI space; randomization consisted in the filling of brain shapes with random values from the uniform distribution in the range of the real values from the datasets, afterwards smoothing was applied. After the smoothing, the inclusive spatial mask was applied once again to restore the brain shape. We analyzed cross-correlation with occipital and temporal seeds as in the 1st fMRI dataset in these random simulated images to test the possible effects of brain shape and smoothing on the results of cross-correlation (occipital coordinate: x = 16, y = 13 and z = 15 voxels (⇔ x = 33, y = −76 and z = −8 mm); temporal coordinate: x = 10, y = 32 and z = 21 voxels (⇔x = 51, y = −19, z = 10 mm)). This direct effect of smoothing was statistically tested on the group of 16 images. In addition, we took the difference between random smoothed images to simulate 16 random "stimulation vs. baseline" contrasts; this simulation is close to our approach on the real contrasted images.

Afterwards, we performed an analysis on 100 randomly formed different groups of images using the occipital seed (occipital coordinate: x = 16, y = 13 and z = 15 voxels (⇔ x = 33, y = −76 and z = −8 mm). We took the difference between random smoothed images to simulate 16 random "stimulation vs. baseline" contrasts per group. To exclude auto-correlations, double the volume of the seed was masked out. After the same analysis as in the real datasets (see Analysis pipeline), we assessed the fraction of false positive voxels at p<0.05, uncorrected (t>1.7) and at p<0.05, FWE corrected (t>6.27).

To estimate the fraction of true positives, in 5 random groups, we inserted the seed pattern at different coordinates (3 inserted patterns per group, one rotated using ITK Euler3DTransform and two non-rotated). As we expected no false negatives with this approach, we masked one non-rotated pattern per group with different levels of noise. 100% noise was defined as random values sampled from a uniform distribution in the range of the real values from the pattern, which were averaged with pattern values. In the case of 50% noise, random values were sampled from 50% of the range of the real values and similarly for other noise levels.

2.2.2. fMRI dataset 1 (WH 2015)

The freely available data were chosen from a work of Wakeman and Henson (Wakeman and Henson, 2015) (ftp://ftp.mrc-cbu.cam.ac.uk/personal/rik.henson/wakemandg_hensonrn/). The MATLAB scripts attached to the original dataset were used for pre-processing and statistical analysis (using the MATLAB SPM toolbox), resulting in contrast images in the MNI space with 3mm isotropic voxels smoothed by a 3D 8mm isotropic Gaussian kernel before creating the contrasts. In this study, the subjects (n = 16) were presented gray scale images of familiar and unfamiliar faces, and faces scrambled by a 2-D Fourier transform. Original and scrambled faces were cropped using a mask built on the basis of a combination of familiar and unfamiliar faces.

This dataset is composed of 2 contrasts: con_0005.nii and con_0006.nii. They are renamed in the present manuscript as non-face specific and face-specific contrasts, respectively. In each of them, the stimulus condition has been compared to the baseline in the study of Wakemann and Henson, 2015. The face-specific contrast corresponds to sessions where the visual face stimuli were used (familiar and unfamiliar faces). The non-face specific contrast corresponds to sessions where the control visual stimuli were used (faces scrambled by a 2-D Fourier transform).

Given the nature of the stimuli used by Wakeman and Henson, we chose two regions of interests for the seeds in our analysis: an occipital and a temporal one. In the occipital region, we considered the coordinates corresponding to the peak of the brain activity in the contrasts. In the temporal seed, as a control, we choose the coordinates of the primary auditory area which should not show activity during visual stimuli presentation. The occipital seed was at the peak of the activity (Fig. 1C and D) in the two contrasts (x= 33, y = - 76, z = - 8 mm) in the Fusiform Face Area (FFA), (⇔ x = 16, y = 13, z = 15 voxels in matrix coordinates found from SPM Image view). The control temporal seed had coordinates x = 51, y = -19, z = 10 mm (⇔ x = 10, y = 32, z = 21 voxels in matrix coordinates, corresponding to the middle of the primary auditory area (Morosan et al., 2001)). The corresponding coordinates' areas were verified in the SPM Anatomy (Version 2.2b) and xjView (http://www.alivelearn.net/xjview) toolboxes.

To ensure the robustness of the cross-correlation analysis, we employed a seed-reversal approach. In this approach, the peaks of a given correlation-analysis were used as a new seed (in the contralateral FFA). If the technique is robust, this seed-reversal should lead us back to the initial seed.

2.2.3. fMRI dataset 2 (ST dataset)

The second fMRI dataset (indicated in the current work as fMRI auditory) was for auditory processing and originated from our work on speech processing done on 15 subjects (Strelnikov et al., 2011). Subjects lay in the scanner with eyes closed and listened to dissyllabic words. One out of 13 stimuli was randomly repeated, and the subjects were instructed to press the button when they heard a repetition. The dataset comprises the contrasts of words versus silent baseline. In the present work we considered only 14 subjects. The 5th subject has been discarded from the analysis because we suspected an anomaly regarding the shape of the brain of this subject even after spatial normalization to a standard MNI space. To verify whether the exclusion of this subject influences the general statistical results, we used one sample t-test for this dataset with and without this subject and looked for statistical differences. With this analysis, we did not find salient differences, especially regarding the peaks of activity.

Given the auditory nature of stimuli used by (Strelnikov et al., 2011), we considered the temporal region as a region of interest. We chose a seed (a cube of voxels) with coordinates near the peak of activity in the L STG (Left Superior Temporal Gyrus, in the vicinity of the primary auditory area): x = 10, y = 35 and z = 19 voxels (⇔ x = -51, y = -9 and z = 3 mm). We used the contrasts Words_(n).nii (n denotes the number corresponding to each subject). In addition, we performed a supplemen-

tations in several studies as described above. In addition to the above agreement with literature, another argument for the stimulus specificity of our results is the fact that the spatial correlation analysis was performed on the "stimulus vs. baseline" contrasts and all the images were acquired under the same conditions and processed in the same way excluding acquisition and processing artefacts in contrast images. In addition, we also showed that using a seed in the auditory region produces high correlations in the auditory areas – further indication of the specificity of our methodology.

4.2. Complex auditory information (words) is distributed as spatial patterns of brain activity

Analyzing the second dataset, we found significant correlations (0.5–0.6) between areas involved in word processing, mostly in both L and R STG, temporo-polar areas and supramarginal gyri. These areas, involved in speech processing pathways, are known to process lexical information (Davis, 2016; Davis and Gaskell, 2009). Phonetic forms are coded in the STG and, thereafter, lexical information is integrated with semantic representations in the anterior parts of the temporal lobe (Davis, 2016). In addition, we found significant correlations in the supramarginal gyrus, which is considered an auditory-motor interface that organizes speech information into premotor and auditory representations (Davis, 2016; Davis and Gaskell, 2009).

In addition, we found correlations in the insula and the cerebellum. These structures are involved in mapping speech information in order to organize motor responses (Davis and Gaskell, 2009). The cerebellum, for example, is involved in speech processing in several studies, especially in the organization of syllables and in the pre-articulatory verbal information stages (Ackermann, 2008; Moberget and Ivry, 2016; Strelnikov et al., 2011).

Our findings indicate that information regarding lexical processing and organization in different specialized areas is shared as spatial patterns of brain activity.

4.3. No meaningful spatial patterns were found in random images of brain activity (RANDOM datasets)

As a control analysis, we simulated smoothed random brain activity in order to verify whether the analysis of these simulated images would lead to significantly high correlations due to smoothing or to the brain shape. Our analysis in the Random datasets preserved brain shapes, the absence of significant results in the same statistical analysis as for the real datasets indicates the absence of the effects of cortical folding (Tijms et al., 2012). Given the same coordinates of the seed, the significant differences in the contrast "face-specific vs. non face-specific" further indicate that anatomical structures do not influence the analysis. Besides, we performed cross-correlation on "stimulation vs. baseline" contrasts for each subject; as morphological aspects are the same for stimulation and baseline, they are likely to have negligible effect in the contrasts per subject. Effects of smoothing were also absent both in the direct analysis of the smoothed random images and in the analysis of their differences, which simulated "stimulation vs baseline" contrasts. The analyses of several groups of random brain images and simulations with inserted patterns statistically confirmed the robustness of the method.

4.4. General considerations of local activity patterns

Our analysis shows that correlated stimulus-specific patterns are found throughout the brain. Moreover, this suggests that there are recurring local patterns of meaningful stimulus-related activity. One interpretation of these local patterns could be that there is a partial conservation of stimulus-related information in localized regions in the cortex, and that the activity of any single unit is related to the activity of the neighboring units. The maintenance of these local patterns would also be energetically favorable as compared to longer range activity patterns, and could be an efficient neuroglial code for local copies of stimulus-related information. Likewise, we suppose that brain information is spatially organized in such a way that each neuroglial population, represented by a given voxel, maintains a given level of activation according to its neighbors to maintain this pattern stable. Maintaining patterns stable is also probably related to the necessity to spend less energy in an optimal way to maintain information-representation in close vicinity instead of using the long-distance arrangements.

Spatial analysis is widely spread in electrophysiological research, e.g., to analyze the structure of cortical activity; spatial differentiation is widely used in electrophysiological studies in the form of current source density (CSD) analysis (Aizenman et al., 1996; Mitzdorf, 1985). In the latter, spatial differentiation permits to calculate electric current flows, given the measured electric potentials. Though the BOLD signal is an indirect and complex measure of brain activity (Raichle and Mintun, 2006), its correlation with electrical measurements in the brain has been established by numerous studies (e.g., (Goloshevsky et al., 2008; Heeger et al., 2000; Kim et al., 2004; Liu et al., 2010; Rees et al., 2000). Given that electromagnetic and metabolic energies are highly correlated during brain activity, Friston (Friston, 2005) proposed that the most suitable summary form of energy to describe brain mechanisms is free energy. In our previous research, we investigated the possibility to apply mathematical formalism, which is similar to the electrophysiological current source density (CSD) analysis (Aizenman et al., 1996; Mitzdorf, 1985), to the BOLD signal contrast maps. In this previous work, we observed stable task-related gradients of activity at the group level (Strelnikov and Barone, 2012), necessitating the existence of the stimulus-related processes which act to maintain the described spatial gradients. These oxygenation related gradients are likely to be driven by electrical gradients, which encode the flow of local information. The results from our spatial-correlation analysis are in favor of this interpretation. We compared fMRI, EEG and MEG spatial differential activity during different tasks to see what amount of fMRI differential activity corresponds to the electromagnetic differential activity (Strelnikov and Barone, 2014). Distributed source reconstruction was used to obtain 3-dimensional models of electric and magnetic activity in EEG and MEG prior to spatial differentiation. Using independent datasets with the same stimuli, we demonstrated that the mean spatial overlap of the fMRI differential activity with EEG and MEG may be about 80%. In addition, about 93% of divergence (spatial sources) in fMRI corresponded to the EEG and MEG divergence. Furthermore, previous studies have shown that glutamate related excitatory synaptic transmission accounts for about 70% of total metabolic energy turnover (Shulman et al., 2004) in the brain, whereas GABAergic processes account for only about 15% of total energy turnover by neurons and glia (Patel et al., 2005) – thus suggesting that the stable local BOLD patterns identified in our analysis may mostly result from local excitatory interactions between neurons.

Since brain activity is dynamic in time, it is important to understand how average BOLD contrasts can lead to local patterns of activity. To account for the stability in time of the observed activity propagation and resulting spatial patterns, one can suggest that the repetitive stimulus-related patterns of activity propagation in the brain form the average patterns reflected in the BOLD signal contrasted images. Information-related activity patterns are closely related to the spatial distribution of stable activity flows in the brain. Activity (energy) flows in the brain are generally defined as coherent spatial and temporal changes in the energy turnover of neuroglial units related to information treatment (Strelnikov, 2010); these flows are the result of the stimulus-driven transformations of metabolic energy that propagate in certain directions along the cellular structures (axons, dendrites, synapses, etc.) in neuroglial networks. When a neural signal reaches a neuroglial population, it increases metabolic energy (i.e., activity) in this neuroglial population causing an abrupt increase of its activity. The above described link between the directions of gradients and energy flows was confirmed by the

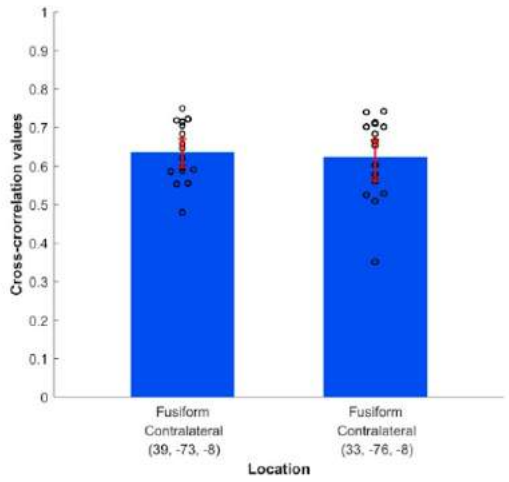


Fig. 3. Values of the cross-correlation for each subject in the fusiform areas (Contrast: face-specific, seed in the left fusiform area). Each subject's value (circles) indicates the result of the cross-correlation at the above-mentioned coordinates. The height of the main bars corresponds to the mean value. Error bars indicate the bootstrap confidence intervals (CI; re-sampling 10000 times with a bias corrected and accelerated (BCa) percentile algorithm for confidence intervals (Carpenter and Bithell, 2000)). In parentheses, MNI coordinates of the areas (x,y,z) are indicated.

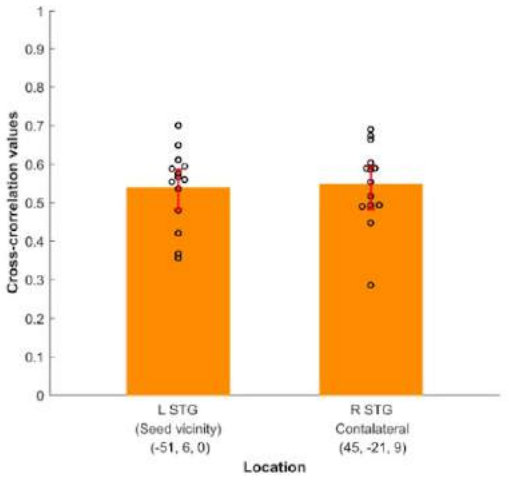


Fig. 5. Values of the cross-correlation for each subject in the STG (ST dataset. Seed in Left STG). Each subject's value (circles) indicates the result of the cross-correlation at the above-mentioned coordinates. The height of the main bars corresponds to the mean value. Error bars indicate the bootstrap confidence intervals (CI; re-sampling 10000 times with a bias corrected and accelerated (BCa) percentile algorithm for confidence intervals (Carpenter and Bithell, 2000). In parentheses, MNI coordinates of the areas (x,y,z) are indicated.

this region is actively involved in face recognition (Barat et al., 2018; Posamentier and Abdi, 2003; Trautmann et al., 2009; Troiani et al., 2016; Willis et al., 2014).

Barat and collaborators (2018) showed that orbitofrontal face cells encode facial stimuli by, first, discriminating them from non-facial ones, and thereafter categorizing them according to their social and emotional dimensions. Face neurons encode these aspects despite differences in face stimuli concerning, for example, identity or head position (Barat et al., 2018). In the present study, we used the dataset from a work where the presented face-stimuli have various expressions (generally, happy or neutral). The presence of the significant correlation in the orbitofrontal cortex in our findings indicates that the social and emotional dimensions that are carried by faces are represented as spatial patterns of activity. In addition, given that visual information is received by the occipital cortex before the orbital one, the existence of high correlation between these areas suggests that spatial coding may be transmitted or shared between them, e.g. from the occipital (FFA) to the orbitofrontal cortex in the case of bottom-up processing. Similarly, we also found significant cerebellar correlations for face-stimuli — an observation that is in agreement with studies which have implicated the cerebellum in facial information analysis (Adamaszek et al., 2014; D'Agata et al., 2011; Posamentier and Abdi, 2003; Uono et al., 2016).

Thus, the obtained correlations are highly specific to facial information. They are found in the FFA, the orbitofrontal and cerebellum regions, which are known for being activated after facial stimuli presen-

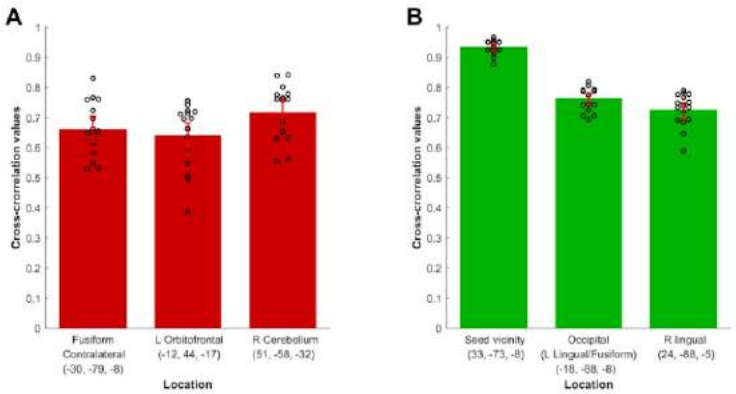


Fig. 4. Values of cross-correlation for each subject in the fusiform, visual and other areas. A. Face-specific contrast. B. Non-face specific contrast. For both figures, the seed was in the right fusiform area. Each subject's value (open circles) indicates the result of the cross-correlation at the above-mentioned coordinates. The height of the main bars corresponds to the mean value. Error bars (in blue) indicate the bootstrap confidence intervals (re-sampling 10000 times with a bias corrected and accelerated (BCa) percentile algorithm for confidence intervals (Carpenter and Bithell, 2000)). In parentheses, MNI coordinates of the areas (x,y,z) are indicated.

finding that the sources, from which energy/activity flows spread in the cortex, were in the occipital cortex during face processing and in the superior temporal cortex during auditory word processing (Strelnikov and Barone, 2012). It was recently suggested that patterns of brain activity may be related to integrative cognitive processes (Kuzma, 2019).

Future studies using spatial cross-correlation analysis combined with MVPA could be interesting to explore whether decoding methods are more efficient in the regions where correlated spatial patterns are observed. The functional spatial connectivity approach may complement the data on intrinsic connectivity of homotopic brain areas (Joliot et al., 2015). A fundamentally important question is whether during multisensory interactions such as face-voice processing (Ho et al., 2015) patterns of brain activity carry the similar spatial information across modalities, these studies can further develop the models of such phenomena as McGurk effect (Olasagasti et al., 2015). Moreover, in pathologies such as multiple sclerosis, epilepsy and Alzheimer disease, spatial cross-correlations could be a useful methodology for testing how patterns of structure and activity are distributed throughout the cortex (Payoux et al., 2015) in addition to identifying how these patterns of activity may change in early stages of these diseases, and also during the follow up of the patients, leading to a powerful new diagnosis tool complementing the existing techniques (Belleville et al., 2014; Demonet, 2017; Frisoni et al., 2017) .

4.5. Perspectives

In the present study, we considered only contrasts originating from stimulus-specific conditions, which represent the average difference between stimulation and baseline. Therefore, the nature of analyzed images excludes the temporal component from the analysis. As a perspective, we think that the study in the spatiotemporal domain may provide a more complete picture, which is for the moment beyond the scope of the present work.

Likewise, we think that our work has both fundamental and practical importance for future research. By providing strong evidence that information in the brain is organized in a system of the local 3D patterns of brain activity, our approach paves the way for future studies, especially for higher efficiency of activity-based decoding approaches. In addition, applications of spatial cross-correlation in neurological pathologies, particularly neurodegenerative ones, will be useful to study how spatial patterns of activity vary in brain pathology, leading to new advances in the field.

Appendix. Supplementary data: Data generated and analyzed during the current study as well as the cross program and the MATLAB scripts are provided as a source data file. We also provide a package for the users with detailed instructions and examples how to conduct the analysis. Download link: https://osf.io/ze6bp/?view_only=84670d16805c4886b37d3ed69f441760 or https://osf.io/ze6bp/

Declaration of Competing Interest

The authors declare no competing interests.

Acknowledgements

We thank Daniel Wakeman and Richard Henson for data availability, data citation:

Wakeman, D. G. & Henson, R. N. OpenfMRI ds000117 (2014).

The authors are very grateful to the CerCo laboratory for supporting this work.

Ethics statement

fMRI dataset 1 (WH dataset): As indicated in Wakeman and Henson's work, their study was approved by the Cambridge University Psychological Ethics Committee. Likewise, they have stated in the methods section that each subject gave a written informed consent before the experiments and subjects also gave their consent regarding *"their anonymized data to be freely available on the internet"*. In addition, they indicated that *"All research was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (1964)"* (Wakeman and Henson, 2015).

fMRI dataset 2 (ST dataset): as indicated by (Strelnikov et al., 2011), their study has been *"approved by the local research ethics committee of Glasgow University"* and all the subjects involved in that work gave their full consent prior to the participation in the study in accordance with the Declaration of Helsinki (1968).

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.neuroimage.2020.117326.

References

Ackermann, H., 2008. Cerebellar contributions to speech production and speech perception: psycholinguistic and neurobiological perspectives. Trends Neurosci. 31, 265–272. https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.02.011.

Adamaszek, M., D'Agata, F., Kirkby, K.C., Trenner, M.U., Sehm, B., Steele, C.J., Berneiser, J., Strecker, K., 2014. Impairment of emotional facial expression and prosody discrimination due to ischemic cerebellar lesions. Cerebellum 13, 338–345. https://doi.org/10.1007/s12311-013-0537-0.

