

Université de Montréal

Synaptopathie cochléaire chez l'humain : effets de l'exposition au bruit continu et impulsionnel

Par

Alexis Pinsonnault-Skvarenina

École d'orthophonie et d'audiologie, Faculté de médecine

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Philosophiae doctor (Ph.D.)

en sciences de l'orthophonie et de l'audiologie

Mai 2022

© Alexis Pinsonnault-Skvarenina, 2022

Université de Montréal

École d'orthophonie et d'audiologie, Faculté de médecine

Cette thèse intitulée

**Synaptopathie cochléaire chez l'humain : effets de l'exposition au bruit continu et
impulsionnel**

Présenté par

Alexis Pinsonnault-Skvarenina

A été évalué(e) par un jury composé des personnes suivantes

Phaedra Royle, Ph.D.

Président-rapporteur

Tony Leroux, Ph.D.

Directeur de recherche

Adrian Fuente, Ph.D.

Codirecteur

Victoria Duda, Ph.D.

Membre du jury

Stéphane Maison, Ph.D., CCC-A

Examineur externe

Résumé

La surdité professionnelle constitue un problème de santé publique important, avec une prévalence estimée de 10 à 16%. Les études animales ont mis en évidence une perte des synapses entre les cellules ciliées internes et le nerf auditif et des fibres auditives présentant une activité spontanée faible. Cette synaptopathie cochléaire se manifesterait avant la dégradation des seuils auditifs et la perte des cellules ciliées externes, étant ainsi un précurseur à la surdité professionnelle. L'audiogramme utilisé en milieu clinique ne permet pas de mesurer la synaptopathie cochléaire, se contentant seulement de quantifier la perte d'audibilité causée par l'exposition au bruit. Des études *post-mortem* humaines ont permis d'identifier une synaptopathie cochléaire, similaire à celle observée dans le modèle animal. Étant donné que la quantification des synapses chez l'humain vivant n'est pas possible, les chercheurs se sont concentrés sur le développement d'outils pouvant servir de marqueur indirect de la synaptopathie cochléaire. À cet égard, les résultats sont divergents d'une étude à l'autre. Il est possible que ces outils ne soient pas sensibles ou que l'exposition au bruit investiguée dans la littérature ne soit pas suffisante pour entraîner une synaptopathie cochléaire chez l'humain. L'objectif de cette thèse est donc d'évaluer les effets d'une exposition au bruit industriel continu et au bruit impulsionnel, qui pourraient s'avérer plus nocives et entraîner un processus précoce de synaptopathie cochléaire. Des individus présentant des seuils auditifs et des émissions otoacoustiques dans la normale ont été investigués à l'aide de mesures électrophysiologiques et psychoacoustiques.

Dans la première étude, 40 participants exposés au bruit industriel continu et 40 participants sans exposition au bruit industriel continu ont été recrutés et évalués à l'aide d'un test de perception de la parole dans le bruit (SPiN) et de différentes composantes du potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral (PEATC). L'exposition au bruit des participants a été mesurée par dosimétrie. Les résultats ne montrent pas d'association entre l'exposition au bruit et les variables du PEATC et du SPiN.

Dans la deuxième étude, 27 participants militaires exposés au bruit impulsionnel et 13 participants sans exposition au bruit impulsionnel ont été recrutés. Les PEATC, l'électrocochléographie, le SPiN et la largeur des filtres auditifs rectangulaires équivalents (ERB) ont été mesurés. L'exposition au bruit des participants a été quantifiée à l'aide du *Noise Exposure Structured Interview*. Les résultats montrent une réduction de l'amplitude de l'onde I, un allongement de la latence de l'onde V, des performances réduites de SPiN et un ERB plus large à 4 kHz chez les militaires exposés au bruit impulsionnel, en comparaison aux participants sans exposition au bruit impulsionnel.

Cette thèse est importante d'un point de vue de santé publique puisqu'elle suggère que certains outils cliniques simples, comme la mesure des filtres auditifs, pourraient permettre de détecter les premiers signes d'un dommage auditif avant l'apparition d'une surdité professionnelle mesurée par l'audiogramme. Les résultats renforcent l'importance de la sensibilisation aux risques induits par l'exposition au bruit afin de prévenir l'apparition des troubles de communication et des situations de handicap découlant de la présence d'une surdité professionnelle.

Mots-clés : Synaptopathie auditive, perte auditive cachée, bruit en milieu de travail, bruit impulsionnel, militaires, électrophysiologie, électrocochléographie, parole dans le bruit, sélectivité fréquentielle, filtre auditif

Abstract

Occupational hearing loss constitutes an important public health problem, with an estimated prevalence of 10 to 16%. Animal studies have shown a phenomenon of synapses dysfunction between the inner hair cells and the auditory nerve and a preferential loss of low spontaneous rate auditory fibers. This cochlear synaptopathy manifests itself before the degradation of hearing thresholds and the loss of outer hair cells, thus being a precursor damage to occupational hearing loss. The audiogram used in a clinical setting does not measure cochlear synaptopathy, only quantifying the loss of audibility caused by noise exposure. In humans, *post-mortem* studies have identified a process of cochlear synaptopathy, similar to that observed in the animal model. Since quantification of synapses in living humans is not possible, researchers focused on developing a noninvasive measurement that could serve as an indirect marker for cochlear synaptopathy. Several tools have been proposed, but the results vary from one study to another. It is possible that these tools are not sensitive or that noise exposures investigated in the literature is not sufficient to cause cochlear synaptopathy in humans. The objective of this thesis is therefore to evaluate the effects of exposure to continuous industrial noise and impulse noise, which could prove to be more harmful and lead to an accelerated process of cochlear synaptopathy. To this end, individuals with normal hearing thresholds and otoacoustic emissions were investigated using electrophysiological and psychoacoustical measurements.

In the first study, 40 participants with occupational noise exposure and 40 participants without occupational noise exposure were recruited and evaluated using a speech perception in noise (SPiN) test and different components of the auditory brainstem response (ABR). Participants' noise exposure was measured by dosimetry. The results do not show an association between noise exposure and the ABR and SPiN variables.

In the second study, 27 military participants exposed to impulse noise and 13 participants without exposure to impulse noise were recruited. ABR, electrocochleography, SPiN and the equivalent rectangular bandwidth (ERB) of auditory filters were measured. Participants' noise exposure was quantified using the *Noise Exposure Structured Interview*. Results show a reduced wave I

amplitude, a lengthened wave V latency, a reduced SPiN performance, and a broader ERB at 4 kHz in military recruits exposed to impulse noise, compared to participants without exposure to impulse noise.

This thesis is important from a public health point of view since it suggests that certain simple clinical tools, such as the measurement of auditory filters, might make it possible to detect the first signs of auditory damage before the onset of hearing loss measured by the audiogram. Results reinforce the importance of raising awareness to the risks induced by noise exposure in order to prevent the appearance of communication disorders and handicaps resulting from the presence of occupational hearing loss.

Keywords : Cochlear synaptopathy, hidden hearing loss, occupational noise exposure, impulse noise, military, electrophysiology, electrocochleography, speech perception in noise, frequency selectivity, auditory filter

Table des matières

Résumé.....	5
Abstract.....	7
Table des matières.....	9
Liste des tableaux.....	13
Liste des figures.....	15
Liste des sigles et abréviations.....	17
Remerciements.....	21
Chapitre 1 – Introduction.....	23
Chapitre 2 – Revue de la littérature.....	27
2.1 Anatomie de l’oreille interne et du nerf auditif.....	27
2.2 Effets classiques du bruit sur le système auditif.....	30
2.2.1 Effets du bruit continu.....	30
2.2.2 Effets du bruit impulsionnel.....	31
2.3 Synaptopathie cochléaire dans le modèle animal.....	32
2.4 Synaptopathie cochléaire chez l’humain.....	33
2.4.1 Marqueurs indirects de la synaptopathie cochléaire chez l’humain.....	35
2.4.2 Évaluation de l’exposition au bruit.....	46
2.5 Constats issus de la littérature et lacunes.....	49
Chapitre 3 – Objectifs et hypothèses.....	53
Chapitre 4 – Méthodologie générale.....	57
4.1 Approbation des comités d’éthique.....	57
4.2 Participants.....	57
4.3 Procédures.....	59

Chapitre 5 – Étude 1.....	61
5.1 Abstract	62
5.2 Introduction	63
5.3 Materials and methods	65
5.3.1 Participants	65
5.3.2 Procedures	66
5.3.3 Statistical analysis	71
5.4 Results	72
5.4.1 Noise exposure and use of HPDs	72
5.4.2 Hearing thresholds and DPOAEs	73
5.4.3 Auditory brainstem response	75
5.4.4 Speech perception in noise (SPiN)	80
5.4.5 Correlations between noise exposure and auditory measures	81
5.4.6 Regression models	82
5.5 Discussion	83
5.5.1 ABR results	83
5.5.2 Speech perception in noise	86
5.5.3 Limitations	88
5.6 Conclusion	90
5.7 Conflict of Interest	90
5.8 Author Contributions	90
5.9 Funding	90
5.10 References	91
5.11 Supplementary material.....	100
Chapitre 6 – Étude 2.....	101
6.1 Abstract	102
6.2 Introduction	103
6.3 Materials and methods	105
6.3.1 Participants	105

6.3.2 Procedures	106
6.3.3 Statistical analysis	112
6.4 Results	113
6.4.1 Group's characteristics	113
6.4.2 Auditory filters	117
6.4.3 Self-reported hearing difficulties and SPiN	117
6.4.4 ABR and ECochG	119
6.4.5 Relation between noise exposure and cochlear synaptopathy measures.....	124
6.5 Discussion	126
6.5.1 Auditory filters and SPiN are affected in military recruits despite the presence of normal hearing thresholds and DPOAEs	126
6.5.2 ABR wave I amplitude is reduced in HN participants, but other ABR and ECochG metrics are not affected	128
6.5.3 Delayed ABR wave V in HN participants	130
6.5.4 Limitations	132
6.6 Conclusion	133
6.7 Acknowledgements.....	133
6.8 Author Contributions.....	134
6.9 References	134
6.10 Supplemental material.....	142
6.10.1 ANCOVA analyses controlling for EHF and DPOAEs.....	142
6.10.2 Constant tinnitus vs. no tinnitus	143
Chapitre 7 – Discussion	147
7.1 Retour sur les études	147
7.2 Effets du bruit continu et impulsionnel sur les mesures électrophysiologiques.....	148
7.2.1 Amplitude de l'onde I, AMP-I _{slope} et SP/AP	148
7.2.2 Latence de l'onde V, LAT-V _{slope} et ratio des amplitudes des ondes I/V.....	154
7.2.3 Protection auditive et nocivité accrue du bruit impulsionnel.....	156
7.3 Effets du bruit continu et impulsionnel sur la perception de la parole dans le bruit	158
7.3.1 Facteurs non-auditifs	160
7.3.2 Sélection de l'épreuve de SPiN	161

7.4 Effets du bruit impulsionnel sur la sélectivité fréquentielle	163
7.4.1 Sélectivité fréquentielle et SPiN	165
7.4.2 Avantages à la mesure du ERB.....	165
7.5 Limites des études.....	166
7.5.1 Biais dans la quantification de l'exposition au bruit	166
7.5.2 Échantillon de participants	168
7.5.3 Contribution de facteurs non-auditifs	169
7.6 Études ultérieures	169
7.6.1 L'investigation de la nocivité de différents types de bruit.....	169
7.6.2 L'acouphène comme conséquence perceptuelle de la synaptopathie cochléaire	170
7.6.3 L'investigation de la sensibilité du ERB.....	171
7.6.4 L'effet d'une exposition chronique ou aiguë au bruit.....	171
7.6.5 L'élaboration de données normatives pour la clinique	172
7.7 Retombées cliniques	172
<i>Chapitre 8 – Conclusion.....</i>	<i>175</i>
<i>Références bibliographiques</i>	<i>179</i>
<i>Annexe I – Formulaire de consentement.....</i>	<i>197</i>
<i>Annexe II – Formulaire de consentement.....</i>	<i>205</i>
<i>Annexe III – Questionnaire médical.....</i>	<i>219</i>
<i>Annexe IV – Questionnaire auditif.....</i>	<i>225</i>
<i>Annexe V – Questionnaire NESI (Noise Exposure Structured Interview)</i>	<i>227</i>

Liste des tableaux

Tableau 1. – Hypothèses sous-jacentes à l'utilisation des épreuves électrophysiologiques et psychoacoustiques comme marqueurs indirects de la synaptopathie cochléaire.....	36
Tableau 2. – (Table 1). Mean, standard deviation and group comparisons for ABR wave I and wave V variables (amplitude and latency).....	78
Tableau 3. – (Table 2). Correlation coefficients (Pearson) between $L_{Aeq,8h}/L_{Aeq,8h}$ -HPD, CNE/CNE-HPD, age, hearing thresholds, DPOAEs, BKB results, and ABR measures for the noise-exposed group.	82
Tableau 4. – (Table 3). Bivariate and multivariate linear regression analyses for BKB scores.	83
Tableau 5. – Supplementary Table 1. Adjusted group means, standard errors and group comparisons for ABR results, controlled for PTA_4 and PTA_{EHF} (wave I and wave V amplitude and latency, ABR I/V amplitude ratio at 90 dBnHL, ABR AMP- I_{Slope} and ABR LAT- V_{Slope}).....	100
Tableau 6. – (Table 1). Mean, standard deviation, range, group comparisons and effect size for age, noise-exposure, audibility variables, and self-reported hearing difficulties and constant tinnitus	116
Tableau 7. – (Table 2). Mean, standard deviation, group comparisons and effect size for SPiN and ERB variables	119
Tableau 8. – (Table 3). Mean, standard deviation, group comparisons and effect size for ABR wave I and wave V and ECoChG variables (amplitude, latency, amplitude ratio, AMP- I_{Slope} , LAT- V_{Slope} , SP, AP, and SP/AP).....	122
Tableau 9. – (Table 4). Correlation coefficients (Pearson r) between $NESI_T$, age, hearing thresholds, DPOAEs, ERB, STHP, SPiN, ABR and ECoChG.....	125
Tableau 10. – (Table 5). Mean, standard deviation and group comparisons between HN participants with and without constant tinnitus for age, $NESI_T$, PTA_4 , PTA_{EHF} , $DPOAE_{AVG}$, ERB, STHP, SPiN, ABR and ECoChG.....	145

Liste des figures

Figure 1. –	Illustration schématique de l'organe de Corti.	27
Figure 2. –	Représentation schématique A) d'une CCE et B) d'une CCI. Notons l'organisation de la touffe de stéréocils au sommet de la cellule ciliée.....	28
Figure 3. –	Illustration du processus de transduction mécano-électrique.	29
Figure 4. –	Illustration schématique des trois populations de neurones situées sous les CCI...30	
Figure 5. –	Organigramme détaillant le processus de vérification de l'admissibilité du participant et de sélectionner de l'oreille testée	60
Figure 6. –	(Figure 1). Pure-tone audiometric thresholds (in dB HL) in the better ear from 0.5 to 14 kHz in noise-exposed and control group participants.	73
Figure 7. –	(Figure 2). DPOAE amplitudes (in dB SNR) in the better ear from 2 to 10 kHz in noise-exposed and control group participants.....	75
Figure 8. –	(Figure 3). (A) Grand mean ABR triggered by a click stimulus at 90 dBnHL for the noise-exposed and control group. The individual ABR waveforms are also illustrated in (B,C) for noise-exposed and control groups. Surface electrodes were placed at the vertex (Cz, non-inverting electrode) and the forehead (Fpz, ground), while an extra-tympanic electrode (inverting electrode) was placed sitting at the tympanic membrane. I, III, and V denote wave I, wave III, and wave V.	76
Figure 9. –	(Figure 4). (A) ABR wave I amplitude for both groups at each stimuli level. In (B), the wave I/V amplitude ratio for both groups at 90 dBnHL. The group mean and individual results for the ABR AMP-I _{slope} are also illustrated in (C,D) for noise-exposed and control groups.	79
Figure 10. –	(Figure 5). (A) Wave V latencies for a stimulation level of 80 dBnHL with different ipsilateral white noise intensities (45, 55, 65, 75, and 85 dB SPL). In (B,C), the ABR LAT-V _{slope} is illustrated for both groups.	80

Figure 11. – (Figure 6). BKB scores in each group. Higher (i.e., worse) scores indicate a higher signal-to-noise ratio loss (worse SPiN performance). 81

Figure 12. – (Figure 1). A schematic representation of the auditory filter centered on the F_c frequency. The gray shading shows a symmetrical notch-noise [0.2-0.2]. When the width of the notch-noise is increased, the signal becomes easier to detect. 109

Figure 13. – (Figure 2). Hearing thresholds from 0.25 to 14 kHz (in dB HL) for individual participants (thin lines) and for LN and HN group means (thick lines)..... 114

Figure 14. – (Figure 3). DPOAE absolute amplitude (in dB SPL) from 1 to 8 kHz for individual participants (thin lines) and for LN and HN group means (thick lines)..... 114

Figure 15. – (Figure 4). Equivalent rectangular bandwidth (ERB in Hz) at 1 and 4 kHz for LN and HN groups. 117

Figure 16. – (Figure 5). $SPiN_{Slope}$ (panel A) for LN and HN groups and SNR (in dB) for speech reception thresholds of 20, 50 and 80% (panel B). 118

Figure 17. – (Figure 6). $AMP-I_{Slope}$ is represented in the panel A. Wave I amplitudes at each stimulation level are plotted in the panel A for individual participants (thin lines) and for LN and HN group means (thick lines). Groups' means are also shown in panel B. 120

Figure 18. – (Figure 7). Wave V latencies for clicks at a stimulation level of 75 dBnHL and with different ipsilateral white noise intensities ($LAT-V_{Slope}$) are plotted for individual participants (thin line) and for LN and HN group means (thick line). 121

Figure 19. – (Figure 8). The SP/AP ratio in HN and LN participants is presented in panel A, while the SP and AP amplitudes are shown in panel B. 123

Liste des sigles et abréviations

ABR : *Auditory brainstem response*

AMP- I_{slope} : Pente de la croissance de l'amplitude de l'onde I en fonction de l'intensité de stimulation

ANF : *Auditory nerve fibers*

AP : *Action potential* (en français, potentiel d'action du nerf auditif)

ART: *Acoustic reflex threshold*

BKB : *Bamford-Kowal-Bench*

CCE : Cellule ciliée externe

CCI : Cellule ciliée interne

CNE : *Cumulative noise exposure* (en français, niveau cumulatif de bruit)

CNESST : Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité du travail

daPa : DecaPascals

dB : *Decibel* (en français, décibel)

dB HL : *Decibel hearing level* (en français, décibel niveau d'audition)

dBnHL : *Normalized decibel hearing level*

dB peSPL : *Peak equivalent sound pressure level*

dB SPL : *Decibel sound pressure level* (en français, décibel de niveau de pression sonore)

DPOAE: *Distortion product otoacoustic emission*

DPOAE_{mean} : *DPOAE amplitude average from 2 to 10 kHz*

DPOAE_{AVG} : *DPOAE amplitude average from 1 to 8 kHz*

DPS : Décalage permanent des seuils auditifs

DTS : Décalage temporaire des seuils auditifs

ECochG: *Electrocochleaography* (en français, électrocochléographie)

EFR : *Envelope following response* (en français, réponse en enveloppe)

ÉOA : Émission otoacoustique

ERB: *Equivalent rectangular bandwidth* (en français, filtre rectangulaire équivalent)

FFR: *Frequency following response* (en français, réponse en fréquence)

Fibres SE : Fibres auditives à activité spontanée élevée

Fibres SF : Fibres auditives à activité spontanée faible

Fibres SM : Fibres auditives à activité spontanée moyenne

FrMatrix : *French Matrix*

HN : *High noise group*

HPD : *Hearing protection devices*

kHz : Kilohertz

IHC : *Inner hair cells*

$L_{Aeq,8h}$: Niveau équivalent de bruit pondéré pendant une période de 8 heures

LAT- V_{Slope} : Pente de la latence de l'onde V en fonction de l'intensité d'un bruit masquant

LENS-Q: *Lifetime Exposure to Noise and Solvents Questionnaire*

LN : *Low noise group*

LNE : *Lifetime noise exposure*

MEMR : *Middle-ear muscle reflex*

MSP₄ : Moyennes des sons purs à 500, 1000, 2000 et 4000 Hz

NEQ : *Noise Exposure Questionnaire*

NESI : *Noise Exposure Structured Interview*

NESI_F : *Firearm noise exposure, measured by the Noise Exposure Structured Interview*

NESI_O : *Occupational noise exposure, measured by the Noise Exposure Structured Interview*

NESI_R : *Recreational noise exposure, measured by the Noise Exposure Structured Interview*

NESI_T : *Total noise exposure, measured by the Noise Exposure Structured Interview*

OHC : *Outer hair cell*

PEATC : *Potentiel évoqué auditif du tronc cérébral*

PTA₄ : *Pure-tone threshold average at 0.5, 1, 2, and 4 kHz*

PTA_{EHF} : *Pure-tone threshold average from 9 to 14 kHz*

PTC : *Psychoacoustical tuning curves*

R-ABR : *Reemerging auditory brainstem responses*

RAM : *Rectangular amplitude modulation (en français, modulation rectangulaire en amplitude)*

SAM : *Sinusoidally amplitude modulation (en français, modulation sinusoïdale en amplitude)*

SNR : *Signal-to-noise ratio (en français, rapport signal/bruit)*

SP : *Summating potential (en français, potentiel de sommation)*

SPiN : *Speech perception in noise (en français, perception de la parole dans le bruit)*

SPiN_{Slope} : *Pente de la croissance des performances de perception de la parole dans le bruit*

SR : *Spontaneous rate (en français, activité spontannée)*

STHP : *Screening Test for Hearing Problems*

TEN : *Threshold equalizing noise*

μV: *Microvolt*

Remerciements

“12 years after high school and I’m still at the nerd table.” – Leonard Hofstadter

Cette citation résume fort bien mon état d’esprit. Qui aurait cru que le jeune garçon de 15 ans, mordu de lecture et des arts de la scène, se lancerait, quelques années plus tard, dans un parcours de neuf années aux études supérieures.

Il va sans dire que mes remerciements vont tout d’abord à **Tony Leroux**. Tony, tu m’as donné la pique pour la recherche; tu as su transformer ma curiosité naturelle en un puits sans fond, insatiable malgré les années à y déverser de nouvelles connaissances. Tu m’as partagé ta passion pour le bruit, l’audiologie et l’enseignement, tout en me permettant de développer et d’affirmer ma propre vision de ce monde immense et complexe. Merci pour ton ouverture d’esprit, ta bonne humeur, ton soutien indéfectible et ta générosité... et sans compter les heures innombrables à réfléchir, discuter et lire (et relire) nos travaux.

À mes collègues enseignants que j’ai côtoyés au cours de mon parcours académique, un merci tout spécial d’avoir partagé votre passion et vos connaissances avec moi : **Adrian Fuente, Ronald Choquette, Adriana Lacerda, Jean-Pierre Gagné, Mathieu Hotton, Benoît Jutras et Maxime Maheu**. Je ne peux passer sous silence l’immense importance de mes collègues étudiant.e.s **Mujda, Andréanne, Jonathan, William, Karina, Félicia, Élise**; ce fut un plaisir d’échanger et de travailler ensemble. Je remercie également l’**Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en Sécurité du travail** qui m’a permis, grâce à des bourses de formation, de me consacrer sereinement à l’élaboration de ma thèse.

Ma réussite aux études supérieures n’aurait pas été possible sans le soutien, l’encouragement et l’écoute de **mes parents, Lise et Antoine**; vous avez toujours eu confiance en mes capacités et m’avez incité à aller le plus loin possible dans mes études. Comme vous le dites, « tu seras le premier docteur de la famille ». Ce diplôme, je vous le dois. **Tante Suzanne**, bien que tu ne sois plus avec nous, je sais que tu as toujours cru en moi et es fière de ton neveu (préféré). Merci également à mon frère et ma belle-sœur, **Jérémie et Fanny**; à mes ami.e.s, **Amélie et Philippe**; et

ma belle-famille, **Annie, Marcel, Fanny-Maude, Catherine, Sabrina, Kevin et Maxime**. Vous m'avez permis de décrocher lorsque c'était nécessaire.

Laurence (« babe » de ton surnom), tu as été le phare dans cette tempête qui a été mes études supérieures. Ton sens de l'humour, tes encouragements, ton support inconditionnel et ton amour ont été ma source d'énergie à travers les années. Tu m'as accordé toute ta confiance, même dans les moments plus difficiles lorsque je ne croyais plus y arriver. Et sans oublier nos trésors, **Maggy et Chester**, nos grosses bêtes poilues qui illuminent nos journées. Sans vous, rien de ceci n'aurait été possible; je vous aime.

À tous et à toutes, je vous dédie cette thèse.

Chapitre 1 – Introduction

La surdité professionnelle est une maladie répandue et constitue un problème de santé publique important. Dans les pays industrialisés, la prévalence de la surdité attribuable à l'exposition au bruit est estimée entre 10 à 16% (Dobie, 2008; Nelson et al., 2005). Entre 2012 et 2015, on estime que 3,6 millions de Canadiens travaillaient dans des milieux de travail bruyants, soit près de 14% de la population canadienne (Ramage-Morin et Gosselin, 2018). Au Québec, 287 000 à 359 000 travailleurs seraient exposés à des niveaux de bruit suffisamment élevés pour entraîner une perte auditive (Michel et al., 2014). Depuis plus de quinze ans, le nombre de réclamations pour une surdité professionnelle au Québec a connu une hausse importante. Entre 1997 et 2010, on évalue qu'environ 2 600 nouveaux cas de surdité professionnelle ont été reconnus annuellement par la Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité du travail (CNESST) (Michel et al., 2014). Selon Duguay et al. (2012), une hausse annuelle de 8,6% du nombre de réclamations de surdité professionnelle a été observée entre 2007 et 2012. Globalement, 89% des maladies professionnelles sont des troubles de l'oreille, qui représentent la majorité des maladies professionnelles chez les hommes (92%) et les femmes (61%) (Busque et al., 2022). Plus récemment, en 2018, le nombre de surdités professionnelles reconnues par la CNESST était de 12 007 (INSPQ, 2020).

La surdité professionnelle présente des enjeux importants, autant sur le plan sociétal et économique que de la santé de l'individu. Ainsi, une étude de Lebeau et al. (2013) a montré que la surdité professionnelle est la lésion ayant le coût global moyen le plus élevé (humain et financier), entraînant un coût annuel total de plus de 440 millions de dollars au Québec. En plus de l'indemnisation de la surdité professionnelle, des coûts importants sont associés à l'utilisation d'appareils auditifs pour pallier les difficultés de communication liées à la surdité. Selon les prévisions actuelles, les dépenses de la CNESST pour les appareils auditifs devraient atteindre 85 M\$ en 2027 (CNESST, 2020). On connaît également, à partir d'études portant sur la surdité liée au vieillissement, que la perte auditive non-traitée peut engendrer des coûts supplémentaires et avoir des effets psychosociaux pour la personne atteinte et ses proches. Ainsi, les personnes

âgées ayant une perte auditive non traitée engagent des coûts de soins de santé plus élevés que les adultes sans perte auditive (Reed et al., 2019). La perte auditive non-traitée peut également entraîner une réduction de l'état de bien-être et de la qualité de vie de la personne malentendante (Dawes et al., 2015; Ferguson et al., 2017). Par exemple, les personnes ayant une surdité modérée sont plus susceptibles de souffrir de dépression que les personnes sans perte auditive ou avec une perte auditive légère (Strawbridge et al., 2000). Également, la perte auditive non-traitée peut entraîner une détérioration des relations avec l'entourage (Savundranayagam et al., 2005), une diminution des contacts sociaux et un sentiment accru d'isolement (Scarinci et al., 2008).

Alors que l'élévation des seuils auditifs sur l'audiogramme est l'indice clinique classique démontrant le début d'une atteinte du système auditif causée par le bruit, des études animales récentes ont permis de mettre en évidence un dommage auditif subclinique jusqu'alors inconnu: la synaptopathie cochléaire (de l'anglais, *cochlear synaptopathy*). Ces études ont identifié un phénomène de dysfonction des synapses sous la cellule ciliée interne (Kujawa et Liberman, 2009), suivi d'une perte préférentielle des fibres auditives présentant une activité spontanée faible (SF) (Fernandez et al., 2015; Furman et al., 2013). Ces dommages apparaîtraient après une courte exposition au bruit (ex. 100 décibels de niveau de pression sonore (dB SPL) pendant 2 heures), et ce avant l'élévation des seuils auditifs (Kujawa et Liberman, 2009). Des études *post-mortem* humaines ont permis d'identifier un processus de synaptopathie cochléaire associé au vieillissement et exacerbé par l'exposition au bruit, similaire à celui observé dans le modèle animal (Makary et al., 2011; Viana et al., 2015; Wu et al., 2018; Wu et al., 2021). Ainsi, bien que la synaptopathie cochléaire puisse être présente en concomitance à une atteinte des seuils auditifs et expliquer des difficultés d'intelligibilité de la parole, elle pourrait également se présenter comme un précurseur à l'atteinte d'audibilité mesurée par les seuils auditifs. Cependant, à ce jour, seule la perte auditive mesurée par l'audiogramme est actuellement évaluée, sans tenir compte de la coexistence d'une atteinte neuronale (comme la synaptopathie cochléaire) dans le portrait clinique.

Chez l'humain vivant, il n'est pas possible de reproduire les mêmes observations histologiques faites auprès des animaux et l'utilisation des outils cliniques usuels (par exemple, l'audiométrie)

ne permet pas de mesurer la synaptopathie cochléaire. En raison de l'apparition de ce phénomène en présence de résultats audiométriques normaux, la synaptopathie cochléaire a été surnommée « perte auditive cachée » dans la littérature (en anglais, *hidden hearing loss*) (Schaette et McAlpine, 2011). Les études animales sur la synaptopathie cochléaire laissent croire que cette perte auditive cachée serait le précurseur de la surdité mesurée par l'audiogramme. Bien que les études humaines et animales aient démontré l'existence de la synaptopathie cochléaire, les conséquences perceptuelles de cette dégénérescence des fibres SF du nerf auditif, telles que les difficultés d'écoute dans le bruit, l'acouphène et l'hyperacousie, demeurent à investiguer.

Ainsi, il est nécessaire de développer des marqueurs indirects sensibles à la synaptopathie cochléaire afin de pouvoir étudier ses conséquences perceptuelles chez l'humain vivant en vue éventuellement de développer des interventions thérapeutiques efficaces. Étant donné les coûts sociétaux importants engendrés par la surdité professionnelle et les limitations fonctionnelles vécues par les individus affectés, il est impératif de trouver des méthodes pour détecter rapidement les premiers signes d'atteintes au système auditif causés par l'exposition au bruit. Ces connaissances permettraient ultimement d'améliorer les outils d'évaluation clinique, de mettre en place des moyens de prévention efficaces et d'assurer une prise en charge rapide des travailleurs atteints, bien avant que la perte auditive permanente ne s'installe. Ces connaissances permettraient également de mieux évaluer et aider les patients porteurs d'appareils auditifs qui présentent des difficultés d'intelligibilité de la parole possiblement associées à une atteinte des fibres du nerf auditif. Cette thèse vise donc l'atteinte de ces objectifs en investiguant des populations de participants exposés à du bruit industriel continu et du bruit impulsionnel à l'aide de mesures électrophysiologiques et psychoacoustiques.