Aizenman, C.D., Kirkwood, A., Bear, M.F., 1996. A current source density analysis of evoked responses in slices of adult rat visual cortex: implications for the regulation of long-term potentiation. Cereb Cortex 6, 751–758.

Barat, E., Wirth, S., Duhamel, J.-R., 2018. Face cells in orbitofrontal cortex represent social categories. Proc. Natl. Acad. Sci. 115, E11158–E11167. https://doi.org/10.1073/pnas.1806165115.

Belleville, S., Mellah, S., de Boysson, C., Demonet, J.-F., Bier, B., 2014. The Pattern and Loci of Training-Induced Brain Changes in Healthy Older Adults Are Predicted by the Nature of the Intervention. PLoS One 9, e102710. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102710.

Carpenter, J., Bithell, J., 2000. Bootstrap confidence intervals: when, which, what? A practical guide for medical statisticians. Stat. Med. 19, 1141–1164.

D'Agata, F., Caroppo, P., Baudino, B., Caglio, M., Croce, M., Bergui, M., Tamietto, M., Mortara, P., Orsi, L., 2011. The recognition of facial emotions in spinocerebellar ataxia patients. Cerebellum 10, 600–610. https://doi.org/10.1007/s12311-011-0276-z.

Davis, M.H., 2016. The Neurobiology of lexical access. In: Neurobiology of Language. Elsevier, pp. 541–555.

Davis, M.H., Gaskell, M.G., 2009. A complementary systems account of word learning: neural and behavioural evidence. Phil. Trans. R. Soc. B 364, 3773–3800. https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0111.

de Souza, W.C., Feitosa, M.Â.G., Eifuku, S., Tamura, R., Ono, T., 2008. Face perception in its neurobiological and social context. Psychol. Neurosci. 1, 15–20. https://doi.org/10.3922/j.psns.2008.1.003.

Demonet, J.-F., 2017. The ageing brain cognitive diseases: advances and promises. Curr. Opin. Neurol. 30, 587–588. https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000499.

Etzel, J.A., Zacks, J.M., Braver, T.S., 2013. Searchlight analysis: Promise, pitfalls, and potential. Neuroimage 78, 261–269. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.03.041.

Frisoni, G.B., Boccardi, M., Barkhof, F., Blennow, K., Cappa, S., Chiotis, K., Démonet, J.-F., Garibotto, V., Giannakopoulos, P., Gietl, A., Hansson, O., Herholz, K., Jack, C.R., Nobili, F., Nordberg, A., Snyder, H.M., Ten Kate, M., Varrone, A., Albanese, E., Becker, S., Bossuyt, P., Carrillo, M.C., Cerami, C., Dubois, B., Gallo, V., Giacobini, E., Gold, G., Hurst, S., Lönneborg, A., Lovblad, K.-O., Mattsson, N., Molinuevo, J.-L., Monsch, A.U., Mosimann, U., Padovani, A., Picco, A., Porteri, C., Ratib, O., Saint-Aubert, L., Scerri, C., Scheltens, P., Schott, J.M., Sonni, I., Teipel, S., Vineis, P., Visser, P.J., Yasui, Y., Winblad, B., 2017. Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers. Lancet Neurol. 16, 661–676. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30159-X.

Friston, K., 2005. A theory of cortical responses. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 360, 815–836.

Ghuman, A.S., Brunet, N.M., Li, Y., Konecky, R.O., Pyles, J.A., Walls, S.A., Destefino, V., Wang, W., Richardson, R.M., 2014. Dynamic encoding of face information in the human fusiform gyrus. Nat. Commun. 5. https://doi.org/10.1038/ncomms6672.

Goloshevsky, A.G., Silva, A.C., Dodd, S.J., Koretsky, A.P., 2008. BOLD fMRI and somatosensory evoked potentials are well correlated over a broad range of frequency content of somatosensory stimulation of the rat forepaw. Brain Res. 1195, 67–76.

Heeger, D.J., Huk, A.C., Geisler, W.S., Albrecht, D.G., 2000. Spikes versus BOLD: what does neuroimaging tell us about neuronal activity? Nat. Neurosci. 3, 631–633. https://doi.org/10.1038/76572.

Ho, H.T., Schröger, E., Kotz, S.A., 2015. selective attention modulates early human evoked potentials during emotional face–voice processing. J. Cogn. Neurosci. 27, 798–818. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00734.

Joliot, M., Jobard, G., Naveau, M., Delcroix, N., Petit, L., Zago, L., Crivello, F., Mellet, E., Mazoyer, B., Tzourio-Mazoyer, N., 2015. AICHA: an atlas of intrinsic connectivity of homotopic areas. J. Neurosci. Methods 254, 46–59. https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.07.013.

Kanwisher, N., McDermott, J., Chun, M.M., 1997. The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. J. Neurosci. 17, 10.
Kim, D.S., Ronen, I., Olman, C., Kim, S.G., Ugurbil, K., Toth, L.J., 2004. Spatial relationship between neuronal activity and BOLD functional MRI. Neuroimage 21, 876–885. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.10.018.
Kuzma, S., 2019. Energy-information coupling during integrative cognitive processes. J. Theor. Biol. 469, 180–186. https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2019.03.005.
Liu, Z., Rios, C., Zhang, N., Yang, L., Chen, W., He, B., 2010. Linear and nonlinear relationships between visual stimuli, EEG and BOLD fMRI signals. Neuroimage 50, 1054–1066.
Logothetis, N.K., 2008. What we can do and what we cannot do with fMRI. Nature 453, 869–878. https://doi.org/10.1038/nature06976.
Mitzdorf, U., 1985. Current source-density method and application in cat cerebral cortex: investigation of evoked potentials and EEG phenomena. Physiol. Rev. 65, 37–100.
Moberget, T., Ivry, R.B., 2016. Cerebellar contributions to motor control and language comprehension: searching for common computational principles: Cerebellar contributions to motor control and language. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1369, 154–171. https://doi.org/10.1111/nyas.13094.
Morosan, P., Rademacher, J., Schleicher, A., Amunts, K., Schormann, T., Zilles, K., 2001. Human primary auditory cortex: cytoarchitectonic subdivisions and mapping into a spatial reference system. Neuroimage 13, 684–701. https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0715.
Mur, M., Bandettini, P.A., Kriegeskorte, N., 2009. Revealing representational content with pattern-information fMRI–an introductory guide. Soc. Cogn. Affect. Neurosci. 4, 101–109. https://doi.org/10.1093/scan/nsn044.
Nichols, T., Hayasaka, S., 2003. Controlling the familywise error rate in functional neuroimaging: a comparative review. Stat. Methods Med. Res. 12, 419–446. https://doi.org/10.1191/0962280203sm341ra.
Norman, K.A., Polyn, S.M., Detre, G.J., Haxby, J.V., 2006. Beyond mind-reading: multi-voxel pattern analysis of fMRI data. Trends Cogn. Sci. 10, 424–430. https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.07.005.
Olasagasti, I., Bouton, S., Giraud, A.-L., 2015. Prediction across sensory modalities: A neurocomputational model of the McGurk effect. Cortex 68, 61–75. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.04.008.
Olsen, S.R., Bortone, D.S., Adesnik, H., Scanziani, M., 2012. Gain control by layer six in cortical circuits of vision. Nature 483, 47–52. doi:10.1038/nature10835, https://doi.org/nature10835 [pii].
Paquette, S., Takerkart, S., Saget, S., Peretz, I., Belin, P., 2018. Cross-classification of musical and vocal emotions in the auditory cortex. Ann. N.Y. Acad. Sci.. https://doi.org/10.1111/nyas.13666.
Patel, A.B., de Graaf, R.A., Mason, G.F., Rothman, D.L., Shulman, R.G., Behar, K.L., 2005. The contribution of GABA to glutamate/glutamine cycling and energy metabolism in the rat cortex in vivo. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 102, 5588–5593.
Payoux, P., Delrieu, J., Gallini, A., Adel, D., Salabert, A.S., Hitzel, A., Cantet, C., Tafani, M., De Verbizier, D., Darcourt, J., Fernandez, P., Monteil, J., Carrié, I., Voisin, T., Gillette-Guyonnet, S., Pontecorvo, M., Vellas, B., Andrieu, S., 2015. Cognitive and functional patterns of nondemented subjects with equivocal visual amyloid PET findings. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 42, 1459–1468. https://doi.org/10.1007/s00259-015-3067-9.
Posamentier, M.T., Abdi, H., 2003. Proc. Faces Facial Expressions 13, 113–143.
Raichle, M.E., Mintun, M.A., 2006. Brain work and brain imaging. Annu. Rev. Neurosci. 29, 449–476.
Rees, G., Friston, K., Koch, C., 2000. A direct quantitative relationship between the functional properties of human and macaque V5. Nat. Neurosci. 3, 716–723. https://doi.org/10.1038/76673.
Sergent, J., Ohta, S., Macdonald, B., 1992. Functional neuroanatomy of face and object processing: a positron emission tomography study. Brain 115, 15–36. https://doi.org/10.1093/brain/115.1.15.
Shulman, R.G., Rothman, D.L., Behar, K.L., Hyder, F., 2004. Energetic basis of brain activity: implications for neuroimaging. Trends Neurosci. 27, 489–495.
Strelnikov, K., 2010. Neuroimaging and neuroenergetics: brain activations as information-driven reorganization of energy flows. Brain Cogn. 72, 449–456.
Strelnikov, K., Barone, P., 2014. Overlapping brain activity as reflected by the spatial differentiation of functional magnetic resonance imaging, electroencephalography and magnetoencephalography data. J. Neurosci. Neuroeng. 2, 1–12.
Strelnikov, K., Barone, P., 2012. Stable modality-specific activity flows as reflected by the neuroenergetic approach to the FMRI weighted maps. PLoS One 7, e33462.
Strelnikov, K., Rouger, J., Belin, P., Barone, P., 2011. Effects of vocoding and intelligibility on the cerebral response to speech. BMC Neurosci. 12, 122.
Tijms, B.M., Series, P., Willshaw, D.J., Lawrie, S.M., 2012. Similarity-based extraction of individual networks from gray matter MRI scans. Cereb. Cortex 22, 1530–1541. https://doi.org/10.1093/cercor/bhr221.
Trautmann, S.A., Fehr, T., Herrmann, M., 2009. Emotions in motion: dynamic compared to static facial expressions of disgust and happiness reveal more widespread emotion-specific activations. Brain Res. 1284, 100–115. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.05.075.
Troiani, V., Dougherty, C.C., Michael, A.M., Olson, I.R., 2016. Characterization of face-selective patches in orbitofrontal cortex. Front. Human Neurosci. 10. https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00279.
Uono, S., Sato, W., Kochiyama, T., Sawada, R., Kubota, Y., Yoshimura, S., Toichi, M., 2016. Neural substrates of the ability to recognize facial expressions: a voxel-based morphometry study. Soc. Cognitive Affect. Neurosci. NSW 142. https://doi.org/10.1093/scan/nsw142.
Wakeman, D.G., Henson, R.N., 2015. A multi-subject, multi-modal human neuroimaging dataset. Scientific Data 2, 150001. https://doi.org/10.1038/sdata.2015.1.
Wang, J., Wang, Z., Aguirre, G.K., Detre, J.A., 2005. To smooth or not to smooth? ROC analysis of perfusion fMRI data. Magn. Reson. Imaging 23, 75–81. https://doi.org/10.1016/j.mri.2004.11.009.
Willis, M.L., Palermo, R., McGrillen, K., Miller, L., 2014. The nature of facial expression recognition deficits following orbitofrontal cortex damage. Neuropsychology 28, 613–623. https://doi.org/10.1037/neu0000059.
Yamane, Y., Carlson, E.T., Bowman, K.C., Wang, Z., Connor, C.E., 2008. A neural code for three-dimensional object shape in macaque inferotemporal cortex. Nat. Neurosci. 11, 1352–1360. https://doi.org/10.1038/nn.2202.

Received: 25 January 2021 | Revised: 12 September 2021 | Accepted: 15 September 2021

DOI: 10.1111/ejn.15469

RESEARCH REPORT

EJN European Journal of Neuroscience FENS WILEY

Intensity patterns at the peaks of brain activity in fMRI and PET are highly correlated with neural models of spatial integration

Amirouche Sadoun[1,2] | **Tushar Chauhan**[1,2] | **Yi Fan Zhang**[1,2] | **Yohan Gallois**[3] | **Mathieu Marx**[3] | **Olivier Deguine**[1,2,3] | **Pascal Barone**[1,2] | **Kuzma Strelnikov**[1,2,3]

[1]UMR 5549, Centre National de la Recherche Scientifique, Université de Toulouse 3, Toulouse, France

[2]Centre de Recherche Cerveau et Cognition, Université de Toulouse 3, Université Paul Sabatier, Toulouse, France

[3]Service d'Oto-Rhino-Laryngologie et Oto-Neurologie, CHU de Toulouse, Université de Toulouse 3, Toulouse, France

Correspondence
Kuzma Strelnikov and Amirouche Sadoun, Cerveau & Cognition (CNRS UMR 5549), Pavillon Baudot, CHU Purpan, BP 25202, 31052 Toulouse Cedex 03 France.
Email: strelkuz@hotmail.com; am.sadoun@yahoo.fr

Abstract

Spatial integration during the brain's cognitive activity prompts changes in energy used by different neuroglial populations. Nevertheless, the organisation of such integration in 3D -brain activity remains undescribed from a quantitative standpoint. In response, we applied a cross-correlation between brain activity and integrative models, which yielded a deeper understanding of information integration in functional brain mapping. We analysed four datasets obtained via fundamentally different neuroimaging techniques (functional magnetic resonance imaging [fMRI] and positron emission tomography [PET]) and found that models of spatial integration with an increasing input to each step of integration were significantly more correlated with brain activity than models with a constant input to each step of integration. In addition, marking the voxels with the maximal correlation, we found exceptionally high intersubject consistency with the initial brain activity at the peaks. Our method demonstrated for the first time that the network of peaks of brain activity is organised strictly according to the models of spatial integration independent of neuroimaging techniques. The highest correlation with models integrating an increasing at each step input suggests that brain activity reflects a network of integrative processes where the results of integration in some neuroglial populations serve as an input to other neuroglial populations.

KEYWORDS
activity patterns, information integration, information-energy coupling, integrative models

Abbreviations: ATP, adenosine triphosphate; BOLD, blood-oxygen-level-dependent; BCa, bias-corrected and accelerated percentile algorithm for confidence intervals; CI, confidence interval; fMRI, functional magnetic resonance imaging; fNIRS, functional near-infrared spectroscopy; HbO, oxyhemoglobin; HbR, deoxyhemoglobin; NIfTI, neuroimaging informatics technology initiative; PET, positron emission tomography; SPECT, single-photon emission computerised tomography; SPM, statistical parametric mapping.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.
© 2021 The Authors. *European Journal of Neuroscience* published by Federation of European Neuroscience Societies and John Wiley & Sons Ltd.

1 | INTRODUCTION

In recent decades, functional neuroimaging techniques—blood-oxygen-level-dependent (BOLD) imaging in functional magnetic resonance imaging (fMRI), oxyhemoglobin (HbO) and deoxyhemoglobin (HbR) imaging in functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) and regional cerebral blood flow and energy metabolism imaging in positron emission tomography (PET) and single-photon emission computerised tomography (SPECT)—have focused on measuring brain function related to the brain's consumption of energy. All of those approaches assume that brain activity reflects energy turnover levels in the brain and relates to information processing (Aubert et al., 2007; Shulman et al., 2004). In earlier work, we defined the term *activation* as the information-driven reorganisation of energy flows in and among populations of neuroglial units that prompt a total increase of energy use in those populations (Strelnikov, 2010). Neurons and glia (astrocytes) are tightly coupled for energy turnover and cognitive functions (Santello et al., 2019), forming functional units (Giaume et al., 2010). In that definition, *energy flows* refer to coherent spatial and temporal changes in the energy turnover of neuroglial units accompanying stimulus treatment (Strelnikov, 2010). From this point of view, it is quite natural that information about interactions between sensory molecular structures and the external world is further transmitted within the brain as neuroglial molecular interactions and causes measurable energy changes in neuroglial populations. Brain activation can be understood as the energy level in an ensemble of neuroglial units, a level, which can be reflected by different methods (e.g., BOLD fMRI and ^{15}O-water PET) (Raichle & Gusnard, 2002; Shulman et al., 2007). However, studies on the connection between energy levels in neuroglial populations and the models of information propagation have been few.

In our recent theoretical exploration (Strelnikov, 2014; Strelnikov & Barone, 2012), we suggested that tight coupling occurs between the amount of perceived information and brain energy during integrative cognitive processes. In our approach, we aim to explore the link between brain energy and information contained in cognitive stimulation. Our definition of information is that of entropy, in which energy is needed to reduce entropy in the brain, that is, to reduce uncertainty (Shannon, 1948). According to our hypothesis, information in sensory input is coded by interactions between molecular structures, which require an increase of energy input to these molecular structures. Accordingly, there is more energy turnover in neurons and astrocytes with each more integrative stage of processing, which combines information on stimulus properties from previous stages of stimulus processing. Biochemical studies have demonstrated that one bit of information costs 10^4 adenosine triphosphate (ATP) molecules at a chemical synapse and up to 10^9 ATP molecules for spike coding (Laughlin et al., 1998; Lennie, 2003). Considering the total amount of energy at each integrative stage of sensory processing, the difference in energy levels between the stages should correspond to the difference in the amount of information coded by neuroglial populations at those stages. For example, the coupling between energy turnover and information integration was recently demonstrated for fMRI activity, which showed an amplification of local changes from low-level acoustic cortical regions to high-level cortical regions that accumulate and integrate information (Yeshurun et al., 2017).

It has been demonstrated that the propagation of information in the brain tends to follow the direction of activity gradients (spatial increments between adjacent voxels) with significant divergences of gradients in the sensory cortices and convergences in the brain's integrative centres (Strelnikov & Barone, 2012). In that context, the propagation of cortical activity in the direction of its spatial gradients has been attributed to large-scale travelling waves (Roberts et al., 2019), as confirmed in studies on electric field dynamics in the cortex (e.g., (Alekseichuk et al., 2019)). Likewise, optogenetic investigations have suggested that perceptually relevant information is pooled across functionally confined local cortical populations and that such pooled information is further transmitted to more integrative areas (Andrei et al., 2019).

While some studies indicate that there is an increase in brain activity related to the integration of stimulus properties, these studies use the term "integration" in the purely descriptive sense suggesting on the ground of cognitive reasoning that there is an accumulation of information processed between cortical sites. None of the studies explored whether the sites of information integration can be detected in the brain according to the integration model, in which each voxel integrates information from other voxels. The principle of energy optimisation demonstrated by the above discussed studies suggests that energy turnover in the brain should closely match information processing needs. This has led us to the idea that using cross-correlation, one can detect voxels in the brain, in which energy turnover closely matches the modelled integrative functions as suggested by integrative neural models (Kuzma, 2019; Strelnikov, 2014).

To combine the mentioned experimental and theoretical evidence of the propagation of information in the direction of increased brain activity, in our study, we sought the possibility to detect integrative patterns of

brain activity in neuroimaging data. To that end, we used an integrative model corresponding to approximately the same amount of information received by each neural node and transmitted to the next one (Figure 1a). Another tested option was the linearly increasing input to each voxel (Figure 1b). The model depicted in Figure 1 (Kuzma, 2019; Strelnikov, 2014) served as the initial theoretical guess for the choice of integrative functions. For the non-linear modelled input, we chose non-trivial zeros of the Riemann zeta function because they are associated with energy levels at the atomic level (Schumayer & Hutchinson, 2011) (Bogomolny, 2007) and cannot be expressed as an arithmetic combination of linear functions. If supported, our hypothesis would explain the observed increase of the modelled information content in the direction of activity increase (i.e., in the direction of activity gradients) because more energy is needed for a greater amount of information en route to being integrated.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Datasets

We used data from two fMRI studies, one of which is publicly accessible, along with data from two PET activation studies using $H_2{}^{15}O$. Contrast images reflect the average difference between the stimulation and baseline condition (they are not the same as t-maps). In addition, to verify the robustness of the analysis, we created random images of brain activity ("Random dataset") using a uniform distribution. For the first dataset, referred to as "WH2015," freely available data were chosen from the study of Wakeman and Henson (Wakeman & Henson, 2015) conducted with 16 participants (ftp://ftp.mrc-cbu.cam.ac.uk/personal/rik.henson/wakemandg_hensonrn/). The MATLAB scripts attached to the original dataset were used for preprocessing and statistical analysis using the MATLAB SPM toolbox, which resulted in contrast images in the MNI space with 3-mm isotropic voxels. In the original study, the subjects were presented with grayscale images of familiar and unfamiliar faces, as well as faces scrambled by a 2D Fourier transform, all of which were cropped using a mask based on a combination of the familiar and unfamiliar faces. We used the contrast "Faces (familiar + unfamiliar) > scrambled" for the analysis.

The second fMRI dataset, called "fMRI auditory," was for auditory processing and originated from our research on speech processing conducted with 15 participants (Strelnikov, Rouger, Belin, et al., 2011; Strelnikov & Barone, 2012). Participants lay in the scanner with eyes closed and listened to 13 disyllabic words, one of which was randomly repeated, and the participants were instructed to press the button when they heard the repeated word. The dataset comprised the contrasts "Words > silent baseline" per subject.