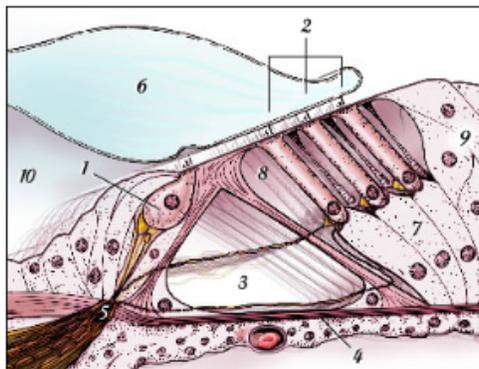
Chapitre 2 – Revue de la littérature

2.1 Anatomie de l'oreille interne et du nerf auditif

L'oreille comprend trois parties : l'oreille externe, l'oreille moyenne et l'oreille interne. Le pavillon et le conduit auditif forment l'oreille externe, alors que l'oreille moyenne est composée de la membrane tympanique et de la chaîne ossiculaire (le marteau, l'enclume et l'étrier). L'oreille interne renferme les organes de l'audition et ceux de l'équilibre. L'organe de l'audition, la cochlée, contient des cellules sensorielles spécialisées dans la détection de la pression sonore (soient les cellules ciliées externes, CCE, et les cellules ciliées internes, CCI). Ces cellules permettent la transduction d'une déformation mécanoacoustique en signal électrique. Ce signal électrique est transmis au système auditif central par les fibres nerveuses du nerf auditif (Trottier et al., 2004).

L'organe de Corti contient deux types de cellules ciliées, les CCI et les CCE (Figure 1). Celles-ci se distinguent par leurs caractéristiques anatomiques et leurs fonctions. Au-dessus de chaque cellule se trouvent trois rangées de stéréocils, dont les plus longs se nomment les kinocils (Figure 2). Les stéréocils sont maintenus ensemble par des liens de côté (en anglais, *side links*). Au sommet des cellules ciliées se trouvent les liens de sommet (en anglais, *tip links*), qui jouent un rôle essentiel dans le processus de transduction mécanoélectrique (Purves et al., 2019).

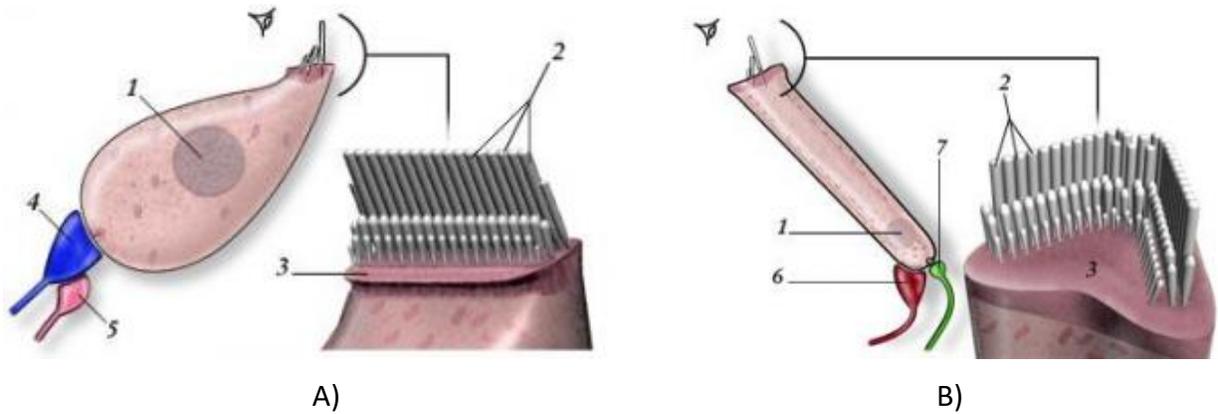
Figure 1. – Illustration schématique de l'organe de Corti.



- 1-Cellule ciliée interne (CCI)
- 2-Cellules ciliées externes (CCEs)
- 3-Tunnel de Corti
- 4-Membrane basilaire
- 5-Habenule perforata
- 6-Membrane tectoriaie
- 7-Cellules de Deiters
- 8-Espaces de Nuel
- 9-Cellules de Hensen
- 10-Sillon spiral interne

Note : Les cellules ciliées internes (numéro 1) et les cellules ciliées externes (numéro 2) sont identifiées. Image par S. Blatrix extraite de « Voyage au Centre de la cochlée », www.cochlea.eu, site éducatif par R. Pujol et al., Université de Montpellier.

Figure 2. – Représentation schématique A) d'une CCE et B) d'une CCI. Notons l'organisation de la touffe de stéréocils au sommet de la cellule ciliée.

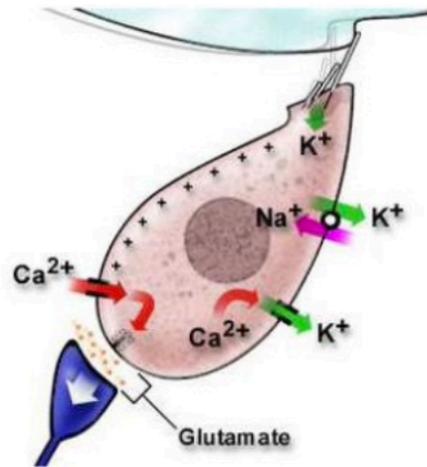


Note : Image par S. Blatrix extraite de « Voyage au Centre de la cochlée », www.cochlea.eu, site éducatif par R. Pujol et al., Université de Montpellier

Les CCE, de forme cylindrique, sont organisées en trois rangées dans l'organe de Corti (Figure 2A). Leur cytosquelette contient des protéines musculaires, ce qui permet à la CCE de changer sa configuration et d'amplifier le mouvement de la membrane basilaire lors d'une stimulation sonore. Ceci permet ainsi d'augmenter la sensibilité des CCI. Les CCE font synapse avec environ 5% des fibres du nerf auditif, via les neurones de petit calibre de type II du ganglion spiral.

De leur côté, les CCI montrent une forme en poire, et sont organisées en une rangée dans l'organe de Corti (Figure 2B). Elles font synapse avec environ 95% des fibres du nerf auditif, via les neurones de grand calibre de type I du ganglion spiral. Les CCI permettent la transformation de la majeure partie de l'énergie mécanique d'une onde sonore en énergie électrique, un processus appelé transduction mécanoélectrique. Durant le processus de transduction mécanoélectrique (Figure 3), le mouvement induit par les vibrations de la membrane basilaire vient cisailer les stéréocils au sommet des cellules ciliées provoquant l'étirement des liens de sommet et l'ouverture de canaux potassium. Ceci entraîne la dépolarisation de la cellule via une entrée de potassium. La dépolarisation de la CCI cause la libération du glutamate dans l'espace synaptique, à partir des rubans présynaptiques, ce qui amène à la genèse du potentiel d'action dans la fibre auditive (Purves et al., 2019).

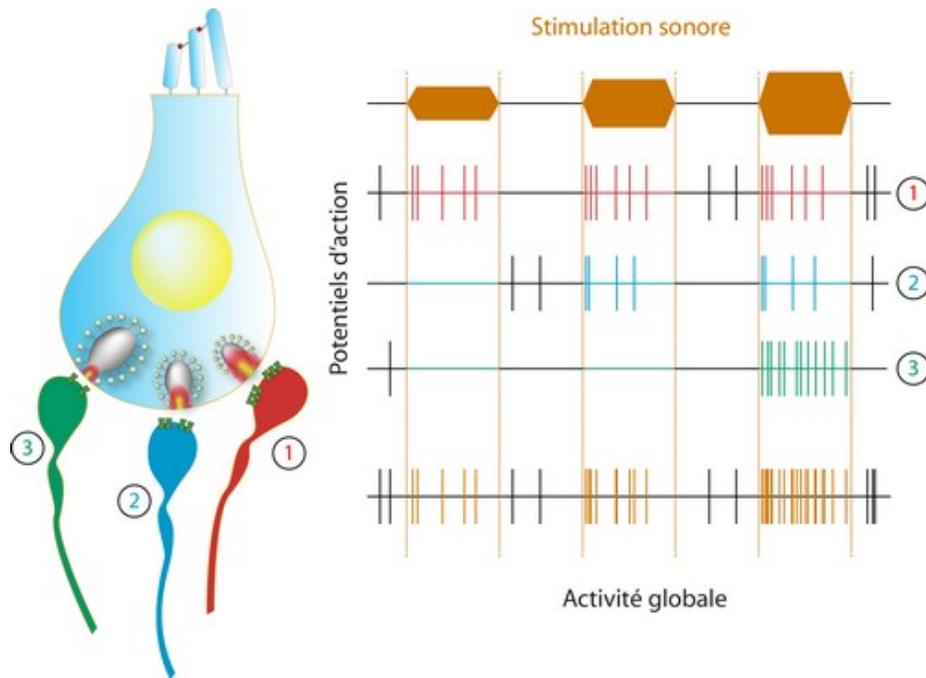
Figure 3. – Illustration du processus de transduction mécanoélectrique.



Note : Image par S. Blatrix extraite de « Voyage au Centre de la cochlée », www.cochlea.eu, site éducatif par R. Pujol et al., Université de Montpellier.

Le signal électrique est ensuite transmis au système auditif central via trois populations de neurones caractérisées, entre autres, par leur niveau d'activité spontanée (Figure 4) (Nouvian, 2016). Les neurones identifiés par le nombre 1 (en rouge) présentent une activité spontanée élevée (SE) et un faible seuil de sensibilité (c'est-à-dire qu'ils sont excités par des niveaux sonores faibles). Les neurones identifiés par le nombre 3 (en vert) ont une activité spontanée faible (SF) et un seuil de sensibilité élevé (c'est-à-dire qu'ils sont excités par des niveaux sonores élevés). Ce type de neurone émet très peu de potentiels d'action en l'absence de stimulation sonore et pour une stimulation sonore de faible amplitude. Une troisième population de neurones auditifs possède une activité spontanée moyenne (SM) (neurones identifiés par le nombre 2 en bleu). Ces trois populations de neurones sont impliquées dans plusieurs capacités auditives. Puisque les neurones SE répondraient à une stimulation de faible intensité, ils seraient principalement impliqués dans la détection de sons faibles (comme ceux utilisés en audiométrie). À l'opposé, puisque les neurones SF répondraient principalement à une stimulation de haute intensité (entre 80 et 120 dB SPL) (Bourien et al., 2014), ils pourraient être impliqués dans l'écoute dans des environnements bruyants (Costalupes, 1985; Heil et Peterson, 2015). Dans de tels environnements, les neurones SE seraient saturés (vers 30 dB SPL) (Bourien et al., 2014; Ruggero, 1992).

Figure 4. – Illustration schématique des trois populations de neurones situées sous les CCI.



Notes: Les neurones rouges (#1) présentent une activité spontanée élevée (SE), les neurones bleus (#2) une activité spontanée moyenne (SM) et les neurones rouges une activité spontanée faible (SF). Image par R. Nouvian extraite de « Voyage au Centre de la cochlée », www.cochlea.eu, site éducatif par R. Pujol et al., Université de Montpellier.

2.2 Effets classiques du bruit sur le système auditif

2.2.1 Effets du bruit continu

Lors d'une exposition à un bruit continu élevé, une atteinte, que l'on nomme un décalage temporaire des seuils auditifs (DTS), est observée (Clark et al., 1987). En raison de la récupération auditive après une période de repos sonore, un DTS est classiquement décrit comme étant sans danger pour le système auditif (Liberman, 2016). Lors d'une exposition prolongée et répétée à un bruit continu élevé (comme en milieu de travail industriel), un décalage permanent des seuils auditifs (DPS) est observé (Bohne et Clark, 1982). Cette atteinte auditive irréversible est observée dans les cas de surdité professionnelle. L'audiogramme est l'outil clinique qui permet de quantifier le décalage permanent des seuils auditifs sur l'étendue de la gamme fréquentielle.

La description plus classique du DTS montre un effondrement et une fusion dans au moins une des rangées des stéréocils (Robertson et al., 1980). Cependant, l'intégrité et le nombre de CCE et

CCI restent stables (Liberman et Mulroy, 1982). Concernant le DPS, il se caractérise par une perte des stéréocils au sommet des cellules ciliées (Liberman et Dodds, 1987), une réduction du nombre de CCE et de CCI (Liberman et Kiang, 1978) et une atteinte secondaire des fibres nerveuses du nerf auditif (Nordmann et al., 2000).

2.2.2 Effets du bruit impulsionnel

Les études animales ont démontré que l'exposition au bruit impulsionnel pouvait être plus nocive qu'une exposition au bruit continu (Bielefeld et al., 2019; Hamernik et al., 1993; Niwa et al., 2016). Par exemple, chez des chinchillas, à dose égale de bruit (en SEL dB SPL), une élévation des seuils auditifs perdurant jusqu'à trois heures après une exposition à du bruit impulsionnel a été observée, alors qu'une récupération des seuils était mesurée directement après la cessation d'une exposition à du bruit continu (Hamernik et al., 1993). Alors qu'une exposition à du bruit continu entraînerait des altérations métaboliques de l'oreille interne, une exposition au bruit impulsionnel pourrait en plus produire des dommages mécaniques en raison de l'onde de pression importante (Bielefeld et al., 2019). Ceci pourrait expliquer en partie la nocivité plus grande de ce type d'exposition sonore. Ainsi, une perturbation de l'arrangement des stéréocils, une atteinte à l'intégrité de l'épithélium entraînant un dérèglement dans le fonctionnement des cellules ciliées et des cellules de soutien, un déchirement de la lame réticulaire (causant une fuite de l'endolymphe), un décollement des cellules de Hensen et de Deiters et un détachement entre les CCE et les cellules de Deiters ont été observés (Bielefeld et al., 2019). Dans une autre étude animale, un profil de dommage aux stéréocils après une exposition à un bruit impulsionnel, différent de celui observé lors d'une exposition à un bruit continu, a été documenté. Alors qu'une exposition au bruit continu entraînerait une perte ou un évasement de paquets de stéréocils, l'exposition au bruit impulsionnel causerait un pliage à la base de la rangée des kinocils. Les auteurs font l'hypothèse que l'onde de choc plus importante du bruit impulsionnel entraînerait un dommage mécanique au niveau des liens de côté et de sommet, ce qui expliquerait ce profil de dommages (Niwa et al., 2016).

2.3 Synaptopathie cochléaire dans le modèle animal

Les études animales ont démontré que la synaptopathie cochléaire se caractérisait par une dysfonction des synapses entre les CCI et les fibres du nerf auditif (Kujawa et Liberman, 2009). Une perte rapide et permanente de près de 30% des synapses sous la CCI a été documentée chez des cochons d'Inde exposés à 106 dB SPL pendant deux heures (Furman et al., 2013). Chez ces animaux, une récupération complète des seuils auditifs après l'arrêt à l'exposition au bruit, mesurés par les potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral (PEATC) a été démontrée. L'intégrité des CCE, mesurée à l'aide des émissions otoacoustiques (ÉOA) a également été observée. Ainsi, ces outils cliniques usuels ont montré une récupération complète du DTS et une absence d'atteinte auditive permanente, et ce malgré la présence d'un phénomène de synaptopathie cochléaire.

L'étude de Furman et al. (2013) a également montré une perte préférentielle des fibres auditives SF et la préservation relative des deux autres types de population neuronale (SE et SM). Les chercheurs ont observé cette perte chez des cochons d'Inde exposés au bruit, alors qu'elle n'était pas présente dans le groupe contrôle. Étant donné que neurones SF coderaient principalement l'information sonore de haute intensité, leur perte spécifique lors d'une exposition au bruit pourrait expliquer pourquoi la synaptopathie cochléaire est indétectable par l'audiogramme conventionnel, alors que des difficultés d'écoute en situation bruyante pourraient y être associées (Kobel et al., 2016; Meija et al., 2015; Shi et al., 2016b).

L'hypothèse actuelle concernant la physiopathologie du processus synaptopathique serait l'excitotoxicité du glutamate (Liberman et Kujawa, 2017; Sha et Schacht, 2017; Wang et al., 2019). Une stimulation sonore continue et excessive entraînerait une libération accrue de glutamate dans l'espace synaptique, à partir des rubans présynaptiques, déclenchant un processus d'excitotoxicité. La terminaison post-synaptique présenterait alors un gonflement et un éclatement. Cette excitotoxicité du glutamate entraînerait une dégénérescence des dendrites terminaux des cellules du ganglion spiral, ce qui à son tour, nuirait au développement et à la préservation des fibres du nerf auditif. Cette atteinte aux fibres du nerf auditif serait secondaire à la perte des synapses (ruban présynaptique/terminaison post-synaptique).

Dans une étude récente, des chercheurs ont investigué le lien entre l'exposition au bruit impulsionnel et la synaptopathie cochléaire (Hickman et al., 2018). Des rats ont été exposés à différents bruits impulsionnels (1, 5 ou 10 impulsions de 165 ou 175 dB SPL). Une perte des synapses sous la CCI a été documentée en l'absence d'atteinte auditive permanente, mesurée par l'onde I du PEATC (correspondant à une mesure des seuils auditifs) et les ÉOA. Cependant, les auteurs ont trouvé que cette perte synaptique était davantage circonscrite que lors d'une exposition au bruit continu. Ainsi, la synaptopathie cochléaire était seulement observée dans un spectre fréquentiel de 1/2 octave adjacent à la fréquence principale affectée. Les auteurs ont émis l'hypothèse que ce type de dommage, très circonscrit, pourrait être un facteur important dans la genèse d'un acouphène tonal causé par l'exposition au bruit. Une autre étude a également trouvé une réduction de l'onde I aux PEATC chez des rats exposés à des bruits impulsionnels de 137 dB peSPL pendant environ 8 minutes, suggérant un phénomène de synaptopathie cochléaire. Cette exposition était cependant suffisante pour entraîner un DPS, ce qui pourrait suggérer une atteinte concomitante aux cellules ciliées (Harrison et Bielefeld, 2019).

L'hypothèse de la pathophysiologie du processus synaptopathique, décrite précédemment, semble difficilement expliquer la genèse de la synaptopathie cochléaire à partir d'une exposition à du bruit impulsionnel. En effet, il est difficile de concevoir qu'une exposition à un bruit impulsionnel d'une durée de quelques millisecondes pourrait entraîner une libération de glutamate suffisante pour causer une excitotoxicité. Cependant, une étude antérieure a démontré qu'une forte stimulation auditive pouvait entraîner une dépolarisation de la cellule persistant après l'arrêt de l'exposition (Cody et Russell, 1985). Il serait donc possible que malgré la brièveté de l'impulsion, le maintien dans le temps de la dépolarisation entraîne une libération accrue de glutamate, une excitotoxicité et un phénomène de synaptopathie cochléaire (Hickman et al., 2018).

2.4 Synaptopathie cochléaire chez l'humain

À ce jour, plusieurs études histologiques humaines menées sur des os temporaux ont permis d'identifier un processus synaptopathique chez l'humain, similaire à celui observé dans le modèle animal (Makary et al., 2011; Viana et al., 2015; Wu et al., 2018; Wu et al., 2021). Makary et al.

(2011) ont investigué la quantité de synapses dans l'oreille humaine (par l'entremise des cellules du ganglion spiral). Les 100 oreilles étudiées montraient une décroissance du nombre de cellules du ganglion spiral en fonction de l'âge. Les données audiométriques, disponibles pour un sous-ensemble de sujets, montraient une acuité auditive normale (de 250 à 4000 Hz) jusqu'à environ 60 ans, alors qu'à cet âge, les sujets présentaient une diminution de près de 20% des cellules du ganglion spiral. De façon similaire, dans 29 os temporaux humains étudiés, les axones périphériques des fibres du nerf auditif étaient déconnectés des CCI, malgré la survie des corps cellulaires du ganglion spiral (Wu et al., 2018). Plus récemment, on a découvert que l'exposition au bruit accélérât la perte d'axones des fibres du nerf auditif, alors qu'elle avait un effet minime sur la survie des CCI, démontrant que la synaptopathie cochléaire chez l'humain pourrait être exacerbée par l'exposition au bruit (Wu et al., 2021). Puisque la quantification des synapses et des noyaux des ganglions spiraux chez un être humain vivant n'est pas possible, le développement de mesures non invasives pouvant être utilisées comme indicateurs indirects de la synaptopathie cochléaire est nécessaire. Ces mesures, liées aux fonctions auditives soutenues par les neurones SF, pourraient permettre de détecter des altérations compatibles avec un processus de synaptopathie cochléaire chez des individus présentant des seuils auditifs et des émissions otoacoustiques dans les limites de la normale, et ce avant l'apparition d'une surdité due au bruit. Elles pourraient également permettre de réaliser un diagnostic différentiel chez les individus présentant une perte d'audibilité et des difficultés d'intelligibilité importantes, dans le but d'améliorer leur prise en charge et les services de réadaptation fournis par les audiologistes. Ces mesures permettraient également de mieux comprendre les conséquences perceptuelles de l'atteinte des fibres SF du nerf auditif, telles que les difficultés d'écoute dans le bruit, l'acouphène et l'hyperacousie. Ultiment, elles pourraient permettre de mesurer les bénéfices potentiels de thérapies régénératives pour le traitement de la perte auditive causée par l'exposition au bruit et le vieillissement.

Deux types de mesures pourraient permettre de mesurer l'intégrité des fibres SF du nerf auditif, soit 1) des mesures électrophysiologiques supra-seuils et 2) des mesures psychoacoustiques visant le traitement des sons supra-seuils et l'écoute de la parole dans le bruit.

2.4.1 Marqueurs indirects de la synaptopathie cochléaire chez l'humain

Cette section présente les résultats des études chez l'humain s'étant intéressées aux différents types de mesure pour détecter, chez des individus exposés au bruit, des altérations pouvant être associées à la synaptopathie cochléaire. Le Tableau 1 présente une synthèse des épreuves électrophysiologiques et psychoacoustiques investiguées comme marqueurs indirects de la synaptopathie cochléaire chez l'humain, ainsi que les hypothèses sous-jacentes. Notons déjà la grande variabilité observée dans les études s'étant intéressées aux mêmes épreuves. Quatre facteurs peuvent contribuer à ces divergences.

1) Les épreuves peuvent être affectées par une atteinte des CCE (prédite par la présence d'une perte auditive ou la réduction de l'amplitude de la réponse des ÉOA), l'âge, les capacités cognitives et le sexe. Ainsi, des différences dans les caractéristiques des populations étudiées pourraient contribuer à la variabilité observée dans les études.

2) Des différences dans les paramètres utilisés pour les mesures électrophysiologiques et psychoacoustiques (par exemple, le taux et l'intensité de stimulation, le type de stimulus utilisé, le type et le placement des électrodes) pourraient expliquer une partie de la variance dans les résultats obtenus à travers les études.

3) L'utilisation de questionnaires pour quantifier l'exposition au bruit des participants et leur classement dans des groupes avec un risque différent de synaptopathie cochléaire est sujet à un biais de mémoire des participants. Ainsi, le classement inadéquat de certains participants pourrait contribuer à l'absence de différences entre des groupes observée dans la littérature.

3) Certaines épreuves pourraient être insensibles à l'atteinte des fibres SF, caractéristique de la synaptopathie cochléaire. Par exemple, les PEATC impliqueraient une contribution importante des fibres SM et SE, moins affectées par la synaptopathie cochléaire, ce qui pourrait en réduire la sensibilité (Bourien et al., 2014).

4) La fiabilité test-retest de certaines mesures électrophysiologiques et psychoacoustiques pourrait être limitée (Guest et al., 2019b), expliquant ainsi une partie de la variance dans les études.

Tableau 1. – Hypothèses sous-jacentes à l’utilisation des épreuves électrophysiologiques et psychoacoustiques comme marqueurs indirects de la synaptopathie cochléaire

Mesures	Hypothèses
<p>Électrocochléographie (ECochG)</p>	<p>La réduction du nombre de fibres SF du nerf auditif entraînerait une diminution de l’amplitude du potentiel d’action (AP).</p> <p>La réduction du nombre de fibres SF du nerf auditif et la perte des synapses entre le nerf auditif et la CCI entraîneraient une augmentation de l’amplitude du potentiel de sommation (SP). Ceci s’expliquerait par la réduction de la polarité positive associée aux contributions neuronales du SP.</p> <p>L’augmentation du SP et la diminution du AP entraîneraient une augmentation du ratio SP/AP.</p>
<p>Potentiel évoqué auditif du tronc cérébral (PEATC)</p> <p>1. Amplitude des ondes I et V</p> <p>2. Latence de l’onde V dans le silence</p> <p>3. Latence de l’onde V avec du bruit masquant</p> <p>4. FFR/EFR</p>	<p>1. La réduction du nombre de fibres SF entraînerait une diminution de l’amplitude de l’onde I, alors que celle de l’onde V devrait rester inchangée. Une diminution du ratio d’amplitude des ondes I/V devrait être observée.</p> <p>2. Un allongement de la latence de l’onde V devrait être observé. Ceci s’expliquerait par la propagation retardée du potentiel d’action le long des voies auditives centrales en raison de la réduction de l’input auditif associée à la perte des fibres SF du nerf auditif.</p> <p>3. L’ajout de bruit réduirait la latence de l’onde V en raison de la réduction du nombre de fibres SF du nerf auditif avec un seuil de décharge décalé.</p> <p>4. La réduction du nombre de fibres SF du nerf auditif réduirait la capacité du système auditif à coder les modulations d’amplitude d’un signal acoustique.</p>
<p>Seuils auditifs dans le bruit et sélectivité fréquentielle</p>	<p>La réduction du nombre de fibres SF du nerf auditif entraînerait une augmentation des seuils auditifs dans le bruit et un élargissement de la largeur du filtre auditif.</p>
<p>Réflexes stapédiens</p>	<p>La réduction du nombre de fibres SF du nerf auditif entraînerait une augmentation du seuil sonore nécessaire pour déclencher le réflexe stapédien, puisque les réflexes stapédiens seraient en partie régis par l’activité de ces fibres.</p>
<p>Parole dans le bruit</p>	<p>La réduction du nombre de fibres SF du nerf auditif entraînerait des difficultés de traitement de la parole dans le bruit, puisque ces fibres permettraient le codage des stimulations auditives à haute intensité sonore.</p>

Électrocochléographie

L'électrocochléographie (ECoChG) est une mesure électrophysiologique permettant de calculer le potentiel de sommation (SP) et le potentiel d'action (AP) provenant de l'activité du nerf auditif (onde I). La réduction du nombre de fibres SF observée dans les modèles animaux de synaptopathie cochléaire permet de prédire chez l'humain une augmentation du ratio SP/AP. Ceci s'expliquerait par la diminution de l'amplitude du AP en raison de l'atteinte préférentielle des fibres SF caractéristique à la synaptopathie cochléaire. Suivant cette prédiction, une augmentation du ratio SP/AP significativement plus grande pour un groupe de jeunes exposés au bruit (haut risque de synaptopathie cochléaire) comparé à un groupe moins exposé (faible risque de synaptopathie cochléaire) a été observée (Liberman et al., 2016). Une augmentation du ratio SP/AP a également été observée chez des participants présentant des déficits d'identification de la parole dans le bruit, sans égard aux antécédents d'exposition au bruit (Grant et al., 2020; Mepani et al., 2019; Ridley et al., 2018). D'autres auteurs n'ont pas trouvé de changements à l'électrocochléographie en fonction de l'exposition au bruit (Chang, 2020; Grinn et al., 2017; Ridley et al., 2018).

Des études chez l'humain ont également suggéré que la mesure du SP pourrait être un prédicteur de difficultés d'écoute dans le bruit associées à la synaptopathie cochléaire (Hancock et al., 2021; Liberman, 2016). Cependant, la conception classique des générateurs du SP l'associe aux potentiels des récepteurs des cellules ciliées externes et internes (par exemple, Eggermont, 2017). Or, une étude récente chez les gerbilles a démontré que plusieurs générateurs contribuent à la réponse du SP, soit des contributions des potentiels des CCE et des CCI et une contribution neuronale (Pappa et al., 2019). Ainsi, l'augmentation du SP observée par certaines études humaines pourrait refléter une contribution des potentiels post-synaptiques excitateurs des fibres nerveuses auditives. Ceci s'expliquerait par une réduction de la composante de polarité positive associée aux CCI et aux fibres du nerf auditif, laissant ainsi voir une augmentation relative de la polarité négative issue des CCE.

Il est important de préciser que des différences dans les paramètres d'acquisition et les populations étudiées pourraient contribuer aux résultats divergents qui ont été obtenus. Tout d'abord, des différences dans les filtres sont à considérer puisqu'une fréquence de coupure trop

basse réduirait une partie de la réponse du SP (Hancock et al., 2021). La méthode de calcul de l'amplitude du AP pourrait également contribuer à la variabilité dans les études. Par exemple, dans une étude, l'amplitude du AP a été corrélée avec des performances de répétition de mots dans le bruit ou avec une compression, mais seulement si l'amplitude était calculée du SP au AP, plutôt que de la ligne de base au AP (Mepani et al., 2019). Ensuite, une atteinte des CCE en très hautes fréquences (> 8 kHz) pourrait affecter la mesure d'ECochG. Alors que certaines études ont contrôlé pour une atteinte en très hautes fréquences (Prendergast et al., 2017a), d'autres ne l'ont pas fait (Chang, 2020; Liberman et al., 2016). Compte tenu du potentiel de la mesure du SP et du AP pour servir de marqueurs indirects de la synaptopathie cochléaire, la présente thèse les investiguera dans une population exposée à du bruit industriel continu ou du bruit impulsionnel.

Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral

Les potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral (PEATC) permettent de mesurer la synchronie neuronale. Ils permettent ainsi de vérifier l'intégrité des structures le long des voies auditives neurales, du nerf auditif jusqu'au colliculus inférieur. Les études animales ont permis d'identifier les différents générateurs des ondes produites aux PEATC. Ainsi, l'onde I serait associée à l'activité des cellules du ganglion spiral de la partie distale du nerf auditif, les ondes II et III proviendraient des cellules globulaires ou sphériques des noyaux cochléaires, alors que les ondes IV et V seraient générées par l'olive supérieure médiale et ses projections vers les noyaux du lemnisque latéral et du colliculus inférieur (Melcher et Kiang, 1996). Trois types de mesures ont principalement été proposés comme marqueurs indirects de la synaptopathie cochléaire chez l'humain, soit 1) la mesure de l'amplitude de l'onde I, le ratio d'amplitude des ondes I/V et la croissance de l'amplitude de l'onde I, 2) la mesure de la latence de l'onde V (avec et sans bruit compétitif) et 3) la mesure de la réponse en fréquence (en anglais, *frequency following response*).