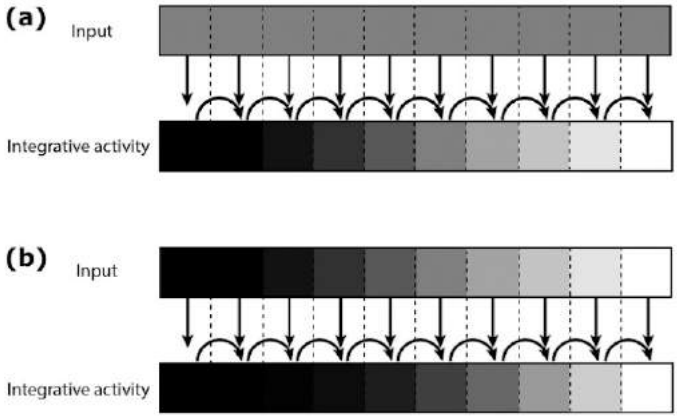


FIGURE 1 Presumable schemes of information integration by a series of voxels. (a) After each voxel (node of the model) in the array receives the same quantity of information, the voxels transmit the information among each other, thereby increasing brain activity, which corresponds to the increase in the amount of treated information. (b) The input to each voxel is already the result of integration (i.e., 'integrative activity' in (a)), and as the voxels transmit information from left to right, they prompt the increase of their activity, which corresponds to the further integration of information. For other graphical representations and explanations of the integrative functions used in our analysis, see Figure S1 in supporting information

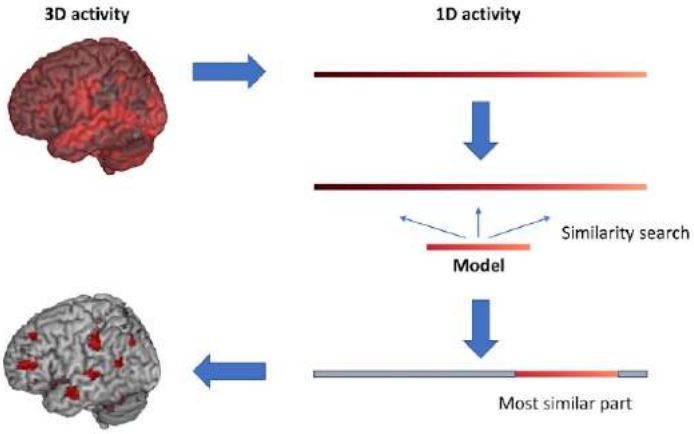


FIGURE 2 The flowchart of the analysis. The 3D activity was transformed into the 1D array. Afterwards, we searched for the fragments of activity, which are the most similar to the modelled ones, using cross-correlation as a measure of similarity. Having found the most similar to the model fragment of the 1D array, we restored the 3D positions of these voxels

3 | RESULTS

Data analysis revealed an important difference between the integrative model with a spatially constant input and the integrative models with the spatially increasing input. After the cross-correlation analysis of probe vectors with one-dimensional brain activity, we restored voxels' spatial positions at the loci of the maximum cross-correlation. We found that those positions spatially overlapped with peaks of activity in the initial images.

In the following, we describe the results obtained using the fMRI and PET datasets.

3.1 | fMRI data

The analysis of the fMRI datasets showed a significantly higher correlation for the integrative models with the increasing input (linear and non-linear increase) compared with the constant input model, as indicated by the absence of overlap between the constant input model's 95% bootstrapped confidence interval (CI) and the CI of the models with increasing input ($p < 0.05$, paired bootstrap; Figure 3a,b and Table 1). Correlations for the model with linear input were significant and higher than for the model with non-linear input ($p < 0.05$, paired bootstrap; see supporting information for the correlation coefficients per image and supporting information Figures S1 and S2).

Those results indicate that the integrative models with increasing input are more representative than the integrative models with the constant input with respect to brain activity in our analysis of the BOLD signal in the "stimulation versus baseline" contrast maps.

3.2 | PET data

We found that the integrative models with the increasing input in the PET S2011 and combined PET datasets have a significantly higher correlation than the integrative model with the constant input (Figure 4 and Table 1; $p < 0.05$, paired bootstrap). However, no significant differences were found between the correlations with the linear and non-linear inputs in the PET S2011 dataset, possibly due to the sample's insufficient size (see supporting information for the correlation coefficients per image).

In the PET S2015 dataset, the integrative models with the increasing input have also significantly higher correlation than the constant input one (Figure 4, Table 1). The linear increasing input model's correlations were slightly but significantly superior to the non-linear input model in the PET S2015 dataset and the combined two datasets ($p < 0.05$, paired bootstrap; see supporting information for the correlation coefficients per image).

Thus, separate and combined results on PET datasets are in line with results on fMRI datasets and indicate that the integrative models with the increasing input are more representative than the integrative constant input models with respect to the brain activity as reflected by the regional cerebral blood flow in "stimulation versus baseline" contrast maps.

In all of the fMRI and PET datasets, we compared the distribution of brain activity in contrast images with normal distribution and found that it differed significantly from normal in each image (D'Agostino–Pearson test for moderate and large samples, $p < 0.001$).

We also tested the model fit using PCA and R^2 estimations, which confirmed that models with the increasing linear and non-linear inputs had a better fit

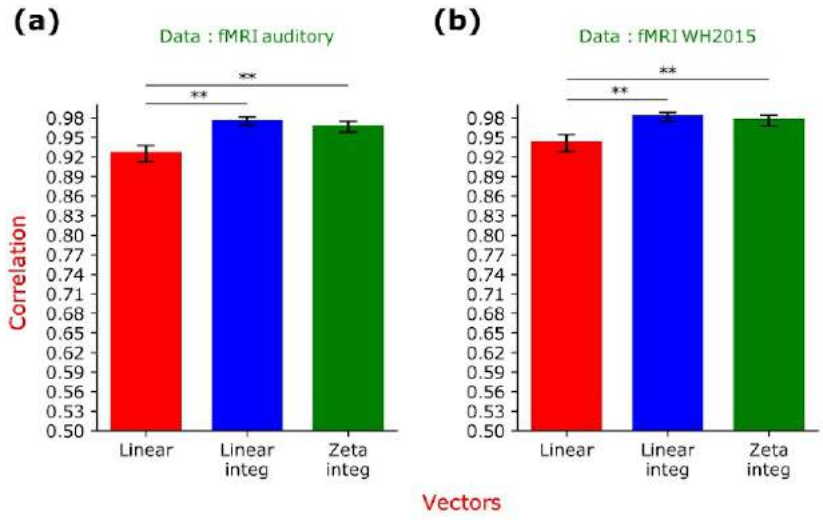


FIGURE 3 Results of the correlations obtained for each model in the fMRI datasets. Panels (a) and (b) display results of the correlations for each dataset and for each model: Linear = linear model (i.e., with the constant input). Linear integ = linear integrated model. Zeta integ = model with integrated Riemann's zetas' non-trivial zeros (i.e., models with the increasing input). Error bars represent 95% bootstrapped confidence intervals of correlation values (resampling 10,000 times with a bias-corrected and accelerated percentile algorithm for confidence intervals (Carpenter & Bithell, 2000). These are **unpaired** bootstrap confidence intervals, which test the significance of each correlation with respect to zero, depicted here for illustrative purposes. Paired bootstrap was used to estimate the differences between the models (which are reported in the results section). ** = significant

TABLE 1 Summary of correlation results, with mean values and 95% bootstrapped confidence intervals (CI) indicated for each probe vector and dataset

		Mean			Bootstrapped CI [inf, sup]		
	Datasets	**Linear**	**Linear_integ**	**Zeta_integ**	**Linear**	**Linear_integ**	**Zeta_integ**
fMRI	fMRI auditory	0,928	0,976	0,968	[0.912, 0.936]	[0.968, 0.981]	[0.958, 0.974]
	fMRI WH2015	0,943	0,984	0,978	[0.928, 0.954]	[0.974, 0.988]	[0.967, 0.984]
PET	PET images S2011	0,946	0,983	0,978	[0.919, 0.977]	[0.978, 0.990]	[0.967, 0.989]
	PET images S2015	0,937	0,978	0,972	[0.885, 0.960]	[0.953, 0.988]	[0.940, 0.986]
	PET images S2011 and S2015	0,941	0,980	0,975	[0.913, 0.960]	[0.966, 0.986]	[0.957, 0.984]

Note: These are unpaired bootstrap confidence intervals, which test the significance of each correlation with respect to zero. Paired bootstrap was used to estimate the differences between the models (see Section 3).
Abbreviations: fMRI, functional magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography.

than the model with the constant input (see supporting information).

3.3 | Random dataset

Cross-correlation analysis of random brain activity resulted in random locations, far from the maximum values and variable for different integrative models precluding the comparison between their correlation values. Correlations with random probe vectors were extremely low (see supporting information Figure S3). These results indicate that random effects cannot explain the reported correlations in fMRI and PET datasets.

3.4 | Spatial overlap

We calculated the percentage of spatial overlap between the voxels resulting from the cross-correlation and the peaks of activity in the initial contrast maps. The analysis revealed an overlap of 99% (Figure 5) for all datasets and

In the first PET study, we used our dataset about word perception, dubbed "PET S2011," with five participants (Strelnikov, Rouger, Eter, et al., 2011). The reference condition was purely visual and consisted in recognising visually presented signs (i.e., either "+" or "×") that appeared one by one in a randomised order on the screen. Each participant was instructed to click the PC's mouse: one button for "+" and another for "×". During the auditory condition, words and non-words were presented binaurally, such that each participant had to identify whether he heard a word or a non-word. We analysed the contrasts between the word/non-word identification and the baseline.

For the second PET dataset, called "PET S2015," we used our data on audiovisual word processing with six participants (Strelnikov et al., 2015). During the baseline condition, participants lay in the scanner with their eyes closed and without any auditory stimulation. The audiovisual speech condition involved presenting videos with sound, and we asked participants to identify words by using a computer mouse (two-alternative forced choice). We analysed the contrasts between audiovisual stimulation and the baseline.

2.2 | Data analysis

To model integrative activity (Figure 1), we used the vectors of 100 values. Activity with the constant input (Figure 1a) was modelled with the function $g(t) = t$, in which t runs from 1 to 100. Afterwards, to obtain the vectors of 100 integrated values from the linear and zeta non-trivial zero values as inputs, we applied the following integral function:

$$I(x) = \int_0^x g(t)dt$$

Riemann's zeta values for non-trivial zeros (imaginary parts) were obtained using the zeta zero function in the Python package mpmath. (See Figure 2 for the flowchart of the further analysis.)

Contrast images of brain activity were transformed to NIfTI format using MRIcron and imported using the Python package NiBabel. Next, 3D images were vectorised in ascending order while preserving the initial position indices, and intensities were normalised between 0 and 255. One percent of the smallest values was discarded as artefacts of the non-neural origin.

Both vectors (i.e., the probe and the one obtained from the 3D image) were normalised considering the mean and standard deviation. Thereafter, the vector obtained from the 3D image was cross-correlated with the probe vectors of 100 values to obtain the position of maximum correlation (i.e., cross-correlation with Fourier transform). At this position, the Pearson correlation coefficient was calculated.

Next, we calculated spatial overlap between the voxels issued from cross-correlation and the peaks of activity in the initial images. Voxels from the image vector at the highest correlation site were marked by adding 255 to the initial normalised values, after which the initial 3D position was restored. Thus, we obtained 100 marked voxels in the 3D space of the initial contrast images. The resulting image was saved in neuroimaging informatics technology initiative (NIfTI) format.

To calculate spatial overlap of the restored images with the initial images of brain activity, the initial images were thresholded using the value at which the maximum correlation with the model occurred. Images issued from the cross-correlation were thresholded so as to preserve only the marked voxels (i.e., with the threshold of 255). After that, the initial and restored thresholded images were binarised and multiplied. After the multiplication, the sum of non-zero voxels served to calculate the percentage of spatial overlap between the images issued from cross-correlation and the peaks of activity in the initial images.

The significance of correlation coefficients for different models and functions was assessed using bootstrapping with bias-corrected and -accelerated (BCa) percentile algorithm for confidence intervals (i.e., resampled 10,000 times with a BCa percentile algorithm for confidence intervals; Carpenter & Bithell, 2000). Paired bootstrapping was also performed to compare correlation coefficients using Bonferroni correction for the number of comparisons. Furthermore, in an additional analysis, given the small number of subjects in both PET datasets (due to the invasive nature of PET), we combined them into one set of 11 subjects (i.e., five subjects of the PET S2011 dataset and six of the second) in order to perform the same bootstrapping analysis because increasing the sample size increased the statistical power.

Next, we calculated the derivatives and the derivatives of the natural logarithm of the brain activity for all the datasets to check if the slopes of the vectors were similar or different between the subjects' brain activities.

Lastly, we performed another analysis using three randomised probe vectors to check for possible random effects on cross-correlations. The first one contained 100 permuted values taken from the 100 highest values in the vectorised 3D images; the second was taken from the middle of the vectorised 3D images, and the third was built from a uniform distribution in the range of the image intensities. Those vectors were cross-correlated with the vectorised activity obtained from the 3D image.

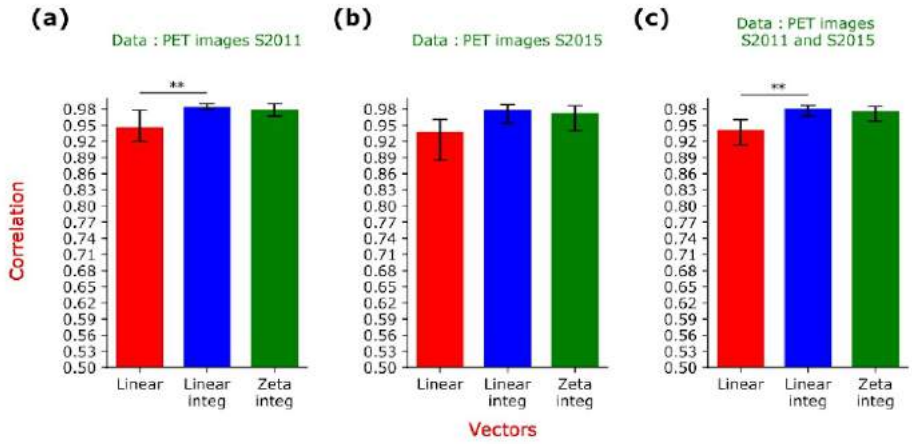


FIGURE 4 Results of the correlations obtained for each model concerning the PET datasets. Panels (a), (b) and (c) display the results of the correlations for each dataset and each model. Panel c demonstrates the confidence intervals (CI) for the combined datasets (i.e., S2011 + S2015). Linear = linear model model (i.e., with the constant input). Linear integ = linear integrated model. Zeta integ = model with integrated Riemann's zetas' non-trivial zeros (i.e., models with the increasing input). Error bars represent the 95% bootstrapped CIs of correlation values, resampled 10,000 times with a bias-corrected and -accelerated percentile algorithm for CIs (Carpenter & Bithell, 2000). These are **unpaired** bootstrap confidence intervals, which test the significance of each correlation with respect to zero, depicted here for illustrative purposes. Paired bootstrap was used to estimate the differences between the models (which are reported in the results section). ** = significant

all subjects except the 16th one in the 1st fMRI dataset (WH2015), who had 93.39% spatial overlap. For that subject, the number of voxels at the peak of activity was 106 and larger than the probe vector's size, which contained only 100 values. That surprisingly robust result indicates that all of the voxels corresponding to the highest correlation values with integrative models were situated within the peaks of brain activity as reflected by contrast maps during cognitive loads.

The result with 99% spatial overlap is valid for all types of integrative models in our analysis. In turn, it follows that integrative processing occurs at peaks of brain activity.

Given the results of control analyses on random datasets, our cross-correlation results on real datasets indicate that (a) the highest correlations for integrative models are very consistently found at the peaks of activity and (b) they are higher for the integrative models with the increasing input compared with the constant input integrative model.

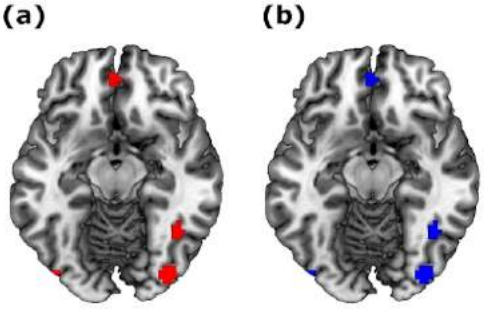


FIGURE 5 Example of initial thresholded image and image of voxels issued from maximal cross-correlation with integrative models. In the initial image (a), activity peaks were present in the occipital and orbitofrontal cortex. The same localisations were detected using cross-correlation with all types of integrative models (b). The example is for subject 5, WH2015 dataset

4 | DISCUSSION

We examined the integrative patterns in brain activity originating from stimulus-specific contrasts provided by fMRI and PET neuroimaging techniques. According to our hypothesis, brain activity contains sequences of voxels that integrate inputs to these voxels (Figure 1). To test that theoretically driven hypothesis, we constructed probe vectors with mathematical models of the two possibilities of integration:

1. with the same quantity of information received per voxel (Figure 1a)
2. with increasing input of information received per voxel (Figure 1b)

For the second type of mathematical model, we tested both the linear and non-linear increase of the input; the chosen non-linear function corresponded to Riemann's non-trivial zeros. Correlations aimed to compare, which theoretical predictions are a better match for brain activity, the constant input to the voxels or the linearly increasing input.

The constant input corresponds to the linear function, and the linear/non-linear input corresponds to the integral of the linear/non-linear function (Figure 1). We obtained high correlations with both types of models, and both models pointed to the same set of voxels, which were the most active ones. Having restored those voxels' spatial location, we found that they corresponded exactly to the spatial peaks of brain activity. Although correlations were strong for the model with the constant input, they were significantly higher—up to 0.99 for some subjects—for the probe vector modelling the integration of the increasing input to voxels. That finding implies that integrative models with spatially increasing input can more precisely describe between-voxel activity at peak levels. Within the peaks of activity, the treatment of sensory stimuli is likely to be organised according to the integration of their properties. According to our results, the input to each voxel at peaks of activity was already the result of the integration of information from less active voxels (Figure 1b). Transmitting the information between the voxels as shown in Figure 1 seems to increase the activity, which corresponds to the further integration of information.

Furthermore, we found the same pattern of information integration at all peaks of activity during the presentation of complex stimuli (i.e., faces and words). Because processing complex stimuli requires different functions (e.g., processing colour, shape, and edges in the visual domain), the existence of such patterns of integration may support the hypothesis that stimuli features are not processed at the same time; information about each feature needs to be integrated on the basis of the previously integrated information. Another probable hypothesis is that information about several stimuli features may arrive at higher-activity areas at the same time, and in that case, such information might be integrated with previously memorised information. Both of those mechanisms may exist in the brain and contribute to the observed integrative activity.

In one of the PET datasets (PET S2011) no significant differences were found between the correlations with the linear and non-linear inputs, possibly due to the sample's insufficient size. In all datasets, the highest correlation values were observed at the loci of the one-dimensional brain activity with the highest slopes (See supporting information Figures S4 to S8). In that context, a higher slope indicates a higher difference between voxels, meaning that voxels at peaks of activity have the highest differences in activity between the adjacent voxels (i.e., spatial gradients). The transfer of integrated information along the gradient vectors of brain activity has been shown with fMRI data (Strelnikov & Barone, 2012) and later explained by the large-scale propagation of travelling waves (Roberts et al., 2019).

Thus, our method permitted us to reliably identify peaks of brain activity using integrative models with spatially increasing inputs. Being aware of the possible technical and data-processing issues that can result in correlations, we applied our method to the data of different fMRI and PET machines using different subjects and different types of stimulation, and we obtained the same results concerning the correlations of integrative models of brain activity within peaks of activity.

With all of those datasets, contrasts were created using MATLAB SPM software. By extension, following a supporting explorative approach, we investigated a set of random, unprocessed 3D images obtained using different fMRI and PET scanners, including ones from our laboratory, and found that all of them followed the same rule as reported here for contrasts, with correlations of up to 0.99 at peaks of activity in the case of integrative functions, albeit in different regions. Thus, the correlations obtained with integrative models exist even in the unprocessed raw data, though they correspond to different loci than in the contrasts images, and these correlations did not result from the treatment of images performed to obtain stimulation-specific contrasts. At the same time, they were specific neither to a particular scanner nor to a particular brain-imaging technique. Therefore, our results provide evidence that peaks of activity in "stimulation vs. baseline" contrasts correspond to loci where spatial integration in stimulus-induced activity exceeded that in the baseline activity.

Nevertheless, even having examined various sources of technical artefacts, we cannot definitely reject their absence. Such uncertainty follows from the logic that although it is possible to prove the existence of a phenomenon (e.g., a certain artefact), it is impossible to prove its absence. Even in the case that some unknown technical artefacts generate the highest correlations with integrative probe vectors at peaks of activity, the methodological value of our results remains intact because the existence of those correlations was proven with high certainty with various datasets and neuroimaging

techniques. To our knowledge, no such method of peak detection is described in the literature on neuroimaging.

With the mentioned precautions in mind, we can return to our neurophysiological and neuroenergetic hypotheses that spurred our investigation. The average level of metabolic activity (i.e., metabolic energy) in a voxel, which can be indirectly measured by fMRI and PET, indicates the level of interaction between different molecules. In turn, that level approximately corresponds to the internal energy of the voxel or the free energy according to the thermodynamic interpretation of the free energy theory (Friston & Stephan, 2007). If the level of energy is higher in the given voxel, at least from a purely mechanical perspective, then a spread of energy from that voxel to the adjacent ones can be expected, similarly to air moving in space from locations with high pressure to locations with lower pressure. Ultimately, the result would be the decrease of the differences in energy between adjacent voxels during stimulation. However, we have shown the existence of stimulation-specific spatial differences (i.e., gradients) between the adjacent voxels (Strelnikov & Barone, 2012). We suggested that some general forces are related to information processing, which maintain the observed local differences (i.e., gradients) of activity. Our present results go further and suggest that persistent stimulation-specific differences are the highest between the voxels at the peaks of brain activity and can be considered as a sequence of integrative activity. Although that observation does not follow the free-energy minimisation principle at the local scale, it does not contradict the principle at the global scale of the brain–environment interaction.

In quantum physics, the Montgomery–Odlyzko conjecture (Odlyzko, 1987) states that the distribution of spaces between successive non-trivial zeros of a suitably normalised Riemann zeta function is statistically identical to the distribution of eigenspaces in the Gaussian unitary ensemble (a mathematical model used to describe energy levels in quantum mechanics). Although Riemann's non-trivial zeros could be a better predictor than a linear function for metabolic energy, our study revealed that the correlation of brain activity with the integral of the linear function is slightly but significantly higher than for Riemann's non-trivial zeros. That result could be attributed to both technical and theoretical reasons. The technical reason is that PET and fMRI do not measure metabolic energy directly but provide an indirect measure related to blood flow and oxygenation, which may blur the subtle quantum effects. The theoretical explanation, by contrast, may rest in the fact that the Gaussian unitary ensemble describes isolated quantum phenomena, which are not implicated in information processing. The brain may be a unique organ that couples information with quantum energy so that information processing may impose specific laws of energy transformation in complex molecular systems. Both explanations can contribute to the overall linear integrative effect observed in our study.

From a physiological point of view, however, the constant increase of energy turnover due to the integration of a large amount of information may prompt energy levels beyond the capacity of glucose and oxygen supply to neuroglial populations. To cope with that problem, a mechanism of energy-based feedback may exist, in which rescaling activity constantly occurs but does not influence the spatial coding of information (Kuzma, 2019). The necessity of downscaling energy expenditure can explain a large network of feedback mechanisms, all of which rescale energy-related differences between the stages of information integration to match the physiological capacities of energy turnover. Such energy-saving downscaling allows the brain activity to maintain the representation of stimuli-related information in spatially organised patterns of brain activity (Sadoun et al., 2020). The advantage of that mechanism is that coding can be maintained not by energy levels per se but by the spatial differences in energy that can be adjusted according to updated stimulations from the environment and neuronal feedback.

Our study has demonstrated that brain activity peaks contain voxels, which follow the models of integration almost exactly. The question of what happens in voxels outside the peaks of activity remains, however. Although they should also accumulate information and transmit it to other voxels, smaller amounts of information may be processed with lower amounts of energy, which are nearly within the limits provided by normal blood flow and oxygenation. Thus, our integrative models may not apply to other voxels simply because relatively low metabolic processes in other voxels do not sufficiently change blood flow and oxygenation, which underlie PET and fMRI signals. When amounts of treated information require significant additional energy input from extracerebral sources, the integrative law of energy consumption becomes evident with the techniques, which measure events outside neuroglial tissue. Given those assumptions, our findings do not reject integrative models of information–energy coupling for the entire brain but nevertheless confirm integrative models in neuroglial populations with the highest activity.

5 | CONCLUSIONS

In several fMRI and PET datasets, the statistical comparison confirmed the higher match for integrative models, in which the input increases at each step of integration

between the nodes of the model. In this way, we provide the first evidence that one can computationally detect sites, which closely follow the law of spatial integration in the brain. Interestingly, the correlated with integrative models sites are situated at the peaks of activity in the fMRI and PET data. These findings suggest that the network of brain activity at its peaks is spatially organised according to models of information integration.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are very grateful to Daniel Wakeman and Richard Henson for data availability, data citation: Wakeman, D. G. & Henson, R. N. OpenfMRI ds000117 (2014).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interests.

ETHIC STATEMENT

WH2015 dataset: As precised in Wakeman and Henson's study, their study "was approved by Cambridge University Psychological Ethics Committee. Written informed consent was obtained from each participant prior to and following each phase of the experiment. Participants also gave separate written consent for their anonymised data to be freely available on the internet.". Likewise, they mentioned that "All research was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (1964)" (Wakeman & Henson, 2015).

fMRI auditory dataset: as mentioned by Strelnikov, Rouger, Belin, et al. (2011), their work has been "approved by the local research ethics committee of Glasgow University". In addition, "All of the subjects gave their full and informed consent prior to their participation in accordance with the Declaration of Helsinki (1968)." (Strelnikov, Rouger, Belin, et al., 2011).

PET 2011 dataset: as indicated by Strelnikov, Rouger, Eter, et al. (2011), their study has been approved by the local ethical committee: "The study was approved by the local ethical committee (CCPPRB-Toulouse 1: dossier no. 1-06-13)". In addition, "all subjects signed a written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki (1968)." (Strelnikov, Rouger, Eter, et al., 2011).

PET 2015 dataset: as indicated by Strelnikov et al. (2015), their work has been approved by the local ethical committee, and "all participants gave their fully informed consent prior to their inclusion in this study, in accordance with local ethics committees (CPPRB Toulouse I, no. 1-04-47, Toulouse, France)". Likewise, "the study conformed to the 2013 WMA Declaration of Helsinki." (Strelnikov et al., 2015).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

AS: study design, scripts and programming conception, methodology development, data analysis, statistical analysis, results discussion and interpretation and manuscript preparation. T C: manuscript preparation, statistical models verification and discussion, data analysis and data analysis verification and results discussion and interpretation. YZ: manuscript draft preparation, data analysis verification and results discussion and interpretation. YG: manuscript draft preparation, data analysis verification and results discussion and interpretation. MM: manuscript draft preparation and results discussion and interpretation. OD: experiments conception and design, manuscript draft preparation and results discussion and interpretation. PB: experiments conception and design, manuscript draft preparation and results discussion and interpretation. KS: study design, experiments conception and design, performed the experiments, methodology development, scripts and programming conception, data analysis verification, results discussion and interpretation, manuscript preparation and project supervision. All authors reviewed the manuscript and discussed the results.

PEER REVIEW

The peer review history for this article is available at https://publons.com/publon/10.1111/ejn.15469.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

Data generated and analysed in this study as well as the scripts are available online (https://osf.io/sywkm/?view_only=50bcf54a986348739a273e482e023331).

ORCID

Amirouche Sadoun https://orcid.org/0000-0003-0606-8738
Yi Fan Zhang https://orcid.org/0000-0002-9688-6867
Kuzma Strelnikov https://orcid.org/0000-0002-6613-2300

REFERENCES

Alekseichuk, I., Falchier, A. Y., Linn, G., Xu, T., Milham, M. P., Schroeder, C. E., & Opitz, A. (2019). Electric field dynamics in the brain during multi-electrode transcranial electric stimulation. *Nature Communications*, *10*(1), 2573. https://doi.org/10.1038/s41467-019-10581-7

Andrei, A. R., Pojoga, S., Janz, R., & Dragoi, V. (2019). Integration of cortical population signals for visual perception. *Nature Communications*, *10*(1), 3832. https://doi.org/10.1038/s41467-019-11736-2

Aubert, A., Pellerin, L., Magistretti, P. J., & Costalat, R. (2007). A coherent neurobiological framework for functional neuroimaging provided by a model integrating compartmentalized

energy metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(10), 4188–4193. https://doi.org/10.1073/pnas.0605864104

Bogomolny, E. (2007). Riemann zeta function and quantum chaos. *Progress of Theoretical Physics Supplement*, *166*, 19–36. https://doi.org/10.1143/PTPS.166.19

Carpenter, J., & Bithell, J. (2000). Bootstrap confidence intervals: When, which, what? A practical guide for medical statisticians. *Statistics in Medicine*, *19*(9), 1141–1164. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(20000515)19:9<1141::AID-SIM479>3.0.CO;2-F

Friston, K. J., & Stephan, K. E. (2007). Free-energy and the brain. *Synthese*, *159*(3), 417–458. https://doi.org/10.1007/s11229-007-9237-y

Giaume, C., Koulakoff, A., Roux, L., Holcman, D., & Rouach, N. (2010). Astroglial networks: A step further in neuroglial and gliovascular interactions. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(2), 87–99. https://doi.org/10.1038/nrn2757

Kuzma, S. (2019). Energy-information coupling during integrative cognitive processes. *Journal of Theoretical Biology*, *469*, 180–186. https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2019.03.005

Laughlin, S. B., De Ruyter van Steveninck, R. R., & Anderson, J. C. (1998). The metabolic cost of neural information. *Nature Neuroscience*, *1*(1), 36–41. https://doi.org/10.1038/236

Lennie, P. (2003). The cost of cortical computation. *Current Biology*, *13*(6), 493–497. https://doi.org/10.1016/S0960-9822(03)00135-0

Odlyzko, A. M. (1987). On the distribution of spacings between zeros of the zeta function. *Mathematics of Computation*, *48*(177), 273–308. https://doi.org/10.1090/S0025-5718-1987-0866115-0

Raichle, M. E., & Gusnard, D. A. (2002). Appraising the brain's energy budget. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *99*(16), 10237–10239. https://doi.org/10.1073/pnas.172399499

Roberts, J. A., Gollo, L. L., Abeysuriya, R. G., Roberts, G., Mitchell, P. B., Woolrich, M. W., & Breakspear, M. (2019). Metastable brain waves. *Nature Communications*, *10*(1), 1056. https://doi.org/10.1038/s41467-019-08999-0

Sadoun, A., Chauhan, T., Mameri, S., Zhang, Y. F., Barone, P., Deguine, O., & Strelnikov, K. (2020). Stimulus-specific information is represented as local activity patterns across the brain. *NeuroImage*, *223*, 117326. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117326

Santello, M., Toni, N., & Volterra, A. (2019). Astrocyte function from information processing to cognition and cognitive impairment. *Nature Neuroscience*, *22*(2), 154–166. https://doi.org/10.1038/s41593-018-0325-8

Schumayer, D., & Hutchinson, D. (2011). Physics of the Riemann hypothesis. *Reviews of Modern Physics - REV MOD PHYS*, *83*, 307–330. https://doi.org/10.1103/RevModPhys.83.307

Shannon, C. E. (1948). A mathematical theory of communication. *Bell System Technical Journal*, *27*(3), 379–423. https://doi.org/10.1002/j.1538-7305.1948.tb01338.x

Shulman, R. G., Rothman, D. L., Behar, K. L., & Hyder, F. (2004). Energetic basis of brain activity: Implications for neuroimaging. *Trends in Neurosciences*, *27*(8), 489–495. https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.06.005

Shulman, R. G., Rothman, D. L., & Hyder, F. (2007). A BOLD search for baseline. *NeuroImage*, *36*(2), 277–281. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.11.035

Strelnikov, K. (2010). Neuroimaging and neuroenergetics: Brain activations as information-driven reorganization of energy flows. *Brain and Cognition*, *72*(3), 449–456. https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.12.008

Strelnikov, K. (2014). Integrative activity of neural networks may code virtual spaces with internal representations. *Neuroscience Letters*, *581*, 80–84. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.08.029

Strelnikov, K., & Barone, P. (2012). Stable modality-specific activity flows as reflected by the neuroenergetic approach to the fMRI weighted maps. *PLoS ONE*, *7*(3), e33462. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033462

Strelnikov, K., Rouger, J., Belin, P., & Barone, P. (2011). Effects of vocoding and intelligibility on the cerebral response to speech. *BMC Neuroscience*, *12*(1), 122. https://doi.org/10.1186/1471-2202-12-122

Strelnikov, K., Rouger, J., Eter, E., Lagleyre, S., Fraysse, B., Demonet, J.-F., Barone, P., & Deguine, O. (2011). Binaural stimulation through cochlear implants in postlingual deafness: A positron emission tomographic study of word recognition. *Otology & Neurotology*, *32*(8), 1210–1217. https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e31822e5bd6

Strelnikov, K., Rouger, J., Lagleyre, S., Fraysse, B., Demonet, J. F., Deguine, O., & Barone, P. (2015). Increased audiovisual integration in cochlear-implanted deaf patients: Independent components analysis of longitudinal positron emission tomography data. *The European Journal of Neuroscience*, *41*(5), 677–685. https://doi.org/10.1111/ejn.12827

Wakeman, D. G., & Henson, R. N. (2015). A multi-subject, multi-modal human neuroimaging dataset. *Scientific Data*, *2*, 150001. https://doi.org/10.1038/sdata.2015.1

Yeshurun, Y., Nguyen, M., & Hasson, U. (2017). Amplification of local changes along the timescale processing hierarchy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *114*(35), 9475–9480. https://doi.org/10.1073/pnas.1701652114

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found in the online version of the article at the publisher's website.

How to cite this article: Sadoun, A., Chauhan, T., Zhang, Y. F., Gallois, Y., Marx, M., Deguine, O., Barone, P., & Strelnikov, K. (2021). Intensity patterns at the peaks of brain activity in fMRI and PET are highly correlated with neural models of spatial integration. *European Journal of Neuroscience*, 1–11. https://doi.org/10.1111/ejn.15469

Bibliographies

Aasted, C.M. *et al.* (2015) ‘Anatomical guidance for functional near-infrared spectroscopy: AtlasViewer tutorial’, *Neurophotonics*, 2(2), p. 020801. doi:10.1117/1.NPh.2.2.020801.

Agterberg, M.J.H. *et al.* (2012) ‘Contribution of monaural and binaural cues to sound localization in listeners with acquired unilateral conductive hearing loss: improved directional hearing with a bone-conduction device’, *Hearing Research*, 286(1–2), pp. 9–18. doi:10.1016/j.heares.2012.02.012.

Agterberg, M.J.H. *et al.* (2014) ‘Single-sided deafness and directional hearing: contribution of spectral cues and high-frequency hearing loss in the hearing ear’, *Frontiers in Neuroscience*, 8, p. 188. doi:10.3389/fnins.2014.00188.

Ahad, N. *et al.* (2011) ‘Sensitivity of Normality Tests to Non-normal Data (Kepekaan Ujian Kenormalan Terhadap Data Tidak Normal)’, *Sains Malaysiana*, 40, pp. 637–641.

Ahissar, M. *et al.* (1992) ‘Encoding of sound-source location and movement: activity of single neurons and interactions between adjacent neurons in the monkey auditory cortex’, *Journal of Neurophysiology*, 67(1), pp. 203–215. doi:10.1152/jn.1992.67.1.203.

Ahveninen, J., Kopčo, N. and Jääskeläinen, I.P. (2014) ‘Psychophysics and neuronal bases of sound localization in humans’, *Hearing Research*, 307, pp. 86–97. doi:10.1016/j.heares.2013.07.008.

Alho, K. *et al.* (2014) ‘Stimulus-dependent activations and attention-related modulations in the auditory cortex: a meta-analysis of fMRI studies’, *Hearing Research*, 307, pp. 29–41. doi:10.1016/j.heares.2013.08.001.

Allen, M.C., Nikolopoulos, T.P. and O’Donoghue, G.M. (1998) ‘Speech intelligibility in children after cochlear implantation’, *The American Journal of Otology*, 19(6), pp. 742–746.

Alvord, L.S. and Farmer, B.L. (1997) ‘Anatomy and orientation of the human external ear’, *Journal of the American Academy of Audiology*, 8(6), pp. 383–390.

Amaro, E. and Barker, G.J. (2006) ‘Study design in fMRI: Basic principles’, *Brain and Cognition*, 60(3), pp. 220–232. doi:10.1016/j.bandc.2005.11.009.

Anderson, C.A. *et al.* (2017) ‘Adaptive benefit of cross-modal plasticity following cochlear implantation in deaf adults’, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(38), pp. 10256–10261. doi:10.1073/pnas.1704785114.

Anderson, C.A. *et al.* (2019) ‘Pre-operative Brain Imaging Using Functional Near-Infrared Spectroscopy Helps Predict Cochlear Implant Outcome in Deaf Adults’, *JARO: Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, 20(5), pp. 511–528. doi:10.1007/s10162-019-00729-z.

Anderson, K. (2004) ‘The Problem of Classroom Acoustics: The Typical Classroom Soundscape Is a Barrier to Learning’. doi:10.1055/S-2004-828663.

Anthwal, N. and Thompson, H. (2016) ‘The development of the mammalian outer and middle ear’, *Journal of Anatomy*, 228(2), pp. 217–232. doi:10.1111/joa.12344.

Archbold, S., Lutman, M.E. and Marshall, D.H. (1995) ‘Categories of Auditory Performance’, *The Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. Supplement*, 166, pp. 312–314.

Ashmead, D.H. *et al.* (1991) ‘Sound localization and sensitivity to interaural time differences in human infants’, *Child Development*, 62(6), pp. 1211–1226.

Aslin, R.N. and Mehler, J. (2005) ‘Near-infrared spectroscopy for functional studies of brain activity in human infants: promise, prospects, and challenges’, *Journal of Biomedical Optics*, 10(1), p. 11009. doi:10.1117/1.1854672.

Attwell, D. *et al.* (2010) ‘Glial and neuronal control of brain blood flow’, *Nature*, 468(7321), pp. 232–243. doi:10.1038/nature09613.

Atzeni, T. (2009) ‘Statistiques appliquées aux études de cas unique : méthodes usuelles et alternatives’, *Revue de neuropsychologie*, 1(4), pp. 343–351. doi:10.1684/nrp.2009.0049.

Avan, P., Giraudet, F. and Buki, B. (2015) ‘Importance of binaural hearing’, *Audiology & Neuro-Otology*, 20 Suppl 1, pp. 3–6. doi:10.1159/000380741.

Babiloni, F. *et al.* (2001) ‘Spatial enhancement of EEG data by surface Laplacian estimation: the use of magnetic resonance imaging-based head models’, *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 112(5), pp. 724–727. doi:10.1016/s1388-2457(01)00494-1.

Bahmer, A. and Gupta, D.S. (2018) ‘Role of Oscillations in Auditory Temporal Processing: A General Model for Temporal Processing of Sensory Information in the Brain?’, *Frontiers in Neuroscience*, 12, p. 793. doi:10.3389/fnins.2018.00793.

Bajo, V.M. and King, A.J. (2012) ‘Cortical modulation of auditory processing in the midbrain’, *Frontiers in Neural Circuits*, 6, p. 114. doi:10.3389/fncir.2012.00114.

Bamiou, D.E. *et al.* (1999) ‘Unilateral sensorineural hearing loss and its aetiology in childhood: the contribution of computerised tomography in aetiological diagnosis and management’, *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 51(2), pp. 91–99. doi:10.1016/s0165-5876(99)00261-x.

Basura, G.J. *et al.* (2018) ‘Human central auditory plasticity: A review of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) to measure cochlear implant performance and tinnitus perception’, *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, 3(6), pp. 463–472. doi:10.1002/lio2.185.

Batra, R., Kuwada, S. and Fitzpatrick, D.C. (1997) ‘Sensitivity to interaural temporal disparities of low- and high-frequency neurons in the superior olivary complex. I. Heterogeneity of responses’, *Journal of Neurophysiology*, 78(3), pp. 1222–1236. doi:10.1152/jn.1997.78.3.1222.

Batteau, D.W. (1967) ‘The role of the pinna in human localization’, *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 168(1011), pp. 158–180. doi:10.1098/rspb.1967.0058.

Bauernfeind, G. *et al.* (2014) ‘Separating heart and brain: on the reduction of physiological noise from multichannel functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) signals’, *Journal of Neural Engineering*, 11(5), p. 056010. doi:10.1088/1741-2560/11/5/056010.

Bauernfeind, G. *et al.* (2018) ‘Cortical activation patterns to spatially presented pure tone stimuli with different intensities measured by functional near-infrared spectroscopy’, *Human Brain Mapping*, 39(7), pp. 2710–2724. doi:10.1002/hbm.24034.

Baumgart, F. *et al.* (1999) ‘A movement-sensitive area in auditory cortex’, *Nature*, 400(6746), pp. 724–726. doi:10.1038/23390.

Beauchamp, M.S. *et al.* (2011) ‘The developmental trajectory of brain-scalp distance from birth through childhood: implications for functional neuroimaging’, *PloS One*, 6(9), p. e24981. doi:10.1371/journal.pone.0024981.

Beaufils, B. (1996) *Statistiques appliquées à la psychologie*. Editions Bréal.

Belin, P. *et al.* (2000) ‘Voice-selective areas in human auditory cortex’, *Nature*, 403(6767), pp. 309–312. doi:10.1038/35002078.

Bess, F.H. and Tharpe, A.M. (1986) ‘An introduction to unilateral sensorineural hearing loss in children’, *Ear and Hearing*, 7(1), pp. 3–13. doi:10.1097/00003446-198602000-00003.

Bess, F.H., Tharpe, A.M. and Gibler, A.M. (1986) ‘Auditory performance of children with unilateral sensorineural hearing loss’, *Ear and Hearing*, 7(1), pp. 20–26. doi:10.1097/00003446-198602000-00005.