Mesure de l'amplitude de l'onde I, du ratio d'amplitude des ondes I/V et de la croissance de l'amplitude de l'onde I

Dans le modèle animal, il a été démontré que la réduction du nombre de fibres auditives SF entraînerait une diminution de l'amplitude de l'onde I. Chez l'humain, les résultats sont divergents d'une étude à l'autre, mais l'ensemble des données tend à suggérer qu'une diminution

de l'amplitude de l'onde I pourrait être observée chez des participants exposés au bruit ou présentant des difficultés d'identification de la parole dans le bruit. Ainsi, plusieurs études ont trouvé une réduction de l'amplitude de l'onde I ou du ratio des ondes I/V en lien avec l'exposition au bruit sur une courte période de temps et mesurée par dosimétrie (Wang et al., 2021), dans la dernière année (Stamper et Johnson, 2015a) et dans l'ensemble de la vie du participant (Grose et al., 2017; Valderrama et al., 2018). Cette réduction de l'amplitude de l'onde I a également été observée dans une population de vétérans exposés à du bruit impulsionnel (Bramhall et al., 2017; Bramhall et al., 2021) et dans une population de musiciens (Kikidis et al., 2020). Il est important de mentionner que certaines de ces études n'ont pas contrôlé pour une atteinte éventuelle des CCE chez les participants exposés au bruit, c'est-à-dire les seuils auditifs sur les fréquences conventionnelles et en très hautes fréquences et les ÉOA, ce qui limite l'interprétation de leurs résultats en lien avec la synaptopathie cochléaire (Kikidis et al., 2020; Valderrama et al., 2018). À l'opposé, certaines études n'ont pas trouvé de relation entre l'amplitude de l'onde I et l'exposition au bruit dans la dernière année (Fulbright et al., 2017) ni dans l'ensemble de la vie du participant (Couth et al., 2020; Prendergast et al., 2017a). De façon similaire, Ridley et al. (2018) ont observé une réduction de l'amplitude de l'onde I, corrélée avec les seuils auditifs en présence de bruit (TEN Test), mais qui n'était pas corrélée avec l'histoire d'exposition au bruit dans la dernière année.

Ces résultats divergents pourraient s'expliquer par des différences dans les protocoles de mesures électrophysiologiques. Kikidis et al. (2020) ont trouvé une réduction plus importante de l'amplitude de l'onde I dans un groupe de musiciens, en fonction du taux de stimulation. On sait que le stimulus présenté est un facteur important à considérer dans la genèse des ondes du PEATC, soit l'amplitude, la latence et la morphologie. Par exemple, des stimuli présentés à rythme lent génèrent des amplitudes plus grandes et plus précoces qu'avec un rythme plus rapide, ainsi qu'une morphologie plus reproductible d'un essai à l'autre. Ceci peut s'expliquer en partie par la limite à la capacité de synchronisation neuronale, le « phase-locking ». Ainsi, l'utilisation de paramètres de mesure différents pourrait contribuer à expliquer les résultats divergents dans la littérature scientifique.

On sait également que la mesure de l'amplitude de l'onde I montre une variabilité en fonction de plusieurs facteurs individuels, tels que la taille de la tête, le sexe et l'âge. Par exemple, les amplitudes sont plus petites et les latences plus longues chez les hommes que les femmes, et les amplitudes décroissent avec l'âge (pour une revue, voir Bramhall, 2021; Milloy et al., 2017). Or, bien que le sexe soit parfois contrôlé au moyen de méthodes statistiques ou de groupes appariés, on note une variation dans la proportion d'hommes/femmes dans les échantillons de participants des différentes études, allant de 40% (Prendergast et al., 2017a) à 52% d'hommes (Grose et al., 2017). L'âge des participants peut varier considérablement, certaines études retenant uniquement des jeunes dans la vingtaine (Fulbright et al., 2017; Grose et al., 2017; Wang et al., 2021) et d'autres recrutant des participants plus âgés (Bramhall et al., 2017; Kikidis et al., 2020; Prendergast et al., 2017a; Valderrama et al., 2018). Étant donné que l'âge est une variable importante associée à la synaptopathie cochléaire, il est essentiel d'en tenir compte dans l'interprétation des résultats.

Les résultats variables dans la littérature pourraient aussi s'expliquer par les difficultés à évaluer avec précision l'histoire d'exposition au bruit (le biais de rappel du participant) et par la variabilité des mesures d'exposition sonore (les questionnaires sur l'exposition au bruit dans la dernière année ou sur l'ensemble de la vie du participant et la dosimétrie). L'utilisation de questionnaires pour quantifier l'exposition au bruit des participants pourrait ainsi entraîner des problèmes dans le classement des participants (par exemple, des participants exposés au bruit, mais classés dans un groupe contrôle).

La mesure de la croissance de l'onde I en fonction de l'intensité de stimulation a également été proposée dans le modèle animal comme marqueur de la synaptopathie cochléaire. Ainsi, chez des animaux exposés au bruit, l'amplitude de l'onde I croît moins rapidement : l'amplitude de l'onde I est réduite à haute intensité de stimulation en raison de l'atteinte préférentielle des fibres SF, mais n'est pas affectée à plus faible intensité (Giraudet et al., 2021; Kujawa et Liberman, 2009). Au meilleur de nos connaissances, aucune étude n'a investigué chez l'humain la croissance de l'onde I. Ainsi, puisque la mesure de l'onde I est une de principales mesures suggérées comme pouvant servir de marqueur indirect de la synaptopathie cochléaire, et que très peu d'études se

sont intéressées à la mesure de la croissance de l'onde I, la présente thèse investiguera ces mesures dans une population exposée à du bruit industriel continu et impulsionnel.

Mesure de la latence de l'onde V dans le bruit et le silence

Les études animales ont permis de formuler l'hypothèse que l'ajout d'un bruit masquant réduirait la latence de l'onde V. Ceci serait expliqué par la perte préférentielle des fibres SF en lien avec la synaptopathie cochléaire. En présence d'un niveau de bruit élevé, lorsque la réponse des fibres SE et SM est saturée, la perte des fibres SF entraînerait une réduction de la latence, étant donné que ces fibres ont une latence plus longue par rapport aux autres fibres auditives. Dans leur échantillon de 23 participants, Mehraei et al. (2016) ont trouvé une corrélation entre la réduction de la latence de l'onde V en présence de bruit masquant, c'est-à-dire une plus petite pente de la croissance de la latence de l'onde V, et la capacité à détecter des différences interaurales de temps dans le bruit. Les auteurs n'ont cependant pas investigué l'exposition antérieure au bruit des participants. Puisqu'aucune étude humaine n'a reproduit les résultats de Mehraei et al. (2016) chez des individus exposés au bruit industriel continu et au bruit impulsionnel, la présente thèse investiguera les effets de l'exposition au bruit sur le décalage de la latence de l'onde V en présence de bruit compétitif.

Quelques études se sont également intéressées à la latence de l'onde V comme marqueur indirect de la synaptopathie cochléaire. Prendergast et al. (2017a) ont obtenu une corrélation entre l'augmentation de la latence de l'onde V dans le silence et l'exposition au bruit sur l'ensemble de la vie des participants, mais seulement lorsque des clicks de 80 dB peSPL étaient utilisés, alors qu'il n'y avait pas de corrélation significative pour des clicks de 100 dB peSPL). Ce résultat ne concorde pas tout à fait avec le modèle de la synaptopathie cochléaire puisqu'on croit que la corrélation devrait être observée à un plus haut niveau de stimulation sonore. D'autres études ont trouvé un allongement de la latence de l'onde V dans des groupes de participants exposés au bruit (Couth et al., 2020; Skoe et Tufts, 2018). Bien que la relation entre le décalage de la latence de l'onde V dans le silence et la synaptopathie cochléaire demeure méconnue, ces auteurs ont émis l'hypothèse qu'elle pourrait s'expliquer par une propagation retardée du potentiel d'action le long des voies auditives centrales. Étant donné la facilité à mesurer l'onde V chez des individus normo-entendants dans un cadre clinique et les résultats intéressants issus d'études récentes

dans une population exposée au bruit dans les loisirs, la présente thèse investiguera les effets de l'exposition au bruit industriel continu et au bruit impulsionnel sur la latence de l'onde V.

Frequency following responses

La réponse en fréquence (*frequency following response*, FFR), aussi appelée la réponse en enveloppe (*envelope following response*, EFR), est une mesure de potentiel évoqué auditif généré par un stimulus auditif périodique et modulé en amplitude. Comme la synaptopathie cochléaire affecte préférentiellement les fibres SF du nerf auditif et que la synchronisation sur la période (le « phase-locking ») sur les enveloppes temporelles est particulièrement forte dans ces fibres, la mesure du EFR pourrait être un marqueur indirect robuste de la synaptopathie cochléaire. Ainsi, Shaheen et al. (2015) ont trouvé une réduction de l'amplitude du FFR et de la valeur de « phase-locking » chez des souris exposées au bruit et présentant une synaptopathie cochléaire.

Chez l'humain, une corrélation a été obtenue entre la réponse FFR et la capacité à détecter des différences interaurales de temps dans le bruit, capacité essentielle à la compréhension de la parole en présence de bruit compétitif (Bharadwaj et al., 2015). Également, dans une population de vétérans exposés au bruit impulsionnel, l'amplitude du FFR était significativement réduite, tout comme l'amplitude de l'onde I (Bramhall et al., 2021). Cependant, d'autres études n'ont pas trouvé de relation entre le FFR et l'histoire d'exposition au bruit, lorsque contrôlée pour le sexe ou l'âge (Grose et al., 2017; Prendergast et al., 2017a). Plus récemment, il a été documenté que l'amplitude du EFR pour des harmoniques élevées, évoquée par un stimulus à enveloppe rectangulaire, était significativement corrélée avec une tâche de SPiN (Mepani et al., 2021). Il a été suggéré que ce type de mesure serait plus sensible à la synaptopathie cochléaire puisqu'elle susciterait des réponses de plus grande amplitude et qu'elle serait moins influencée par une atteinte des CCE (Vasilkov et al., 2021; Verhulst et al., 2018).

La différence dans les paramètres de mesure utilisés pour le EFR pourrait contribuer à expliquer la divergence dans les résultats entre les études. Plusieurs stimuli différents ont été utilisés : par exemple, 1) un stimulus modulé sinusoidalement en amplitude à 40, 63 et 80% (en anglais, *sinusoidally amplitude modulation* – SAM) avec une fréquence centrale d'environ 4 kHz et une modulation de 80 Hz (Grose et al., 2017), 110 Hz (Bramhall et al., 2021) ou 120 Hz (Garrett et

Verhulst, 2019), 2) un SAM modulé à 100 % avec une fréquence centrale de 1 et 8 kHz et une modulation de 128 et 750 Hz (Mepani et al., 2021), et 3) un stimulus modulé rectangulairement en amplitude à 100% (en anglais, *rectangular-wave amplitude modulation* – RAM) avec une fréquence centrale de 4 kHz et une modulation de 120 Hz (Mepani et al., 2021). Ainsi, le RAM et une modulation de 120 Hz seraient des paramètres du EFR sensibles à la synaptopathie cochléaire, alors que le SAM le serait moins (Mepani et al., 2021; Vasilkov et al., 2021). D'autres mesures du EFR, comme le *derived-band EFR*, ont également été proposées comme marqueurs indirects sensibles à la synaptopathie cochléaire (Keshishzadeh et al., 2020). En raison du peu d'études sur ces mesures au moment de concevoir la méthodologie de la thèse, ces mesures n'ont pas été retenues dans les études constituant cette thèse.

Seuils auditifs en présence de bruit et sélectivité fréquentielle

Une étude animale a montré que la mesure des seuils auditifs dans le bruit était sensible à une perte sélective de CCI induite par le carboplatine, alors que les seuils auditifs dans le silence étaient inchangés (Lobarinas et al., 2016). Plusieurs chercheurs ont donc investigué la détection des sons en présence de bruit, habituellement à l'aide du TEN Test. Ridley et al. (2018) ont utilisé cette technique afin d'investiguer la synaptopathie cochléaire chez des humains en émettant l'hypothèse que la variance des seuils auditifs dans le bruit dépendrait en partie de l'intégrité des fibres auditives SF, qui codent le signal à un haut niveau de stimulation et qui seraient sélectivement atteintes par l'exposition au bruit. Ils ont ainsi trouvé une corrélation entre une valeur résiduelle des seuils auditifs en présence de bruit, soit la valeur résiduelle de la corrélation entre les seuils auditifs dans le bruit et dans le silence, et d'autres mesures électrophysiologiques dont l'amplitude des ondes I et V et ratio SP/AP de l'électrocochléographie. Toutefois, les résultats ne montraient pas de corrélation avec l'histoire d'exposition au bruit dans la dernière année. De façon similaire, Yeend et al. (2017) n'ont pas obtenu de corrélation entre le TEN Test et l'exposition au bruit.

La réduction des synapses et du nombre de fibres SF observées dans les modèles animaux de synaptopathie permet de prédire chez l'humain des difficultés de détection de sons en présence de bruit supra-seuil, c'est-à-dire à un niveau de stimulation plus élevée que le seuil auditif. Cette hypothèse est appuyée par une étude animale ayant documenté une plus grande variance dans

les filtres auditifs expliquée par l'ajout de la perte de synapses dans les modèles statistiques (Burton et al., 2020). Ainsi, une épreuve servant à mesurer la sélectivité fréquentielle, comme la mesure de la largeur du filtre auditif par le *equivalent rectangular bandwidth* (ERB), pourrait permettre d'identifier des altérations assimilables à une synaptopathie cochléaire (Pinsonnault-Skvarenina et al., 2021). Le ERB est défini comme étant la largeur d'un filtre rectangulaire qui laisse passer la même puissance acoustique que le filtre auditif en présence de bruit blanc. Chez l'humain, il se calcule par la mesure de seuils de détection de sons purs masqués, en faisant varier la largeur du bruit autour de la fréquence évaluée. Nous faisons l'hypothèse que ce type d'épreuve devrait montrer un élargissement du filtre en présence de bruit en raison des dommages aux synapses et aux fibres SF (qui sont sollicitées en présence de bruit à intensité élevée). Au meilleur de notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée spécifiquement à la mesure des filtres auditifs chez des jeunes exposés au bruit et présentant des seuils auditifs et des ÉOA dans la normale. Afin de combler cette lacune dans la littérature, la présente thèse s'intéressera à ce type de mesure.

Réflexes stapédiens

Le réflexe stapédien consiste en la contraction involontaire du muscle stapédien et du muscle du marteau de l'oreille moyenne. Ce réflexe de protection contre les sons forts met en jeu le nerf auditif et le nerf facial et différents relais du système auditif central. À partir d'une étude animale, il a été suggéré que les réflexes stapédiens seraient en partie régis par l'activité des fibres SF du nerf auditif, sélectivement atteintes par une exposition au bruit (Valero et al., 2016). Une augmentation du seuil nécessaire à l'activation du réflexe stapédien serait donc observable chez des personnes atteintes de synaptopathie cochléaire (Hickox et al., 2017). Chez l'humain, l'augmentation du seuil du réflexe stapédien de 226 Hz n'a pas été associée à l'exposition au bruit sur l'ensemble de la vie des participants (Guest et al., 2019a) ou à des difficultés d'identification de la parole dans le bruit (Mepani et al., 2019). Bien que l'étude de Wojtczak et al. (2017) a documenté une réduction de l'amplitude du réflexe stapédien de 226 Hz chez des participants avec un acouphène induit par le bruit, certains participants présentaient aussi une perte auditive, ce qui limite l'interprétation des résultats.

Cependant, en utilisant un réflexe stapédien à large bande spectrale, une corrélation a été obtenue entre l'augmentation de l'amplitude du réflexe et l'exposition au bruit sur l'ensemble de la vie (Shehorn et al., 2020) et des difficultés d'identification de la parole dans le bruit (Mepani et al., 2019). Des résultats similaires ont été obtenus dans une population de vétérans présentant une histoire d'exposition au bruit impulsionnel (Bramhall et al., 2022). Il est à noter que la mesure du réflexe stapédien à large bande spectrale n'est pas disponible dans les équipements cliniques utilisés actuellement en audiologie. De plus, lors de la conception de la méthodologie de cette thèse, la mesure des réflexes stapédiens à bande large n'avait pas encore été proposée comme marqueur indirect de la synaptopathie cochléaire; elle n'a donc pas été retenue dans la thèse.

Parole dans le bruit

Plusieurs études humaines visant à identifier un processus analogue à la synaptopathie cochléaire observée chez l'animal se sont intéressées aux capacités d'identification de la parole dans le bruit (SPiN), avec l'hypothèse qu'une perte préférentielle des fibres SF devrait réduire les capacités auditives dans le bruit. Cependant, la plupart des études n'ont pas observé de lien systématique entre des difficultés dans le bruit et l'histoire d'exposition sonore (Couth et al., 2020; Fulbright et al., 2017; Grinn et al., 2017; Grose et al., 2017; Guest et al., 2018a; Prendergast et al., 2017b; Smith et al., 2019; Valderrama et al., 2018; Wang et al., 2021; Yeend et al., 2017), une réponse électrophysiologique anormale (Fulbright et al., 2017; Guest et al., 2018a) ou une augmentation des seuils du réflexe stapédien à 226 Hz (Guest et al., 2019a).

À l'opposé, Liberman et al. (2016) ont trouvé une diminution des capacités de reconnaissance de la parole dans le bruit (avec une compression temporelle et une réverbération) chez un groupe de participants davantage exposés au bruit et à risque de présenter une synaptopathie cochléaire. Cependant, ces participants présentaient une atteinte des seuils auditifs en très hautes fréquences. De plus, l'épreuve de SPiN était réalisée à intensité sonore moyenne (environ 40 dB SPL), intensité à laquelle l'activité des fibres SF ne devrait pas être prédominante. D'autres études ont trouvé une corrélation entre les performances d'identification de la parole dans le bruit et l'amplitude de l'onde I (Bramhall et al., 2015), le ratio de l'amplitude des ondes I/V (Wang et al., 2021), le potentiel de sommation (SP) et d'action (AP) et leur ratio (SP/AP) à l'électrocochléographie (Grant et al., 2020; Mepani et al., 2019) ou les seuils des réflexes

stapédiens à large bande spectrale (Mepani et al., 2019). Plus récemment, en utilisant une modélisation computationnelle, Buran et al. (2022) ont déterminé qu'une perte de synapses était associée à un âge avancé, des antécédents marqués d'exposition au bruit, une probabilité accrue d'acouphène et une réduction des performances d'écoute dans le bruit.

Plusieurs raisons, dont les caractéristiques des épreuves d'identification de la parole dans le bruit (par exemple, le niveau de difficulté, le type de bruit et l'utilisation de choix ouverts/fermés) (DiNino et al., 2022) et des facteurs non-auditifs (par exemple, la mémoire de travail, l'accès lexical et l'attention) (Pienkowski, 2017), pourraient expliquer les divergences des résultats entre les études. Étant donné que les difficultés de perception de la parole dans le bruit ont été suggérées à plusieurs reprises comme conséquences perceptuelles de la synaptopathie cochléaire, cette mesure sera utilisée dans les études de cette thèse.

2.4.2 Évaluation de l'exposition au bruit

Pour étudier l'effet de l'exposition au bruit sur l'humain, il faut être en mesure d'évaluer précisément leur niveau d'exposition. Alors qu'il est plus facile de contrôler l'exposition sonore avec des modèles animaux, il est beaucoup plus difficile de connaître et documenter cette exposition chez des humains. Jusqu'à présent, les différentes études ont utilisé des questionnaires, de la dosimétrie ou ont sélectionné des groupes avec différentes expositions sonores soupçonnées, mais sans les documenter systématiquement.

La dosimétrie consiste à placer un dosimètre à l'épaule, qui mesure et intègre l'ensemble de l'énergie sonore à laquelle est exposée l'oreille du porteur. L'appareil est généralement porté sur une courte période. Par exemple, en milieu de travail, il est habituellement porté pendant la durée d'un quart de travail complet. Il s'agit d'une mesure intéressante pour quantifier l'exposition au bruit d'un participant, puisqu'elle n'est pas limitée par les mêmes biais de mémoire que les questionnaires. Cependant, cette technique est limitée par la courte période de mesure, ce qui peut entraîner un biais dans la représentativité de l'échantillon de bruit mesurée pour l'exposition sur une vie entière. Certaines études ayant utilisé cette technique ont évalué l'exposition sonore sur de courtes périodes de temps pendant un événement bruyant spécifique (Skoe et Tufts, 2018; Wang et al., 2021). Il est alors possible de réaliser une batterie d'épreuves

psychoacoustiques et électrophysiologiques avant et après une exposition au bruit spécifique mesurée par dosimétrie. Il demeure tout de même important de spécifier que ces protocoles expérimentaux ne permettent pas de contrôler entièrement la contribution d'une exposition sonore antérieure.

Les questionnaires permettent d'évaluer l'exposition sonore sur une plus longue période, mais sont tributaires de la capacité des participants à se souvenir de leur exposition au bruit. Par exemple, il peut s'agir de l'exposition au courant de la dernière année (Ridley et al., 2018; Stamper et Johnson, 2015a) ou de leur vie entière (Bramhall et al., 2017; Guest et al., 2019a; Valderrama et al., 2018). Le biais de mémoire dans l'investigation de l'exposition au bruit sur la vie entière pourrait être moindre chez de jeunes participants (moins longue période d'exposition à se souvenir). Les quatre principaux questionnaires utilisés dans les études portant sur la synaptopathie cochléaire sont décrits dans la présente section.

Lifetime Exposure to Noise and Solvents Questionnaire (LENS-Q)

Le LENS-Q est un questionnaire portant sur l'histoire d'exposition au bruit pour l'ensemble de la vie du répondant. Le questionnaire s'intéresse principalement à l'exposition au bruit dans les milieux de travail et lors de l'utilisation d'armes à feu. Une étude ayant utilisé le LENS-Q a trouvé une réduction de l'amplitude de l'onde I chez des vétérans ayant un score d'exposition au bruit plus élevé (Bramhall et al., 2017).

Noise Exposure Questionnaire (NEQ)

Le NEQ a été développé par Neitzel et al. (2004) et une version bonifiée a été proposée par Megerson (2010). Le questionnaire porte sur l'exposition au bruit dans les loisirs et au travail durant la dernière année. Selon les réponses obtenues, une dose de bruit annuelle peut être calculée afin de déterminer le niveau d'exposition du répondant. Dans une étude, un NEQ plus élevé a été corrélé avec une diminution de l'amplitude de l'onde I (Stamper et Johnson, 2015a), alors qu'il ne l'était pas dans une autre (Ridley et al., 2018).

Lifetime Noise Exposure (LNE)

Le LNE est un questionnaire portant sur l'histoire d'exposition au bruit en milieu de travail et dans les loisirs (Beach et al., 2013). Les répondants doivent détailler tous les emplois bruyants exercés au cours de leur vie (la durée d'emploi, le pourcentage de temps passé dans le bruit, le type de quart de travail et l'utilisation de protecteurs auditifs). Ils doivent également estimer le temps passé à pratiquer plusieurs loisirs bruyants en fonction de différentes décennies de vie. Alors qu'une étude a montré une corrélation négative entre l'exposition sonore et l'amplitude de l'onde I (Valderrama et al., 2018), une autre étude n'a pas identifié de corrélation avec des tâches d'identification de la parole dans le bruit et de traitement temporel et fréquentiel (Yeend et al., 2017).

Noise Exposure Structured Interview (NESI)

Le NESI est une entrevue structurée, portant sur l'histoire d'exposition au bruit pendant l'ensemble de la vie du répondant (Guest et al., 2018b). L'intervieweur pose des questions afin de récolter de l'information sur l'ensemble des activités bruyantes auxquelles le répondant a été exposé. À partir de l'effort vocal (l'intensité de la voix afin de communiquer), il est possible d'estimer le niveau de bruit en fonction de l'effort et de la distance entre les deux interlocuteurs (Thiéry et Canetto, 2009).

La durée d'exposition, le niveau sonore et l'utilisation d'une protection auditive sont rapportés. L'entrevue permet d'obtenir des unités d'exposition au bruit sur l'ensemble de la vie du répondant dans différentes sphères : au travail, dans les loisirs, aux armes à feu, ainsi que les unités totales d'exposition regroupant toutes les sources d'exposition. Le NESI n'a cependant pas été corrélé avec le score d'identification de la parole dans le bruit, le ratio d'amplitude des ondes I/V et l'amplitude du FFR (Guest et al., 2018a). Selon les auteurs, ceci pourrait s'expliquer par une étendue d'unités d'exposition au bruit trop restreinte, ce qui pourrait masquer des différences de groupes en raison de l'erreur de mesure inhérente à un questionnaire (le biais de mémoire).

Le NESI a la particularité de segmenter la vie du répondant en fonction de ses habitudes d'exposition au bruit, ce qui permet une mesure plus fine des changements dans l'intensité ou la fréquence d'exposition à travers le temps. Pour cette raison, cet outil semble être approprié pour

documenter de façon plus précise l'exposition au bruit sur l'ensemble d'une vie et sera utilisé dans cette thèse. Les consignes et procédures du NESI, traduites par l'équipe de recherche, sont disponibles à l'annexe V.

2.5 Constats issus de la littérature et lacunes

À partir des observations directes effectuées avec les modèles animaux, plusieurs mesures électrophysiologiques et psychoacoustiques analogues ont été identifiées et utilisées chez l'humain. Ces mesures ont souvent été recueillies auprès de jeunes participants présentant des seuils auditifs et des émissions otoacoustiques dans les limites de la normale, étant donné que les études animales démontrent que la synaptopathie cochléaire peut se manifester avant l'apparition d'une perte auditive et d'une atteinte aux CCE. L'utilisation de participants normo-entendants permet également de limiter les effets possibles d'une atteinte des CCE sur les différentes mesures investiguées.

Les potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral (l'amplitude des ondes I et V, le ratio des amplitudes des ondes I/V), l'électrocochléographie (le SP, l'AP et le ratio SP/AP), les réflexes stapédiens à bande large et les capacités d'identification de la parole dans le bruit (SPiN) et de détection de sons purs dans le bruit sont des mesures proposées chez l'humain pour étudier la synaptopathie cochléaire. Toutefois, les résultats divergents d'une étude à l'autre. De plus, certaines mesures comme la croissance de l'amplitude de l'onde I et le décalage de la latence de l'onde V en présence de bruit ipsilatéral n'ont pas été étudiées chez l'humain exposé au bruit. Une autre mesure, la sélectivité fréquentielle, n'a pas fait l'objet d'autant d'attention jusqu'à récemment. Cependant, une étude animale récente suggère que cette mesure, simple à réaliser et facilement accessible pour des cliniciens, serait prometteuse pour l'investigation de la synaptopathie cochléaire (Burton et al., 2020). Néanmoins, deux revues de la littérature établissent certaines de ces mesures comme pouvant possiblement permettre d'investiguer la synaptopathie cochléaire chez l'humain puisqu'elles permettraient d'évaluer l'intégrité des fibres SF (Barbee et al., 2018; Leroux et Pinsonnault-Skvarenina, 2018). Deux hypothèses peuvent expliquer les résultats divergents obtenus dans les études sur la synaptopathie cochléaire : la sensibilité des mesures et exposition insuffisante au bruit.

Sensibilité des mesures

Premièrement, certaines des mesures utilisées pourraient ne pas être suffisamment sensibles pour détecter la synaptopathie cochléaire chez l'humain. Il est connu que les résultats électrophysiologiques sont influencés par la variabilité interindividuelle (le sexe, la taille de la tête, etc.) et par des différences dans les protocoles entre les études (le taux de stimulation, le filtre, l'intensité de stimulation, etc.). Par exemple, alors que des intensités de stimulation différentes sont utilisées dans les études, il a été proposé qu'une intensité de stimulation entre 90-100 dB peSPL serait plus appropriée pour évaluer la réponse des fibres SF et permettre de détecter des altérations compatibles avec le modèle animal de synaptopathie cochléaire (Bramhall, 2021). Certains auteurs ont également suggéré que la fiabilité test-retest de certaines mesures électrophysiologiques et psychoacoustiques pourrait être limitée, ce qui pourrait expliquer une partie de la variance dans les études (Guest et al., 2019b).

Deuxièmement, les épreuves électrophysiologiques utilisées peuvent être affectées par une atteinte des CCE, l'âge et le sexe. Ainsi, des différences dans les caractéristiques des populations étudiées pourraient contribuer à la variabilité observée dans les résultats. Dans le même ordre d'idées, il a été proposé que les résultats sur des tests de perception de la parole dans le bruit puissent varier en fonction de la difficulté des conditions d'écoute (par exemple, le rapport signal/bruit) et leur degré de dépendance à des facteurs non-auditifs comme les habiletés langagières et la mémoire de travail (DiNino et al., 2022; Wilson et al., 2007).

Finalement, les questionnaires pour mesurer l'exposition au bruit sont sujets à des biais de mémoire. Certains auteurs évaluent l'exposition au bruit dans l'année précédant l'expérimentation et font abstraction de l'exposition antérieure. Le NESI est un des seuls questionnaires permettant d'évaluer l'exposition au bruit pour l'ensemble de la vie du répondant, en tenant compte de l'exposition dans diverses sphères (par exemple, le travail, les loisirs et l'utilisation des armes à feu) et de l'utilisation de protection auditive. Il permet également de segmenter la vie du répondant en fonction de ses habitudes d'exposition au bruit, pour en augmenter la précision, et de quantifier l'exposition au bruit de chaque individu, afin de les ordonner en fonction de leur exposition. Par ailleurs, la dosimétrie présente certains avantages sur les questionnaires, puisqu'elle n'est pas tributaire de la capacité des participants à se souvenir

de leur exposition sonore. L'utilisation de la dosimétrie peut être une avenue intéressante, mais ses limites principales proviennent du fait qu'elle ne tient pas compte d'une exposition antérieure et qu'elle ne présente que des données transversales.

Ainsi, pour tenter de combler les lacunes relevées dans la littérature, la présente thèse investigate plusieurs mesures électrophysiologiques précédemment proposées comme marqueurs indirects à la synaptopathie cochléaire (l'électrocochléographie, l'amplitude de l'onde I, le ratio des amplitudes des ondes I/V et le SPiN) en les combinant avec d'autres mesures moins étudiées (la croissance de l'amplitude de l'onde I, le décalage de la latence de l'onde V en présence de bruit, la latence de l'onde V dans le silence et le *equivalent rectangular bandwidth*). D'autres mesures n'ont pas été sélectionnées en raison de leurs difficultés d'accès et l'absence ou le peu d'études associées au moment de concevoir la méthodologie de la thèse (les réflexes stapédiens à bande large et le *frequency following response*). De plus, afin de tirer profit des avantages de l'évaluation de l'exposition au bruit par questionnaire et par dosimétrie, la thèse investigate et compare l'utilité des deux méthodes de quantification.

Exposition au bruit insuffisante

Une deuxième hypothèse pour expliquer la variabilité des résultats est que l'exposition au bruit trouvée chez la plupart des jeunes individus inclus dans les études n'est pas suffisamment intense pour déclencher le processus de synaptopathie cochléaire (Guest et al., 2018a). La plupart des études antérieures se sont intéressées aux effets d'une exposition au bruit irrégulière dans les loisirs sur les différentes mesures électrophysiologiques et psychoacoustiques décrites précédemment. Très peu d'études humaines ne se sont intéressées à une exposition quotidienne au bruit industriel continu en milieu de travail ni à l'exposition au bruit impulsionnel découlant de l'utilisation des armes militaires. Ces types d'expositions pourraient s'avérer plus dommageables qu'une exposition irrégulière au bruit dans les loisirs. Ainsi, pour combler cette lacune dans la littérature, la présente thèse investigate une population de participants exposés au bruit industriel continu et une population de militaires exposés au bruit impulsionnel provenant des armes à feu et de l'artillerie légère.

Chapitre 3 – Objectifs et hypothèses

L'objectif général de cette thèse est d'évaluer les effets d'une exposition au bruit sur le système auditif humain à partir d'un ensemble de mesures électrophysiologiques et psychoacoustiques chez de jeunes individus présentant une acuité auditive et des émissions otoacoustiques dans les limites de la normale. Bien que la synaptopathie cochléaire puisse coexister avec une surdité, la sélection de jeunes individus sans perte auditive a été privilégiée afin de limiter l'effet d'une atteinte auditive périphérique sur des mesures visant à examiner une atteinte davantage « neurale » qu'est la synaptopathie cochléaire.

À partir des constats issus de la revue de la littérature décrits dans la section précédente, une lacune principale découle du type d'exposition sonore investiguée dans les études précédentes. Alors que la majorité des études se sont intéressées aux effets du bruit dans les loisirs, il est possible que ce type d'exposition ne soit pas suffisamment intense et de durée assez longue pour entraîner un processus de synaptopathie cochléaire chez de jeunes humains. Nous pouvons émettre l'hypothèse qu'une exposition au bruit industriel continu et au bruit impulsionnel puisse s'avérer davantage nocive que l'exposition au bruit dans les loisirs, et qu'elle puisse entraîner un processus de synaptopathie cochléaire plus précoce ou de façon plus marquée. Les études animales permettent également de prédire que l'exposition au bruit impulsionnel pourrait s'avérer plus nocive qu'une exposition au bruit continu, par exemple en raison des dommages mécaniques causés par l'onde de pression. Ainsi, l'objectif de la thèse est d'étudier ces deux types d'expositions sonores pouvant s'avérer plus nocives, soit une exposition au bruit industriel continu et une exposition au bruit impulsionnel provenant des armes militaires (comme les armes à feu et l'artillerie légère). Plus spécifiquement, la thèse vise à déterminer l'impact de cette exposition au bruit sur des mesures électrophysiologiques et psychoacoustiques ayant préalablement été suggérées comme marqueurs indirects de la synaptopathie cochléaire dans la littérature : les potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral, l'électrocochléographie et la perception de la parole dans le bruit. Finalement, la thèse vise aussi à documenter les effets de l'exposition au bruit sur une mesure peu étudiée chez l'humain jusqu'à ce jour, soit une mesure

de détection de sons en présence de bruit à échancrure servant à caractériser la largeur des filtres rectangulaires équivalents (ERB), afin de déterminer son potentiel à être utilisée comme marqueur indirect de la synaptopathie cochléaire dans de futures études.

La première étude a pour objectif spécifique de déterminer si des mesures électrophysiologiques (PEATC) et une mesure de perception de la parole dans le bruit (SPiN) diffèrent entre un groupe exposé au bruit industriel continu et un groupe contrôle sans exposition au bruit en milieu de travail. L'objectif secondaire de cette étude est de déterminer si ces mesures sont associées avec l'exposition au bruit. Afin de contourner les limites de biais de rappel associées à l'utilisation de questionnaires pour évaluer l'exposition au bruit, cette étude a utilisé un protocole expérimental basé sur des mesures de dosimétrie afin de quantifier l'exposition cumulative au bruit en milieu de travail. Cette étude vise à combler deux lacunes dans la littérature scientifique en utilisant une population, qui a été peu étudiée jusqu'à maintenant, de jeunes exposés au bruit industriel continu et en utilisant une mesure d'exposition au bruit par dosimétrie, moins subjective que l'évaluation par questionnaire.

La deuxième étude a pour objectif spécifique de déterminer si des mesures électrophysiologiques (PEATC, ECochG) et psychoacoustiques (SPiN, ERB) diffèrent entre un groupe de jeunes exposés au bruit impulsionnel (armes à feu et artillerie légère) et un groupe contrôle sans exposition au bruit impulsionnel. L'objectif secondaire de cette étude est de déterminer si ces mesures sont corrélées avec les unités d'exposition au bruit mesurées par le questionnaire NESI. Cette étude vise à combler une lacune dans la littérature scientifique en investiguant une population peu étudiée de jeunes exposés au bruit impulsionnel. Rappelons que l'équipe de Bramhall (2015, 2017 et 2021) s'est intéressée aux effets du bruit impulsionnel dans une population de vétérans plus âgés. Également, sur la base des résultats d'une étude animale récente (Burton et al., 2020), elle vise à investiguer une mesure psychoacoustique peu étudiée dans les études sur la synaptopathie cochléaire, soit une mesure de détection de sons purs en présence de bruit à échancrure, servant à caractériser la largeur des filtres auditifs. Nous émettons l'hypothèse que les participants exposés au bruit présentent un élargissement des filtres auditifs et que celui-ci soit corrélé avec l'exposition au bruit sur l'ensemble de la vie, telle que mesurée par le NESI. Tel que recensé dans la littérature, quelques études se sont intéressées aux concepts de seuils auditifs dans le bruit

(par exemple, Bharadwaj et al., 2015; Ridley et al., 2018; Yeend et al., 2017), mais aucune n'a spécifiquement mesuré la largeur des filtres auditifs chez des jeunes normo-entendants exposés au bruit impulsionnel.

Dans les deux études, nous avançons l'hypothèse que les participants exposés au bruit présentent une altération sur les mesures électrophysiologiques, compatible avec le modèle animal de synaptopathie cochléaire : une réduction de l'amplitude de l'onde I et une augmentation de la latence de l'onde V à haut niveau de stimulation sonore, une diminution du ratio de l'amplitude des ondes I/V à haut niveau de stimulation sonore, une diminution de la pente de la croissance de l'amplitude de l'onde I avec une augmentation de l'intensité de stimulation, une réduction du décalage de la latence de l'onde V dans le bruit, une augmentation du ratio SP/AP à haut niveau de stimulation sonore (associée à une augmentation du SP et une diminution du AP) et des performances réduites de SPiN.

Ensemble, ces deux études visent à combler certaines lacunes dans la littérature scientifique portant sur la synaptopathie cochléaire en mettant en relation une nouvelle mesure expérimentale (la mesure de détection de sons purs en présence de bruit à échancrure, soit le *equivalent rectangular bandwidth* - ERB) avec d'autres mesures ayant été associées à la synaptopathie dans les modèles animaux, et en opposant deux types d'expositions au bruit (industriel continu et impulsionnel) et deux types d'outils de quantification de l'exposition au bruit (le questionnaire et la dosimétrie).

Chapitre 4 – Méthodologie générale

Une brève description des participants et des mesures est présentée dans ce chapitre. La méthodologie détaillée spécifique à chaque article est présentée aux chapitres 5 et 6.

4.1 Approbation des comités d'éthique

Le projet de recherche a été approuvé par le comité d'éthique du Centre de recherche interdisciplinaire en réadaptation du Montréal métropolitain (CRIR), le comité d'éthique du Collège militaire royal de Saint-Jean, le *Defense, Research and Development Canada* des Forces armées canadiennes et le Comité d'éthique de la recherche clinique (CERC) de l'Université de Montréal (Annexe I). Le formulaire de consentement a été lu et signé par chaque participant (Annexe II). Les questions des participants ont été répondues afin qu'ils puissent donner un consentement éclairé. Les participants ont été informés de leur droit de se retirer du projet de recherche à tout moment. Tous les renseignements recueillis au sujet des participants au cours de l'étude ont été codifiés afin d'assurer leur confidentialité. Les données de recherche ont été conservées sous clé dans un local (données en format papier) de recherche ou dans un ordinateur sécurisé par mot de passe (données en format numérique).

4.2 Participants

Des jeunes exposés au bruit industriel continu, au bruit impulsionnel, et d'autres sans exposition au bruit industriel et impulsionnel ont été recrutés. Dans la première étude, 40 hommes (18-40 ans) travaillant dans diverses usines en Chine (principalement dans la production de composantes électroniques, de pièces de métal et d'appareils électroménagers) et exposés au bruit industriel continu ont été recrutés, ainsi qu'un groupe contrôle de 40 jeunes sans exposition au bruit en milieu de travail. Dans la deuxième étude, 13 jeunes hommes (18-25 ans) sans exposition au bruit impulsionnel et 27 jeunes militaires exposés au bruit d'armes à feu et d'artillerie légère ont été recrutés. Notons que le recrutement des groupes a été réalisé avec l'objectif de maximiser les différences dans l'exposition au bruit industriel continu et impulsionnel. Ce faisant, d'autres caractéristiques peuvent également différer entre les groupes. Par exemple, des participants de

milieux industriels pourraient différer sur certains facteurs socio-démographiques comparativement à des participants sans exposition industrielle (étude 1), et des militaires pourraient présenter d'autres expositions à des solvants et à des explosions de faible intensité que l'on ne retrouve pas chez des participants civils (étude 2).

Bien que la question de l'effet du genre soit tout à fait pertinente à la question de recherche (Bramhall, 2021; Stamper et Johnson, 2015b), le recrutement a été limité à des hommes en raison de la faible proportion de femmes présentes dans les milieux de recrutement visés par la thèse. En effet, dans ces milieux, la proportion des femmes est inférieure à 30%. Par exemple, au Canada, 3,3 millions de femmes rapportent avoir travaillé dans un environnement bruyant, en comparaison à 7,7 millions d'hommes (Ramage-Morin et Gosselin, 2018). Par ailleurs, la nécessaire prise en compte de différences connues attribuables au genre dans les réponses électrophysiologiques aurait obligé à former des groupes équilibrés sur cette variable ce qui aurait mis en péril la faisabilité de la thèse, compte-tenu du nombre limité de femmes présentes dans ces milieux. Ces limites à la faisabilité n'éliminent certainement pas l'intérêt scientifique qu'aurait la réalisation d'une telle étude pour l'avancement des connaissances à propos des effets du bruit chez la femme. Notons que des groupes inégaux ont été recrutés dans la deuxième étude (n = 13 participants sans exposition au bruit impulsionnel et n = 27 participants avec exposition au bruit impulsionnel). Pour assurer la faisabilité du projet en raison d'enjeux dans l'expérimentation (électrodes tympaniques indisponibles) et dans le recrutement (interruption de longue durée avec la COVID-19), nous nous sommes limités à ce nombre de participants. À la suite d'analyses de taille d'effet, montrant que les effectifs étaient suffisants au regard de la puissance statistique, nous avons pris la décision de cesser le recrutement de sujets du groupe de participants sans exposition au bruit impulsionnel.

Les critères d'exclusion pour les deux études étaient similaires: 1) tympanométrie à l'extérieure des valeurs normatives de pression (< -100 decaPascals) et de compliance (< 0,2 cc), 2) acuité auditive à l'extérieure des limites de la normale (seuils > 20 dB HL de 0,25 à 8 kHz), 3) atteinte subclinique des CCE, mesurée par les émissions otoacoustiques (ratio signal-sur-bruit + 3dB pour l'étude 1; ratio signal-sur-bruit + 6 dB et amplitude absolue > -5 dB SPL pour l'étude 2), 4) histoire de surdité familiale, 5) histoire d'utilisation de médication ototoxique, 6) condition médicale

particulière (traumatisme craniocérébral; atteinte neurologique, cardiaque, cognitive; etc.) et 7) exposition à des substances ototoxiques ou neurotoxiques. Les participants des groupes contrôles ne devaient pas présenter d'antécédents d'exposition au bruit en milieu de travail et au bruit impulsionnel.

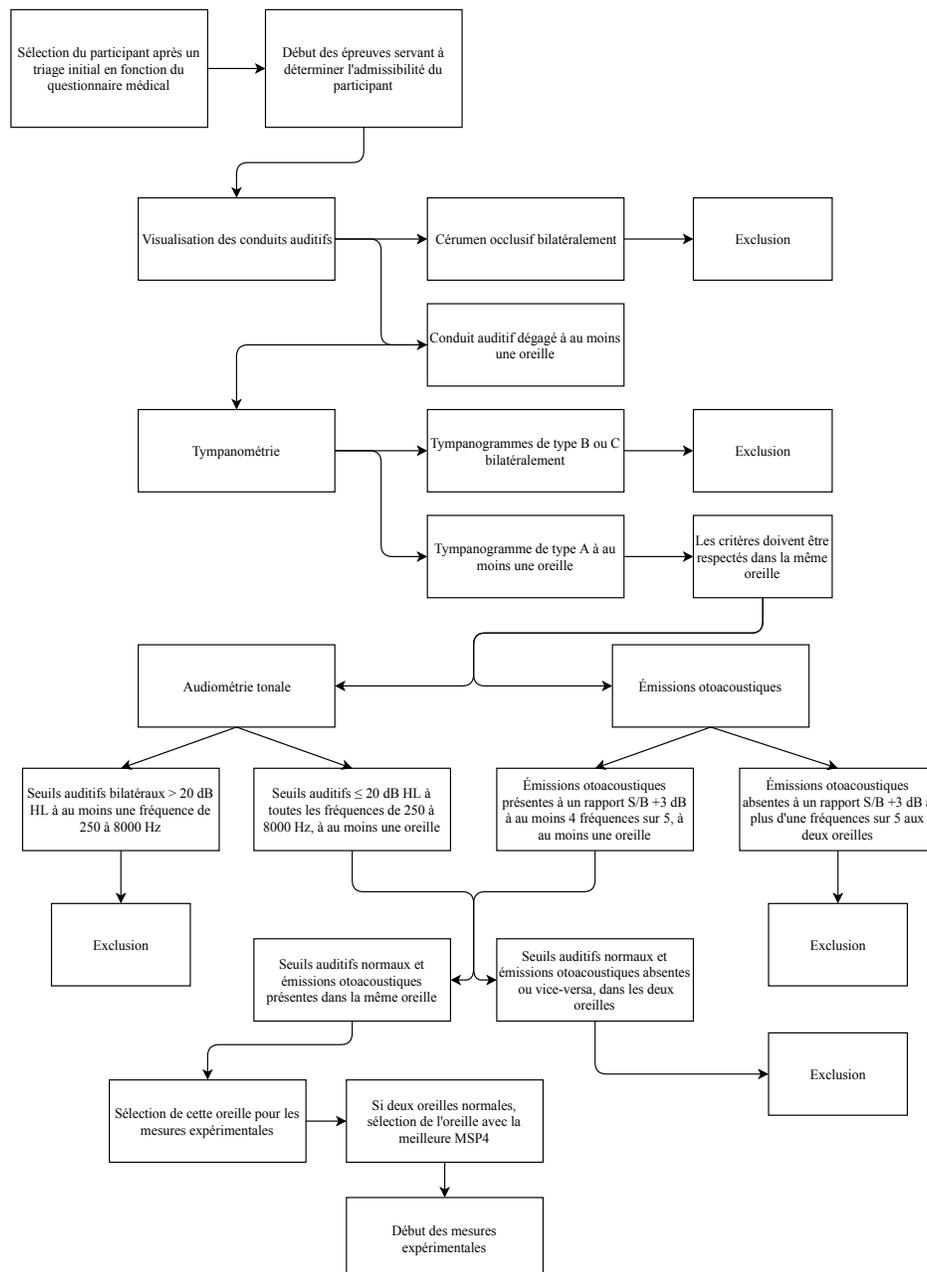
4.3 Procédures

Dans les deux études, un questionnaire médical a été complété par tous les participants (Annexe III). Dans la deuxième étude, un questionnaire auditif a également été complété par tous les participants (Annexe IV). Chaque participant a ensuite été soumis à une batterie de tests permettant de mesurer l'intégrité du système auditif périphérique (la visualisation des conduits auditifs, la tympanométrie, l'audiométrie tonale et l'évaluation des émissions otoacoustiques). Ces mesures ont permis de déterminer l'admissibilité du participant et de sélectionner l'oreille pour laquelle seraient réalisées les mesures expérimentales (Figure 5). Dans la première étude, chaque participant du groupe exposé au bruit en milieu de travail a porté un dosimètre pendant un quart complet de travail afin de calculer l'exposition cumulative au bruit dans sa carrière en fonction de l'ancienneté d'exposition à ce poste de travail. Dans la deuxième étude, le NESI (Annexe V) a été utilisé pour mesurer les unités d'exposition au bruit sur l'ensemble de la vie des participants des deux groupes. Finalement, les mesures expérimentales électrophysiologiques et psychoacoustiques ont été réalisées;

- Étude 2 - Électrocochléographie (SP, AP, SP/AP);
- Étude 1 et 2 - Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral (amplitude et latence des ondes I et V, ratio d'amplitude des ondes I/V, pente de la croissance de l'amplitude de l'onde I, pente du décalage de la latence de l'onde V dans le bruit);
- Identification de la parole dans le bruit;
 - Étude 1 : Mesure du SNR-50% avec le Mandarin Bamford-Kowal-Bench (Xi et al., 2012).
 - Étude 2 : Mesure du ratio signal/bruit nécessaire pour un seuil de réception de la parole dans le bruit de 80%, 50% et 20% avec le FrMatrix (Jansen et al., 2012).
- Étude 2 - Sélectivité fréquentielle à 1 et 4 kHz (*equivalent rectangular bandwidth, ERB*).

Notons que la sélection du Mandarin Bamford-Kowal-Bench dans l'étude 1 a été réalisée en fonction du choix limité d'épreuve de SPiN en Mandarin. Pour l'étude 2, le FrMatrix a été retenu puisqu'il était nécessaire d'avoir un test pouvant se transporter facilement, et qui soit adaptatif afin de permettre un rapport signal/bruit représentant une condition d'écoute suffisamment difficile.

Figure 5. – Organigramme détaillant le processus de vérification de l'admissibilité du participant et de sélectionner de l'oreille testée



Chapitre 5 – Étude 1

No effect of occupational noise exposure on auditory brainstem response and speech perception in noise

Alexis Pinsonnault-Skvarenina^{1,2,3}, Karina Moïn-Darbari^{1,4}, Wulan Zhao⁵, Meibian Zhang⁶, Wei Qiu⁷ and Adrian Fuente^{1,4}

¹ École d'orthophonie et d'audiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

² Centre de recherche interdisciplinaire en réadaptation du Montréal métropolitain, CIUSSS Centre-Sud- de-l'Île-de-Montréal, Montréal, Québec, Canada

³ Centre for Interdisciplinary Research in Music Media and Technology, McGill University, Montréal, Québec, Canada

⁴ Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal – CIUSSS Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, Montréal, Québec, Canada

⁵ Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang, China

⁶ National Institute of Occupational Health and Poison Control, Beijing, China

⁷ Auditory Research Laboratory, State University of New York at Plattsburgh, Plattsburgh, United States of America

Étude publiée dans l'édition spéciale *Noise-Induced Hearing Loss: From Basic to Clinical Research* de la revue *Frontiers in Neuroscience, Auditory Cognitive Neuroscience*

5.1 Abstract

The primary aim of this study was to investigate whether auditory brainstem response (ABR) and speech perception in noise (SPiN) were associated with occupational noise exposure in normal-hearing young factory workers.

Forty young men occupationally exposed to noise and 40 non-exposed young men (control group) from Zhejiang province in China were selected. All participants presented with normal hearing thresholds and distortion product otoacoustic emissions. Participants were evaluated with the Mandarin Bamford-Kowal-Bench (BKB) test and ABR. The latter was obtained for click stimuli at 50, 60, 70, 80, and 90 dBnHL. Peak-to-trough amplitudes and latencies for waves I and V were obtained. The ABR wave I amplitude, the wave I/V amplitude ratio, the slope of the wave I amplitude growth as a function of stimulus intensity ($AMP-I_{Slope}$), and the wave-V latency shift with ipsilateral noise ($LAT-V_{Slope}$) were used as ABR predictors of neural deficits. Finally, equivalent continuous average sound pressure level normalized to 8 hours ($L_{Aeq,8h}$) and cumulative noise exposure (CNE) were obtained for noise-exposed participants.

No significant differences between groups were found for any ABR results. Noise-exposed participants exhibited worse BKB scores than control group participants. A multivariate regression model showed that 23.3% of the variance in BKB scores was explained by group category (exposed vs. non-exposed) and hearing thresholds. However, since none of the ABR results exploring cochlear synaptopathy were associated with noise exposure, we cannot conclude that cochlear synaptopathy was the contributing factor for the differences between groups for BKB scores. Factors that go beyond sensory processing may explain such results, especially given socio-economic differences between the noise-exposed and control groups. We conclude that in this sample of participants, ABR and SPiN markers of cochlear synaptopathy were not associated with occupational noise exposure.

Keywords: cochlear synaptopathy, hidden hearing loss, occupational noise exposure, auditory brainstem response, speech-in-noise

5.2 Introduction

A number of studies have reported that a moderate-to-high noise exposure can induce permanent auditory damage in animal models in the presence of a temporary threshold shift (Kujawa and Liberman, 2009; Lin et al., 2011; Furman et al., 2013; Fernandez et al., 2015; Gannouni et al., 2015; Jensen et al., 2015). While most of these studies found auditory damage after short exposures (i.e., 97 to 106 dB SPL for 2 hours), lower exposure levels for longer durations (i.e., 70 and 85 dB SPL, 6h/day, 3 months) have also been shown to be harmful (Gannouni et al., 2015). This auditory damage is characterized by an injury to inner hair cell (IHC) synapses (Kujawa & Liberman, 2009), with a subsequent preferential loss of low spontaneous rate (SR) auditory fibers (Furman et al., 2013; Fernandez et al., 2015). This phenomenon has been referred to as cochlear synaptopathy and has also been associated with normal aging in animals without noise exposure (Sergeyenko et al., 2013; Gleich et al., 2016). Because low-SR auditory fibers are not involved in the coding of the amplitude of low-level sounds (Ruggero, 1992; Bourien et al., 2014), an injury to such fibers does not affect hearing thresholds when outer hair cell (OHC) function is not compromised. In the animal model, this can be observed by a reduction in auditory brainstem response (ABR) wave I amplitude at suprathreshold levels (Kujawa and Liberman, 2009; Sergeyenko et al., 2013). Therefore, cochlear synaptopathy may be observed despite normal hearing thresholds and OHC integrity, as measured by otoacoustic emissions (Kujawa and Liberman, 2009).

Studies investigating cochlear synaptopathy in humans in vivo have used behavioral and electrophysiological measures to detect auditory deficits induced by noise exposure (for a review, see Barbee et al., 2018; Leroux and Pinsonnault-Skvarenina, 2018). The ABR (at suprathreshold levels) and speech perception in noise (SPiN) tests are common procedures used for such purposes. Regarding ABR measures, previous studies have typically investigated the amplitude of wave I. However, the wave I/V amplitude ratio (e.g., Schaette and McAlpine, 2011), the summing potential (SP)/action potential (AP) ratio from electrocochleography (e.g., Liberman et al., 2016), the wave I amplitude growth as a function of stimulus intensity (e.g., Kujawa and Liberman, 2009), the wave V latency (e.g., Skoe and Tufts, 2018), and the shift in the latency of wave V as a function of an ipsilateral white noise masker (e.g., Mehraei et al., 2016) have been

proposed for their usefulness in serving as biomarkers of cochlear synaptopathy. The use of these various supra-threshold ABR measures relies on the hypothesis that they will be affected by the loss of low-SR auditory fibers associated with cochlear synaptopathy.

Results from different studies using these procedures with normal hearing young individuals are controversial. This is because some studies have found an association between ABR measures or SPiN test results and noise exposure (e.g., Liberman et al., 2016; Bramhall et al., 2017; Kikidis et al., 2020; Grant et al., 2020; Wang et al., 2021), while others have not (e.g., Fulbright et al., 2017; Grin et al., 2017; Grose et al., 2017; Prendergast et al., 2017a, 2017b; Yeend et al., 2017; Washnik et al., 2020). Many factors can explain the observed variability in results across studies: 1) differences in characteristics of the studied populations (e.g., OHC loss, age, cognitive abilities, and gender), 2) differences in parameters used for electrophysiological and psychoacoustic measurements (e.g., rate and intensity of stimulation, type of stimulus used, type and placement of electrodes), 3) limited test-retest reliability of some measures (Guest et al., 2019b), and 4) the subjective assessment of participants' noise exposure to classify them into groups. Some authors have also suggested that ABR and SPiN measures may not be sensitive enough to detect cochlear synaptopathy or that this condition may not manifest itself in young people with normal hearing thresholds (Guest et al., 2018; Bramhall, 2021). Additionally, some authors have suggested that typical recreational noise exposure may not be sufficient to cause cochlear synaptopathy in young normal hearing individuals (Guest et al., 2018; Prendergast et al., 2017a,).

Most of the previous studies have investigated samples of young adults recreationally exposed to noise. Little is known about populations exposed to occupational noise. If noise-induced cochlear synaptopathy occurs in humans, then it is likely that workers exposed to noise may develop such a condition prior to permanent threshold shifts. In a study of 365 individuals with occupational noise exposure and tinnitus (age: 46 ± 12 years; duration of noise exposure: 15 ± 13 years), 69 presented with normal hearing thresholds from 0.25 to 8 kHz. Of these, up to 70% reported difficulties on locating and noticing sound sources and on speech perception (Soalheiro et al., 2012). Therefore, workers exposed to occupational noise can present challenges understanding speech in difficult listening situations, despite presenting with normal hearing thresholds.

Difficulties understanding speech in challenging acoustical conditions in the presence of normal hearing thresholds has been proposed as a perceptual consequence of cochlear synaptopathy (e.g., Liberman et al., 2016; Mevani et al., 2020). Thus, we hypothesize that workers exposed to noise may develop cochlear synaptopathy, and that such a condition can be detected using ABR and SPiN tasks. Identifying sensitive markers of cochlear synaptopathy in workers exposed to noise may be key for prevention programs in this population. Accordingly, the aim of this study was to determine whether ABR results and scores for a SPiN test were associated with occupational noise exposure in young workers with normal hearing thresholds and otoacoustic emissions.

5.3 Materials and methods

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine of the University of Montreal, the Committee on the Protection of Human Subjects of SUNY Plattsburgh, and the Ethics Committee of Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention approved the study protocol. All participants signed a consent form prior to being included in the study. Participants were informed that they could withdraw their participation at any time during the study.

5.3.1 Participants

Two groups of participants from Zhejiang province in China were selected. Forty male workers exposed to occupational noise (noise-exposed group) at or above 80dBA (based on the equivalent continuous average sound pressure level normalized to 8 hours, $L_{Aeq,8h}$), along with 40 male participants without occupational exposure to noise (control group), were recruited. This noise level corresponds to the safe limit proposed by the National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH, 1998). Participants from both groups were aged between 18 and 40 years. The group mean age was 28.4 ± 5.3 years for noise-exposed participants and 21.1 ± 3.7 years for control group participants. Control group participants were significantly younger than noise-exposed participants ($t(78) = 7.24, p < .001$). All participants were required to report no family history of hearing loss, ear surgery, use of ototoxic drugs, or neurological disorders. They all presented with normal tympanometry (middle-ear pressure and compliance readings), and hearing thresholds (in at least one ear) equal to or better than 20 dB HL across frequencies (0.5–

8 kHz). They also exhibited distortion product otoacoustic emissions (DPOAEs) (at least +3 dB SNR) for the frequency range of 2 to 10 kHz. Additionally, extended high frequency thresholds were measured in both groups, but were not used as an exclusion criterion. All participants were native Mandarin speakers.

5.3.2 Procedures

A research team member administered a questionnaire to participant in both groups in order to collect the following information: general demographic information (e.g., age); occupational history (e.g., factories, worksite, job description, length of employment, duration of daily noise exposure, and history of using hearing protection); and overall health status (e.g., history of ear disease or ototoxic drug exposure). Workers exposed to noise for a minimum of 2 years at the same workplace were selected from four different types of industries (furniture manufacturing, n = 6, 15%; industrial equipment manufacturing, n = 12, 30%; electrics and appliances industry, n = 16, 40%; textile industry, n = 6, 15%) located in Zhejiang province, China. Participants without occupational noise exposure (control group) were university students from the Zhejiang Chinese Medical University. Participants with a history of ear disease or other related health conditions associated with auditory disorders were not included in the sample. Additionally, participants in both groups were asked whether they had experienced significant recreational noise exposure. This means exposure to firearms, playing a musical instrument or in a band, frequent attendance to concerts or sporting events, noisy bars and or nightclubs, along with excessive use of listening devices at elevated volumes. Participant's response to this question were used to make sure that they did not report significant exposure to recreational noise.

Selected participants were scheduled for an assessment session at Zhejiang Chinese Medical University (Hangzhou, China). At intake, bilateral otoscopy was carried out with the aim of excluding participants with abnormalities in the external ear canal and tympanic membrane. Hearing testing was conducted in a double-walled, soundproofed and electrically shielded room. The better ear (based on the results of pure-tone audiometry and distortion product otoacoustic emissions tests) was selected for statistical analyses.

5.3.2.1 Use of hearing protection devices (HPD)

The use of HPDs, usually slow-recovery formable earplugs, was assessed through field observations by the industrial hygienist and in the questionnaire. For those participants who had never used HPDs, the members of the research team recommended the use of appropriate HPDs after data collection. During this study, workers in the investigated factories received training on how to properly use HPDs.

5.3.2.2 Noise exposure assessment in participants occupationally exposed to noise

Shift-long noise recordings were obtained for each noise-exposed participant using an ASV5910-R digital recorder (Hangzhou Aihua Instruments Co., Hangzhou, China). The ASV5910-R digital recorder is a specialized sound recording device that can be used for precision measurements and analysis of personal noise exposure since it allows to record the waveform. The instrument uses a ¼-inch pre-polarized condenser microphone characterized by good stability, a high upper measurement limit, and wide frequency response (20 Hz – 20 kHz). The sensitivity level of the microphone is 2.24 mV/Pa, and the measurement range is 40–141 dBA. The device was worn on the worker's shoulder during the entire work shift. The recorder was calibrated before and after each sampling period with the use of a sound level calibrator (Hangzhou Aihua Instruments, AWA6221B), according to the instructions provided by the manufacturer. Before recording, the industrial hygienist confirmed with the workplace manager that this was the noise the workers were typically exposed to on an average working day. One full-shift recording of each participant's noise exposure was captured by the ASV5910-R at 32-bit resolution with a 48-kHz sampling rate and saved in a raw audio format (WAV file). The noise record was saved on a 32GB micro-SD card and transferred to a portable hard disk for subsequent analysis. The equivalent continuous average sound pressure level (LEQ) normalized to 8 hours ($L_{Aeq,8h}$) was obtained for each worker. Each one presented with a $L_{Aeq,8h}$ equal to or higher than 80 dBA. In addition, a composite noise exposure index, the cumulative noise exposure (CNE), in dBA.year, was calculated to quantify the noise exposure for each participant (Zhao et al., 2010). The CNE is defined as:

$$CNE = L_{Aeq,8h} + 10 \log T$$

where $L_{Aeq,8h}$ is the equivalent continuous A-weighted noise exposure level normalized to an 8-hour working day, in decibels, occurring over the time interval T in years.

As can be seen in the calculation, when a noisy activity is performed for many years, the numeric contribution to the total CNE diminishes with each additional year. Therefore, the CNE considers that early exposure has contributed more to the total exposure energy because the accumulation of noise exposure over the years is logarithmic. It has been reported that noise-induced hearing loss develops most rapidly in the first 10 years and then slows with additional exposure to noise (Dobie, 2001; Zhang et al., 2020). The CNE was previously used to evaluate the risk of hearing loss in workers exposed to occupational noise (e.g., Zhao et al., 2010; Xie et al., 2016).