BIAP (1997) *Classification audiométrique des déficiences auditives*. Available at: https://www.biap.org/en/component/content/article/65-recommendations/ct-2-classification/5-biap-recommendation-021-bis (Accessed: 14 May 2021).

Bilecen, D. *et al.* (2000) ‘Cortical reorganization after acute unilateral hearing loss traced by fMRI’, *Neurology*, 54(3), pp. 765–767. doi:10.1212/wnl.54.3.765.

Binder, J.R. *et al.* (1994) ‘Effects of stimulus rate on signal response during functional magnetic resonance imaging of auditory cortex’, *Cognitive Brain Research*, 2(1), pp. 31–38. doi:10.1016/0926-6410(94)90018-3.

Blasi, A. *et al.* (2014) ‘Test-retest reliability of functional near infrared spectroscopy in infants’, *Neurophotonics*, 1(2), p. 025005. doi:10.1117/1.NPh.1.2.025005.

Blauert, J. (1996) *Spatial Hearing: The Psychophysics of Human Sound Localization*. The MIT Press. doi:10.7551/mitpress/6391.001.0001.

Boas, D. *et al.* (2002) ‘Three dimensional Monte Carlo code for photon migration through complex heterogeneous media including the adult human head’, *Optics Express*, 10(3), pp. 159–170. doi:10.1364/oe.10.000159.

Boas, D.A. *et al.* (2001) ‘The accuracy of near infrared spectroscopy and imaging during focal changes in cerebral hemodynamics’, *NeuroImage*, 13(1), pp. 76–90. doi:10.1006/nimg.2000.0674.

Boas, D.A. *et al.* (2003) ‘Can the cerebral metabolic rate of oxygen be estimated with near-infrared spectroscopy?’, *Physics in Medicine and Biology*, 48(15), pp. 2405–2418. doi:10.1088/0031-9155/48/15/311.

Boas, D.A. *et al.* (2014) ‘Twenty years of functional near-infrared spectroscopy: introduction for the special issue’, *NeuroImage*, 85 Pt 1, pp. 1–5. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.11.033.

Boas, D.A., Dale, A.M. and Franceschini, M.A. (2004) ‘Diffuse optical imaging of brain activation: approaches to optimizing image sensitivity, resolution, and accuracy’, *NeuroImage*, 23 Suppl 1, pp. S275-288. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.07.011.

Boden, S. *et al.* (2007) ‘The oxygenation response to functional stimulation: is there a physiological meaning to the lag between parameters?’, *NeuroImage*, 36(1), pp. 100–107. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.01.045.

Borton, S.A., Mauze, E. and Lieu, J.E.C. (2010) ‘Quality of life in children with unilateral hearing loss: a pilot study’, *American Journal of Audiology*, 19(1), pp. 61–72. doi:10.1044/1059-0889(2010/07-0043).

Bouchon, C. (2013) *NIRS (Near Ifrared Spectroscopy) : principes généraux de cette nouvelle technique de neuroimagerie et contribution à la recherche aux origines du langage*. Available at: https://www.semanticscholar.org/paper/NIRS-(Near-Ifrared-Spectroscopy)-%3A-principes-de-de-Bouchon/ab148c4c0b4601275c2b75b44eed1d6677bd11ab (Accessed: 20 October 2021).

Bovo, R. *et al.* (1988) ‘Auditory and academic performance of children with unilateral hearing loss’, *Scandinavian Audiology. Supplementum*, 30, pp. 71–74.

Bowden, R.E. (1977) ‘Development of the middle and external ear in man’, *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 70(11), pp. 807–815.

Boynton, G.M. *et al.* (1996) ‘Linear Systems Analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging in Human V1’, *Journal of Neuroscience*, 16(13), pp. 4207–4221. doi:10.1523/JNEUROSCI.16-13-04207.1996.

Brainard, M.S. and Knudsen, E.I. (1998) ‘Sensitive periods for visual calibration of the auditory space map in the barn owl optic tectum’, *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 18(10), pp. 3929–3942.

Bronkhorst, A.W. (2000) ‘The Cocktail Party Phenomenon: A Review of Research on Speech Intelligibility in Multiple-Talker Conditions’, *Acta Acustica united with Acustica*, 86(1), pp. 117–128.

Bronkhorst, A.W. and Plomp, R. (1988) ‘The effect of head-induced interaural time and level differences on speech intelligibility in noise’, *The Journal of the Acoustical Society of America*, 83(4), pp. 1508–1516. doi:10.1121/1.395906.

Brookhouser, P.E., Worthington, D.W. and Kelly, W.J. (1991) ‘Unilateral hearing loss in children’, *The Laryngoscope*, 101(12 Pt 1), pp. 1264–1272. doi:10.1002/lary.5541011202.

Brugge, J.F. *et al.* (1985) ‘Binaural interactions in cortical area AI of cats reared with unilateral atresia of the external ear canal’, *Hearing Research*, 20(3), pp. 275–287. doi:10.1016/0378-5955(85)90032-2.

Brughera, A., Dunai, L. and Hartmann, W.M. (2013) ‘Human interaural time difference thresholds for sine tones: the high-frequency limit’, *The Journal of the Acoustical Society of America*, 133(5), pp. 2839–2855. doi:10.1121/1.4795778.

Brunetti, M. *et al.* (2005) ‘Human brain activation during passive listening to sounds from different locations: an fMRI and MEG study’, *Human Brain Mapping*, 26(4), pp. 251–261. doi:10.1002/hbm.20164.

Buchheim, K. *et al.* (2004) ‘Decrease in haemoglobin oxygenation during absence seizures in adult humans’, *Neuroscience Letters*, 354(2), pp. 119–122. doi:10.1016/j.neulet.2003.10.001.

Buckner, R.L. *et al.* (1996) ‘Detection of cortical activation during averaged single trials of a cognitive task using functional magnetic resonance imaging’, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(25), pp. 14878–14883. doi:10.1073/pnas.93.25.14878.

Buckner, R.L. (1998) ‘Event-related fMRI and the hemodynamic response’, *Human Brain Mapping*, 6(5–6), pp. 373–377. doi:https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1998)6:5/6<373::AID-HBM8>3.0.CO;2-P.

Buckner, R.L. *et al.* (1998) ‘Functional-anatomic study of episodic retrieval using fMRI. I. Retrieval effort versus retrieval success’, *NeuroImage*, 7(3), pp. 151–162. doi:10.1006/nimg.1998.0327.

Burton, H. *et al.* (2012) ‘Activation lateralization in human core, belt, and parabelt auditory fields with unilateral deafness compared to normal hearing’, *Brain Research*, 1454, pp. 33–47. doi:10.1016/j.brainres.2012.02.066.

Buxton, R.B. *et al.* (2004) ‘Modeling the hemodynamic response to brain activation’, *NeuroImage*, 23 Suppl 1, pp. S220-233. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.07.013.

Buxton, R.B., Wong, E.C. and Frank, L.R. (1998) ‘Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model’, *Magnetic Resonance in Medicine*, 39(6), pp. 855–864. doi:10.1002/mrm.1910390602.

Cain, D. P. (2001) ‘Synaptic models of neuroplasticity : What is LTP?’, in *toward a theory of neuroplasticity*. Psychology Press, pp. 118–129.

Calvert, G., Spence, C. and Stein, B.E. (2004) *The Handbook of Multisensory Processes*. Cambridge, Mass: MIT Press.

Carpenter, J. and Bithell, J. (2000) ‘Bootstrap confidence intervals: when, which, what? A practical guide for medical statisticians’, *Statistics in Medicine*, 19(9), pp. 1141–1164. doi:10.1002/(sici)1097-0258(20000515)19:9<1141::aid-sim479>3.0.co;2-f.

Chen, L.-C. *et al.* (2015) ‘Association of Concurrent fNIRS and EEG Signatures in Response to Auditory and Visual Stimuli’, *Brain Topography*, 28(5), pp. 710–725. doi:10.1007/s10548-015-0424-8.

Chen, L.-C. *et al.* (2016) ‘Cross-Modal Functional Reorganization of Visual and Auditory Cortex in Adult Cochlear Implant Users Identified with fNIRS’, *Neural Plasticity*, 2016, p. 4382656. doi:10.1155/2016/4382656.

Chen, S. *et al.* (2002) ‘Auditory-evoked cerebral oxygenation changes in hypoxic-ischemic encephalopathy of newborn infants monitored by near infrared spectroscopy’, *Early Human Development*, 67(1–2), pp. 113–121. doi:10.1016/s0378-3782(02)00004-x.

Cherry, E.C. (1953) ‘Some experiments on the recognition of speech, with one and with two ears’, *Journal of the Acoustical Society of America*, 25, pp. 975–979. doi:10.1121/1.1907229.

Clarey, J.C. *et al.* (1995) ‘Comparison of noise and tone azimuth tuning of neurons in cat primary auditory cortex and medical geniculate body’, *Journal of Neurophysiology*, 74(3), pp.

961–980. doi:10.1152/jn.1995.74.3.961.

Clopton, B.M. and Silverman, M.S. (1977) ‘Plasticity of binaural interaction. II. Critical period and changes in midline response’, *Journal of Neurophysiology*, 40(6), pp. 1275–1280. doi:10.1152/jn.1977.40.6.1275.

Cohen, J. (1988) *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd edn. New York: Routledge. doi:10.4324/9780203771587.

Coleman, J.R. and O’Connor, P. (1979) ‘Effects of monaural and binaural sound deprivation on cell development in the anteroventral cochlear nucleus of rats’, *Experimental Neurology*, 64(3), pp. 553–566. doi:10.1016/0014-4886(79)90231-0.

Crandell, C.C. and Smaldino, J.J. (2000) ‘Classroom Acoustics for Children With Normal Hearing and With Hearing Impairment’, *Language, Speech, and Hearing Services in Schools*, 31(4), pp. 362–370. doi:10.1044/0161-1461.3104.362.

Crawford, J.R. and Howell, D.C. (1998) ‘Comparing an Individual’s Test Score Against Norms Derived from Small Samples’, *The Clinical Neuropsychologist*, 12(4), pp. 482–486. doi:10.1076/clin.12.4.482.7241.

Crawford, J.R., Howell, D.C. and Garthwaite, P.H. (1998) ‘Payne and Jones Revisited: Estimating the Abnormality of Test Score Differences Using a Modified Paired Samples t Test’, *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(6), pp. 898–905. doi:10.1076/jcen.20.6.898.1112.

Cui, X. *et al.* (2011) ‘A quantitative comparison of NIRS and fMRI across multiple cognitive tasks’, *NeuroImage*, 54(4), pp. 2808–2821. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.10.069.

Culling, J.F., Hawley, M.L. and Litovsky, R.Y. (2004) ‘The role of head-induced interaural time and level differences in the speech reception threshold for multiple interfering sound sources’, *The Journal of the Acoustical Society of America*, 116(2), pp. 1057–1065. doi:10.1121/1.1772396.

Davis, J.M. *et al.* (1981) ‘Characteristics of hearing-impaired children in the public schools: part II--psychoeducational data’, *The Journal of Speech and Hearing Disorders*, 46(2), pp. 130–137. doi:10.1044/jshd.4602.130.

Declau, F. *et al.* (2008) ‘Etiologic and audiologic evaluations after universal neonatal hearing screening: analysis of 170 referred neonates’, *Pediatrics*, 121(6), pp. 1119–1126. doi:10.1542/peds.2007-1479.

Defenderfer, J. *et al.* (2017) ‘Investigating the role of temporal lobe activation in speech perception accuracy with normal hearing adults: An event-related fNIRS study’, *Neuropsychologia*, 106, pp. 31–41. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2017.09.004.

Demanez, J.P. and Demanez, L. (2003) ‘Anatomophysiology of the central auditory nervous system: basic concepts’, *Acta Oto-Rhino-Laryngologica Belgica*, 57(4), pp. 227–236.

Deouell, L.Y. *et al.* (2007) ‘Cerebral responses to change in spatial location of unattended sounds’, *Neuron*, 55(6), pp. 985–996. doi:10.1016/j.neuron.2007.08.019.

Devlin, J.T. *et al.* (2003) ‘Functional asymmetry for auditory processing in human primary auditory cortex’, *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for*

Neuroscience, 23(37), pp. 11516–11522.

Dewey, R.S. and Hartley, D.E.H. (2015) 'Cortical cross-modal plasticity following deafness measured using functional near-infrared spectroscopy', *Hearing Research*, 325, pp. 55–63. doi:10.1016/j.heares.2015.03.007.

Dodson, K.M. *et al.* (2012) 'Etiology of unilateral hearing loss in a national hereditary deafness repository', *American Journal of Otolaryngology*, 33(5), pp. 590–594. doi:10.1016/j.amjoto.2012.03.005.

Dunn, L.M. (1997) *Peabody Picture Vocabulary Test (3rd ed.)*. American Guidance Service.

Dwyer, N.Y., Firszt, J.B. and Reeder, R.M. (2014) 'Effects of unilateral input and mode of hearing in the better ear: self-reported performance using the speech, spatial and qualities of hearing scale', *Ear and Hearing*, 35(1), pp. 126–136. doi:10.1097/AUD.0b013e3182a3648b.

Eggermont, J.J. (2001) 'Between sound and perception: reviewing the search for a neural code', *Hearing Research*, 157(1–2), pp. 1–42. doi:10.1016/s0378-5955(01)00259-3.

Ekdale, E.G. (2016) 'Form and function of the mammalian inner ear', *Journal of Anatomy*, 228(2), pp. 324–337. doi:10.1111/joa.12308.

Elbert, T. *et al.* (2001) 'Handbook of developmental cognitive neuroscience'.

Erdoğan, S.B. *et al.* (2016) 'Correcting for Blood Arrival Time in Global Mean Regression Enhances Functional Connectivity Analysis of Resting State fMRI-BOLD Signals', *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, p. 311. doi:10.3389/fnhum.2016.00311.

Evans, E.F. (1978) 'Place and time coding of frequency in the peripheral auditory system: some physiological pros and cons', *Audiology: Official Organ of the International Society of Audiology*, 17(5), pp. 369–420. doi:10.3109/00206097809072605.

Everberg, G. (1960) 'Etiology of unilateral total deafness studied in a series of children and young adults', *The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology*, 69, pp. 711–730. doi:10.1177/000348946006900304.

Fava, E. *et al.* (2014) 'Hemodynamic responses to speech and music in preverbal infants', *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, 20(4), pp. 430–448. doi:10.1080/09297049.2013.803524.

Ferrari, M., Mottola, L. and Quaresima, V. (2004) 'Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy', *Canadian Journal of Applied Physiology = Revue Canadienne De Physiologie Appliquee*, 29(4), pp. 463–487. doi:10.1139/h04-031.

Ferrari, M. and Quaresima, V. (2012a) 'A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application', *NeuroImage*, 63(2), pp. 921–935. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.03.049.

Ferrari, M. and Quaresima, V. (2012b) 'A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application', *NeuroImage*, 63(2), pp. 921–935. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.03.049.

Ferree, T.C., Clay, M.T. and Tucker, D.M. (2001) 'The spatial resolution of scalp EEG', *Neurocomputing*, 38–40, pp. 1209–1216. doi:10.1016/S0925-2312(01)00568-9.

Fine, I. *et al.* (2005) ‘Comparing the effects of auditory deprivation and sign language within the auditory and visual cortex’, *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17(10), pp. 1621–1637. doi:10.1162/089892905774597173.

Finney, E.M., Fine, I. and Dobkins, K.R. (2001) ‘Visual stimuli activate auditory cortex in the deaf’, *Nature Neuroscience*, 4(12), pp. 1171–1173. doi:10.1038/nn763.

Firszt, J.B., Ulmer, J.L. and Gaggl, W. (2006) ‘Differential representation of speech sounds in the human cerebral hemispheres’, *The Anatomical Record. Part A, Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*, 288(4), pp. 345–357. doi:10.1002/ar.a.20295.

Fischer, C. and Lieu, J. (2014) ‘Unilateral hearing loss is associated with a negative effect on language scores in adolescents’, *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 78(10), pp. 1611–1617. doi:10.1016/j.ijporl.2014.07.005.

Fitzpatrick, E.M. *et al.* (2015) ‘Communication Development in Early-Identified Children With Mild Bilateral and Unilateral Hearing Loss’, *American Journal of Audiology*, 24(3), pp. 349–353. doi:10.1044/2015_AJA-15-0003.

Fletcher, H. and Munson, W.A. (1933) ‘Loudness, Its Definition, Measurement and Calculation’, *The Journal of the Acoustical Society of America*, 5(2), pp. 82–108. doi:10.1121/1.1915637.

Friston, K.J. *et al.* (1999) ‘Multisubject fMRI studies and conjunction analyses’, *NeuroImage*, 10(4), pp. 385–396. doi:10.1006/nimg.1999.0484.

Fuchs, J.C. and Tucker, A.S. (2015) ‘Development and Integration of the Ear’, *Current Topics in Developmental Biology*, 115, pp. 213–232. doi:10.1016/bs.ctdb.2015.07.007.

Fujiki, N. *et al.* (1998) ‘Influence of unilateral deafness on auditory evoked magnetic field’, *Neuroreport*, 9(14), pp. 3129–3133. doi:10.1097/00001756-199810050-00002.

Fukui, Y., Ajichi, Y. and Okada, E. (2003) ‘Monte Carlo prediction of near-infrared light propagation in realistic adult and neonatal head models’, *Applied Optics*, 42(16), pp. 2881–2887. doi:10.1364/ao.42.002881.

Gagnon, L. *et al.* (2012a) ‘Quantification of the cortical contribution to the NIRS signal over the motor cortex using concurrent NIRS-fMRI measurements’, *NeuroImage*, 59(4), pp. 3933–3940. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.10.054.

Gagnon, L. *et al.* (2012b) ‘Quantification of the cortical contribution to the NIRS signal over the motor cortex using concurrent NIRS-fMRI measurements’, *NeuroImage*, 59(4), pp. 3933–3940. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.10.054.

Gallois, Y. (2017) *Prise en charge de la surdité unilatérale de l’enfant : effet sur l’audition binaurale et la qualité de vie*. exercice. Université Toulouse III - Paul Sabatier. Available at: http://thesesante.ups-tlse.fr/2038/ (Accessed: 21 October 2021).

Garadat, S.N. and Litovsky, R.Y. (2007) ‘Speech intelligibility in free field: spatial unmasking in preschool children’, *The Journal of the Acoustical Society of America*, 121(2), pp. 1047–1055. doi:10.1121/1.2409863.

Gardner, M.B. (1969) ‘Distance Estimation of 0° or Apparent 0°-Oriented Speech Signals in Anechoic Space’, *The Journal of the Acoustical Society of America*, 45(1), pp. 47–53.

doi:10.1121/1.1911372.

Gayen, A.K. (1949) ‘The distribution of student’s t in random samples of any size drawn from non-normal universes’, *Biometrika*, 36(3–4), pp. 353–369.

Gayral-Taminh, M. *et al.* (2005) ‘Auto-évaluation de la qualité de vie d’enfants de 6 à 12 ans : construction et premières étapes de validation du KidIQol, outil générique présenté sur ordinateur’, *Sante Publique*, Vol. 17(2), pp. 167–177.

Geary, R.C. (1936) ‘The Distribution of “Student’s” Ratio for Non-Normal Samples’, *Supplement to the Journal of the Royal Statistical Society*, 3(2), pp. 178–184. doi:10.2307/2983669.

Gervain, J. *et al.* (2008) ‘The neonate brain detects speech structure’, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(37), pp. 14222–14227. doi:10.1073/pnas.0806530105.

Ghasemi, A. and Zahediasl, S. (2012) ‘Normality Tests for Statistical Analysis: A Guide for Non-Statisticians’, *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 10(2), pp. 486–489. doi:10.5812/ijem.3505.

Ghogomu, N., Umansky, A. and Lieu, J.E.C. (2014) ‘Epidemiology of unilateral sensorineural hearing loss with universal newborn hearing screening’, *The Laryngoscope*, 124(1), pp. 295–300. doi:10.1002/lary.24059.

Gilmour, L. (2010) *The inter-rater reliability of categories of auditory performance-II (CAP)-II*. masters. University of Southampton. Available at: https://eprints.soton.ac.uk/173775/ (Accessed: 21 October 2021).

Giolas, T.G. and Wark, D.J. (1967) ‘Communication problems associated with unilateral hearing loss’, *The Journal of Speech and Hearing Disorders*, 32(4), pp. 336–343. doi:10.1044/jshd.3204.336.

Glover, G.H. (1999) ‘Deconvolution of impulse response in event-related BOLD fMRI’, *NeuroImage*, 9(4), pp. 416–429. doi:10.1006/nimg.1998.0419.

Gold, J.I. and Knudsen, E.I. (2000) ‘A site of auditory experience-dependent plasticity in the neural representation of auditory space in the barn owl’s inferior colliculus’, *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(9), pp. 3469–3486.

Gordon, K., Henkin, Y. and Kral, A. (2015) ‘Asymmetric Hearing During Development: The Aural Preference Syndrome and Treatment Options’, *Pediatrics*, 136(1), pp. 141–153. doi:10.1542/peds.2014-3520.

Gray, L., Kesser, B. and Cole, E. (2009) ‘Understanding speech in noise after correction of congenital unilateral aural atresia: effects of age in the emergence of binaural squelch but not in use of head-shadow’, *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 73(9), pp. 1281–1287. doi:10.1016/j.ijporl.2009.05.024.