In addition, corrected $L_{Aeq,8h}$ ($L_{Aeq,8h}$ -HPD) and CNE (CNE-HPD) were calculated by incorporating estimates of individual HPD use into individual noise-exposure calculations. First, the attenuation of each participant's HPD was derated based on the NIOSH recommendations to compensate for known differences between laboratory-derived attenuation values and the attenuation obtained in the real world (NIOSH, 1998). To do so, the noise reduction rating (NRR) was reduced by 50% since all participants used slow-recovery formable earplugs. For example, if a participant used an HPD with an attenuation of 29 dB, the derated NRR value was 14.5 dB. This value was then subtracted from the $L_{Aeq,8h}$ of each participant. For example, if a participant presented with a $L_{Aeq,8h}$ of 90 dBA, the 14.5 dB NRR was subtracted, and a new L_{Aeq} of 75.5 dBA was obtained. Afterwards, the $L_{Aeq,8h}$ -HPD value was obtained for each participant, based on the frequency of HPDs usage. For example, if a participant reported using HPDs ~25% of the time, the total unprotected exposure (75% of the total time at a L_{Aeq} without HPD; 6 hours at 90 dBA in this example) and the total protected exposure (25% duration at a protected level; 2 hours at 75.5 dBA in this example) were combined. Finally, a corrected CNE value (CNE-HPD) was calculated for each participant based on the $L_{Aeq,8h}$ -HPD. The $L_{Aeq,8h}$ -HPD is defined as:

$$L_{Aeq,8h}HPD = 10 \log \left[\frac{1}{8} \left((T_{unprotected} \times 10^{L_{Aeq,8h}/10}) + (T_{protected} \times 10^{(L_{Aeq,8h} - NRR \times 50\%)/10}) \right) \right]$$

where $L_{Aeq,8h-HPD}$ is the equivalent continuous A-weighted noise exposure level normalized to an 8-hour working day and corrected for HPD attenuation, in decibels, occurring over the time interval $T_{unprotected}$ and $T_{protected}$ in hours.

5.3.2.3 Tympanometry and pure-tone audiometry

An Interacoustics Titan device (Middelfart, Denmark) was used for tympanometry. The tympanometer probe was inserted into the external auditory canal. A 1500 ms pulsed 226 Hz probe tone was presented, and middle-ear pressure and compliance readings were recorded. Participants were excluded from the study if they were classified with results different than type A in both ears, based on Jerger's classification (Jerger, 1970): middle ear compliance < 0.2 cc or middle ear pressure < -100 daPa (decaPascals).

Air-conduction pure-tone thresholds were obtained bilaterally with an Interacoustics AC629 clinical audiometer (Middelfart, Denmark) and Sennheiser HDA 300 headphones. The Hughson-Westlake procedure described by Carhart and Jerger (1959) was used. Hearing thresholds at 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 11.2, 12 and 14 kHz were obtained. Included participants presented with hearing thresholds from 0.5 to 8 kHz, equal to or better than 20 dB HL in at least one ear.

5.3.2.4 Distortion product otoacoustic emissions (DPOAEs)

DPOAEs for both ears were obtained, measured, and analyzed using an Interacoustics Titan equipment with DPOAE440 module (Middelfart, Denmark), connected to a Lenovo laptop computer (Beijing, China). The primary frequencies selected for the evaluation were the geometric means of f_1 and f_2 at 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 and 10 kHz, using primary levels ($L1/L2$) of 65/55 dB SPL and a primary ratio (f_2/f_1) of 1.22. The levels of the $2f_1-f_2$ DPOAEs and the corresponding noise floor were registered as a function of f_2 . Values for DPOAEs were obtained by subtracting the noise floor from the DPOAE amplitudes. Selected participants should have exhibited presence of DPOAEs (+3 dB SNR) for each of the aforementioned frequencies in at least one ear. A DP-Gram was favored over DPOAE input-output functions, because we wanted an inclusion/exclusion test that could be performed quickly on a wide frequency spectrum, given the quantity of experimental tests.

5.3.2.5 Auditory brainstem response (ABR)

The ABR was recorded using an Intelligent Hearing System (IHS, Smart EP model, Miami, USA) connected to a Lenovo laptop (Beijing, China). Surface electrodes were placed at the vertex (Cz, a non-inverting electrode) and the forehead (Fpz, the ground), in accordance with the International 10–20 system of EEG recordings. In addition, an extra-tympanic electrode (Lilly TM-Wick, IHS, Miami, USA) was placed in the ipsilateral external auditory canal, sitting at the tympanic membrane (the inverting electrode). This placement was chosen to improve the visualization of wave I and reduce intra-subject variability (Lefler et al., 2021). The amplifier bandpass was set between 0.03 kHz and 3 kHz. Two trials, each averaging 2,000 responses, were obtained using rarefaction click stimulus at 90, 80, 70, 60, and 50 dBnHL presented monaurally to the better ear (according to pure-tone audiometry and DPOAEs) at a rate of 11.1 stimuli/second, with ER3A insert earphones. Trials were compared to check for reproducibility of responses. Electrode impedance was less than 5 kOhms. Responses with an amplitude above 30 μ V were automatically rejected. In addition, electrical activity/noise that was common to both electrodes (i.e., the inverting and non-inverting electrodes) was cancelled out by common mode rejection. At each stimulus level, when waves I and V were below the residual noise, the waveform was excluded from the analysis. The recordings were visually inspected by a group-blind experienced audiologist to identify waves I, III, and V. The peak-to-trough amplitudes for waves I and V were obtained for analysis purposes. In addition, the slope of the wave I amplitude growth as a function of stimulus intensity (μ V/dB) was calculated ($AMP-I_{Slope}$). The $AMP-I_{Slope}$ was computed by fitting a straight line across the conditions in which the waveforms were identifiable. All conditions in which the ABR wave I was clear were required for the linear fits; when this was not the case, the participant was excluded from the analyses. Finally, the wave I/V amplitude ratio for a 90 nHL stimulus was obtained in each participant.

In addition, ABRs for rarefaction click stimuli at 80 dBnHL with ipsilateral white noise at 45, 55, 65, 75 and 85 dB SPL were obtained (using a similar method as the one described by Mehraei et al., 2016). Surface electrodes were placed at the scalp, at the vertex (Cz, a non-inverting electrode), the ipsilateral mastoid (A1/A2, the inverting electrode), and the forehead (Fpz, the ground). Latencies for wave V with ipsilateral masking noise at each of the aforementioned

intensities were obtained. The latency shift (ms/dB) was calculated by fitting a straight line across the conditions in which the waveforms were identifiable at each level of the ipsilateral masking noise ($LAT-V_{Slope}$). All conditions in which the ABR wave V was clear were required for the linear fits. When this was not the case, the participant was excluded from the analyses.

5.3.2.6 Mandarin Bamford-Kowal-Bench sentence test (Mandarin BKB)

Speech recognition in noise was evaluated with the Mandarin BKB (Xi et al., 2012) in the better ear (according to pure-tone audiometry and DPOAEs). Initially, one list of 10 sentences was used as a practice round. Then, two lists of 10 sentences were presented monaurally through HDA 300 headphones (Sennheiser, Germany) at 70 dB HL fixed speech level in a background of four-talker babble noise (three females and one male). For each list, SNRs varied from +21 dB to -6 dB, beginning with the most favourable SNR (+21 dB) and progressing in 3 dB steps to more difficult SNRs (+21, +18, +15, +12, +9, +6, +3, 0, -3, and -6 dB). The first sentence had 4 key words, and the remaining nine sentences each had three key words. Participants were instructed to repeat back each sentence. The number of correctly repeated key words for each list was summed, and afterwards subtracted from 23.5 to obtain the SNR-50%. This represents the SNR at which a participant correctly identifies 50% of the key words. Then, an average between SNR-50% for both lists was calculated (Etymotic Research Inc, Illinois, USA). A lower SNR-50% score indicates better SPiN performance.

5.3.3 Statistical analysis

Statistical analyses were performed with SPSS V25 (IBM, 2017). First, Student t-tests were used to compare the noise-exposed and control groups' age, and to compare noise levels (CNE/LAeq.8h) between participants who reported to use HPDs and those who did not.

Second, differences in individual hearing thresholds and DPOAE amplitudes were analyzed using repeated measures ANOVAs, with individual frequency as an intra-subject factor and group as a between-subject factor. Post-hoc Student t-tests with Bonferroni corrections were used to describe possible interactions and main effects. Since group differences were observed for pure-tone thresholds at 0.5, 1 and 4 kHz and for extended high frequencies at 11.2, 12 and 14 kHz, two averages were calculated for the hearing thresholds in the better ear: one average for hearing

thresholds at 0.5, 1, 2, and 4 kHz (PTA_4) and another for hearing thresholds from 9 to 14 kHz (PTA_{EHF}). Also, because extended hearing thresholds are generally believed to be more sensitive to the effects of noise exposure (e.g., Mehrparvar et al., 2011), we chose to compute PTA_{EHF} separately from the standard hearing thresholds. A $DPOAE_{mean}$ was calculated by averaging the amplitude in dB SNR of DPOAEs in the better ear across all frequencies (2–10 kHz).

Third, ABR measures (wave I and V amplitudes and latencies, I/V amplitude ratio, $AMP-I_{slope}$, and $LAT-V_{slope}$) and BKB test results were compared between groups using Student t-tests. An ANCOVA test was also performed for all ABR and BKB measures, controlling for hearing thresholds (PTA_4 and PTA_{EHF}). This aimed to better control for differences in the audiogram between the noise-exposed and control groups.

Pearson correlations between CNE/CNE-HPD, $L_{Aeq.8h}/L_{Aeq.8h-HPD}$, age, PTA_4 , PTA_{EHF} , $DPOAE_{mean}$, ABR results, and SPiN were computed with the data obtained from the sample of workers exposed to noise. Finally, bivariate and multivariate regression models were constructed to independently investigate possible associations between SPiN (i.e., the dependent variable) and the independent factors of age, PTA_4 , PTA_{EHF} , $DPOAE_{mean}$, and the ABR results. For the multivariate models, a backward elimination technique was used to select the remaining significant variables in the adjusted analysis, using a selection criterion of $\alpha < .05$.

5.4 Results

5.4.1 Noise exposure and use of HPDs

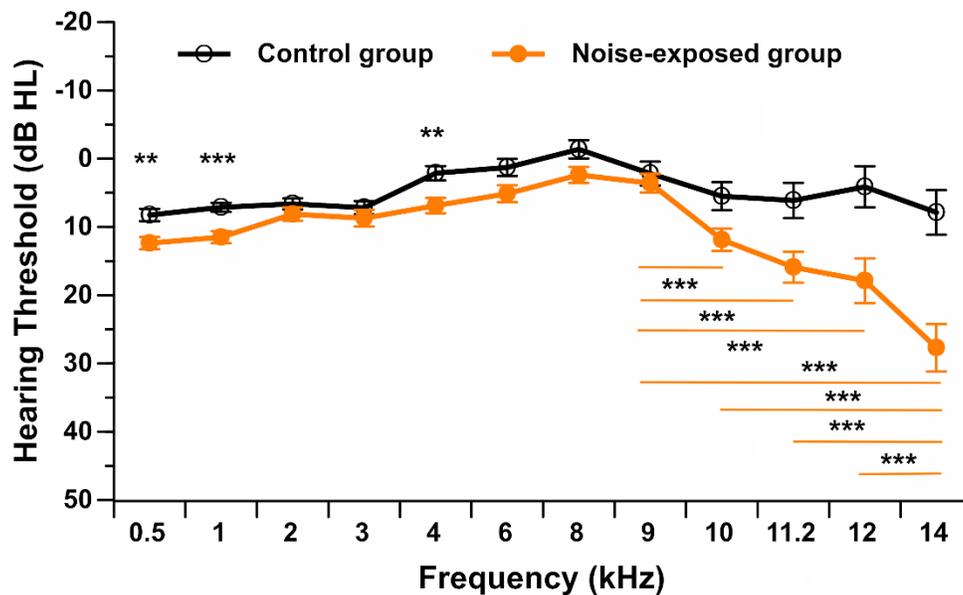
In the noise-exposed group ($n = 40$), the mean occupational noise exposure level for $L_{Aeq.8h}$ was 89.84 ± 5.42 dBA and the group mean of CNE was 96.30 ± 5.61 units of noise exposure (dBA.year), while the $L_{Aeq.8h-HPD}$ and the CNE-HPD were 76.7 ± 4.8 dBA and 82.5 ± 5.5 dBA.year respectively. Duration of exposure to noise in the workplace ranged from 2 to 18 years (mean \pm SD: 6.3 ± 4.6 years). Regarding HPDs, 75% of noise-exposed participants ($n = 30$) reported to use them in their workplace. Out of these participants, 90% ($n = 27$) reported to use them “often”, while 10% ($n = 3$) reported to use them “sometimes”. A significantly higher $L_{Aeq.8h}$ ($t(38) = -2.86$, $p = .007$) was obtained in participants who reported to use HPDs (91.1 ± 5.4 dBA) compared to those who did

not report to use HPDs (85.9 ± 4.5 dBA). A similar result was obtained for CNE ($t(38) = -2.24, p = .031$), with a higher CNE in participants who reported to use HPDs (97.4 ± 5.2 dBA.year) compared to those who did not (93.0 ± 5.8 dBA.year).

5.4.2 Hearing thresholds and DPOAEs

All participants presented with hearing thresholds from 0.5 to 8 kHz, equal to or better than 20 dB HL in the better ear. Note that this was part of the inclusion criteria. Participants also presented with normal or near normal hearing thresholds in the contralateral ear (equal to or better than 20 dB HL). Figure 1 displays the hearing thresholds in the better ear (0.5 – 14 kHz) for each group of participants at all tested frequencies.

Figure 6. – (Figure 1). Pure-tone audiometric thresholds (in dB HL) in the better ear from 0.5 to 14 kHz in noise-exposed and control group participants.



Note: Error bars represent the standard error. ** $p < .01$; *** $p < .001$

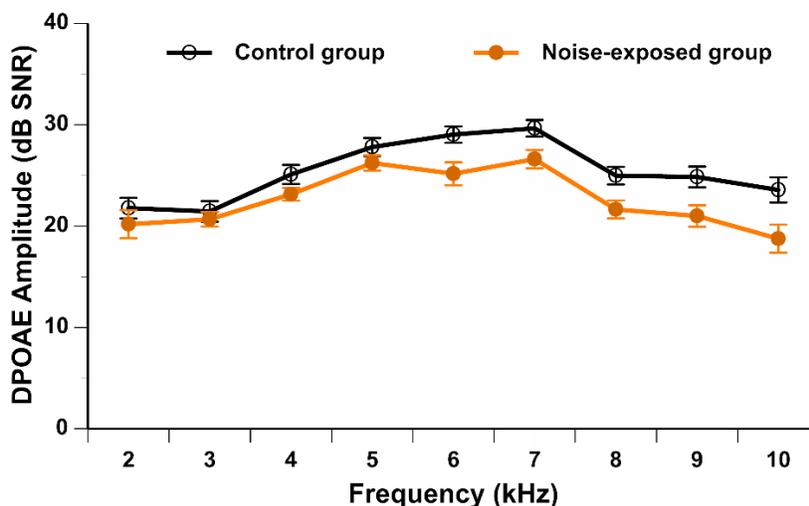
For the standard pure-tone audiometry (0.5–8 kHz), the repeated measures ANOVA showed no interaction between group and stimulus frequency ($F(6, 450) = 1.35, p = .232$). A significant main effect of group ($F(1, 75) = 10.06, p = .002$) was observed. Post hoc t-tests showed that control group participants presented with a significantly lower (i.e., better) hearing threshold than noise-exposed participants at 0.5 kHz ($p = .002$, mean difference of 4.1 dB HL), 1 kHz ($p < .001$, mean

difference of 4.4 dB HL) and 4 kHz ($p = .003$, mean difference of 4.8 dB HL) after controlling for multiple comparisons (Bonferroni correction; $.05/7 = .007$). Although statistically reliable, these threshold differences were small and were not clinically significant.

For extended high-frequency pure-tone audiometry (9–14 kHz), the repeated measures ANOVA showed a significant interaction between group and stimulus frequency ($F(4, 304) = 9.91$, $p < .001$). Post hoc t-tests with a Bonferroni correction showed that noise-exposed participants presented with significantly better hearing thresholds at 9 kHz compared to 10 kHz ($p < .001$, mean difference of 8.3 dB HL), 11.2 kHz ($p < .001$, mean difference of 12.3 dB HL), and 12 kHz ($p < .001$, mean difference of 14.6 dB HL). They also presented with significantly worse hearing thresholds at 14 kHz compared to 9 kHz ($p < .001$, mean difference of 24.1 dB HL), 10 kHz ($p < .001$, mean difference of 15.8 dB HL), 11.2 kHz ($p < .001$, mean difference of 11.8 dB HL), and 12 kHz ($p < .001$, mean difference of 9.5 dB HL). However, participants in the control group did not exhibit significant differences in hearing thresholds among extended high frequencies.

As previously mentioned, all participants should have presented with DPOAE amplitudes equal or better than 3 dB SNR at each tested frequency (f_2 : 2–10 kHz) in the better ear. None of the participants presented with an absence of DPOAEs in the contralateral ear (defined as an amplitude smaller than 3 dB SNR). Figure 2 displays the DPOAE amplitudes in the better ear for both groups. The repeated measures ANOVA showed no significant interaction between group and stimulus frequency ($F(9, 666) = 1.68$, $p = .089$). However, a significant main effect of group was observed ($F(1, 74) = 6.36$, $p = .014$), with control group participants presenting with higher (i.e., better) DPOAE amplitudes than noise-exposed participants. Post-hoc t-tests showed a significant difference in DPOAE amplitudes between groups at 6 kHz ($p = .007$, mean difference of 3.9 dB SNR), 7 kHz ($p = .017$, mean difference of 3.0 dB SNR), 8 kHz ($p = .010$, mean difference of 3.3 dB SNR), 9 kHz ($p = .013$, mean difference of 3.9 dB SNR) and 10 kHz ($p = .013$, mean difference of 4.8 dB SNR). However, these differences were no longer significant after controlling for multiple comparisons (Bonferroni correction; $.05/10 = .005$).

Figure 7. – (Figure 2). DPOAE amplitudes (in dB SNR) in the better ear from 2 to 10 kHz in noise-exposed and control group participants.

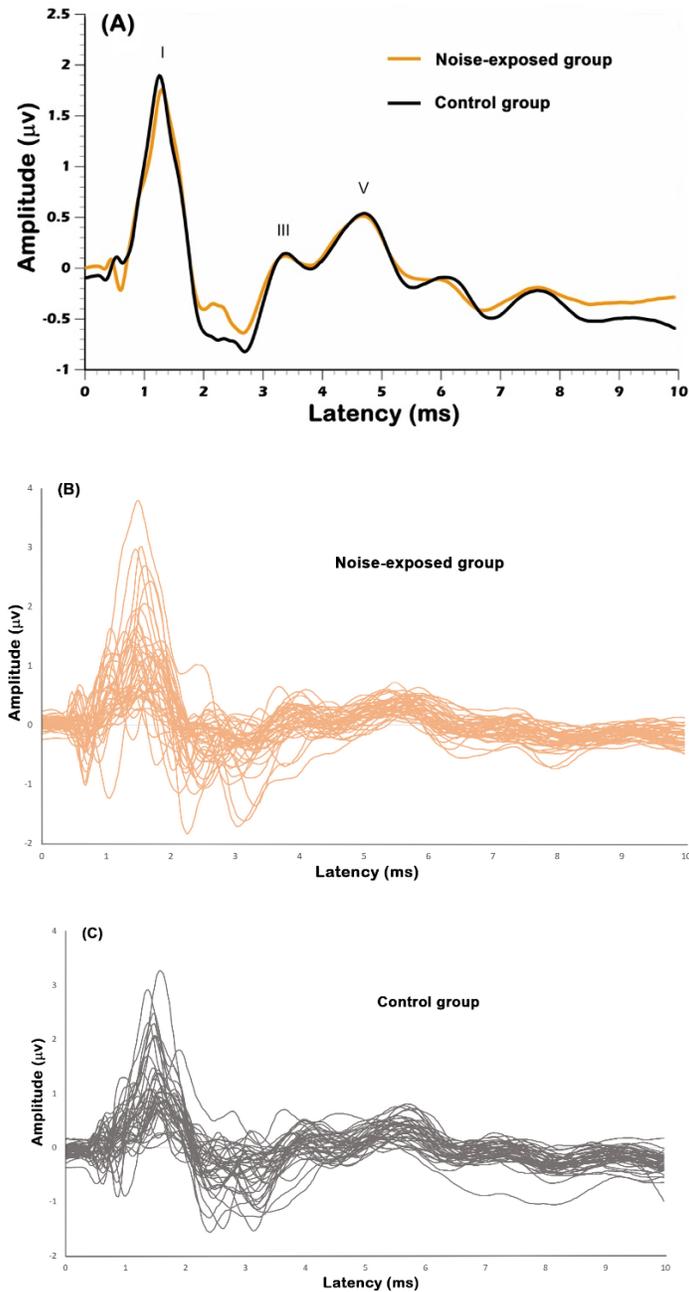


Note : Error bars represent the standard error. There is no significant interaction between groups and frequencies, and no main effect of groups.

5.4.3 Auditory brainstem response

Figure 3 displays the grand mean ABR waveform for each group of participants, which were obtained using click stimuli at 90 dBnHL. Peak-to-trough amplitudes (μV) and latencies (ms) for ABR wave I and wave V at each stimulus presentation level (i.e., 90, 80, 70, 60, and 50 dBnHL) were obtained for each participant (see Table 1 for a summary). Even at low stimuli levels, waves I and V were identifiable in most waveforms and the response was above the residual noise (e.g., at 50 dBnHL, $n = 67$ for wave I and $n = 76$ for wave V; at 60 dBnHL, $n = 68$ for wave I and $n = 74$ for wave V; at 70 dBnHL, $n = 78$ for waves I and V). Mean wave I amplitudes ranged from 0.27 μV at 50 dB nHL to 1.88 μV at 90 dB nHL.

Figure 8. – (Figure 3). (A) Grand mean ABR triggered by a click stimulus at 90 dBnHL for the noise-exposed and control group. The individual ABR waveforms are also illustrated in (B,C) for noise-exposed and control groups. Surface electrodes were placed at the vertex (Cz, non-inverting electrode) and the forehead (Fpz, ground), while an extra-tympanic electrode (inverting electrode) was placed sitting at the tympanic membrane. I, III, and V denote wave I, wave III, and wave V.



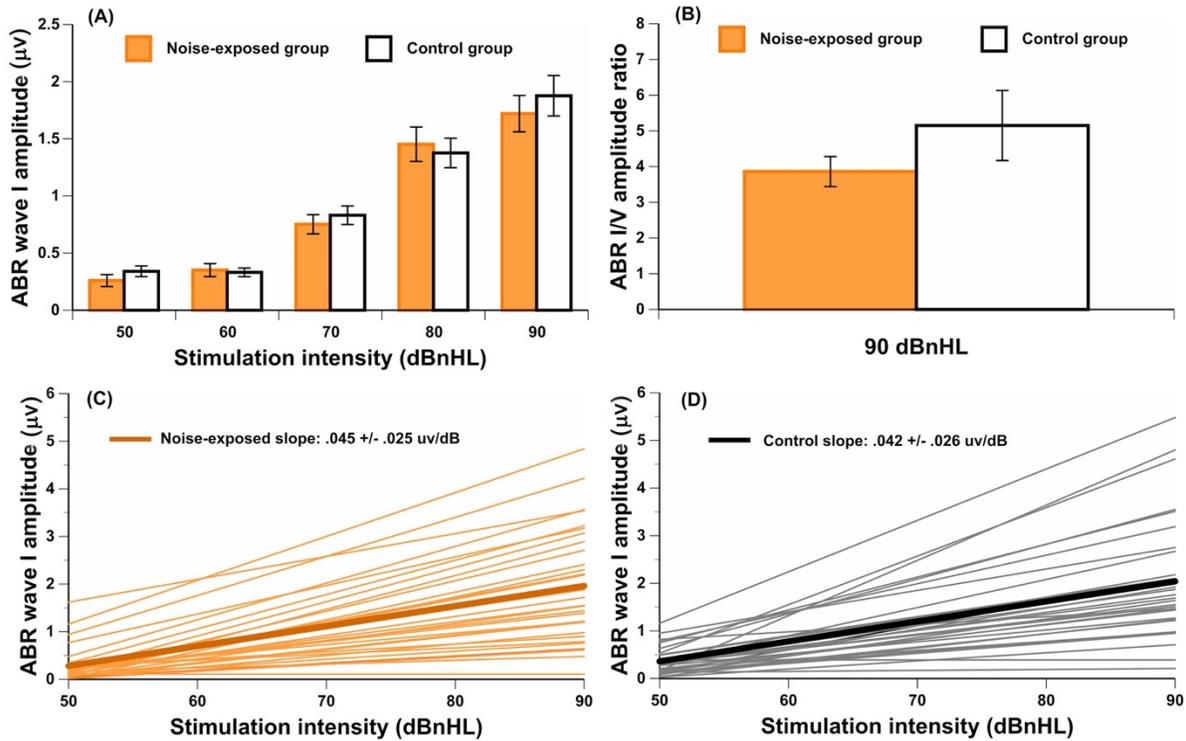
No significant differences between groups were observed for the amplitudes of wave I at 50 dBnHL ($t(65) = -0.97, p = .335$), 60 dBnHL ($t(66) = 0.27, p = .786$), 70 dBnHL ($t(76) = -0.57, p = .568$), 80 dBnHL ($t(74) = 0.39, p = .700$) and 90 dBnHL ($t(78) = -0.66, p = .513$). Similarly, no differences between groups were observed for the amplitudes of wave V at 50 dBnHL ($t(74) = -0.70, p = .487$), 60 dBnHL ($t(72) = -0.54, p = .593$), 70 dBnHL ($t(76) = -0.46, p = .650$), 80 dBnHL ($t(74) = -0.70, p = .484$) and 90 dBnHL ($t(74) = -0.96, p = .342$) (see Table 1). Wave I amplitudes for both groups at each stimulus levels are also shown in Figure 4, panel A. The ABR I/V amplitude ratio at 90 dBnHL was calculated for each participant to better control for individual variability (Figure 4, panel B). No significant difference between noise-exposed participants and control participants was observed ($t(78) = -1.21, p = .230$). Regarding the ABR wave I and V latencies, no significant differences were observed between groups at any stimulus level (see Table 1).

Additionally, the ABR AMP- I_{Slope} was computed. For some participants, the ABR AMP- I_{Slope} could not be obtained because a waveform was not identified at least at one stimuli level ($n = 9$ for the noise-exposed group and $n = 9$ for the control group). No significant difference between groups was observed for the ABR AMP- I_{Slope} ($t(60) = -0.02, p = .984$) (Figure 4, panel C and D).

Tableau 2. – (Table 1). Mean, standard deviation and group comparisons for ABR wave I and wave V variables (amplitude and latency)

ABR measures	Noise-exposed group Mean \pm SD (n)	Control group Mean \pm SD (n)	p-value
Amplitude (μV)			
Wave I			
90 dBnHL	1.72 \pm 1.00 (n=40)	1.88 \pm 1.12 (n=40)	.513
80 dBnHL	1.45 \pm 0.91 (n=36)	1.38 \pm 0.82 (n=40)	.700
70 dBnHL	0.76 \pm 0.53 (n=38)	0.83 \pm 0.51 (n=40)	.568
60 dBnHL	0.35 \pm 0.34 (n=34)	0.33 \pm 0.23 (n=34)	.786
50 dBnHL	0.27 \pm 0.35 (n=34)	0.35 \pm 0.28 (n=33)	.335
Wave V			
90 dBnHL	0.51 \pm 0.19 (n=40)	0.54 \pm 0.25 (n=40)	.521
80 dBnHL	0.40 \pm 0.19 (n=36)	0.42 \pm 0.16 (n=40)	.484
70 dBnHL	0.32 \pm 0.13 (n=39)	0.34 \pm 0.18 (n=39)	.650
60 dBnHL	0.24 \pm 0.09 (n=36)	0.26 \pm 0.14 (n=38)	.593
50 dBnHL	0.21 \pm 0.10 (n=40)	0.22 \pm 0.09 (n=36)	.487
Latency (ms)			
Wave I			
90 dBnHL	1.56 \pm 0.17 (n=40)	1.54 \pm 0.16 (n=40)	.615
80 dBnHL	1.68 \pm 0.18 (n=36)	1.64 \pm 0.16 (n=40)	.289
70 dBnHL	1.88 \pm 0.29 (n=38)	1.83 \pm 0.22 (n=40)	.383
60 dBnHL	2.20 \pm 0.34 (n=34)	2.17 \pm 0.33 (n=34)	.687
50 dBnHL	2.74 \pm 0.38 (n=34)	2.61 \pm 0.30 (n=33)	.128
Wave V			
90 dBnHL	5.65 \pm 0.24 (n=40)	5.59 \pm 0.23 (n=40)	.263
80 dBnHL	5.75 \pm 0.22 (n=36)	5.71 \pm 0.22 (n=40)	.393
70 dBnHL	5.91 \pm 0.26 (n=39)	5.85 \pm 0.23 (n=39)	.299
60 dBnHL	6.20 \pm 0.36 (n=36)	6.10 \pm 0.27 (n=38)	.188
50 dBnHL	6.56 \pm 0.39 (n=40)	6.52 \pm 0.27 (n=36)	.571

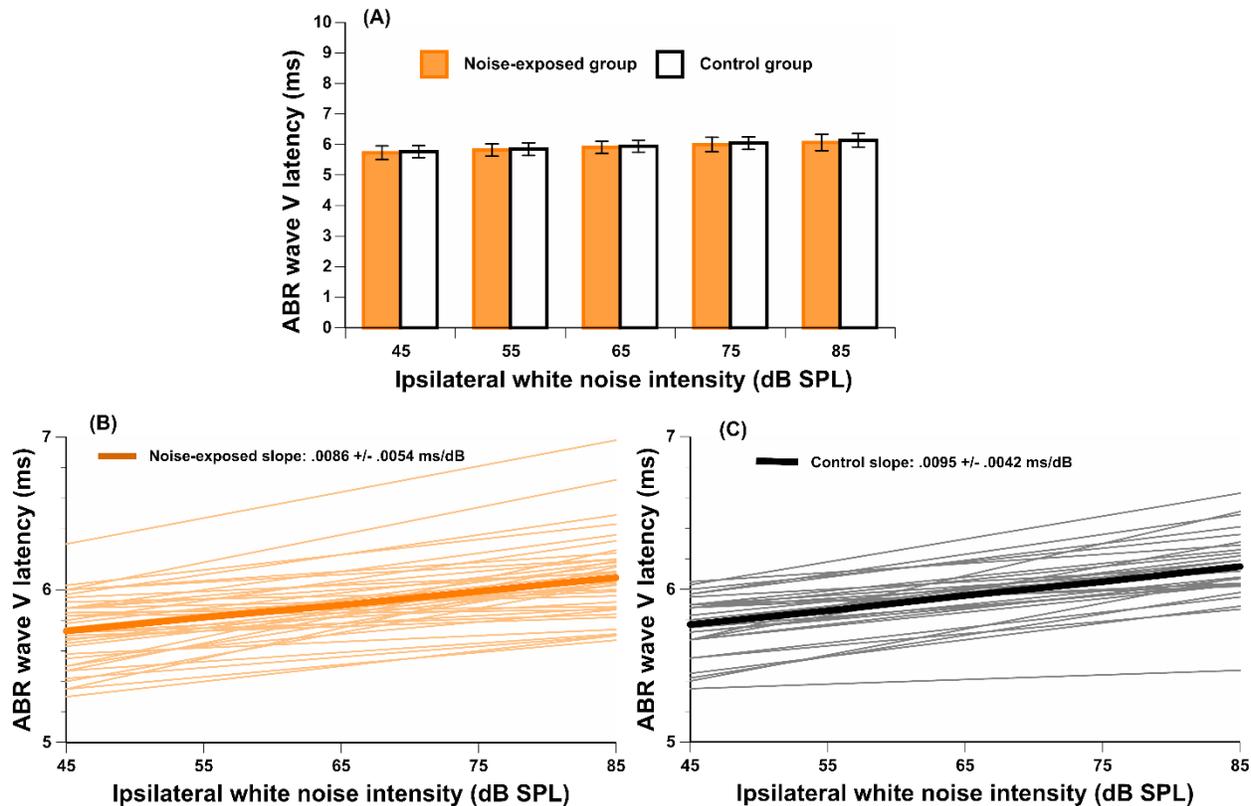
Figure 9. – (Figure 4). (A) ABR wave I amplitude for both groups at each stimuli level. In (B), the wave I/V amplitude ratio for both groups at 90 dBnHL. The group mean and individual results for the ABR AMP- I_{Slope} are also illustrated in (C,D) for noise-exposed and control groups.