Grothe, B., Pecka, M. and McAlpine, D. (2010) ‘Mechanisms of sound localization in mammals’, *Physiological Reviews*, 90(3), pp. 983–1012. doi:10.1152/physrev.00026.2009.

Gutschalk, A. and Steinmann, I. (2015a) ‘Stimulus dependence of contralateral dominance in human auditory cortex’, *Human Brain Mapping*, 36(3), pp. 883–896. doi:10.1002/hbm.22673.

Gutschalk, A. and Steinmann, I. (2015b) ‘Stimulus dependence of contralateral dominance in human auditory cortex’, *Human Brain Mapping*, 36(3), pp. 883–896. doi:10.1002/hbm.22673.

Haffey, T., Fowler, N. and Anne, S. (2013) ‘Evaluation of unilateral sensorineural hearing loss in the pediatric patient’, *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 77(6), pp. 955–958. doi:10.1016/j.ijporl.2013.03.015.

Hafter, E.R. *et al.* (1977) ‘Difference thresholds for interaural intensity’, *The Journal of the Acoustical Society of America*, 61(3), pp. 829–834. doi:10.1121/1.381372.

Hall, J.W. (2000) ‘Development of the ear and hearing’, *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association*, 20(8 Pt 2), pp. S12-20. doi:10.1038/sj.jp.7200439.

Handwerker, D.A., Ollinger, J.M. and D’Esposito, M. (2004) ‘Variation of BOLD hemodynamic responses across subjects and brain regions and their effects on statistical analyses’, *NeuroImage*, 21(4), pp. 1639–1651. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.11.029.

Hanss, J. *et al.* (2009) ‘The effect of long-term unilateral deafness on the activation pattern in the auditory cortices of French-native speakers: influence of deafness side’, *BMC neuroscience*, 10, p. 23. doi:10.1186/1471-2202-10-23.

Hartvig Jensen, J., Børre, S. and Johansen, P.A. (1989) ‘Unilateral sensorineural hearing loss in children: cognitive abilities with respect to right/left ear differences’, *British Journal of Audiology*, 23(3), pp. 215–220. doi:10.3109/03005368909076502.

Hattori, Y., Fukatsu, H. and Ishigaki, T. (2007) ‘Measurement and evaluation of the acoustic noise of a 3 Tesla MR scanner’, *Nagoya Journal of Medical Science*, 69(1–2), pp. 23–28.

Häusler, R., Colburn, S. and Marr, E. (1983) ‘Sound localization in subjects with impaired hearing. Spatial-discrimination and interaural-discrimination tests’, *Acta Oto-Laryngologica. Supplementum*, 400, pp. 1–62. doi:10.3109/00016488309105590.

Havlicek, M. *et al.* (2015) ‘Physiologically informed dynamic causal modeling of fMRI data’, *NeuroImage*, 122, pp. 355–372. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.07.078.

Heil, P. (2014) ‘Towards a unifying basis of auditory thresholds: binaural summation’, *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO*, 15(2), pp. 219–234. doi:10.1007/s10162-013-0432-x.

Herold, F. *et al.* (2018) ‘Applications of Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) Neuroimaging in Exercise–Cognition Science: A Systematic, Methodology-Focused Review’, *Journal of Clinical Medicine*, 7(12). doi:10.3390/jcm7120466.

Hine, J. *et al.* (2008) ‘Does long-term unilateral deafness change auditory evoked potential asymmetries?’, *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 119(3), pp. 576–586. doi:10.1016/j.clinph.2007.11.010.

Hiwa, S., Katayama, T. and Hiroyasu, T. (2018) ‘Functional near-infrared spectroscopy study of the neural correlates between auditory environments and intellectual work performance’, *Brain and Behavior*, 8(10), p. e01104. doi:10.1002/brb3.1104.

Hodgson, M. and Nosal, E.-M. (2002) ‘Effect of noise and occupancy on optimal reverberation times for speech intelligibility in classrooms’, *The Journal of the Acoustical*

Society of America, 111(2), pp. 931–939. doi:10.1121/1.1428264.

Homan, R.W., Herman, J. and Purdy, P. (1987) 'Cerebral location of international 10-20 system electrode placement', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 66(4), pp. 376–382. doi:10.1016/0013-4694(87)90206-9.

Hong, K.-S. and Santosa, H. (2016) 'Decoding four different sound-categories in the auditory cortex using functional near-infrared spectroscopy', *Hearing Research*, 333, pp. 157–166. doi:10.1016/j.heares.2016.01.009.

Hoshi, Y. and Tamura, M. (1993) 'Dynamic multichannel near-infrared optical imaging of human brain activity', *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 75(4), pp. 1842–1846. doi:10.1152/jappl.1993.75.4.1842.

Hu, S. *et al.* (2010) 'Modeling Hemodynamic Responses in Auditory Cortex at 1.5T Using Variable Duration Imaging Acoustic Noise', *NeuroImage*, 49(4), p. 3027. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.11.051.

Huet, A. *et al.* (2018) 'The Interplay Between Spike-Time and Spike-Rate Modes in the Auditory Nerve Encodes Tone-In-Noise Threshold', *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 38(25), pp. 5727–5738. doi:10.1523/JNEUROSCI.3103-17.2018.

Humanski, R.A. and Butler, R.A. (1988) 'The contribution of the near and far ear toward localization of sound in the sagittal plane', *The Journal of the Acoustical Society of America*, 83(6), pp. 2300–2310. doi:10.1121/1.396361.

Humes, L.E., Allen, S.K. and Bess, F.H. (1980) 'Horizontal sound localization skills of unilaterally hearing-impaired children', *Audiology: Official Organ of the International Society of Audiology*, 19(6), pp. 508–518. doi:10.3109/00206098009070082.

Huppert, T.J. *et al.* (2006) 'A temporal comparison of BOLD, ASL, and NIRS hemodynamic responses to motor stimuli in adult humans', *NeuroImage*, 29(2), pp. 368–382. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.08.065.

Huppert, T.J. *et al.* (2009) 'HomER: a review of time-series analysis methods for near-infrared spectroscopy of the brain', *Applied Optics*, 48(10), pp. D280-298. doi:10.1364/ao.48.00d280.

Huttenlocher, P.R. and Dabholkar, A.S. (1997) 'Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex', *The Journal of Comparative Neurology*, 387(2), pp. 167–178. doi:10.1002/(sici)1096-9861(19971020)387:2<167::aid-cne1>3.0.co;2-z.

Hwang, J.-H. *et al.* (2007) 'Aging effects on the activation of the auditory cortex during binaural speech listening in white noise: an fMRI study', *Audiology & Neuro-Otology*, 12(5), pp. 285–294. doi:10.1159/000103209.

Inan, S. *et al.* (2004) 'Hemodynamic correlates of stimulus repetition in the visual and auditory cortices: an fMRI study', *NeuroImage*, 21(3), pp. 886–893. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.10.029.

Irvine, D.R.F. and Wright, B.A. (2005) 'Plasticity of spectral processing', *International Review of Neurobiology*, 70, pp. 435–472. doi:10.1016/S0074-7742(05)70013-1.

Issa, M. *et al.* (2016) 'Human Auditory and Adjacent Nonauditory Cerebral Cortices Are Hypermetabolic in Tinnitus as Measured by Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS)', *Neural Plasticity*, 2016, p. 7453149. doi:10.1155/2016/7453149.

Issard, C. and Gervain, J. (2018) 'Variability of the hemodynamic response in infants: Influence of experimental design and stimulus complexity', *Developmental Cognitive Neuroscience*, 33, pp. 182–193. doi:10.1016/j.dcn.2018.01.009.

Ivarsson, C., De Ribaupierre, Y. and De Ribaupierre, F. (1988) 'Influence of auditory localization cues on neuronal activity in the auditory thalamus of the cat', *Journal of Neurophysiology*, 59(2), pp. 586–606. doi:10.1152/jn.1988.59.2.586.

Jamison, H.L. *et al.* (2006) 'Hemispheric specialization for processing auditory nonspeech stimuli', *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 16(9), pp. 1266–1275. doi:10.1093/cercor/bhj068.

Jäncke, L. *et al.* (2002) 'Asymmetric hemodynamic responses of the human auditory cortex to monaural and binaural stimulation', *Hearing Research*, 170(1–2), pp. 166–178. doi:10.1016/s0378-5955(02)00488-4.

Jasdzewski, G. *et al.* (2003) 'Differences in the hemodynamic response to event-related motor and visual paradigms as measured by near-infrared spectroscopy', *NeuroImage*, 20(1), pp. 479–488. doi:10.1016/s1053-8119(03)00311-2.

Johnson, M.H. (2005) 'Sensitive periods in functional brain development: problems and prospects', *Developmental Psychobiology*, 46(3), pp. 287–292. doi:10.1002/dev.20057.

Jones, G.L. and Litovsky, R.Y. (2011) 'A cocktail party model of spatial release from masking by both noise and speech interferers', *The Journal of the Acoustical Society of America*, 130(3), pp. 1463–1474. doi:10.1121/1.3613928.

Joris, P.X., Schreiner, C.E. and Rees, A. (2004) 'Neural processing of amplitude-modulated sounds', *Physiological Reviews*, 84(2), pp. 541–577. doi:10.1152/physrev.00029.2003.

José, M.R. *et al.* (2014) 'Language disorders in children with unilateral hearing loss: a systematic review', *International Archives of Otorhinolaryngology*, 18(2), pp. 198–203. doi:10.1055/s-0033-1358580.

Kacelnik, O. *et al.* (2006) 'Training-induced plasticity of auditory localization in adult mammals', *PLoS biology*, 4(4), p. e71. doi:10.1371/journal.pbio.0040071.

Kaiser, V. *et al.* (2014) 'Cortical effects of user training in a motor imagery based brain-computer interface measured by fNIRS and EEG', *NeuroImage*, 85 Pt 1, pp. 432–444. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.04.097.

Kamran, M.A., Mannan, M.M.N. and Jeong, M.Y. (2016) 'Cortical Signal Analysis and Advances in Functional Near-Infrared Spectroscopy Signal: A Review', *Frontiers in Human Neuroscience*, 10. doi:10.3389/fnhum.2016.00261.

Kavanagh, G.L. and Kelly, J.B. (1987) 'Contribution of auditory cortex to sound localization by the ferret (Mustela putorius)', *Journal of Neurophysiology*, 57(6), pp. 1746–1766. doi:10.1152/jn.1987.57.6.1746.

Kawaguchi, H. and Okada, E. (2007) 'Evaluation of image reconstruction algorithm for near

infrared topography by virtual head phantom', in *Diffuse Optical Imaging of Tissue (2007), paper 6629_5*. *European Conference on Biomedical Optics*, Optical Society of America, p. 6629_5. doi:10.1364/ECBO.2007.6629_5.

Keating, P., Dahmen, J.C. and King, A.J. (2013) 'Context-specific reweighting of auditory spatial cues following altered experience during development', *Current biology: CB*, 23(14), pp. 1291–1299. doi:10.1016/j.cub.2013.05.045.

Keating, P., Dahmen, J.C. and King, A.J. (2015) 'Complementary adaptive processes contribute to the developmental plasticity of spatial hearing', *Nature Neuroscience*, 18(2), pp. 185–187. doi:10.1038/nn.3914.

Kelly, J.B. and Judge, P.W. (1994) 'Binaural organization of primary auditory cortex in the ferret (Mustela putorius)', *Journal of Neurophysiology*, 71(3), pp. 904–913. doi:10.1152/jn.1994.71.3.904.

Keuroghlian, A.S. and Knudsen, E.I. (2007) 'Adaptive auditory plasticity in developing and adult animals', *Progress in Neurobiology*, 82(3), pp. 109–121. doi:10.1016/j.pneurobio.2007.03.005.

Khosla, D. *et al.* (2003) 'Differential ear effects of profound unilateral deafness on the adult human central auditory system', *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO*, 4(2), pp. 235–249. doi:10.1007/s10162-002-3014-x.

Kiese-Himmel, C. and Kruse, E. (2001) '[Unilateral hearing loss in childhood. An empirical analysis comparing bilateral hearing loss]', *Laryngo- Rhino- Otologie*, 80(1), pp. 18–22. doi:10.1055/s-2001-11025.

Kim, S.G., Richter, W. and Uğurbil, K. (1997) 'Limitations of temporal resolution in functional MRI', *Magnetic Resonance in Medicine*, 37(4), pp. 631–636. doi:10.1002/mrm.1910370427.

King, A.J. *et al.* (2011) 'Neural circuits underlying adaptation and learning in the perception of auditory space', *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(10), pp. 2129–2139. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.03.008.

Kishon-Rabin, L. *et al.* (2015) 'Delay in auditory behaviour and preverbal vocalization in infants with unilateral hearing loss', *Developmental Medicine and Child Neurology*, 57(12), pp. 1129–1136. doi:10.1111/dmcn.12812.

Kitzes, L.M. *et al.* (1995) 'Development of ectopic projections from the ventral cochlear nucleus to the superior olivary complex induced by neonatal ablation of the contralateral cochlea', *The Journal of Comparative Neurology*, 353(3), pp. 341–363. doi:10.1002/cne.903530303.

Kitzes, L.M. and Semple, M.N. (1985) 'Single-unit responses in the inferior colliculus: effects of neonatal unilateral cochlear ablation', *Journal of Neurophysiology*, 53(6), pp. 1483–1500. doi:10.1152/jn.1985.53.6.1483.

Klee, T.M. and Davis-Dansky, E. (1986) 'A comparison of unilaterally hearing-impaired children and normal-hearing children on a battery of standardized language tests', *Ear and Hearing*, 7(1), pp. 27–37. doi:10.1097/00003446-198602000-00006.

Kleinschmidt, A. *et al.* (1996) 'Simultaneous recording of cerebral blood oxygenation

changes during human brain activation by magnetic resonance imaging and near-infrared spectroscopy', *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 16(5), pp. 817–826. doi:10.1097/00004647-199609000-00006.

Klingon, G.H. and Bontecou, D.C. (1966) 'Localization in auditory space', *Neurology*, 16(9), pp. 879–879. doi:10.1212/WNL.16.9.879.

Klumpp, R.G. and Eady, H.R. (1956) 'Some Measurements of Interaural Time Difference Thresholds', *The Journal of the Acoustical Society of America*, 28(5), pp. 859–860. doi:10.1121/1.1908493.

Knecht, H.A. *et al.* (2002) 'Background noise levels and reverberation times in unoccupied classrooms: predictions and measurements', *American Journal of Audiology*, 11(2), pp. 65–71. doi:10.1044/1059-0889(2002/009).

Knudsen, E.I. and Knudsen, P.F. (1986) 'The sensitive period for auditory localization in barn owls is limited by age, not by experience', *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 6(7), pp. 1918–1924.

Kohl, M. *et al.* (2000) 'Physical model for the spectroscopic analysis of cortical intrinsic optical signals', *Physics in Medicine and Biology*, 45(12), pp. 3749–3764. doi:10.1088/0031-9155/45/12/317.

Kohno, S. *et al.* (2007) 'Removal of the skin blood flow artifact in functional near-infrared spectroscopic imaging data through independent component analysis', *Journal of Biomedical Optics*, 12(6), p. 062111. doi:10.1117/1.2814249.

Kolarik, A.J. *et al.* (2016) 'Auditory distance perception in humans: a review of cues, development, neuronal bases, and effects of sensory loss', *Attention, Perception & Psychophysics*, 78(2), pp. 373–395. doi:10.3758/s13414-015-1015-1.

Kolb, B. and Whishaw, I.Q. (2008) *Fundamentals of Human Neuropsychology*. 6e édition. New York, NY: Worth Publishers Inc.,U.S.

Kopčo, N. and Shinn-Cunningham, B.G. (2011) 'Effect of stimulus spectrum on distance perception for nearby sources', *The Journal of the Acoustical Society of America*, 130(3), pp. 1530–1541. doi:10.1121/1.3613705.

Kral, A. *et al.* (2005) 'Postnatal cortical development in congenital auditory deprivation', *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 15(5), pp. 552–562. doi:10.1093/cercor/bhh156.

Kral, A. (2013) 'Auditory critical periods: a review from system's perspective', *Neuroscience*, 247, pp. 117–133. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.05.021.

Kral, A., Hubka, P., *et al.* (2013) 'Single-sided deafness leads to unilateral aural preference within an early sensitive period', *Brain: A Journal of Neurology*, 136(Pt 1), pp. 180–193. doi:10.1093/brain/aws305.

Kral, A., Heid, S., *et al.* (2013) 'Unilateral hearing during development: hemispheric specificity in plastic reorganizations', *Frontiers in Systems Neuroscience*, 7, p. 93. doi:10.3389/fnsys.2013.00093.

Krekelberg, B., Boynton, G.M. and van Wezel, R.J.A. (2006) 'Adaptation: from single cells to

BOLD signals', *Trends in Neurosciences*, 29(5), pp. 250–256. doi:10.1016/j.tins.2006.02.008.

Krumbholz, K. *et al.* (2005) 'Hierarchical processing of sound location and motion in the human brainstem and planum temporale', *The European Journal of Neuroscience*, 21(1), pp. 230–238. doi:10.1111/j.1460-9568.2004.03836.x.

Kumpik, D.P., Kacelnik, O. and King, A.J. (2010) 'Adaptive reweighting of auditory localization cues in response to chronic unilateral earplugging in humans', *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(14), pp. 4883–4894. doi:10.1523/JNEUROSCI.5488-09.2010.

Kuwada, S. *et al.* (1984) 'Binaural interaction in low-frequency neurons in inferior colliculus of the cat. IV. Comparison of monaural and binaural response properties', *Journal of Neurophysiology*, 51(6), pp. 1306–1325. doi:10.1152/jn.1984.51.6.1306.

Kuwada, S. *et al.* (2006) 'Sensitivity to interaural time differences in the dorsal nucleus of the lateral lemniscus of the unanesthetized rabbit: comparison with other structures', *Journal of Neurophysiology*, 95(3), pp. 1309–1322. doi:10.1152/jn.00901.2005.

Lakens, D. (2013) 'Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs', *Frontiers in Psychology*, 4, p. 863. doi:10.3389/fpsyg.2013.00863.

Langers, D.R.M., van Dijk, P. and Backes, W.H. (2005) 'Lateralization, connectivity and plasticity in the human central auditory system', *NeuroImage*, 28(2), pp. 490–499. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.06.024.

Laroche, C. *et al.* (2006) 'Erratum: Adaptation du HINT (Hearing in Noise Test) pour les enfants francophones canadiens et données préliminaires sur l'effet d'âge (Journal of Speech-Language Pathology and Audiology)', 30.

Lawrence, R.J. *et al.* (2018) 'Cortical correlates of speech intelligibility measured using functional near-infrared spectroscopy (fNIRS)', *Hearing Research*, 370, pp. 53–64. doi:10.1016/j.heares.2018.09.005.

Lecocq, P. (1998) *L'É.co.s.se une épreuve de compréhension syntaxico-sémantique: DEUX VOLUMES*. P U DU SEPTENTRION edition. Villeneuve d'Ascq: PU SEPTENTRION.

Leff, D.R. *et al.* (2011) 'Assessment of the cerebral cortex during motor task behaviours in adults: a systematic review of functional near infrared spectroscopy (fNIRS) studies', *NeuroImage*, 54(4), pp. 2922–2936. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.10.058.

Li, L.P.H. *et al.* (2006) 'Healthy-side dominance of middle- and long-latency neuromagnetic fields in idiopathic sudden sensorineural hearing loss', *The European Journal of Neuroscience*, 24(3), pp. 937–946. doi:10.1111/j.1460-9568.2006.04961.x.

Li, L.P.-H. *et al.* (2012) 'Neuromagnetic index of hemispheric asymmetry prognosticating the outcome of sudden hearing loss', *PloS One*, 7(4), p. e35055. doi:10.1371/journal.pone.0035055.

Lieu, J.E.C. (2004) 'Speech-language and educational consequences of unilateral hearing loss in children', *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 130(5), pp. 524–530. doi:10.1001/archotol.130.5.524.

Lieu, J.E.C. *et al.* (2010) ‘Unilateral hearing loss is associated with worse speech-language scores in children’, *Pediatrics*, 125(6), pp. e1348-1355. doi:10.1542/peds.2009-2448.

Lieu, J.E.C. (2015) ‘Management of Children with Unilateral Hearing Loss’, *Otolaryngologic Clinics of North America*, 48(6), pp. 1011–1026. doi:10.1016/j.otc.2015.07.006.

Lieu, J.E.C. *et al.* (2020) ‘Hearing Loss in Children: A Review’, *JAMA*, 324(21), pp. 2195–2205. doi:10.1001/jama.2020.17647.

Lieu, J.E.C., Tye-Murray, N. and Fu, Q. (2012) ‘Longitudinal study of children with unilateral hearing loss’, *The Laryngoscope*, 122(9), pp. 2088–2095. doi:10.1002/lary.23454.

Litovsky, R.Y. (1997) ‘Developmental changes in the precedence effect: estimates of minimum audible angle’, *The Journal of the Acoustical Society of America*, 102(3), pp. 1739–1745. doi:10.1121/1.420106.

Litovsky, R.Y. (2005) ‘Speech intelligibility and spatial release from masking in young children’, *The Journal of the Acoustical Society of America*, 117(5), pp. 3091–3099. doi:10.1121/1.1873913.

Liu, H. and Gao, J. (2000) ‘An investigation of the impulse functions for the nonlinear BOLD response in functional MRI’, *Magnetic Resonance Imaging*, 18(8), pp. 931–938. doi:10.1016/s0730-725x(00)00214-9.

Lloyd-Fox, S., Blasi, A. and Elwell, C.E. (2010) ‘Illuminating the developing brain: the past, present and future of functional near infrared spectroscopy’, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34(3), pp. 269–284. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.07.008.

Logothetis, N.K. *et al.* (2001) ‘Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal’, *Nature*, 412(6843), pp. 150–157. doi:10.1038/35084005.

Lomber, S.G. *et al.* (2013) ‘Cross-modal plasticity in the congenitally deaf cat’, *Multisensory Research*, 26, pp. 37–37. doi:10.1163/22134808-000S0022.

Lorenzi, C. *et al.* (2006) ‘Speech perception problems of the hearing impaired reflect inability to use temporal fine structure’, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(49), pp. 18866–18869. doi:10.1073/pnas.0607364103.

Lovett, R.E.S. *et al.* (2012) ‘The developmental trajectory of spatial listening skills in normal-hearing children’, *Journal of speech, language, and hearing research: JSLHR*, 55(3), pp. 865–878. doi:10.1044/1092-4388(2011/11-0096).

Lumley, T. *et al.* (2002) ‘The importance of the normality assumption in large public health data sets’, *Annual Review of Public Health*, 23, pp. 151–169. doi:10.1146/annurev.publhealth.23.100901.140546.

Macpherson, E.A. and Sabin, A.T. (2007) ‘Binaural weighting of monaural spectral cues for sound localization’, *The Journal of the Acoustical Society of America*, 121(6), pp. 3677–3688. doi:10.1121/1.2722048.

Malhotra, S., Hall, A.J. and Lomber, S.G. (2004) ‘Cortical control of sound localization in the cat: unilateral cooling deactivation of 19 cerebral areas’, *Journal of Neurophysiology*, 92(3), pp. 1625–1643. doi:10.1152/jn.01205.2003.

Malonek, D. and Grinvald, A. (1996) ‘Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping’, *Science (New York, N.Y.)*, 272(5261), pp. 551–554. doi:10.1126/science.272.5261.551.

Martínez-Cruz, C.F., Poblano, A. and Conde-Reyes, M.P. (2009) ‘Cognitive performance of school children with unilateral sensorineural hearing loss’, *Archives of Medical Research*, 40(5), pp. 374–379. doi:10.1016/j.arcmed.2009.05.008.

Mason, M.J. (2016) ‘Structure and function of the mammalian middle ear. II: Inferring function from structure’, *Journal of Anatomy*, 228(2), pp. 300–312. doi:10.1111/joa.12316.

Massida, Z. *et al.* (2011) ‘Voice discrimination in cochlear-implanted deaf subjects’, *Hearing Research*, 275(1–2), pp. 120–129. doi:10.1016/j.heares.2010.12.010.

McAlpine, D. *et al.* (1997) ‘Response properties of neurons in the inferior colliculus of the monaurally deafened ferret to acoustic stimulation of the intact ear’, *Journal of Neurophysiology*, 78(2), pp. 767–779. doi:10.1152/jn.1997.78.2.767.

McMullen, N.T. *et al.* (1988) ‘Neonatal deafening alters nonpyramidal dendrite orientation in auditory cortex: a computer microscope study in the rabbit’, *The Journal of Comparative Neurology*, 267(1), pp. 92–106. doi:10.1002/cne.902670107.

Meek, J. (2002) ‘Basic principles of optical imaging and application to the study of infant development’, *Developmental Science*, 5(3), pp. 371–380. doi:10.1111/1467-7687.00376.

Menant, J.C. *et al.* (2020) ‘A consensus guide to using functional near-infrared spectroscopy in posture and gait research’, *Gait & Posture*, 82, pp. 254–265. doi:10.1016/j.gaitpost.2020.09.012.

Middlebrooks, J.C. (1992) ‘Narrow-band sound localization related to external ear acoustics’, *The Journal of the Acoustical Society of America*, 92(5), pp. 2607–2624. doi:10.1121/1.404400.

Middlebrooks, J.C. and Green, D.M. (1991) ‘Sound localization by human listeners’, *Annual Review of Psychology*, 42, pp. 135–159. doi:10.1146/annurev.ps.42.020191.001031.

Middlebrooks, J.C., Makous, J.C. and Green, D.M. (1989) ‘Directional sensitivity of sound-pressure levels in the human ear canal’, *The Journal of the Acoustical Society of America*, 86(1), pp. 89–108. doi:10.1121/1.398224.

Miezin, F.M. *et al.* (2000) ‘Characterizing the Hemodynamic Response: Effects of Presentation Rate, Sampling Procedure, and the Possibility of Ordering Brain Activity Based on Relative Timing’, *NeuroImage*, 11(6), pp. 735–759. doi:10.1006/nimg.2000.0568.

Miller, K.L. *et al.* (2001) ‘Nonlinear temporal dynamics of the cerebral blood flow response’, *Human Brain Mapping*, 13(1), pp. 1–12. doi:10.1002/hbm.1020.

Mills, A.W. (1958) ‘On the Minimum Audible Angle’, *The Journal of the Acoustical Society of America*, 30(4), pp. 237–246. doi:10.1121/1.1909553.

Mills, A.W. (1960) ‘Lateralization of High-Frequency Tones’, *The Journal of the Acoustical Society of America*, 32(1), pp. 132–134. doi:10.1121/1.1907864.

Minagawa-Kawai, Y. *et al.* (2008) ‘Optical imaging of infants’ neurocognitive development: recent advances and perspectives’, *Developmental Neurobiology*, 68(6), pp. 712–728. doi:10.1002/dneu.20618.

Moore, B. (1989) *An Introduction to the Psychology of Hearing*. 3e édition. London: Elsevier Science Publishing Co Inc.

Moore, B.C.J. (2008) ‘The role of temporal fine structure processing in pitch perception, masking, and speech perception for normal-hearing and hearing-impaired people’, *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO*, 9(4), pp. 399–406. doi:10.1007/s10162-008-0143-x.

Moore, D.R. *et al.* (1989) ‘Auditory brain stem of the ferret: some effects of rearing with a unilateral ear plug on the cochlea, cochlear nucleus, and projections to the inferior colliculus’, *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 9(4), pp. 1213–1222.

Moore, D.R. *et al.* (1999) ‘Conductive hearing loss produces a reversible binaural hearing impairment’, *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 19(19), pp. 8704–8711.

Moore, D.R. and Irvine, D.R. (1981) ‘Plasticity of binaural interaction in the cat inferior colliculus’, *Brain Research*, 208(1), pp. 198–202. doi:10.1016/0006-8993(81)90632-6.

Munkong, R. and Juang, B.-H. (2008) ‘Auditory perception and cognition’, *IEEE Signal Processing Magazine*, 25, pp. 98–117. doi:10.1109/MSP.2008.918418.

Nager, W. *et al.* (2003) ‘Tracking of multiple sound sources defined by interaural time differences: brain potential evidence in humans’, *Neuroscience Letters*, 344(3), pp. 181–184. doi:10.1016/s0304-3940(03)00439-7.

Nangini, C. *et al.* (2002) ‘Non-linear Event-Related fMRI BOLD Responses in Human Somatosensory Cortex’, p. 1.

Naseer, N. and Hong, K.-S. (2015) ‘fNIRS-based brain-computer interfaces: a review’, *Frontiers in Human Neuroscience*, 9, p. 3. doi:10.3389/fnhum.2015.00003.

Newman, C.W. *et al.* (1997) ‘Perceived hearing handicap of patients with unilateral or mild hearing loss’, *The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology*, 106(3), pp. 210–214. doi:10.1177/000348949710600305.

Newton, V.E. (1983) ‘Sound localisation in children with a severe unilateral hearing loss’, *Audiology: Official Organ of the International Society of Audiology*, 22(2), pp. 189–198. doi:10.3109/00206098309072782.

Nilsson, M., Soli, S.D. and Sullivan, J.A. (1994) ‘Development of the Hearing in Noise Test for the measurement of speech reception thresholds in quiet and in noise’, *The Journal of the Acoustical Society of America*, 95(2), pp. 1085–1099. doi:10.1121/1.408469.

Noble, W. and Gatehouse, S. (2004) ‘Interaural asymmetry of hearing loss, Speech, Spatial and Qualities of Hearing Scale (SSQ) disabilities, and handicap’, *International Journal of Audiology*, 43(2), pp. 100–114. doi:10.1080/14992020400050015.

Nordeen, K.W., Killackey, H.P. and Kitzes, L.M. (1983) ‘Ascending projections to the inferior

colliculus following unilateral cochlear ablation in the neonatal gerbil, Meriones unguiculatus', *The Journal of Comparative Neurology*, 214(2), pp. 144–153. doi:10.1002/cne.902140204.

Northern, J.L. and Downs, M.P. (2013) *Hearing in Children*. 6e édition. San Diego, CA: Plural Publishing Inc.

Nozza, R.J. (1987) 'The binaural masking level difference in infants and adults: Developmental change in binaural hearing', *Infant Behavior and Development*, 10(1), pp. 105–110. doi:10.1016/0163-6383(87)90010-5.

Nozza, R.J., Wagner, E.F. and Crandell, M.A. (1988) 'Binaural release from masking for a speech sound in infants, preschoolers, and adults', *Journal of Speech and Hearing Research*, 31(2), pp. 212–218. doi:10.1044/jshr.3102.212.

Obata, T. *et al.* (2004) 'Discrepancies between BOLD and flow dynamics in primary and supplementary motor areas: application of the balloon model to the interpretation of BOLD transients', *NeuroImage*, 21(1), pp. 144–153. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.08.040.

Obrig, H. and Villringer, A. (2003) 'Beyond the visible--imaging the human brain with light', *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 23(1), pp. 1–18. doi:10.1097/01.WCB.0000043472.45775.29.

Ohnishi, M. *et al.* (1997) 'Measurement of hemodynamics of auditory cortex using magnetoencephalography and near infrared spectroscopy', *Acta Oto-Laryngologica. Supplementum*, 532, pp. 129–131. doi:10.3109/00016489709126161.

Okada, E. *et al.* (1997) 'Theoretical and experimental investigation of near-infrared light propagation in a model of the adult head', *Applied Optics*, 36(1), pp. 21–31. doi:10.1364/ao.36.000021.

Orihuela-Espina, F. *et al.* (2010) 'Quality control and assurance in functional near infrared spectroscopy (fNIRS) experimentation', *Physics in Medicine and Biology*, 55(13), pp. 3701–3724. doi:10.1088/0031-9155/55/13/009.

Otsuka, Y. *et al.* (2007) 'Neural activation to upright and inverted faces in infants measured by near infrared spectroscopy', *NeuroImage*, 34(1), pp. 399–406. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.08.013.

Palomäki, K. *et al.* (2000) 'Sound localization in the human brain: neuromagnetic observations', *Neuroreport*, 11(7), pp. 1535–1538.

Patrick, D.L. and Deyo, R.A. (1989) 'Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life', *Medical Care*, 27(3 Suppl), pp. S217-232. doi:10.1097/00005650-198903001-00018.

Peelle, J.E. (2014) 'Methodological challenges and solutions in auditory functional magnetic resonance imaging', *Frontiers in Neuroscience*, 8. doi:10.3389/fnins.2014.00253.

Peña, M. *et al.* (2003) 'Sounds and silence: an optical topography study of language recognition at birth', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(20), pp. 11702–11705. doi:10.1073/pnas.1934290100.

Penhune, V.B. *et al.* (1996) 'Interhemispheric anatomical differences in human primary auditory cortex: probabilistic mapping and volume measurement from magnetic resonance scans', *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 6(5), pp. 661–672. doi:10.1093/cercor/6.5.661.

Persson, P. *et al.* (2001) 'Speech recognition in background noise: monaural versus binaural listening conditions in normal-hearing patients', *Otology & Neurotology: Official Publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*, 22(5), pp. 625–630. doi:10.1097/00129492-200109000-00011.

Pfeuffer, J. *et al.* (2003) 'Spatial dependence of the nonlinear BOLD response at short stimulus duration', *NeuroImage*, 18(4), pp. 990–1000. doi:10.1016/s1053-8119(03)00035-1.

Phan, T.G. and Bullen, A. (2010) 'Practical intravital two-photon microscopy for immunological research: faster, brighter, deeper', *Immunology and Cell Biology*, 88(4), pp. 438–444. doi:10.1038/icb.2009.116.

Phillips, A.A. *et al.* (2016) 'Neurovascular coupling in humans: Physiology, methodological advances and clinical implications', *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 36(4), pp. 647–664. doi:10.1177/0271678X15617954.

Phillips, D.P. and Irvine, D.R. (1981) 'Responses of single neurons in physiologically defined primary auditory cortex (AI) of the cat: frequency tuning and responses to intensity', *Journal of Neurophysiology*, 45(1), pp. 48–58. doi:10.1152/jn.1981.45.1.48.

Pickles, J.O. (2015) 'Auditory pathways: anatomy and physiology', *Handbook of Clinical Neurology*, 129, pp. 3–25. doi:10.1016/B978-0-444-62630-1.00001-9.

Picton, T.W., Woods, D.L. and Proulx, G.B. (1978) 'Human auditory sustained potentials. I. The nature of the response', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 45(2), pp. 186–197. doi:10.1016/0013-4694(78)90003-2.

Pillsbury, H.C., Grose, J.H. and Hall, J.W. (1991) 'Otitis media with effusion in children. Binaural hearing before and after corrective surgery', *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 117(7), pp. 718–723. doi:10.1001/archotol.1991.01870190030008.

Pinti, P. *et al.* (2019) 'Current Status and Issues Regarding Pre-processing of fNIRS Neuroimaging Data: An Investigation of Diverse Signal Filtering Methods Within a General Linear Model Framework', *Frontiers in Human Neuroscience*, 12. doi:10.3389/fnhum.2018.00505.

Plichta, M.M. *et al.* (2006) 'Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS): are the measurements reliable?', *NeuroImage*, 31(1), pp. 116–124. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.12.008.

Plichta, M.M. *et al.* (2007) 'Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) based on craniocerebral correlations: reproducibility of activation?', *Human Brain Mapping*, 28(8), pp. 733–741. doi:10.1002/hbm.20303.

Po-Hung Li, L. *et al.* (2003) 'Healthy-side dominance of cortical neuromagnetic responses in sudden hearing loss', *Annals of Neurology*, 53(6), pp. 810–815. doi:10.1002/ana.10599.

Polley, D.B., Thompson, J.H. and Guo, W. (2013) 'Brief hearing loss disrupts binaural

integration during two early critical periods of auditory cortex development', *Nature Communications*, 4, p. 2547. doi:10.1038/ncomms3547.

Pollonini, L. *et al.* (2014a) 'Auditory cortex activation to natural speech and simulated cochlear implant speech measured with functional near-infrared spectroscopy', *Hearing Research*, 309, pp. 84–93. doi:10.1016/j.heares.2013.11.007.

Pollonini, L. *et al.* (2014b) 'Auditory cortex activation to natural speech and simulated cochlear implant speech measured with functional near-infrared spectroscopy', *Hearing Research*, 309, pp. 84–93. doi:10.1016/j.heares.2013.11.007.

Ponton, C. *et al.* (2002) 'Maturation of human central auditory system activity: separating auditory evoked potentials by dipole source modeling', *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 113(3), pp. 407–420. doi:10.1016/s1388-2457(01)00733-7.

Ponton, C.W. *et al.* (2001) 'Plasticity in the adult human central auditory system: evidence from late-onset profound unilateral deafness', *Hearing Research*, 154(1–2), pp. 32–44. doi:10.1016/s0378-5955(01)00214-3.

Popelár, J. *et al.* (1994) 'Plastic changes in ipsi-contralateral differences of auditory cortex and inferior colliculus evoked potentials after injury to one ear in the adult guinea pig', *Hearing Research*, 72(1–2), pp. 125–134. doi:10.1016/0378-5955(94)90212-7.

Popescu, M.V. and Polley, D.B. (2010) 'Monaural deprivation disrupts development of binaural selectivity in auditory midbrain and cortex', *Neuron*, 65(5), pp. 718–731. doi:10.1016/j.neuron.2010.02.019.

Purcell, P.L. *et al.* (2016) 'Children with unilateral hearing loss may have lower intelligence quotient scores: A meta-analysis', *The Laryngoscope*, 126(3), pp. 746–754. doi:10.1002/lary.25524.

Rachakonda, T. *et al.* (2014) 'Validity, discriminative ability, and reliability of the hearing-related quality of life questionnaire for adolescents', *The Laryngoscope*, 124(2), pp. 570–578. doi:10.1002/lary.24336.

Ranaweera, R.D. *et al.* (2016) 'Temporal pattern of acoustic imaging noise asymmetrically modulates activation in the auditory cortex', *Hearing research*, 331, pp. 57–68. doi:10.1016/j.heares.2015.09.017.

Rauschecker, J.P. and Kniepert, U. (1994) 'Auditory localization behaviour in visually deprived cats', *The European Journal of Neuroscience*, 6(1), pp. 149–160. doi:10.1111/j.1460-9568.1994.tb00256.x.

Rauschecker, J.P. and Shannon, R.V. (2002) 'Sending sound to the brain', *Science (New York, N.Y.)*, 295(5557), pp. 1025–1029. doi:10.1126/science.1067796.

Ravens-Sieberer, U. *et al.* (2014) 'The European KIDSCREEN approach to measure quality of life and well-being in children: development, current application, and future advances', *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 23(3), pp. 791–803. doi:10.1007/s11136-013-0428-3.

Ravens-Sieberer, U. and Bullinger, M. (1998a) 'Assessing health-related quality of life in chronically ill children with the German KINDL: first psychometric and content analytical

results', *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 7(5), pp. 399–407. doi:10.1023/a:1008853819715.

Ravens-Sieberer, U. and Bullinger, M. (1998b) 'News from the KINDL-Questionnaire - A new version for adolescents', *Quality of Life Research*, 7.

Rayleigh, Lord (1907) 'XII. On our perception of sound direction', *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, 13(74), pp. 214–232. doi:10.1080/14786440709463595.

Reale, R.A., Brugge, J.F. and Chan, J.C. (1987) 'Maps of auditory cortex in cats reared after unilateral cochlear ablation in the neonatal period', *Brain Research*, 431(2), pp. 281–290. doi:10.1016/0165-3806(87)90215-x.

Reeder, R.M., Cadieux, J. and Firszt, J.B. (2015) 'Quantification of speech-in-noise and sound localisation abilities in children with unilateral hearing loss and comparison to normal hearing peers', *Audiology & Neuro-Otology*, 20 Suppl 1, pp. 31–37. doi:10.1159/000380745.

Rees, G. *et al.* (1997) 'Characterizing the relationship between BOLD contrast and regional cerebral blood flow measurements by varying the stimulus presentation rate', *NeuroImage*, 6(4), pp. 270–278. doi:10.1006/nimg.1997.0300.

Remijn, G.B. *et al.* (2017) 'A Near-Infrared Spectroscopy Study on Cortical Hemodynamic Responses to Normal and Whispered Speech in 3- to 7-Year-Old Children', *Journal of speech, language, and hearing research: JSLHR*, 60(2), pp. 465–470. doi:10.1044/2016_JSLHR-H-15-0435.

Robbins AM, Renshaw JJ, and Osberger MJ (1995) *Common Phrases Test - Indiana University School of Medicine*, *studylib.net*. Available at: https://studylib.net/doc/18407489/common-phrases-test---indiana-university-school-of-medicine (Accessed: 11 May 2021).

Robson, M.D., Dorosz, J.L. and Gore, J.C. (1998) 'Measurements of the Temporal fMRI Response of the Human Auditory Cortex to Trains of Tones', *NeuroImage*, 7(3), pp. 185–198. doi:10.1006/nimg.1998.0322.

Röder, B. and Rösler, F. (2004) 'Compensatory Plasticity as a Consequence of Sensory Loss', in *The handbook of multisensory processes*. Cambridge, MA, US: MIT Press, pp. 719–747.

Roland, L. *et al.* (2016) 'Quality of Life in Children with Hearing Impairment: Systematic Review and Meta-analysis', *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 155(2), pp. 208–219. doi:10.1177/0194599816640485.

Ross, D.S. *et al.* (2010) 'Highly variable population-based prevalence rates of unilateral hearing loss after the application of common case definitions', *Ear and Hearing*, 31(1), pp. 126–133. doi:10.1097/AUD.0b013e3181bb69db.

Rothpletz, A.M., Wightman, F.L. and Kistler, D.J. (2012) 'Informational masking and spatial hearing in listeners with and without unilateral hearing loss', *Journal of speech, language, and hearing research: JSLHR*, 55(2), pp. 511–531. doi:10.1044/1092-4388(2011/10-0205).

Roy, C.S. and Sherrington, C.S. (1890) 'On the Regulation of the Blood-supply of the Brain', *The Journal of Physiology*, 11(1–2), pp. 85-158.17. doi:10.1113/jphysiol.1890.sp000321.

Ruben, R.J. (2020) ‘The Developing Concept of Tonotopic Organization of the Inner Ear’, *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO*, 21(1), pp. 1–20. doi:10.1007/s10162-019-00741-3.

Rubin, R. *et al.* (2011) ‘The classroom listening environment in the early grades’, *Canadian Journal of Speech-Language Pathology and Audiology*, 35, pp. 344–359.