Note: Error bars represent the standard error. There are no significant differences between groups.

Finally, the ABR LAT- V_{Slope} was obtained for each participant. In panel A, Figure 5 displays the ABR wave V latency at each intensity level of the ipsilateral white noise. In panels B and C, the slope of the wave V latency shift as a function of stimulus intensity (ms/dB) are displayed for noise-exposed and control participants, respectively. The response was above the residual noise for all recordings, and the wave V with ipsilateral white noise was identifiable in most waveforms. For some participants, the ABR LAT- V_{Slope} could not be calculated because the waveform was not identified for at least one intensity level of the white noise ($n = 2$ for the noise-exposed group and $n = 10$ for the control group). No significant difference between groups for the ABR LAT- V_{Slope} was observed ($t(66) = -0.66, p = .514$). In addition to these analyses, we performed another analysis on ABR results between groups controlling for PTA_4 and PTA_{EHF} (see supplemental Table 1). No significant differences between groups were observed for any ABR results.

Figure 10. – (Figure 5). (A) Wave V latencies for a stimulation level of 80 dBnHL with different ipsilateral white noise intensities (45, 55, 65, 75, and 85 dB SPL). In (B,C), the ABR LAT-V Slope is illustrated for both groups.

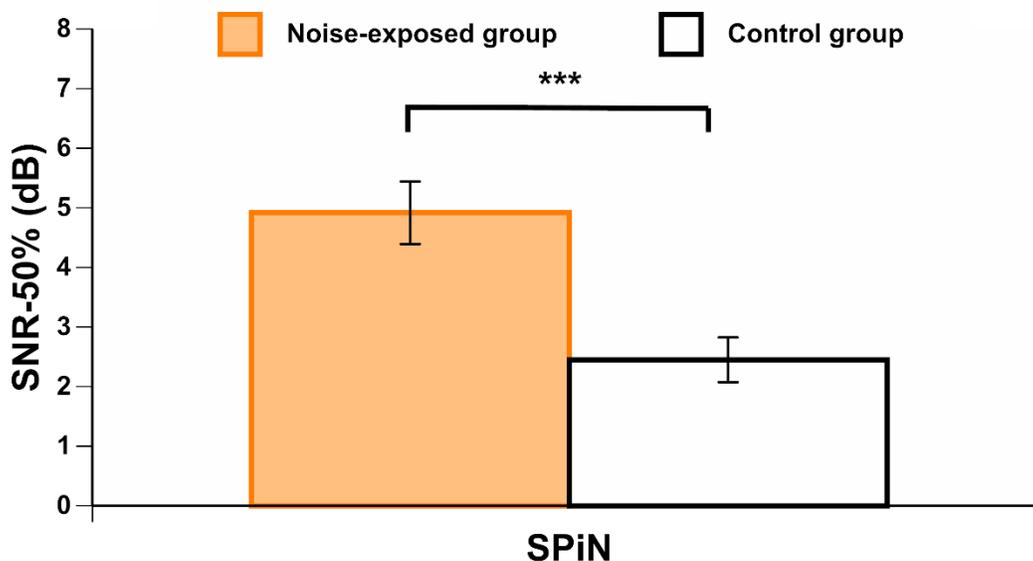


Note: Error bars represent the standard error. There are no significant differences between groups.

5.4.4 Speech perception in noise (SPiN)

Noise-exposed participants presented with significantly poorer BKB results (i.e., higher SNR-50%) than control group participants ($t(73) = 3.87, p < .001$) (Figure 6), even when controlling for PTA_4 and PTA_{EHF} by using an ANCOVA ($F(1,71) = 6.55, p = .013$).

Figure 11. – (Figure 6). BKB scores in each group. Higher (i.e., worse) scores indicate a higher signal-to-noise ratio loss (worse SPiN performance).



Note: Error bars represent the standard error. *** $p < .001$.

5.4.5 Correlations between noise exposure and auditory measures

A Pearson correlation matrix between CNE/CNE-HPD, $L_{Aeq,8h}/L_{Aeq,8h}$ -HPD, hearing thresholds (PTA_4 and PTA_{EHF}), $DPOAE_{mean}$, ABR results, and BKB scores was obtained in noise-exposed participants ($n=40$) (Table 2). First, no significant correlations were observed between CNE/ $L_{Aeq,8h}$ (uncorrected and corrected for HPD use) variables and any of the auditory measures (PTA_4 , PTA_{EHF} , $DPOAE_{mean}$, and ABR and BKB results). Second, $DPOAE_{mean}$ was significantly correlated with age, PTA_{EHF} , and ABR I/V amplitude ratio. Third, the amplitude of wave I at 90 dBnHL was significantly correlated with the ABR I/V amplitude ratio and the AMP- I_{slope} . Finally, BKB results were not correlated with the ABR measures.

Tableau 3. – (Table 2). Correlation coefficients (Pearson) between $L_{Aeq,8h}/L_{Aeq,8h}$ -HPD, CNE/CNE-HPD, age, hearing thresholds, DPOAEs, BKB results, and ABR measures for the noise-exposed group.

	Age	PTA ₄	PTA _{EHF}	DPOAE _{mean}	BKB	Amp I	I/V	AMP-I _{Slope}	LAT-V _{Slope}
$L_{Aeq,8h}$	-.178	.060	-.031	.059	-.159	.186	.120	.342	.095
$L_{Aeq,8h}$ -HPD	-.273	.140	.004	.041	-.157	.140	.083	.337	.086
CNE	.181	.137	-.073	.034	-.137	.285	.182	.342	.177
CNE-HPD	.106	.254	.012	-.008	-.152	.136	.059	.326	.146
Age	•	-.072	.200	-.413**	-.057	-.019	.063	-.110	-.024
PTA ₄	•	•	.044	.149	.266	-.280	-.131	-.216	.114
PTA _{EHF}	•	•	•	-.425**	.008	-.095	-.057	-.071	-.005
DPOAE _{mean}	•	•	•	•	-.122	-.236	-.397*	-.138	-.082
BKB	•	•	•	•	•	-.265	-.021	-.309	-.168
Amp I	•	•	•	•	•	•	.777***	.960***	.272
I/V	•	•	•	•	•	•	•	.685***	.161
AMP-I _{Slope}	•	•	•	•	•	•	•	•	.327
LAT-V _{Slope}	•	•	•	•	•	•	•	•	•

Note: CNE, cumulative noise exposure; $L_{Aeq,8h}$, equivalent continuous sound level for an 8h work shift; $L_{Aeq,8h}$ -HPD, equivalent continuous sound level for an 8h work shift corrected for HPD use; CNE, cumulative noise exposure; CNE-HPD, cumulative noise exposure corrected for HPD use; Age, age of participant in years; PTA₄, pure-tone threshold average of the better ear at 0.5, 1, 2, and 4 kHz; PTA_{EHF}, pure-tone threshold average of the better ear from 9 to 14 kHz; DPOAE_{mean}, DPOAEs amplitudes of the better ear from 2 to 10 kHz; BKB, Mandarin Bamford-Kowal-Bench sentence test scores; Amp I, ABR wave I amplitude at 90 dBnHL (μ V); I/V, amplitude ratio between ABR wave I and wave V at 90 dBnHL; AMP-I_{Slope}, slope of the ABR wave I amplitude growth as a function of stimulus intensity; LAT-V_{Slope}, shift of the ABR wave V latency with ipsilateral white noise. * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$

5.4.6 Regression models

The previous analyses showed significant differences between noise-exposed workers and control-group participants for BKB scores. Therefore, bivariate linear regression analyses were carried out to further examine associations between BKB scores and group category (noise exposure) along with other factors that may be associated with speech perception in noise including both age and auditory measures (PTA₄, PTA_{EHF}, DPOAE_{mean}, and ABR AMP-I_{Slope}). Then, multivariate regression analyses were performed to model the association between BKB scores, and the factors tested in the bivariate regression models (Table 3). Age, group category (noise

exposure) and PTA₄ were significantly associated with BKB scores in the bivariate models. The final multivariate regression model indicated that group category (exposed versus unexposed) and PTA₄ significantly predicted 23.3% of the variability in the BKB scores.

Tableau 4. – (Table 3). Bivariate and multivariate linear regression analyses for BKB scores.

<i>Characteristic</i>	<i>Bivariate Model</i>			<i>Initial Multivariate Model</i>		<i>Final Multivariate Model</i>	
	<i>Beta</i>	<i>p-value</i>	<i>R²</i>	<i>Beta</i>	<i>p-value</i>	<i>Beta</i>	<i>p-value</i>
Age	.295	.010	.087	-.077	.616		
Occupational noise exposure:							
Exposed	.413	< .001	.171	.318	.034	.297	.009
Unexposed	Ref						
DPOAE_{mean}	-.270	.019	.073	-.370	.019		
PTA₄	.422	< .001	.178	.312	.015	.311	.006
PTA_{EHF}	.226	.051	.051	-.206	.177		
ABR AMP-I_{slope}	-.212	.104	.045	-.198	.090		
				Adjusted R² = .272		Adjusted R² = .233	

Note: PTA₄, pure-tone threshold average of the better ear at 0.5, 1, 2, and 4 kHz; PTA_{EHF}, pure-tone threshold average of the better ear from 9 to 14 kHz; DPOAE_{mean}, DPOAEs amplitudes of the better ear from 2 to 10 kHz; ABR AMP-I_{slope}, slope of the ABR wave I amplitude growth as a function of stimulus intensity.

5.5 Discussion

5.5.1 ABR results

In this study, we used four ABR results that could serve as marker of cochlear synaptopathy. Occupationally noise-exposed and control participants did not significantly differ for any of these results (i.e., wave I amplitude at 90dBnHL, wave I/ V amplitude ratio at 90dBnHL, the slope of the wave I amplitude growth as a function of stimulus intensity, and the slope of wave V latency shift as a function of ipsilateral white noise intensity). To our knowledge, this was the first study investigating all four ABR results in normal hearing young adults with occupational noise exposure. The results indicate that, in our studied sample, ABR results did not allow to detect signs of neural dysfunction.

Previous studies in humans have extensively used the ABR in an attempt to detect cochlear synaptopathy in humans. Like this study, other studies investigating nonoccupational populations exposed to noise have not found an effect of noise exposure on ABR wave I amplitude (Fulbright et al., 2017; Ridley et al., 2018; Couth et al., 2020; Prendergast et al., 2017a). Additionally, in a study with 20 normal hearing persons with occupational noise exposure, Pushpalatha and Konadath (2016) did not find an effect of noise exposure on ABR wave I amplitude. However, a reduction of ABR wave I amplitude associated with noise exposure has been found by some researchers in nonoccupational samples of persons exposed to noise (Wang et al., 2021; Stamper & Johnson, 2015; Valderrama et al., 2018). In addition, a reduction in wave I amplitude was observed in a population of veterans exposed to firearms (Bramhall et al., 2017) and in a population of musicians (Kikidis et al., 2020). A number of factors, such as participants' inclusion criteria (e.g., age, OHC loss, gender), subjectivity of noise exposure metrics, and variability in parameters used for electrophysiological measurements may explain the differences in study results. For example, in two of these studies (Valderrama et al., 2018; Kikidis et al., 2020), researchers did not control for possible hair cell deficits (measured by hearing thresholds and DPOAEs), which could also explain the reduced ABR wave I amplitude in the noise-exposed group. The differences in results among the previous studies may also be explained by intersubject variability of ABR wave I amplitude due to electrode placement and head size (Bramhall, 2021). Therefore, it has been suggested that using the ABR wave I/V amplitude ratio can diminish that variability by canceling out the subject-specific factors that impact all peaks. However, when the measure was used in this research, no significant differences between groups were observed. Like this study, previous research has not found an association between noise exposure and the ABR wave I/V amplitude ratio (Guest et al., 2019). However, other authors have reported a reduced ABR wave I/V amplitude ratio associated with nonoccupational noise exposure (Grose et al., 2017) or tinnitus (Schäette and McAlpine, 2011). This reduced ratio has been explained by a smaller wave I amplitude with no changes in wave V amplitude. It is important to note that some of the studies that have found an effect of noise exposure on ABR wave I and/or wave I/V amplitude ratio have included female participants. It has been reported that gender has an effect on ABR (for a review, see Bramhall, 2021), and that may have affected their results. In this study, we

selected only male participants, with the aim of controlling for gender differences in ABR. Finally, the stimulation rate may be another explanation for the divergent results among studies. Kikidis et al. (2020) found a reduced ABR wave I amplitude and I/V amplitude ratio in musicians compared to nonmusicians, and such differences were more marked at higher stimulation rates. The authors concluded that a higher stimulation rate would better allow the detection of cochlear synaptopathy. However, the reasoning of Kikidis and colleagues' rests on the assumption that low-SR fibres will be "stressed" by high presentation rates. It could be argued more cogently that high presentation rates will reduce the contribution of low-SR fibers to the response, leading to ABRs that are dominated by high-SR fibers and hence less sensitive to synaptopathy.

In this study, we also calculated the slope of ABR wave I amplitude growth as a function of stimulus intensity ($AMP-I_{Slope}$). We hypothesized that in the presence of cochlear synaptopathy, noise-exposed participants would present with a reduced $AMP-I_{Slope}$ as compared to unexposed participants. This was because at low stimulation intensity, the activity of the auditory system mainly comes from medium- and high-SR fibers, which are less susceptible to noise exposure (Bourien et al., 2014; Marmel et al., 2015). As the stimulus intensity increases, the auditory system also increases the recruitment of low-SR auditory fibers, which are affected by cochlear synaptopathy (Furman et al., 2013). Thus, individuals with cochlear synaptopathy should exhibit a reduced $AMP-I_{Slope}$ as compared to individuals who do not exhibit cochlear synaptopathy. The results of this study did not support our hypothesis, as no differences between the noise-exposed and control participants were found. Previously, Bramhall et al. (2020) found a steeper ABR wave I amplitude growth function in veterans with decreased sound tolerance. However, this finding was observed in a different population than the one investigated in this study (i.e., veterans with exposure to impulse noise from firearms and with reported decreased sound tolerance).

Finally, we obtained the latency of ABR wave V in the presence of ipsilateral white noise at different intensities. The aim of this technique was to obtain the slope of the amount of shift of ABR wave V latency as a function of the intensity of the masker ($LAT-V_{Slope}$). We hypothesized that in the presence of cochlear synaptopathy, noise-exposed workers would present with a reduced $LAT-V_{Slope}$ compared to unexposed participants. This hypothesis was supported by the results of Mehraei et al. (2016). They found that mice with histologically confirmed cochlear synaptopathy

showed a smaller latency shift of wave IV (equivalent to wave V in humans) in the presence of masking noise than control mice. Mehraei et al. (2016) concluded that this smaller LAT- V_{slope} indicated a loss of low-SR fibers because these fibers will discharge in the presence of background noise, when high- and medium-SR fibers are saturated. Since low-SR fibers have a delayed onset response compared with high-SR fibers, damage to these fibers could reduce the LAT- V_{slope} . In addition, in their human cohort, they found that participants with reduced wave V latency shift also displayed worse performances on a sound localization in noise task. However, since Mehraei et al. (2016) did not quantify participants' noise exposure, it is still unclear if this ABR could serve as a predictor of neural damage in humans. In our study, we did not find significant differences between groups for this ABR result. To our knowledge, no other studies have used this technique to detect cochlear synaptopathy in humans exposed to noise.

In addition to group comparisons, we performed a correlation analysis on noise-exposed workers between their noise exposure levels and auditory results (e.g., ABR and SPiN). Noise exposure levels (i.e., $L_{\text{Aeq},8\text{h}}$ and CNE, corrected and uncorrected for HPD use) were not significantly correlated with these results. Furthermore, BKB scores, which showed significant differences between groups (see below), were not significantly correlated with the ABR results. Note however that noise-exposed workers were significantly older (by around 4 years) than control participants. Noise-exposed workers also presented with significantly worse hearing thresholds at some frequencies than control participants, although these were within normal ranges. Both variables are likely to reduce ABR wave I amplitude, and yet no significant differences between groups were observed.

5.5.2 Speech perception in noise

Significantly worse SPiN scores on the BKB were found for noise-exposed participants than for controls. These results were in agreement with those of some previous studies conducted on university students (Liberman et al., 2016) and construction workers (Vijayasathya et al., 2021). For example, Liberman et al. (2016) found significantly worse results for SPiN in individuals considered at high risk to develop cochlear synaptopathy (based on their noise exposure history) than in individuals considered at low risk. However, these results were only obtained for the most

challenging listening conditions (with reverberation and time-compressed speech). Furthermore, the SPiN material was presented at moderate (around 40 dB SPL) intensities, where it is unclear how much recruitment of low-SR fibers there would be. Several other studies have not found an effect of noise exposure on SPiN results (e.g., Fulbright et al., 2017; Grinn et al., 2017; Grose et al., 2017; Guest et al., 2018; Prendergast et al., 2017b; Smith et al., 2019; Yeend et al., 2017).

In addition to the significant difference between groups for BKB scores, a multivariate regression model showed that 23.3% of the variance in BKB scores was explained by group category (noise-exposed vs. control) and PTA_4 . Age, $DPOAE_{mean}$, PTA_{EHF} , and ABR AMP- I_{Slope} did not explain the worse SPiN scores in the noise-exposed group, since these factors were not associated with BKB scores in the regression model. Audibility has been suggested to be associated with performance on SPiN tests, although it does not fully account for the variance in SPiN scores (e.g., Anderson et al., 2011). Group category was also significantly associated with BKB scores. Our results do not support the hypothesis that neural damage could explain the effects of group category on BKB scores. This is because, as discussed previously, no differences were observed between groups regarding all ABR measures that have been proposed as markers of cochlear synaptopathy. In addition, noise exposure levels ($L_{Aeq,8h}$ and CNE, corrected and uncorrected for HPD use) were not significantly associated with BKB scores. Therefore, we suggest that variables associated with group category other than noise exposure could explain these results. Factors that go beyond sensory processing may have been implicated. For example, factory workers are likely to present with poorer performance for working memory, attention, and language capacities than university students (control group participants). This is because, in general, factory workers in China have a lower educational level (Chen and Guan, 2016). It has been previously reported that both cognitive resources and language competence can influence SPiN performances (Schneider et al., 2002; Pienkowski, 2017; DiNino et al., 2022). These aspects were not explored in the present study, and thus, we cannot conclude that sensory processing was the main underlying factor that explained our results. Future studies should control for cognitive abilities when interpreting SPiN performance in individuals with occupational noise exposure. In summary, we conclude that differences between groups for BKB scores were not likely associated with cochlear synaptopathy

or with another auditory deficit associated with noise exposure, but rather that such differences could be explained by nonsensory processing differences between groups.

5.5.3 Limitations

We identified six main limitations in the present study. First, we collected data from participants' better ears. For some participants, data were acquired in the left ear, while for others, testing was conducted in the right ear. A recent study suggested that electrophysiological measures (i.e., ABR wave I/V amplitude ratio) are associated with SPiN performance, specifically in the left ear (Megarbane & Fuente, 2020). This could be explained by differences in aspects such as internal redundancy between the right and the left auditory pathways, with the left-ear pathway being less dominant for the processing of speech stimuli than the right-ear pathway (Lazard et al., 2012). It is generally accepted that click ABR latencies are relatively symmetrical between the right and the left ears (Rowe III, 1978). However, results regarding ABR amplitudes are less clear, as some researchers have suggested bigger ABR amplitudes for right-ear stimulation (Levine et al., 1988). Since we did not control for the tested ear (right versus left) when comparing results between groups, we are not certain whether possible ear asymmetries for processing stimuli might have affected our results. Future studies should explore the possible differences between right and left ear for measurement of cochlear synaptopathy in persons occupationally exposed to noise.

Second, the SPiN test consisted of sentences repetition, which relies on a higher cognitive load than word repetition. None of the participants had a cognitive assessment, and young university students likely have better cognitive and language abilities than young factory workers. Note that the BKB speech material was created to be understood by children aged between 4 and 5 years (Xi et al., 2012). This may have decreased the effect of language experience differences between groups in this study. However, differences in cognitive abilities between groups are not controlled by linguistic material characteristics in the SPiN test.

Third, we measured extended high frequency thresholds by using a pure tone instead of a warble or pulsed tone. However, this might have caused standing wave interferences in the ear canal and lead to frequency-dependent variations in the sound pressure level at the eardrum (Bharadwaj

et al., 2019). This might explain the larger variability observed for extended high frequency thresholds compared to thresholds measured from 0.5 to 8 kHz.

Fourth, we selected participants with normal hearing thresholds and normal DPOAE amplitudes. This procedure might have caused a selection bias, which could explain the lack of significant differences in some experimental measures and the lack of correlation between these measures and cumulative noise exposure. We probably selected people with “tough” ears, who might not have presented evident signs of cochlear synaptopathy. This hypothesis is supported by other studies that have found a difference in individual susceptibility to noise, suggesting the idea of “tough” versus “tender” ears (Cody & Robertson, 1983; Maison & Liberman, 2000; Lie et al., 2016). It is possible that individuals with “tough ears” are less susceptible to noise exposure and will therefore not exhibit poorer results on markers of cochlear synaptopathy. In this study, we might have selected participants who did not present with cochlear synaptopathy, since normal hearing thresholds and DPOAEs were required for participation. However, we believe this to be a reasonable approach to investigating neural damage “beyond the audiogram”.

Fifth, a regular use of HPDs was observed in participants with high noise exposure (> 90 dBA). For participants who did not report to use HPDs, noise levels ($L_{Aeq,8h}/CNE$) were significantly lower than for participants who reported to use HPDs. Therefore, the regular use of HPDs might have reduced noise exposure and prevented cochlear synaptopathy to develop in our sample of workers. This might explain why no differences in ABR were measured between our groups, and why no correlations were observed between $L_{Aeq,8h}/CNE$ and other variables used to investigate cochlear synaptopathy (i.e., ABR and SPiN). Although we incorporated HPD use into noise-exposure calculations, HPD reports by participants might not have been accurate enough to estimate the actual noise exposure.

Finally, we tried to control for significant recreational noise exposure, such as exposure to firearms, playing a musical instrument or in a band, frequent attendance to noisy bars and/or nightclubs, along with excessive use of listening devices at elevated volumes. However, since we did not measure recreational noise exposure by dosimetry, we relied on participants’ responses regarding significant noise exposure, which might have been insufficiently sensitive.

5.6 Conclusion

The sample of occupationally noise-exposed participants did not differ from control participants without occupational noise exposure for four ABR predictors of neural damage (i.e., wave I amplitude at 90dBnHL, wave I/ V amplitude ratio at 90dBnHL, the slope of the wave I amplitude growth as a function of stimulus intensity, and the slope of wave V latency shift as a function of ipsilateral white noise intensity). Noise-exposed workers exhibited worse BKB results than control group participants. However, we suggest that factors associated with nonsensory processing could likely explain such results. Our results suggest that ABR and SPiN markers were not affected by noise exposure in our sample of participants. This may be due to the use of HPD by workers at high level noise exposures or to limits in quantifying recreational noise exposure. Further studies are still required to determine whether ABR and SPiN markers can predict cochlear synaptopathy in individuals with occupational noise exposure, prior to observing changes in the audiogram.

5.7 Conflict of Interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

5.8 Author Contributions

A. P. S. wrote the paper. W. Q. and A. F. designed the study and provided critical revision of the paper. W. Z. and M. Z. performed the experiments and collected data from the center in China. A. P. S., K. M. D. and A. F. analyzed the data. All authors contributed equally to this work. All authors discussed the results and implications and commented on the manuscript at all stages.

5.9 Funding

This work was supported by the National Institutes of Health, National Institute on Deafness and Other Communication Disorders, USA, under grant number 1R01DC015990.

5.10 References

- Anderson, S., Parbery-Clark, A., Yi, H. G., & Kraus, N. (2011). A neural basis of speech-in-noise perception in older adults. *Ear and Hearing, 32*(6), 750–757. <https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e31822229d3>
- Barbee, C. M., James, J. A., Park, J. H., Smith, E. M., Johnson, C. E., Clifton, S., & Danhauer, J. L. (2018). Effectiveness of auditory measures for detecting hidden hearing loss and/or cochlear synaptopathy: A systematic review. *Seminars in Hearing, 39*(2), 172–209. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1641743>
- Bharadwaj, H. M., Mai, A. R., Simpson, J. M., Choi, I., Heinz, M. G., & Shinn-Cunningham, B. G. (2019). Non-invasive assays of cochlear synaptopathy—Candidates and considerations. *Neuroscience, 407*, 53–66. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.02.031>
- Bourien, J., Tang, Y., Batrel, C., Huet, A., Lenoir, M., Ladrech, S., Desmadryl, G., Nouvian, R., Puel, J. L., & Wang, J. (2014). Contribution of auditory nerve fibers to compound action potential of the auditory nerve. *Journal of Neurophysiology, 112*(5), 1025–1039. <https://doi.org/10.1152/jn.00738.2013>
- Bramhall, N. F., Konrad-Martin, D., McMillan, G. P., & Griest, S. E. (2017). Auditory brainstem response altered in humans with noise exposure despite normal outer hair cell function. *Ear and Hearing, 38*(1), article e1-e12. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000370>
- Bramhall, N. F., Theodoroff, S. M., & Kampel, S. D. (2020). Measures of synaptopathy linked with tinnitus and hyperacusis. Poster presented at the Association for Research in Otolaryngology MidWinter Meeting. San Jose, CA.
- Bramhall, N. F. (2021). Use of the auditory brainstem response for assessment of cochlear synaptopathy in humans. *The Journal of the Acoustical Society of America, 150*(6), 4440–4451. <https://doi.org/10.1121/10.0007484>
- Carhart, R., & Jerger, J. F. (1959). Preferred method for clinical determination of pure-tone thresholds. *Journal of Speech & Hearing Disorders, 24*(4), 330–345. <https://doi.org/10.1044/jshd.2404.330>

- Chen, D., & Guan, J. (2016). How education level, gender, and social network correlate with migrant workers' starting income in China's urban cities. *US China Education Review*, 6(1), 63–70. <https://doi.org/10.17265/2161-6248/2016.01.006>
- Cody, A. R., & Robertson, D. (1983). Variability of noise-induced damage in the guinea pig cochlea: electrophysiological and morphological correlates after strictly controlled exposures. *Hearing Research*, 9(1), 55–70. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(83\)90134-X](https://doi.org/10.1016/0378-5955(83)90134-X)
- Couth, S., Prendergast, G., Guest, H., Munro, K. J., Moore, D. R., Plack, C. J., Ginsborg, J., & Dawes, P. (2020). Investigating the effects of noise exposure on self-report, behavioral and electrophysiological indices of hearing damage in musicians with normal audiometric thresholds. *Hearing Research*, 395, article 108021. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2020.108021>
- DiNino, M., Holt, L. L., and Shinn-Cunningham, B. G. (2022). Cutting through the noise: noise-induced cochlear synaptopathy and individual differences in speech understanding among listeners with normal audiograms. *Ear Hear.* 43(1), 9–22. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000001147>
- Dobie, R. A. (2001). *Medical-Legal Evaluation of Hearing Loss* (2nd Edn). Cengage Learning.
- Fernandez, K. A., Jeffers, P. W., Lall, K., Liberman, M. C., & Kujawa, S. G. (2015). Aging after noise exposure: Acceleration of cochlear synaptopathy in “recovered” ears. *Journal of Neuroscience*, 35(19), 7509–7520. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5138-14.2015>
- Fulbright, A. N., Le Prell, C. G., Griffiths, S. K., & Lobarinas, E. (2017). Effects of recreational noise on threshold and suprathreshold measures of auditory function. *Seminars in Hearing*, 38(4), 298–318. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1606325>
- Furman, A. C., Kujawa, S. G., & Liberman, M. C. (2013). Noise-induced cochlear neuropathy is selective for fibers with low spontaneous rates. *Journal of Neurophysiology*, 110(3), 577–586. <https://doi.org/10.1152/jn.00164.2013>
- Gannouni, N., Lenoir, M., Ben Rhouma, K., El May, M., Tebourbi, O., Puel, J. L., & Mhamdi, A. (2015). Cochlear neuropathy in the rat exposed for a long period to moderate-intensity

noises. *Journal of Neuroscience Research*, 93(6), 848–858.
<https://doi.org/10.1002/jnr.23567>

Gleich, O., Semmler, P., & Strutz, J. (2016). Behavioral auditory thresholds and loss of ribbon synapses at inner hair cells in aged gerbils. *Experimental Gerontology*, 84, 61–70.
<https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.08.011>

Grant, K. J., Mepani, A. M., Wu, P., Hancock, K. E., de Gruttola, V., Liberman, M. C., & Maison, S. F. (2020). Electrophysiological markers of cochlear function correlate with hearing-in-noise performance among audiometrically normal subjects. *Journal of Neurophysiology*, 124(2), 418–431. <https://doi.org/10.1152/jn.00016.2020>.

Grinn, S. K., Wiseman, K. B., Baker, J. A., & Le Prell, C. G. (2017). Hidden hearing loss? No effect of common recreational noise exposure on cochlear nerve response amplitude in humans. *Frontiers in Neuroscience*, 11, article 465. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00465>

Grose, J. H., Buss, E., & Hall III, J. W. (2017). Loud music exposure and cochlear synaptopathy in young adults: Isolated auditory brainstem response effects but no perceptual consequences. *Trends in Hearing*, 21, article 2331216517737417.
<https://doi.org/10.1177/2331216517737417>

Guest, H., Munro, K. J., Prendergast, G., Howe, S., and Plack, C. J. (2017). Tinnitus with a normal audiogram: relation to noise exposure but no evidence for cochlear synaptopathy. *Hearing Research*, 344, 265–274. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.12.002>

Guest, H., Munro, K. J., Prendergast, G., Millman, R. E., & Plack, C. J. (2018). Impaired speech perception in noise with a normal audiogram: No evidence for cochlear synaptopathy and no relation to lifetime noise exposure. *Hearing Research*, 364, 142–151.
<https://doi.org/10.1016/j.heares.2018.03.008>

IBM Corp (2020). *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0*. Armonk, NY: IBM Corp.

Jensen, J. B., Lysaght, A. C., Liberman, M. C., Qvortrup, K., & Stankovic, K. M. (2015). Immediate and delayed cochlear neuropathy after noise exposure in pubescent mice. *PLoS ONE*, 10(5), article e0125160. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125160>

- Jerger, J. J. (1970). Clinical experience with impedance audiometry. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 92(4), 311–324.
<https://doi.org/10.1001/archotol.1970.04310040005002>
- Kikidis, D., Vardonikolaki, A., Zachou, Z., Razou, A., Pantos, P., & Bibas, A. (2020). ABR findings in musicians with normal audiogram and otoacoustic emissions: Evidence of cochlear synaptopathy?. *Hearing, Balance and Communication*, 18(1), 36–45.
<https://doi.org/10.1080/21695717.2019.1663054>
- Kujawa, S. G., & Liberman, M. C. (2009). Adding insult to injury: Cochlear nerve degeneration after “temporary” noise-induced hearing loss. *Journal of Neuroscience*, 29(45), 14077–14085.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2845-09.2009>
- Lazard, D. S., Collette, J. L., & Perrot, X. (2012). Speech processing: From peripheral to hemispheric asymmetry of the auditory system. *The Laryngoscope*, 122(1), 167–173.
<https://doi.org/10.1002/lary.22370>
- Lefler, S. M., Kaf, W. A., & Ferraro, J. A. (2021). Comparing simultaneous electrocochleography and auditory brainstem response measurements using three different extratympanic electrodes. *Journal of the American Academy of Audiology*, 32(6), 339–346.
<https://doi.org/10.1055/s-0041-1727273>
- Leroux, T., & Pinsonnault-Skvarenina, A. (2018). Review of the literature on the links between occupational hearing loss and presbycusis (publication no R-1027). Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail.
<https://www.irsst.qc.ca/media/documents/PubIRSST/R-1027.pdf?v=2020-02-04>
- Levine, R. A., Liederman, J., & Riley, P. (1988). The brainstem auditory evoked potential asymmetry is replicable and reliable. *Neuropsychologia*, 26(4), 603–614.
[https://doi.org/10.1016/0028-3932\(88\)90116-9](https://doi.org/10.1016/0028-3932(88)90116-9)
- Liberman, M. C., Epstein, M. J., Cleveland, S. S., Wang, H., & Maison, S. F. (2016). Toward a differential diagnosis of hidden hearing loss in humans. *PLoS ONE*, 11(9), article e0162726.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162726>

- Lie, A., Skogstad, M., Johannessen, H. A., Tynes, T., Mehlum, I. S., Nordby, K. C., Bo, E., & Tambs, K. (2016). Occupational noise exposure and hearing: A systematic review. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 89(3), 351–372. <https://doi.org/10.1007/s00420-015-1083-5>
- Lin, H. W., Furman, A. C., Kujawa, S. G., & Liberman, M. C. (2011). Primary neural degeneration in the guinea pig cochlea after reversible noise-induced threshold shift. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, 12(5), 605–616. <https://doi.org/10.1007/s10162-011-0277-0>
- Maison, S. F., & Liberman, M. C. (2000). Predicting vulnerability to acoustic injury with a noninvasive assay of olivocochlear reflex strength. *Journal of Neuroscience*, 20(12), 4701–4707. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-12-04701.2000>
- Marmel, F., Rodríguez-Mendoza, M. A., & Lopez-Poveda, E. A. (2015). Stochastic undersampling steepens auditory threshold/duration functions: Implications for understanding auditory deafferentation and aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7, article 63. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00063>
- Megarbane, L., & Fuente, A. (2020). Association between speech perception in noise and electrophysiological measures: An exploratory study of possible techniques to evaluate cochlear synaptopathy in humans. *International Journal of Audiology*, 59(6), 1–7. <https://doi.org/10.1080/14992027.2020.1718783>
- Mehraei, G., Hickox, A. E., Bharadwaj, H. M., Goldberg, H., Verhulst, S., Liberman, M. C., & Shinn-Cunningham, B. G. (2016). Auditory brainstem response latency in noise as a marker of cochlear synaptopathy. *Journal of Neuroscience*, 36(13), 3755–3764. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4460-15.2016>
- Mehrpour, A. H., Mirmohammadi, S. J., Ghoreyshi, A., Mollasadeghi, A., & Loukazadeh, Z. (2011). High-frequency audiometry: A means for early diagnosis of noise-induced hearing loss. *Noise and Health*, 13(55), 402–406. <https://doi.org/10.4103/1463-1741.90295>

- Mepani, A. M., Kirk, S. A., Hancock, K. E., Bennett, K., de Gruttola, V., Liberman, M. C., & Maison, S. F. (2020). Middle-ear muscle reflex and word-recognition in “normal hearing” adults: Evidence for cochlear synaptopathy? *Ear and Hearing*, 41(1), 25–38. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000804>
- National Institute for Occupational Safety and Health [NIOSH] (1998). *Criteria for a Recommended Standard: Occupational Noise Exposure. Revised Criteria 1998 (publication no 98–126)*. US Department of Health and Human Services. <https://www.cdc.gov/niosh/docs/98-126/pdfs/98-126.pdf>
- Pienkowski, M. (2017). On the etiology of listening difficulties in noise despite clinically normal audiograms. *Ear and Hearing*, 38(2), 135–148. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000388>
- Prendergast, G., Guest, H., Munro, K. J., Kluk, K., Léger, A., Hall, D. A., Heinz, M. G., & Plack, C. J. (2017a). Effects of noise exposure on young adults with normal audiograms I: Electrophysiology. *Hearing Research*, 344, 68–81. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.10.028>
- Prendergast, G., Millman, R. E., Guest, H., Munro, K. J., Kluk, K., Dewey, R. S., Hall, D. A., Heinz, M. G., & Plack, C. J. (2017b). Effects of noise exposure on young adults with normal audiograms II: Behavioral measures. *Hearing Research*, 356, 74–86. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2017.10.007>
- Pushpalatha, Z. V., & Konadath, S. (2016). Auditory brainstem responses for click and CE-chirp stimuli in individuals with and without occupational noise exposure. *Noise & Health*, 18(84), 260–265. <https://doi.org/10.4103/1463-1741.192477>
- Ridley, C. L., Kopun, J. G., Neely, S. T., Gorga, M. P., & Rasetshwane, D. M. (2018). Using thresholds in noise to identify hidden hearing loss in humans. *Ear and Hearing*, 39(5), 829. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000543>

- Rowe III, M. J. (1978). Normal variability of the brain-stem auditory evoked response in young and old adult subjects. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 44(4), 459–470. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(78\)90030-5](https://doi.org/10.1016/0013-4694(78)90030-5)
- Ruggero, M. A. (1992). Physiology and coding of sound in the auditory nerve. In Popper A. N., Fay R. R. (eds), *The Mammalian Auditory Pathway: Neurophysiology* (vol 2, 34-93). Springer, New York, NY.
- Schaette, R., and McAlpine, D. (2011). Tinnitus with a normal audiogram: physiological evidence for hidden hearing loss and computational model. *Journal of Neuroscience*. 31(38), 13452–13457. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2156-11.2011>
- Schneider, B. A., Daneman, M., & Pichora-Fuller, M. K. (2002). Listening in aging adults: from discourse comprehension to psychoacoustics. *Canadian Journal of Experimental Psychology*, 56(3), 139–152. <https://doi.org/10.1037/h0087392>
- Sergeyenko, Y., Lall, K., Liberman, M. C., & Kujawa, S. G. (2013). Age-related cochlear synaptopathy: An early-onset contributor to auditory functional decline. *Journal of Neuroscience*, 33(34), 13686–13694. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1783-13.2013>
- Skoe, E., & Tufts, J. (2018). Evidence of noise-induced subclinical hearing loss using auditory brainstem responses and objective measures of noise exposure in humans. *Hearing Research*, 361, 80–91. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2018.01.005>
- Smith, S. B., Krizman, J., Liu, C., White-Schwoch, T., Nicol, T., & Kraus, N. (2019). Investigating peripheral sources of speech-in-noise variability in listeners with normal audiograms. *Hearing Research*, 371, 66–74. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2018.11.008>
- Soalheiro, M., Rocha, L., do Vale, D. F., Fontes, V., Valente, D., & Teixeira, L. R. (2012). Speech recognition index of workers with tinnitus exposed to environmental or occupational noise: a comparative study. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 7(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/1745-6673-7-26>

- Stamper, G. C., & Johnson, T. A. (2015). Auditory function in normal-hearing, noise-exposed human ears. *Ear and Hearing*, 36(2), 172–184. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000107>
- Valderrama, J. T., Beach, E. F., Yeend, I., Sharma, M., Van Dun, B., & Dillon, H. (2018). Effects of lifetime noise exposure on the middle-age human auditory brainstem response, tinnitus and speech-in-noise intelligibility. *Hearing Research*, 365, 36–48. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2018.06.003>
- Vijayasathya, S., Mohan, M., Nagalakshmi, P., & Barman, A. (2021). Speech perception in noise, gap detection and amplitude modulation detection in suspected hidden hearing loss. *Hearing, Balance, and Communication*, 19(3), 203–211. <https://doi.org/10.1080/21695717.2021.1876494>
- Wang, Q., Yang, L., Qian, M., Hong, Y., Wang, X., Huang, Z., & Wu, H. (2021). Acute recreational noise-induced cochlear synaptic dysfunction in humans with normal hearing: A prospective cohort study. *Frontiers in Neuroscience*, 15, article 659011. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.659011>
- Washnik, N. J., Bhatt, I. S., Phillips, S. L., Tucker, D., & Richter, S. (2020). Evaluation of cochlear activity in normal-hearing musicians. *Hearing Research*, 395, article 108027. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2020.108027>
- Xi, X., Ching, T. Y., Ji, F., Zhao, Y., Li, J. N., Seymour, J., Hong, M. D., Chen, A. T., & Dillon, H. (2012). Development of a corpus of mandarin sentences in babble with homogeneity optimized via psychometric evaluation. *International Journal of Audiology*, 51(5), 399–404. <https://doi.org/10.3109/14992027.2011.642011>
- Yeend, I., Beach, E. F., Sharma, M., & Dillon, H. (2017). The effects of noise exposure and musical training on suprathreshold auditory processing and speech perception in noise. *Hearing Research*, 353, 224–236. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2017.07.006>
- Zhang, M. B., Xie, H. W., Zhou, J. N., Sun, X., Hu, W., Zou, H., Zhou, L., Jingsong, L., Zhang, M., Kardous, C. A., Morata, T. C., Murphy, W. J., Zhang, J. H., & Qiu, W. (2020). New metrics

needed in the evaluation of hearing hazard associated with industrial noise exposure. *Ear Hear.* 42(2), 290–300. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000942>

Zhao, Y. M., Qiu, W., Zeng, L., Chen, S. S., Cheng, X. R., Davis, R. I., & Hamernik, R. P. (2010). Application of the kurtosis statistic to the evaluation of the risk of hearing loss in workers exposed to high-level complex noise. *Ear and Hearing*, 31(4), 527–532. <https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e3181d94e68>

5.11 Supplementary material

Tableau 5. – Supplementary Table 1. Adjusted group means, standard errors and group comparisons for ABR results, controlled for PTA₄ and PTA_{EHF} (wave I and wave V amplitude and latency, ABR I/V amplitude ratio at 90 dBnHL, ABR AMP-I_{Slope} and ABR LAT-V_{Slope})

ABR measures	Noise-exposed group	Control group	p-value
	Mean ± SE	Mean ± SE	
Amplitude (µV)			
Wave I			
90 dBnHL	1.93 ± 0.20	1.88 ± 0.20	p = .887
80 dBnHL	1.60 ± 0.17	1.42 ± 0.17	p = .450
70 dBnHL	0.92 ± 0.10	0.85 ± 0.10	p = .612
60 dBnHL	0.40 ± 0.05	0.32 ± 0.05	p = .311
50 dBnHL	0.32 ± 0.06	0.33 ± 0.06	p = .923
Wave V			
90 dBnHL	0.52 ± 0.04	0.54 ± 0.04	p = .637
80 dBnHL	0.42 ± 0.03	0.40 ± 0.03	p = .626
70 dBnHL	0.34 ± 0.03	0.34 ± 0.03	p = .947
60 dBnHL	0.25 ± 0.02	0.26 ± 0.02	p = .849
50 dBnHL	0.20 ± 0.02	0.22 ± 0.02	p = .471
Latency (ms)			
Wave I			
90 dBnHL	1.55 ± 0.03	1.52 ± 0.03	p = .518
80 dBnHL	1.68 ± 0.03	1.62 ± 0.03	p = .304
70 dBnHL	1.88 ± 0.05	1.85 ± 0.05	p = .751
60 dBnHL	2.17 ± 0.06	2.21 ± 0.06	p = .582
50 dBnHL	2.68 ± 0.06	2.64 ± 0.06	p = .665
Wave V			
90 dBnHL	5.67 ± 0.04	5.58 ± 0.04	p = .146
80 dBnHL	5.75 ± 0.04	5.70 ± 0.04	p = .405
70 dBnHL	5.90 ± 0.04	5.87 ± 0.04	p = .658
60 dBnHL	6.18 ± 0.06	6.13 ± 0.06	p = .573
50 dBnHL	6.56 ± 0.06	6.55 ± 0.06	p = .834
Wave I/V amplitude ratio at 90 dBnHL	4.45 ± 0.81	4.18 ± 0.92	p = .837
AMP-I _{Slope} (µV/dB)	0.046 ± 0.005	0.040 ± 0.005	p = .443
LAT-V _{Slope} (ms/dB)	0.008 ± 0.001	0.10 ± 0.001	p = .398

Chapitre 6 – Étude 2

Supra-threshold deficits in normal hearing military recruits exposed to impulse noise

Alexis Pinsonnault-Skvarenina^{1,2,3}, William Soucy¹, Jonathan Noël¹, Félicia Doucet¹, Élise Lévesque¹, Adrian Fuente^{1,4}, Tony Leroux^{1,2}

¹ École d'orthophonie et d'audiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

² Centre de recherche interdisciplinaire en réadaptation du Montréal métropolitain, CIUSSS Centre-Sud- de-l'Île-de-Montréal, Montréal, Québec, Canada

³ Centre for Interdisciplinary Research in Music Media and Technology, McGill University, Montréal, Québec, Canada

⁴ Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal – CIUSSS Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, Montréal, Québec, Canada

Étude acceptée (sous presse) dans la revue *The Journal of the Acoustical Society of America*

6.1 Abstract

The aim of this study was to determine the effect of impulse noise exposure on various indirect markers of cochlear synaptopathy in young military recruits. A total of 27 military recruits with exposure to firearm and artillery noise (high noise group) and 13 non exposed participants (low noise group) were recruited. All presented with normal hearing thresholds and distortion product otoacoustic emissions (DPOAEs). The *Noise Exposure Structured Interview* (NESI) was used to quantify noise exposure. Speech perception in noise (SPiN), equivalent rectangular bandwidth (ERB) of auditory filters, auditory brainstem response (ABR) wave I amplitude, wave I amplitude growth function, wave I/V amplitude ratio, wave V latency, wave V latency shift with ipsilateral noise, and the summing potential (SP)/action potential (AP) ratio of the electrocochleography were measured. In military participants, compared to non-exposed participants, SPiN was worse, ERB at 4 kHz was larger, wave I amplitude at 75 dBnHL was reduced, and wave V latency in quiet was delayed. However, no significant correlations were observed between NESI and auditory measures, once multiplicity of tests was controlled for. These results suggest that military recruits may exhibit supra-threshold deficits, despite presenting with normal hearing thresholds and presence of DPOAEs. Future studies should include a measure of auditory filters in their test battery.

Keywords: cochlear synaptopathy, hidden hearing loss, frequency selectivity, auditory filters, auditory brainstem response, speech perception in noise, noise exposure, military

6.2 Introduction

Cochlear synaptopathy is characterized by an injury to presynaptic ribbons at the base of the inner hair cells (IHC) (Kujawa and Liberman, 2009), with a subsequent preferential loss of low-spontaneous-rate auditory fibers (low-SR fibers) (Furman et al., 2013; Fernandez et al., 2015). A large body of literature has shown that cochlear synaptopathy can manifest itself in both aging animals (Sergeyenko et al., 2013; Gleich et al., 2016) and in animals exposed to noise at different intensities and durations (Kujawa and Liberman, 2009; Lin et al., 2011; Furman et al., 2013; Fernandez et al., 2015; Gannouni et al., 2015; Jensen et al., 2015), before the development of a permanent threshold shift. Cochlear synaptopathy has also been identified in studies of human temporal bones (Makary et al., 2011; Viana et al., 2015; Wu et al., 2019; Wu et al., 2021). More recently, Wu and colleagues (2021) found that noise exposure accelerated auditory nerve fiber (ANF) loss, while it had a minimal effect on IHC survival, suggesting that cochlear synaptopathy in humans could indeed be exacerbated by noise exposure.

Since quantification of cochlear synapses in living humans is not possible, previous studies have focused on the development of a non-invasive proxy measure that could indicate IHC/ANF synapse loss in humans. To this end, many measures have been proposed: 1) auditory brainstem response (ABR) at supra-threshold level (e.g., wave I amplitude, wave I/V amplitude ratio, wave V latency shift in noise), 2) amplitude of the summing potential (SP)/action potential (AP) from electrocochleography (ECoChG), 3) envelope following response (EFR), 4) wideband middle-ear muscle reflex or acoustic reflex (MEMR or ART), 5) speech perception in noise (SPiN), and 6) tones in noise (e.g., Threshold Equalizing Noise (TEN) test). However, previous studies in humans have shown a variety of results. While many factors could explain difficulties in identifying a proxy measure of cochlear synaptopathy in living humans (e.g., inter-subject variability, subjectivity of self-reporting noise exposure, variability in experimental parameters), two limitations have been suggested as key factors: 1) cochlear synaptopathy may not manifest itself in young normal hearing individuals with exposure to recreational noise, and 2) previously suggested measures might not be sensitive enough to indicate the presence of cochlear synaptopathy (Guest et al., 2018a; Bramhall, 2021).

Regarding the first limitation, it could be overcome by the selection of participants with known deleterious noise exposure such as those from impulse noise. In the animal model, impulse noise induces cochlear synaptopathy after a brief exposure duration (Hickman et al., 2018; Harrison and Bielefeld, 2019). In humans, impulse noise has been shown to produce permanent threshold shifts after a shorter duration of exposure than continuous noise (Mäntysalo and Vuori, 1974). Military personnel are exposed to hazardous noise levels, mainly from sources that generate impulse; some weapons used can produce peak noise levels near the muzzle ranging from 132 (rifles) to 183 dB SPL (howitzers) (Ylikoski et al., 1994). Therefore, an investigation of young military recruits with normal hearing thresholds might facilitate the examination of sensitive indirect markers of cochlear synaptopathy. Previous studies that investigated veterans aged 19-35 with normal hearing thresholds and distortion product otoacoustic emissions (DPOAEs) have found a reduction in wave I amplitude and EFR magnitude attributed to cochlear synaptopathy (Bramhall et al., 2017, 2021). However, these studies have not included other measures, such as SPiN and ECoChG.

Concerning the second limitation that some measures may not be sensitive enough to serve as proxy measures of cochlear synaptopathy in humans, we propose the use of a tone detection in notch-noise technique to measure the bandwidth of the auditory filters (i.e., the equivalent rectangular bandwidth, ERB). It is known that frequency selectivity, which can be measured by the bandwidth of auditory filters, relies on the integrity of outer hair cells (OHC), but also of IHC and neural synchrony (Plack, 2018). Recently, a broadening of auditory filters has been documented in nonhuman primates exposed to noise. While these changes were primarily determined by OHC loss, additional variability was explained by synapse loss (Burton et al., 2020). One explanation to the relationship between cochlear synaptopathy and frequency selectivity is that damage to IHC/ANF synapses and to low-SR ANF could impact the capacity to detect a signal in noise since these fibers are believed to be involved in the coding of the amplitude of high-level sounds (Bourien et al., 2014). Thus, we hypothesize that a tone detection in notch-noise procedure to obtain the ERB could be used as an indirect marker of cochlear synaptopathy in humans. While one previous study measured the ERB in normal hearing individuals with SPiN impairment, it did not aim to investigate the ERB as a measure of cochlear synaptopathy in

participants with impulse noise exposure (Bharadwaj et al., 2015). Since the equivalent rectangular bandwidth is strongly influenced by the OHC integrity, we believe that it should be used in parallel with a DPOAE measurement to be able to distinguish the effect of OHC or IHC/ANF synapse damage.

In this study, we propose to overcome two known limitations to identify a proxy measure of cochlear synaptopathy in humans: the type of noise exposure that could elicit cochlear synaptopathy and the previously used techniques to investigate this condition. We approach this problem by (a) investigating a young military population with known deleterious impulse noise exposure and yet who present normal hearing thresholds and DPOAEs, and by (b) using a complete test battery (i.e., ABR, SPIN, ECoChG, ERB) to serve as indirect markers of cochlear synaptopathy in humans.

6.3 Materials and methods

6.3.1 Participants

The Ethics Committees of the Center for Interdisciplinary Research in Rehabilitation of Greater Montreal (CRIR), the Faculty of Medicine of the University of Montreal, the Royal Military College Saint-Jean (RMCSJ) and Defense, Research and Development Canada approved the study protocol. Prior to the beginning of the study, information about it was provided to the participants and they were asked to sign a consent form. Participants were informed that they could withdraw their participation at any time during the study.

Male participants aged between 18 and 25 were recruited in the province of Quebec, Canada. A total of 27 military recruits with exposure to firearm and artillery noise were included in the high noise (HN) group, while 13 participants without reported firearm exposure were included in the low noise (LN) group. HN participants were students recruited at the Royal Military College Saint-Jean and at the 2nd Canadian Division Support Base Valcartier. These participants had never experienced a deployment, and their military noise exposure was limited to training. LN participants were students from the University of Montreal or from the Royal Military College Saint-Jean, who did not report exposure to impulse noise.

A questionnaire was administered to collect information regarding the general health, presence of constant tinnitus (> 6 months duration and a nonpulsatile), and otologic history of the participants. They were required to present with no family history of hearing loss and no history of ear surgery, ear disease, use of ototoxic drugs or neurological disorders. They were also required to be in general good health and to have never experienced a traumatic brain injury. Participants in both groups completed an initial audiological evaluation, including otoscopy, tympanometry, air conduction pure-tone audiometry and DPOAEs. Additional inclusion criteria were as follows: in at least one ear, 1) normal otoscopy, 2) normal tympanogram (middle ear compliance between 0.25 and 2.5 ml and middle ear pressure between -100 and +50 daPa for a 226 Hz tone) (Jerger, 1970), 3) normal hearing thresholds (≤ 20 dB HL) at all frequencies from 0.25 to 8 kHz, 4) presence of DPOAEs from 1 to 8 kHz with a signal/noise ratio of +6 dB and a minimal absolute amplitude of -5 dB SPL, and 5) for the LN group participants, no history of exposure to impulse noise (e.g., firearms).

Participants were scheduled for an assessment session at the School of Speech-Language Pathology and Audiology of the University of Montreal, at the Royal Military College Saint-Jean or at the 2nd Canadian Division Support Base, Valcartier. The testing environments were carefully selected to be similar (e.g., soundproof test booth located in a quiet room with sufficient space to carry out the procedures). All procedures were completed at the three different sites, and calibration levels were equal. All calibration procedures were performed prior to the commencement of the study. After the screening evaluation, all test measures were conducted in the better ear (based on the best results of DPOAEs). When both ears presented with similar DPOAEs, the better ear was chosen based on hearing thresholds. No participant presented with abnormal otoscopy or middle-ear dysfunction. All participants presented with normal or near-normal hearing thresholds and DPOAEs in the contralateral ear.

6.3.2 Procedures

6.3.2.1 Pure-tone audiometry

Air-conduction pure-tone thresholds were obtained bilaterally with either an Otometrics Madsen Astera 2 (Taastrup, Denmark) or an Interacoustics AC-40 (Middelfart, Denmark) audiometer. The

assessment was carried out with Telephonics TDH39p (0.25 – 8 kHz) and Sennheiser HDA200 (9 – 14 kHz) headphones. Participants were tested in an audiometric soundproof test booth (Eckel C11/H11 (portable) or S-123/CR-2 (fixed), Morrisburg, Canada), adhering to ambient noise levels specified by ANSI S3.1 (1999, R2018). Electroacoustic calibration of the audiometers and earphones was performed according to ANSI S3.7 (1995, R2008). The Hughson-Westlake procedure, described by Carhart and Jerger (1959), was used to obtain hearing thresholds at 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 11.2, 12.5, and 14 kHz.

6.3.2.2 Tympanometry

An Interacoustics AT235 middle-ear analyzer (Middelfart, Denmark), calibrated using three standard cavities (0.5, 2.0 and 5.0 cm³) based on the operations manual of the manufacturer, was used for tympanometry. Middle ear compliance and pressure were measured with a 226 Hz pure-tone probe tone. Middle-ear compliance, volume and pressure were obtained.

6.3.2.3 DPOAEs

The Otodynamics ILO.v6 Echoport 292 II (Hatfield, UK) was used for the measurement of DPOAEs. Before each use, the probe was calibrated by using the test option and a 2 cc acoustic calibration cavity. The equipment was set up with a f_2/f_1 ratio of 1.22 and stimulus frequency levels L_1/L_2 of 65/55 dB SPL. A DP-gram (plotted as a function of f_2) was obtained for 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7 and 8 kHz. A DP-Gram was favored over DPOAE input–output functions, because we wanted an inclusion/exclusion test that could be performed quickly on a wide frequency spectrum, given the quantity of experimental tests.

6.3.2.4 Lifetime noise exposure

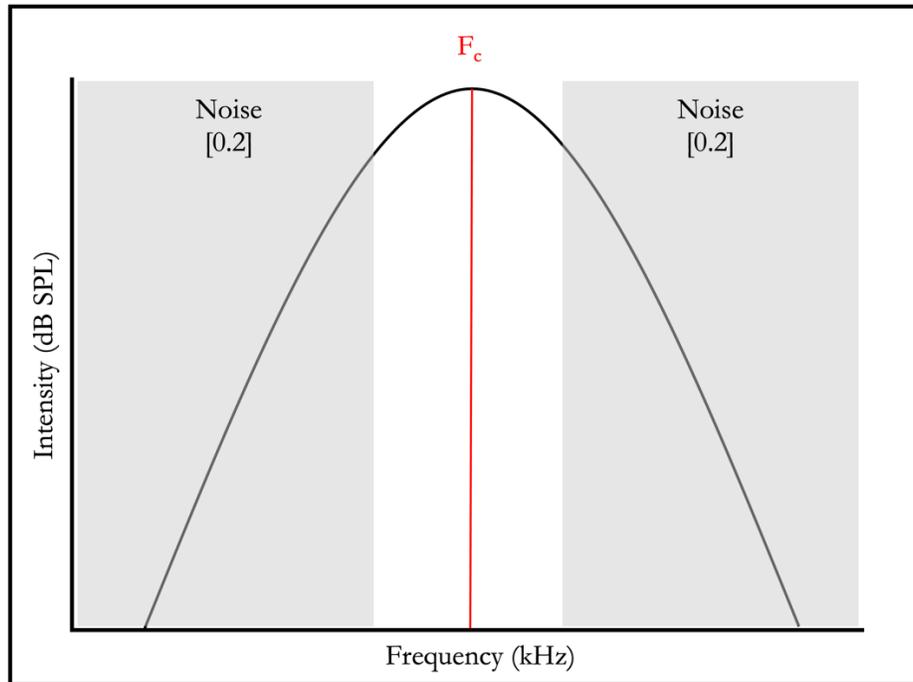
Lifetime noise exposure was quantified with the *Noise Exposure Structured Interview* (NESI) (Guest et al., 2018b). The typical duration and frequency of occurrence of exposures were obtained. Noise levels were estimated based on communication difficulty (e.g., when you must raise the volume of your voice to discuss with someone at 1 m distance). Lifespan was segmented according to exposure habits to help participants recall previous noise exposure with accuracy. Firearm noise exposure was quantified for weapons of high and low caliber (e.g., .22 and .17) and all other hand-held firearms. For each participant, noise units were calculated for recreational

noise exposure ($NESI_R$), occupational noise exposure ($NESI_O$), firearm noise exposure ($NESI_F$) and total noise exposure ($NESI_T$). It should be specified that noise units are linearly related to the total energy of exposure above 80 dBA. One unit is equivalent to one working year (2080 hours) of exposure to 90 dBA. For the purpose of our study, artillery exposure were considered as large-caliber weapons when computing the NESI units. All interviews were conducted with the same interviewers and using a consistent script.

6.3.2.5 Auditory filters

Frequency selectivity ability can be measured through auditory filters, which can be characterized by the Equivalent Rectangular Bandwidth value (ERB). This is defined as being the bandwidth of a rectangular filter which lets through the same acoustic power as the auditory filter in the presence of white noise. In humans, the ERB can be computed through measures of masked detection thresholds while varying the width of the noise. In our study, detection thresholds in the presence of a notch-noise were obtained with the *Masking Threshold* software (Audiology Research Laboratory, University of Ottawa, Canada). Using the procedure proposed by Héту and Tran Quoc (1992), thresholds for a pulsed pure-tone signal at 1 and 4 kHz (F_c) in the presence of notch-noise (80 dB SPL) were measured with an adaptative Bekesy method. The notch width in the noise signal was chosen with reference to tone frequency. Telephonics TDH39p headphones were used, connected to a Behringer UCA202 audio interface (Willich, Germany) and a HP Compaq 6730b Notebook laptop (California, USA). The equipment was calibrated following the operations manual of the manufacturer, using the calibration option of the software and a Brüel and Kjaer artificial ear (B&K 4153) connected to a Type 1 sound level meter (Larson Davis SoundTrack LxT). A total of six conditions were used with different values of notch width. The notch was symmetrically placed around F_c in four conditions ([0.0 : 0.0], [0.5 : 0.5], [0.2 : 0.2], [0.3 : 0.3]), while it was asymmetrical in two conditions ([0.3 : 0.5], [0.5 : 0.3]). Both numbers in the interval correspond to fractions of the tone frequency ($\Delta F_c/F_c$), which determine the width of the notch. A schematic illustration of a signal and a symmetrical notch width is presented in Figure 1. To derive auditory filter shapes and bandwidth, masked thresholds were inputted into a roex fitting algorithm, *Shape 1.0* (University of Montreal, Canada). The ERB was calculated at 1 kHz (ERB_{1kHz}) and 4 kHz (ERB_{4kHz}) (Laroche et al., 1992).

Figure 12. – (Figure 1). A schematic representation of the auditory filter centered on the F_c frequency. The gray shading shows a symmetrical notch-noise [0.2-0.2]. When the width of the notch-noise is increased, the signal becomes easier to detect.



6.3.2.6 Self-reported hearing difficulties

All participants were asked to complete the French version of the *Screening Test for Hearing Problems* (STHP) questionnaire (Demorest et al., 2011; Vincent et al., 2017). Only the questionnaire subscale on communication performance was used in this study. Participants were asked to rate on a five-point Likert scale how well they could hear in nine situations. An average score was calculated for each participant to obtain a measure of how well they could communicate effectively in different everyday situations.

6.3.2.7 SPiN

The French Matrix test (*FrMatrix*) was used to assess open-set speech identification performance in noise (Jansen et al., 2012). This test contains fifty French words separated into five categories (i.e., subject, verb, number, object and color), which are pseudo-randomly combined to form a five-word sentence (e.g., Agnes buys two white rings). These words were chosen to represent the mean phonetic distribution of the French language. Participants were asked to repeat the words

they heard in the presence of a stationary long-term average speech spectrum noise. Speech material was presented through Telephonics TDH39p headphones connected to an ESI Gigaport HD+ audio interface (Leonberg, Germany) and a HP Pavillon Notebook laptop (California, USA). The equipment was calibrated, following the operations manual of the manufacturer, using the calibration option of the software and a Brüel and Kjaer artificial ear (B&K 4153) connected to a Type 1 sound level meter (Larson Davis SoundTrack LxT). Initially, a practice round was conducted with ten five-word sentences. While the speech level remained fixed at 65 dB HL, the noise level was automatically adjusted according to participants' responses, using a 2-dB step adaptive method (e.g., for a speech reception threshold of 50%, the noise level increased when the score on a sentence was ≥ 3 correctly identified words over a total of 5, while it decreased when the score was $< 3/5$). The same procedure was then used with a set of 20 five-word sentences. The SNR for which participants obtained speech reception thresholds of 20% (SPiN_{20%}), 50% (SPiN_{50%}) and 80% (SPiN_{80%}) were obtained. Additionally, the slope of SPiN performances (SPiN_{slope}, in dB SNR/%) was computed by fitting a straight line across the SPiN conditions. Valid scores for at least two SPiN conditions were required for the linear fits. When this was not the case, the participant was excluded from the analyses.