Sadoun, A. *et al.* (2020) ‘Stimulus-specific information is represented as local activity patterns across the brain’, *NeuroImage*, 223, p. 117326. doi:10.1016/j.neuroimage.2020.117326.

Salminen, N.H. *et al.* (2015) ‘Human cortical sensitivity to interaural time difference in high-frequency sounds’, *Hearing Research*, 323, pp. 99–106. doi:10.1016/j.heares.2015.01.014.

Salminen, N.H., Tiitinen, H. and May, P.J.C. (2012) ‘Auditory spatial processing in the human cortex’, *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 18(6), pp. 602–612. doi:10.1177/1073858411434209.

Samson, F. *et al.* (2011) ‘Stimulus Complexity and Categorical Effects in Human Auditory Cortex: An Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis’, *Frontiers in Psychology*, 1. doi:10.3389/fpsyg.2010.00241.

Sandel, T.T. *et al.* (1955) ‘Localization of Sound from Single and Paired Sources’, *The Journal of the Acoustical Society of America*, 27(5), pp. 842–852. doi:10.1121/1.1908052.

Sangen, A. *et al.* (2017) ‘Single-sided deafness affects language and auditory development - a case-control study’, *Clinical otolaryngology: official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*, 42(5), pp. 979–987. doi:10.1111/coa.12826.

Sangen, A. *et al.* (2019) ‘Longitudinal linguistic outcomes of toddlers with congenital single-sided deafness-Six with and twelve without cochlear implant and nineteen normal hearing peers’, *Clinical otolaryngology: official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*, 44(4), pp. 671–676. doi:10.1111/coa.13347.

Santosa, H., Hong, M.J. and Hong, K.-S. (2014) ‘Lateralization of music processing with noises in the auditory cortex: an fNIRS study’, *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, p. 418. doi:10.3389/fnbeh.2014.00418.

Sato, H. *et al.* (2004) ‘Practicality of wavelength selection to improve signal-to-noise ratio in near-infrared spectroscopy’, *NeuroImage*, 21(4), pp. 1554–1562. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.12.017.

Sawilowsky, S. (2009) ‘New Effect Size Rules of Thumb’. doi:10.22237/JMASM/1257035100.

Scheffler, K. *et al.* (1998) ‘Auditory cortical responses in hearing subjects and unilateral deaf patients as detected by functional magnetic resonance imaging’, *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 8(2), pp. 156–163. doi:10.1093/cercor/8.2.156.

van Schijndel, N.H., Houtgast, T. and Festen, J.M. (2001) ‘The effect of intensity perturbations on speech intelligibility for normal-hearing and hearing-impaired listeners’, *The*

Journal of the Acoustical Society of America, 109(5 Pt 1), pp. 2202–2210. doi:10.1121/1.1358301.

Schmithorst, V.J. *et al.* (2005) 'Cortical reorganization in children with unilateral sensorineural hearing loss', *Neuroreport*, 16(5), pp. 463–467. doi:10.1097/00001756-200504040-00009.

Scholkmann, F. *et al.* (2014) 'A review on continuous wave functional near-infrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology', *NeuroImage*, 85 Pt 1, pp. 6–27. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.05.004.

Schonwiesner, M. *et al.* (2007) 'Hemispheric asymmetry for auditory processing in the human auditory brain stem, thalamus, and cortex', *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 17(2), pp. 492–499. doi:10.1093/cercor/bhj165.

Sevy, A.B.G. *et al.* (2010) 'Neuroimaging with near-infrared spectroscopy demonstrates speech-evoked activity in the auditory cortex of deaf children following cochlear implantation', *Hearing Research*, 270(1–2), pp. 39–47. doi:10.1016/j.heares.2010.09.010.

Shan, Z.Y. *et al.* (2014) 'Modeling of the hemodynamic responses in block design fMRI studies', *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 34(2), pp. 316–324. doi:10.1038/jcbfm.2013.200.

SHAPIRO, S.S. and WILK, M.B. (1965) 'An analysis of variance test for normality (complete samples)†', *Biometrika*, 52(3–4), pp. 591–611. doi:10.1093/biomet/52.3-4.591.

Sharda, M. and Singh, N.C. (2012) 'Auditory perception of natural sound categories--an fMRI study', *Neuroscience*, 214, pp. 49–58. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.03.053.

Shargorodsky, J. *et al.* (2010) 'Change in prevalence of hearing loss in US adolescents', *JAMA*, 304(7), pp. 772–778. doi:10.1001/jama.2010.1124.

Shimada, S. and Hiraki, K. (2006) 'Infant's brain responses to live and televised action', *NeuroImage*, 32(2), pp. 930–939. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.03.044.

Shoushtarian, M. *et al.* (2019) 'Assessing hearing by measuring heartbeat: The effect of sound level', *PloS One*, 14(2), p. e0212940. doi:10.1371/journal.pone.0212940.

Silverman, M.S. and Clopton, B.M. (1977) 'Plasticity of binaural interaction. I. Effect of early auditory deprivation', *Journal of Neurophysiology*, 40(6), pp. 1266–1274. doi:10.1152/jn.1977.40.6.1266.

Slattery, W.H. and Middlebrooks, J.C. (1994) 'Monaural sound localization: acute versus chronic unilateral impairment', *Hearing Research*, 75(1–2), pp. 38–46. doi:10.1016/0378-5955(94)90053-1.

Smith, R.L. (1977) 'Short-term adaptation in single auditory nerve fibers: some poststimulatory effects', *Journal of Neurophysiology*, 40(5), pp. 1098–1111. doi:10.1152/jn.1977.40.5.1098.

Smith, R.L. (1979) 'Adaptation, saturation, and physiological masking in single auditory-nerve fibers', *The Journal of the Acoustical Society of America*, 65(1), pp. 166–178. doi:10.1121/1.382260.

Snik, F.M., Teunissen, B. and Cremers, W.R. (1994) ‘Speech recognition in patients after successful surgery for unilateral congenital ear anomalies’, *The Laryngoscope*, 104(8 Pt 1), pp. 1029–1034. doi:10.1288/00005537-199408000-00020.

Sokol, D.K. *et al.* (2000) ‘Near infrared spectroscopy (NIRS) distinguishes seizure types’, *Seizure*, 9(5), pp. 323–327. doi:10.1053/seiz.2000.0406.

Soltysik, D.A. *et al.* (2004) ‘Comparison of hemodynamic response nonlinearity across primary cortical areas’, *NeuroImage*, 22(3), pp. 1117–1127. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.03.024.

Stangl, M. *et al.* (2013) ‘A Haemodynamic Brain–Computer Interface Based on Real-Time Classification of near Infrared Spectroscopy Signals during Motor Imagery and Mental Arithmetic’, *Journal of Near Infrared Spectroscopy*, 21(3), pp. 157–171. doi:10.1255/jnirs.1048.

Stefanatos, G.A. *et al.* (2008) ‘Activation of human auditory cortex during speech perception: effects of monaural, binaural, and dichotic presentation’, *Neuropsychologia*, 46(1), pp. 301–315. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.07.008.

Steinbrink, J. *et al.* (2006a) ‘Illuminating the BOLD signal: combined fMRI-fNIRS studies’, *Magnetic Resonance Imaging*, 24(4), pp. 495–505. doi:10.1016/j.mri.2005.12.034.

Steinbrink, J. *et al.* (2006b) ‘Illuminating the BOLD signal: combined fMRI-fNIRS studies’, *Magnetic Resonance Imaging*, 24(4), pp. 495–505. doi:10.1016/j.mri.2005.12.034.

Steven Colburn, H. *et al.* (2006) ‘The perceptual consequences of binaural hearing’, *International Journal of Audiology*, 45 Suppl 1, pp. S34-44. doi:10.1080/14992020600782642.

Strangman, G. *et al.* (2002) ‘A quantitative comparison of simultaneous BOLD fMRI and NIRS recordings during functional brain activation’, *NeuroImage*, 17(2), pp. 719–731.

Suta, D., Popelár, J. and Syka, J. (2008) ‘Coding of communication calls in the subcortical and cortical structures of the auditory system’, *Physiological Research*, 57 Suppl 3, pp. S149–S159. doi:10.33549/physiolres.931608.

Sutoko, S. *et al.* (2018) ‘Adaptive algorithm utilizing acceptance rate for eliminating noisy epochs in block-design functional near-infrared spectroscopy data: application to study in attention deficit/hyperactivity disorder children’, *Neurophotonics*, 5(4), p. 045001. doi:10.1117/1.NPh.5.4.045001.

Suzuki, M. *et al.* (2002) ‘Cortical representation of hearing restoration in patients with sudden deafness’, *Neuroreport*, 13(14), pp. 1829–1832. doi:10.1097/00001756-200210070-00029.

Tallal, P. *et al.* (1996) ‘Language comprehension in language-learning impaired children improved with acoustically modified speech’, *Science (New York, N.Y.)*, 271(5245), pp. 81–84. doi:10.1126/science.271.5245.81.

Tata, M.S. and Ward, L.M. (2005) ‘Early phase of spatial mismatch negativity is localized to a posterior “where” auditory pathway’, *Experimental Brain Research*, 167(3), pp. 481–486. doi:10.1007/s00221-005-0183-y.

Terborg, C. *et al.* (2009) ‘Noninvasive assessment of cerebral perfusion and oxygenation in

acute ischemic stroke by near-infrared spectroscopy', *European Neurology*, 62(6), pp. 338–343. doi:10.1159/000239794.

Terhune, J.M. and Turnbull, S.D. (1989) 'Masked threshold changes associated with angular separation of noise and signal sources', *Scandinavian Audiology*, 18(2), pp. 85–89. doi:10.3109/01050398909070727.

Teyler, T. J. (2001) 'LTP and the superfamily of synaptic plasticities', in *Toward a Theory of Neuroplasticity*. Psychology Press, pp. 101–117.

Tharpe, A.M. (2008) 'Unilateral and mild bilateral hearing loss in children: past and current perspectives', *Trends in Amplification*, 12(1), pp. 7–15. doi:10.1177/1084713807304668.

Tian, F., Chance, B. and Liu, H. (2009) 'Investigation of the prefrontal cortex in response to duration-variable anagram tasks using functional near-infrared spectroscopy', *Journal of Biomedical Optics*, 14(5), p. 054016. doi:10.1117/1.3241984.

Tillein, J., Hubka, P. and Kral, A. (2016) 'Monaural Congenital Deafness Affects Aural Dominance and Degrades Binaural Processing', *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 26(4), pp. 1762–1777. doi:10.1093/cercor/bhv351.

Tillman, T.W., Carhart, R. and Nicholls, S. (1973) 'Release from multiple maskers in elderly persons', *Journal of Speech and Hearing Research*, 16(1), pp. 152–160. doi:10.1044/jshr.1601.152.

Tollin, D.J. and Yin, T.C.T. (2005) 'Interaural phase and level difference sensitivity in low-frequency neurons in the lateral superior olive', *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 25(46), pp. 10648–10657. doi:10.1523/JNEUROSCI.1609-05.2005.

Toyoda, H. *et al.* (2008) 'Source of nonlinearity of the BOLD response revealed by simultaneous fMRI and NIRS', *NeuroImage*, 39(3), pp. 997–1013. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.09.053.

Tsagris, M. *et al.* (2020) 'Hypothesis testing for two population means: parametric or non-parametric test?', *Journal of Statistical Computation and Simulation*, 90(2), pp. 252–270. doi:10.1080/00949655.2019.1677659.

Tsagris, M. and Pandis, N. (2021) 'Normality test: Is it really necessary?', *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 159(4), pp. 548–549. doi:10.1016/j.ajodo.2021.01.003.

Umansky, A.M., Jeffe, D.B. and Lieu, J.E.C. (2011) 'The HEAR-QL: quality of life questionnaire for children with hearing loss', *Journal of the American Academy of Audiology*, 22(10), pp. 644–653. doi:10.3766/jaaa.22.10.3.

Usami, S.-I. *et al.* (2017) 'Etiology of single-sided deafness and asymmetrical hearing loss', *Acta Oto-Laryngologica*, 137(sup565), pp. S2–S7. doi:10.1080/00016489.2017.1300321.

Vaillancourt, V. *et al.* (2008) 'Establishment of age-specific normative data for the canadian French version of the hearing in noise test for children', *Ear and Hearing*, 29(3), pp. 453–466. doi:10.1097/01.aud.0000310792.55221.0c.

Van Deun, L. *et al.* (2009) 'Sound localization, sound lateralization, and binaural masking

level differences in young children with normal hearing', *Ear and Hearing*, 30(2), pp. 178–190. doi:10.1097/AUD.0b013e318194256b.

Van Wanrooij, M.M. and Van Opstal, A.J. (2004) 'Contribution of head shadow and pinna cues to chronic monaural sound localization', *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 24(17), pp. 4163–4171. doi:10.1523/JNEUROSCI.0048-04.2004.

Vannson, N. *et al.* (2015) 'Quality of life and auditory performance in adults with asymmetric hearing loss', *Audiology & Neuro-Otology*, 20 Suppl 1, pp. 38–43. doi:10.1159/000380746.

Vannson, N. *et al.* (2020) 'Evidence of a functional reorganization in the auditory dorsal stream following unilateral hearing loss', *Neuropsychologia*, 149, p. 107683. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2020.107683.

Vasama, J.P. and Mäkelä, J.P. (1995) 'Auditory pathway plasticity in adult humans after unilateral idiopathic sudden sensorineural hearing loss', *Hearing Research*, 87(1–2), pp. 132–140. doi:10.1016/0378-5955(95)00086-j.

Vazquez, A.L. and Noll, D.C. (1998) 'Nonlinear aspects of the BOLD response in functional MRI', *NeuroImage*, 7(2), pp. 108–118. doi:10.1006/nimg.1997.0316.

Vernieri, F. *et al.* (1999) 'Near infrared spectroscopy and transcranial Doppler in monohemispheric stroke', *European Neurology*, 41(3), pp. 159–162. doi:10.1159/000008041.

Vidarsson, H. (2007) 'Foxi1, an important gene for hearing, kidney function and male fertility', *undefined* [Preprint]. Available at: https://www.semanticscholar.org/paper/Foxi1%2C-an-important-gene-for-hearing%2C-kidney-and-Vidarsson/8571b49c4a6749ac5b4206cd19ffbb35921cf110 (Accessed: 21 October 2021).

Viehweg, R. and Campbell, R.A. (1960) 'Localization difficulty in monaurally impaired listeners', *The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology*, 69, pp. 622–634. doi:10.1177/000348946006900223.

Villringer, A. *et al.* (1993) 'Near infrared spectroscopy (NIRS): a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults', *Neuroscience Letters*, 154(1–2), pp. 101–104. doi:10.1016/0304-3940(93)90181-j.

Villringer, A. and Chance, B. (1997) 'Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function', *Trends in Neurosciences*, 20(10), pp. 435–442. doi:10.1016/s0166-2236(97)01132-6.

Virtanen, J., Noponen, T. and Meriläinen, P. (2009) 'Comparison of principal and independent component analysis in removing extracerebral interference from near-infrared spectroscopy signals', *Journal of Biomedical Optics*, 14(5), p. 054032. doi:10.1117/1.3253323.

Webster, D.B. (2013) *The Mammalian Auditory Pathway: Neuroanatomy: 1*. 1992nd edition. New York: Springer.

Webster, D.B. and Webster, M. (1979) 'Effects of neonatal conductive hearing loss on brain stem auditory nuclei', *The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology*, 88(5 Pt 1), pp. 684–688. doi:10.1177/000348947908800515.

Weder, S. *et al.* (2018) 'Cortical Processing Related to Intensity of a Modulated Noise

Stimulus—a Functional Near-Infrared Study', *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, 19(3), pp. 273–286. doi:10.1007/s10162-018-0661-0.

Weder, S. *et al.* (2020) 'Cortical fNIRS Responses Can Be Better Explained by Loudness Percept than Sound Intensity', *Ear and Hearing*, 41(5), pp. 1187–1195. doi:10.1097/AUD.0000000000000836.

Wiggins, I.M. *et al.* (2016) 'Speech-evoked activation in adult temporal cortex measured using functional near-infrared spectroscopy (fNIRS): Are the measurements reliable?', *Hearing Research*, 339, pp. 142–154. doi:10.1016/j.heares.2016.07.007.

Wiggins, I.M. and Hartley, D.E.H. (2015) 'A synchrony-dependent influence of sounds on activity in visual cortex measured using functional near-infrared spectroscopy (fNIRS)', *PloS One*, 10(3), p. e0122862. doi:10.1371/journal.pone.0122862.

Wightman, F.L. and Kistler, D.J. (1992) 'The dominant role of low-frequency interaural time differences in sound localization', *The Journal of the Acoustical Society of America*, 91(3), pp. 1648–1661. doi:10.1121/1.402445.

Wilcox, T. *et al.* (2008) 'Hemodynamic response to featural changes in the occipital and inferior temporal cortex in infants: a preliminary methodological exploration', *Developmental Science*, 11(3), pp. 361–370. doi:10.1111/j.1467-7687.2008.00681.x.

Wilcox, T., Haslup, J.A. and Boas, D.A. (2010) 'Dissociation of processing of featural and spatiotemporal information in the infant cortex', *NeuroImage*, 53(4), pp. 1256–1263. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.06.064.

Wilmington, D., Gray, L. and Jahrsdoerfer, R. (1994) 'Binaural processing after corrected congenital unilateral conductive hearing loss', *Hearing Research*, 74(1–2), pp. 99–114. doi:10.1016/0378-5955(94)90179-1.

Winer, J.A. (2006) 'Decoding the auditory corticofugal systems', *Hearing Research*, 212(1–2), pp. 1–8. doi:10.1016/j.heares.2005.06.014.

de Winter, J.C.F. (2019) 'Using the Student's t-test with extremely small sample sizes', *Practical Assessment, Research, and Evaluation*, 18(1). doi:https://doi.org/10.7275/e4r6-dj05.

Wobst, P. *et al.* (2001) 'Linear Aspects of Changes in Deoxygenated Hemoglobin Concentration and Cytochrome Oxidase Oxidation during Brain Activation', *NeuroImage*, 13(3), pp. 520–530. doi:10.1006/nimg.2000.0706.

Woldorff, M.G. *et al.* (1999) 'Lateralized auditory spatial perception and the contralaterality of cortical processing as studied with functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography', *Human Brain Mapping*, 7(1), pp. 49–66.

Yamada, T., Umeyama, S. and Matsuda, K. (2012) 'Separation of fNIRS signals into functional and systemic components based on differences in hemodynamic modalities', *PloS One*, 7(11), p. e50271. doi:10.1371/journal.pone.0050271.

Yamamoto, K. *et al.* (2017) '<Original Article>Brain activity in patients with unilateral sensorineural hearing loss during auditory perception in noisy environments', *Journal of Medical and Dental Sciences*, 64(1), pp. 19–26. doi:10.11480/jmds.640103.

Yang, M. *et al.* (2019) 'A Systemic Review of Functional Near-Infrared Spectroscopy for

Stroke: Current Application and Future Directions', *Frontiers in Neurology*, 10, p. 58. doi:10.3389/fneur.2019.00058.

Yang, W. and Bradley, J.S. (2009) 'Effects of room acoustics on the intelligibility of speech in classrooms for young children', *The Journal of the Acoustical Society of America*, 125(2), pp. 922–933. doi:10.1121/1.3058900.

Ye, J.C. *et al.* (2009) 'NIRS-SPM: statistical parametric mapping for near-infrared spectroscopy', *NeuroImage*, 44(2), pp. 428–447. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.08.036.

Yin, T.C. and Chan, J.C. (1990) 'Interaural time sensitivity in medial superior olive of cat', *Journal of Neurophysiology*, 64(2), pp. 465–488. doi:10.1152/jn.1990.64.2.465.

Zahorik, P. (2002) 'Assessing auditory distance perception using virtual acoustics', *The Journal of the Acoustical Society of America*, 111(4), pp. 1832–1846. doi:10.1121/1.1458027.

Zahorik, P., Brungart, D. and Bronkhorst, A. (2005) 'Auditory distance perception in humans : A summary of past and present research', *undefined* [Preprint]. Available at: /paper/Auditory-distance-perception-in-humans-%3A-A-summary-Zahorik-Brungart/ea5e15f5d074673ae84238d96f1fa57586c6ee62 (Accessed: 8 May 2021).

Zatorre, R.J. and Penhune, V.B. (2001) 'Spatial localization after excision of human auditory cortex', *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 21(16), pp. 6321–6328.

Zhang, F. *et al.* (2015) 'Decoding multiple sound categories in the human temporal cortex using high resolution fMRI', *PloS One*, 10(2), p. e0117303. doi:10.1371/journal.pone.0117303.

Zhang, L.I., Bao, S. and Merzenich, M.M. (2001) 'Persistent and specific influences of early acoustic environments on primary auditory cortex', *Nature Neuroscience*, 4(11), pp. 1123–1130. doi:10.1038/nn745.

Zhang, M., Mary Ying, Y.-L. and Ihlefeld, A. (2018) 'Spatial Release From Informational Masking: Evidence From Functional Near Infrared Spectroscopy', *Trends in Hearing*, 22, p. 2331216518817464. doi:10.1177/2331216518817464.

Zhang, Y. *et al.* (2005) 'Eigenvector-based spatial filtering for reduction of physiological interference in diffuse optical imaging', *Journal of Biomedical Optics*, 10(1), p. 11014. doi:10.1117/1.1852552.