6.3.2.8 ABR and ECoChG

The ABR and ECoChG were recorded using a Bio-logic Navigator Pro AEP (Natus Hearing, Pleasanton, USA). Calibration of stimuli was performed using a Brüel and Kjaer artificial ear (B&K 4153) connected to a Type 1 sound level meter (Larson Davis SoundTrack LxT), according to IEC 60645-3 (2020). For the ABR measures, surface electrodes were placed at the vertex (Cz, the non-inverting electrode), the mastoid (the inverting electrode), and the forehead (Fpz, the ground) in accordance with the International 10-20 system for EEG recordings. The amplifier bandpass was set between 0.1 and 3 kHz, while the stimulation rate was at 11.1 stimuli/second. Two trials, each averaging 2,000 responses, were obtained and combined using alternating 100 μ s-clicks delivered at 75 dBnHL, with ER3A inserts. Additional ABR waveforms were obtained at 65 and 55 dBnHL (2,000 responses for each click intensity). Electrode impedance was less than 5 kOhms. Responses with an amplitude above 30 μ V were automatically rejected, and electrical activity/noise that was common to both electrodes (i.e., the inverting and non-inverting) was cancelled out by common

mode rejection. The recordings were visually inspected by a group-blinded expert audiologist, unrelated to the project, in order to identify waves I, III and V. The peak-to-trough amplitudes for I and V waves were obtained. The slope of the wave I amplitude growth function ($AMP-I_{Slope}$, in $\mu V/dB$) and the wave I/V amplitude ratio were also calculated. The $AMP-I_{Slope}$ was computed by fitting a straight line across the conditions in which the waveforms were identifiable. In addition, ABRs for alternating click stimuli at 75 dBnHL along with ipsilateral white noise at 45, 55, and 65 dB SPL were obtained (2,000 responses for each ipsilateral noise level). Latencies for wave V with ipsilateral masking noise at each aforementioned intensity were identified by a group-blinded expert audiologist unrelated to the project. The latency shift was calculated as the slope of the curve originating from wave V latency values at each level of ipsilateral masking noise ($LAT-V_{Slope}$, in ms/dB). Regarding the $AMP-I_{Slope}$ and the $LAT-V_{Slope}$, at least two conditions in which the ABR wave I or the ABR wave V with ipsilateral noise were clear were required for the linear fits. When this was not the case, the participant was excluded from the analyses.

Regarding the ECoChG responses, an tympanic electrode (Lilly TM-Wick, IHS, Miami, USA) was placed in the ipsilateral external auditory canal, touching the tympanic membrane (the inverting electrode). 100 μs -clicks with an alternating polarity at 75 dBnHL were used to evoke the SP and AP components. The gain was set at 50,000 and the bandpass filter at 0.05 to 3 kHz. Two trials of 2,000 responses were obtained and averaged, with a stimulation rate of 11.1 stimuli/second, with ER3A inserts. The averaged recordings were visually inspected by a group-blinded expert audiologist unrelated to the project. The pre-synaptic summing potential (SP) and the wave I (AP) amplitudes were measured from the waveform peak and compared to the pre-stimulus baseline (Ferraro, 2010). SP peak was identified at the highest inflection point around 1 msec after stimulus onset, while the AP peak was defined as the highest point between 1 and 2 msec. The baseline was placed at the lowest amplitude within the first msec. The SP/AP amplitude ratio was calculated for each participant. Due to the large number of electrophysiological tests performed and the associated duration of experimentation, we chose to limit the participants' sound exposure. Thus, a limit of 75 dBnHL was adopted for all ABR and ECoChG measurements.

6.3.3 Statistical analysis

Descriptive statistics were conducted using SPSS Statistics (26.0.0.0 version) using a significance level of 5%. First, pure-tone threshold averages were calculated for each participant by averaging the hearing thresholds of the better ear at 0.5, 1, 2, and 4 kHz (PTA_4) and from 9 to 14 kHz (PTA_{EHF}). The average of DPOAEs ($DPOAE_{AVG}$) was calculated by averaging the amplitude in dB SPL of DPOAEs in the better ear across all frequencies (1–8 kHz). A chi-square test (χ^2) was used to compare the number of participants in each group with self-reported constant tinnitus.

Initially, for ABR measures, ANOVAs with stimulation level as an intra-subject factor and group as a between-subject factor were conducted. However, since multiple participants did not have identifiable waveforms at all stimulation levels, this reduced considerably the number of participants available for the analyses. Therefore, this analyse was not retained for the study. The LN and HN groups were compared using bootstrap t-tests (1000 samples, bias corrected accelerated) for all continuous variables of interest: age, PTA_4 , PTA_{EHF} , $DPOAE_{AVG}$, ERB, STHP, SPiN, ABR and ECochG. These statistical procedures were chosen because of the small sample size and the non-normal distribution. For these analyses, the false discovery rate (i.e., proportion of significant results that could be false positives) was controlled with a Benjamini-Hochberg procedure. Effect size (with Hedges correction) was calculated for all analyses and was considered small ($d = 0.2$), medium ($d = 0.5$), and large ($d = 0.8$) (Cohen, 1988). Additionally, when a significant difference was observed for the ERB, ANCOVAs using the hearing threshold and the DPOAE amplitude at the specific frequency (i.e., 1 or 4 kHz) were conducted. We chose to control for these variables to better understand “whether” pure-tone thresholds and DPOAEs could explain the group differences (see Supplemental material).

The possible associations between total noise exposure ($NESI_T$), age, audibility variables (i.e., hearing thresholds, DPOAEs) and cochlear synaptopathy proxy measures (i.e., ERB, STHP, SPiN, ABR, ECochG) were investigated using Pearson correlations in all participants ($n = 40$). Scatter plots were visually inspected for both groups to detect potential clustered data. The false discovery rate was controlled with a Benjamini–Hochberg procedure.

Finally, to better investigate the effect of tinnitus on the different auditory measures, supplemental analyses were carried by comparing the results of participants in the HN group with (n=9) and without (n=18) self-reported tinnitus. To this end, bootstrap t-tests (1000 samples, bias corrected accelerated), controlled with a Benjamini–Hochberg procedure for multiplicity of tests, were performed for all continuous variables of interest: age, PTA₄, PTA_{EHF}, DPOAE_{AVG}, ERB, STHP, SPiN, ABR and ECoChG.

6.4 Results

6.4.1 Group's characteristics

A summary of participants' characteristics for each group is shown in Table 1. Bootstrap t-tests showed that HN participants were significantly younger than LN participants ($t(38) = 2.62, p = .017, 95\%CI = [0.34, 3.71]$). Figure 2 displays hearing thresholds from 0.25 to 14 kHz by noise exposure group (low and high noise) and for individual participants. Most participants presented with extended high frequency hearing thresholds ≤ 20 dB HL. One participant in the HN group exhibited considerably poor extended high frequency hearing thresholds. Since the exclusion of this participant did not change any of the statistical results, he was retained in the final analysis. Figure 3 displays the DPOAE amplitudes from 1 to 8 kHz (as a function of f_2) for both groups and for individual participants. No differences between groups were observed for hearing thresholds and DPOAEs: PTA₄ ($t(38) = -1.78, p = .084, 95\%CI = [-3.68, 0.13]$), PTA_{EHF} ($t(38) = -0.43, p = .633, 95\%CI = [-7.11, 3.71]$), and DPOAE_{AVG} ($t(38) = -0.62, p = .516, 95\%CI = [-3.15, 1.76]$). While no participants in the LN group reported constant tinnitus, a significantly greater proportion did so in the HN group (33%, n = 9) ($\chi^2 = 5.59, p = .038$).

Figure 13. – (Figure 2). Hearing thresholds from 0.25 to 14 kHz (in dB HL) for individual participants (thin lines) and for LN and HN group means (thick lines).

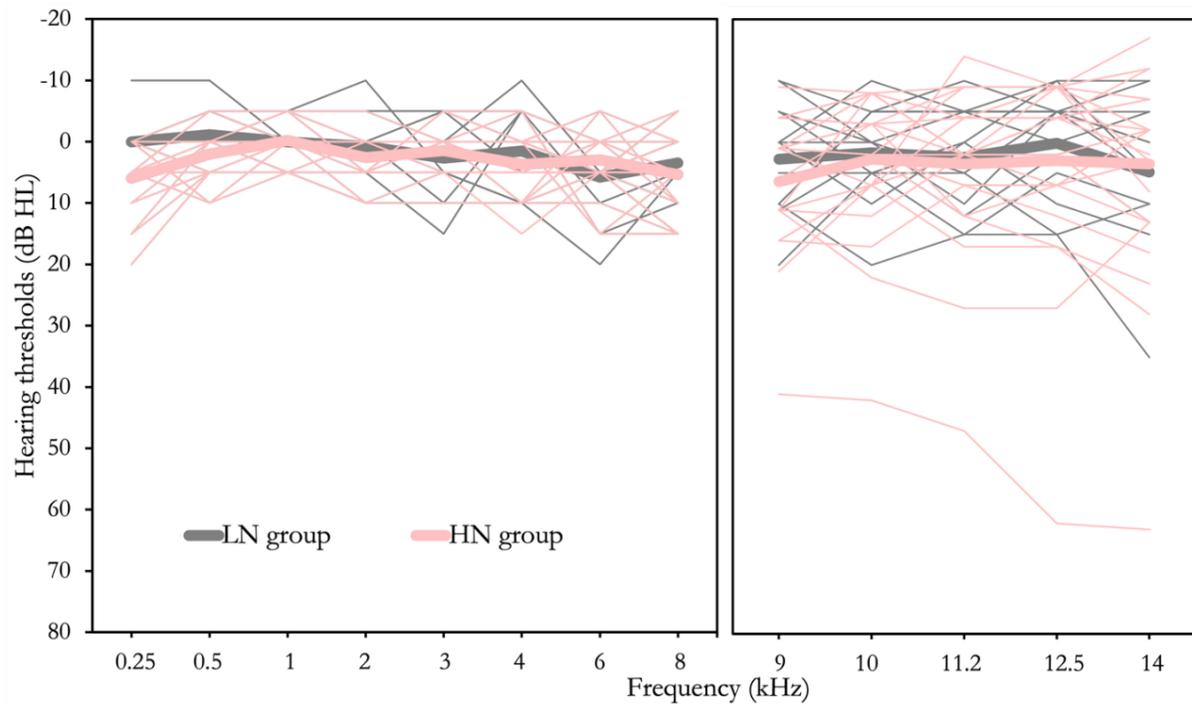
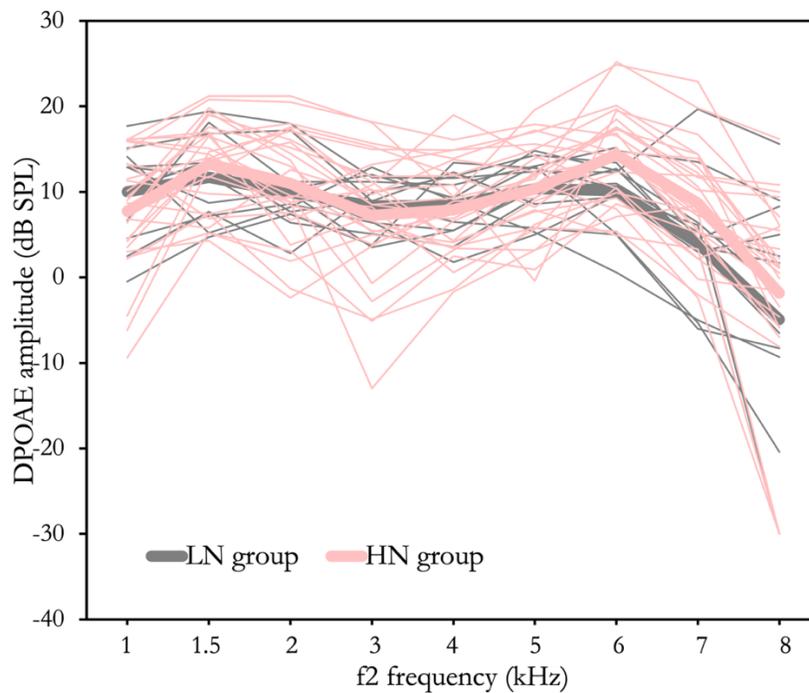


Figure 14. – (Figure 3). DPOAE absolute amplitude (in dB SPL) from 1 to 8 kHz for individual participants (thin lines) and for LN and HN group means (thick lines).



Regarding noise exposure (Table 1), no significant differences were observed between groups for $NESI_R$ ($t(38) = -0.57, p = .500, 95\%CI = [-3.44, 1.68]$) and $NESI_O$ ($t(38) = -0.62, p = .470, 95\%CI = [-2.13, 0.49]$). On the other hand, as expected, the HN group presented with a significantly higher $NESI_T$ ($t(18) = -3.46, p = .002, 95\%CI = [-20.65, -8.43]$) than the LN group, which is explained by the group selection (i.e., no firearm exposure in the LN group). The difference in $NESI_T$ between groups remained significant after a Benjamini-Hochberg correction ($p = .018$). Weapons reported to be used by HN participants were primarily the C7A2 automatic rifle (standard issue assault rifle of the Canadian Armed Forces), the C9A2 light machine gun, the C6 7.62-mm medium machine gun, the M777 lightweight 155-mm towed howitzer, the C3 105 mm howitzer, C13 hand grenades, the Browning 9-mm pistol, and the 81-mm mortar.

Tableau 6. – (Table 1). Mean, standard deviation, range, group comparisons and effect size for age, noise-exposure, audibility variables, and self-reported hearing difficulties and constant tinnitus

Variables	HN group (n=27)	LN group (n=13)	Effect size [95%CI]	p-value	Adjusted p-value*
	Mean ± SD (range)	Mean ± SD (range)			
Age (years)	21.0 ± 2.4 (18-25)	23.2 ± 2.6 (18-25)	0.87 [0.18, 1.54]	.017	.051
NESI _R	2.5 ± 5.3 (0.0-18.7)	1.6 ± 2.8 (0.1-10.4)	-0.19 [-0.83, 0.47]	.500	.588
NESI _O	1.0 ± 3.2 (0.0-16.4)	0.5 ± 0.7 (0.0-2.4)	-0.21 [-0.86, 0.45]	.445	.588
NESI _F	12.3 ± 11.4 (1.0-38.5)	0.0 ± 0.0 (0.0-0.0)	na**	na**	na**
NESI _T	15.8 ± 14.1 (1.2-61.2)	2.1 ± 3.0 (0.1-11.5)	-1.15 [-1.84, -0.44]	.002***	.018
PTA ₄ (dB HL)	2.0 ± 2.8 (-3.8-7.5)	0.3 ± 3.2 (-5.0-6.2)	-0.59 [-1.25, 0.08]	.084	.189
PTA _{EHF} (dB HL)	3.9 ± 11.6 (-7.4-50.1)	2.4 ± 6.4 (-8.0-12)	-0.14 [-0.79, 0.51]	.633	.633
DPOAE _{AVG} (dB SPL)	8.7 ± 4.3 (0.6-17.9)	7.9 ± 3.6 (3.2-16.2)	-0.21 [-0.85, 0.45]	.516	.588
STPH	4.6 ± 3.5 (3.8-5.0)	4.6 ± 0.3 (4.0-5.0)	0.22 [-0.43, 0.87]	.523	.588
Self-reported constant tinnitus	33% (n = 9)	0% (n = 0)	na	.038^o	.114

Note: age, age of participants in years; NESI_R, recreational noise exposure units measured by the NESI; NESI_O, occupational noise exposure units measured by the NESI; NESI_F, impulse (firearm and artillery) noise exposure units measured by the NESI; NESI_T, total noise exposure units measured by the NESI; PTA₄, pure-tone threshold average of the better ear at 0.5, 1, 2, and 4 kHz; PTA_{EHF}, pure-tone threshold average of the better ear from 9 to 14 kHz; DPOAE_{AVG}, DPOAEs amplitudes of the better ear from 1 to 8 kHz; STPH, score of the Screening Test for Hearing Problems; Self-reported constant tinnitus; presence or absence of constant tinnitus reported by participants.

* Adjusted p-values for false discovery rate using a Benjamini–Hochberg procedure.

** Since the LN group was required to have no exposure to firearms (NESI_F = 0 units), we did not compare groups for this variable.

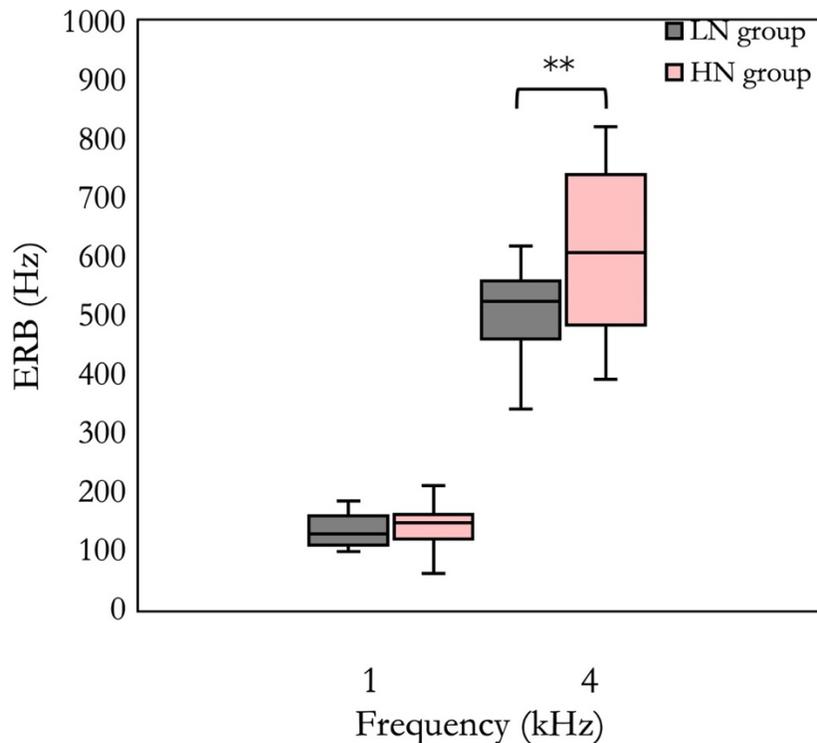
*** The significant difference in NESI_T between groups is largely influenced by the criterion of no firearms noise exposure in the LN group.

^o Exact p-value for χ^2 test.

6.4.2 Auditory filters

Equivalent rectangular bandwidths (ERB) at 1 and 4 kHz are reported in Table 2 and plotted in Figure 4. While no difference between groups was observed for ERB_{1kHz} ($t(38) = 0.57, p = .630, 95\%CI = [-26.64, 15.64]$), the HN group displayed a significantly larger ERB_{4kHz} than the LN group ($t(38) = -2.65, p = .005, 95\%CI = [-179.74, -40.63]$). Effect size was large for ERB_{4kHz} . The difference in ERB_{4kHz} between groups remained significant after a Benjamini-Hochberg correction ($p = .015$).

Figure 15. – (Figure 4). Equivalent rectangular bandwidth (ERB in Hz) at 1 and 4 kHz for LN and HN groups.



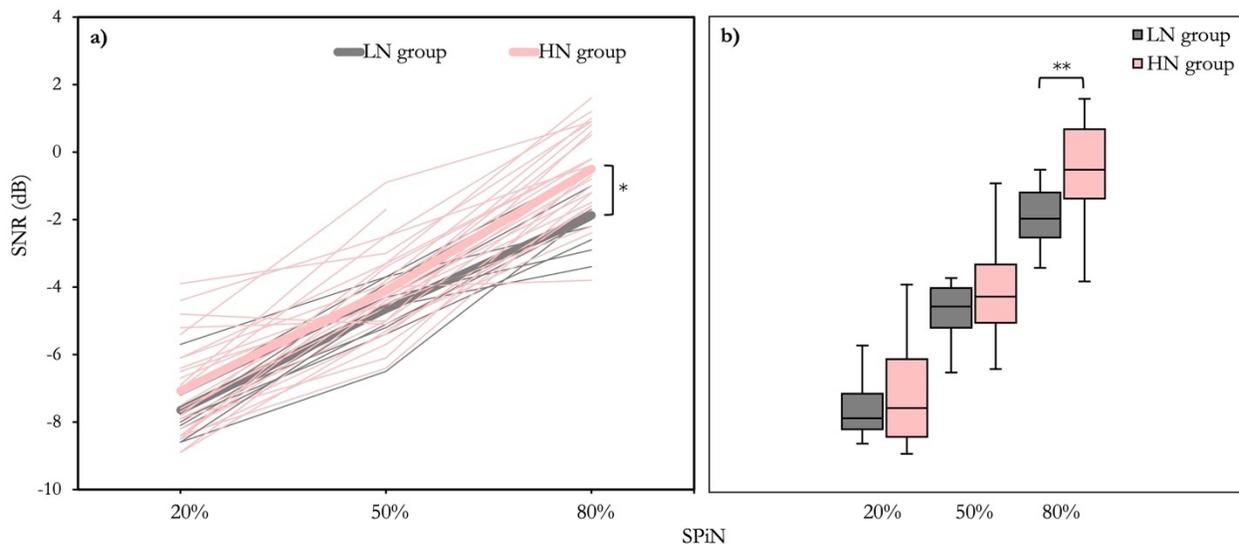
Note: The boxes represent the 25th-75th percentiles, the central lines represent the medians, and the bar stretch represent the standard deviation. ** $p < .01$

6.4.3 Self-reported hearing difficulties and SPiN

Self-reported hearing difficulties were assessed with the STHP questionnaire. The mean score, standard deviation and range for each group are shown in Table 1. No significant difference in self-reported hearing difficulties were found between LN and HN groups ($t(38) = 0.67, p = .523, 95\%CI = [-0.16, 0.30]$).

Participants' SNRs (in dB) for speech reception thresholds of 20% (SPiN_{20%}), 50% (SPiN_{50%}) and 80% (SPiN_{80%}) were obtained (Table 2; Figure 5a,b). No significant difference was obtained in SNRs between groups for SPiN_{20%} ($t(36) = -1.28, p = .125, 95\%CI = [-1.19, 0.10]$) and SPiN_{50%} ($t(36) = -1.32, p = .134, 95\%CI = [-1.27, 0.14]$). However, HN participants presented with a higher (i.e., worse) SNR for SPiN_{80%} than LN participants ($t(35) = -3.33, p = .002, 95\%CI = [-2.11, -0.69]$). Note that SPiN_{80%} is a more challenging listening task than SPiN_{20%} and SPiN_{50%}. The effect size was large for SPiN_{80%}. Additionally, the SPiN_{Slope} (Table 2; Figure 5a) was significantly greater in the HN group than in the LN group ($t(36) = -1.82, p = .043, 95\%CI = [-0.031, -0.002]$). The effect size was medium. Only the difference in SPiN_{80%} between groups remained significant after a Benjamini-Hochberg correction ($p = .012$).

Figure 16. – (Figure 5). SPiN_{Slope} (panel A) for LN and HN groups and SNR (in dB) for speech reception thresholds of 20, 50 and 80% (panel B).



Note: The boxes represent the 25th-75th percentiles, the central lines represent the medians, and the bar stretch represents the standard deviation. * $p < .05$; ** $p < .01$

Tableau 7. – (Table 2). Mean, standard deviation, group comparisons and effect size for SPiN and ERB variables

SPiN/ERB measures	HN group (n=27) LN group (n=13)		Effect size [95%CI]	p-value	Adjusted p-value*
	Mean ± SD	Mean ± SD			
SPiN					
SPiN _{20%}	-7.08 ± 1.44 (n=26)	-7.65 ± 0.81 (n=12)	-0.44 [-1.11, 0.24]	.125	.161
SPiN _{50%}	-4.11 ± 1.30 (n=26)	-4.65 ± 0.81 (n=12)	-0.45 [-1.13, 0.23]	.134	.161
SPiN _{80%}	-0.50 ± 1.29 (n=25)	-1.88 ± 0.89 (n=12)	-1.14 [-1.86, -0.41]	.002	.012
SPiN _{Slope}	0.112 ± 0.027 (n=26)	0.096 ± 0.019 (n=12)	-0.62 [-1.30, 0.07]	.043	.086
ERB					
ERB _{1kHz}	140.45 ± 36.40 (n=27)	135.45 ± 27.67 (n=13)	-0.15 [-0.79, 0.51]	.630	.630
ERB _{4kHz}	618.37 ± 139.11 (n=27)	508.24 ± 78.38 (n=13)	-0.88 [-1.55, -0.19]	.005	.015

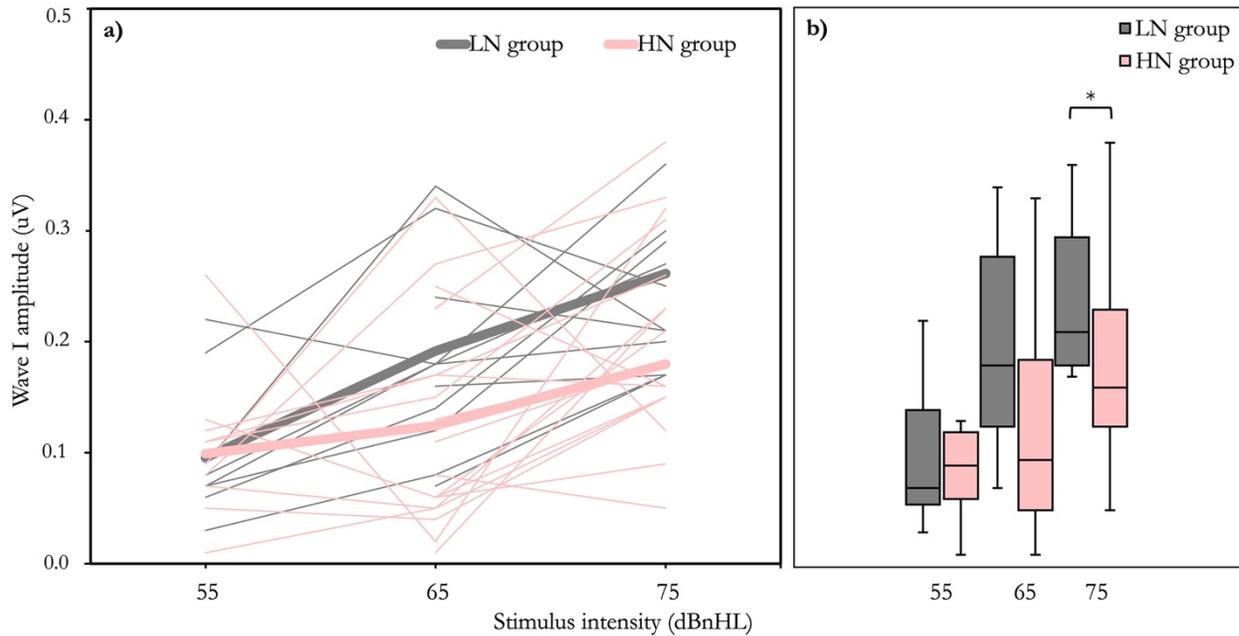
Note: SPiN_{20%}, speech-in-noise reception threshold of 20%; SPiN_{50%}, speech-in-noise reception threshold of 50%; SPiN_{80%}, speech-in-noise reception threshold of 80%; ERB_{1kHz}, equivalent rectangular bandwidths at 1 kHz; ERB_{4kHz}, equivalent rectangular bandwidths at 4 kHz. * Adjusted p-value for false discovery rate using a Benjamini–Hochberg procedure.

6.4.4 ABR and ECoChG

Table 3 presents a summary of all ABR and ECoChG results. Peak-to-trough amplitudes (in μV) for ABR wave I at each stimulus presentation level (i.e., 75, 65, 55 dBnHL) were obtained for individual participants (Figure 6a,b). No differences were observed between groups regarding wave I amplitude at 55 dBnHL ($t(18) = -0.12, p = .904, 95\%CI = [-0.06, 0.06]$) and 65 dBnHL ($t(28) = -1.95, p = .060, 95\%CI = [0.003, 0.133]$). Compared to LN participants, participants in the HN group presented with a significantly reduced wave I amplitude at 75 dBnHL ($t(36) = 2.39, p = .042, 95\%CI = [0.02, 0.16]$). Effect size was large. When comparing the ABR AMP-I_{Slope} (Figure 6a), no significant difference was observed between groups ($t(26) = 0.47, p = .642, 95\%CI = [-0.004, 0.007]$). Wave I latencies (in ms) were obtained at each stimulus level. No differences were observed between

groups at 55 dBnHL ($t(18) = -1.72, p = .113, 95\%CI = [-0.53, 0.06]$), 65 dBnHL ($t(28) = -1.75, p = .072, 95\%CI = [-0.29, -0.009]$) and 75 dBnHL ($t(36) = -0.77, p = .439, 95\%CI = [-0.12, 0.05]$).

Figure 17. – (Figure 6). AMP- I_{slope} is represented in the panel A. Wave I amplitudes at each stimulation level are plotted in the panel A for individual participants (thin lines) and for LN and HN group means (thick lines). Groups' means are also shown in panel B.



Note: The boxes represent the 25th-75th percentiles, the central lines represent the medians, and the bar stretch represents the standard deviation. * $p < .05$

Additionally, wave V amplitudes (in μV) and latencies (in ms) were obtained. HN participants exhibited a smaller wave V amplitude at 55 dBnHL ($t(37) = 3.13, p = .003, 95\%CI = [0.03, 0.20]$) compared to LN participants. The effect size was large. No significant differences were observed in amplitudes of wave V at 65 dBnHL ($t(37) = 0.70, p = .475, 95\%CI = [-0.07, 0.12]$) and 75 dBnHL ($t(38) = 1.07, p = .290, 95\%CI = [-0.06, 0.16]$). Regarding wave V latencies, HN participants exhibited a significantly delayed wave V at 55 dBnHL ($t(37) = -3.00, p = .004, 95\%CI = [-0.51, -0.14]$), 65 dBnHL ($t(37) = -3.17, p = .007, 95\%CI = [-0.43, -0.11]$) and 75 dBnHL ($t(38) = -2.17, p = .022, 95\%CI = [-0.38, -0.05]$), compared to LN participants. Effect sizes were large.

The ABR I/V amplitude ratio at each stimulus presentation level was calculated to better control for inter-individual variability. No significant differences were observed between HN and LN

participants at 55 dBnHL ($t(18) = -0.74, p = .437, 95\%CI = [-0.27, 0.11]$), 65 dBnHL ($t(27) = 0.62, p = .564, 95\%CI = [-0.28, 0.54]$) and 75 dBnHL ($t(36) = 0.64, p = .542, 95\%CI = [-0.21, 0.41]$).

Wave V latencies with ipsilateral white noise (i.e., 45, 55, and 65 dB SPL) were calculated with a stimulation level of 75 dBnHL in order to obtain the slope of the shift in the latency of wave V as a function of ipsilateral white noise intensity ($LAT-V_{slope}$) for each participant (Figure 7). No significant difference was observed in the $LAT-V_{slope}$ between groups ($t(35) = -1.77, p = .051, 95\%CI = [-0.02, -0.003]$).

Figure 18. – (Figure 7). Wave V latencies for clicks at a stimulation level of 75 dBnHL and with different ipsilateral white noise intensities ($LAT-V_{slope}$) are plotted for individual participants (thin line) and for LN and HN group means (thick line).

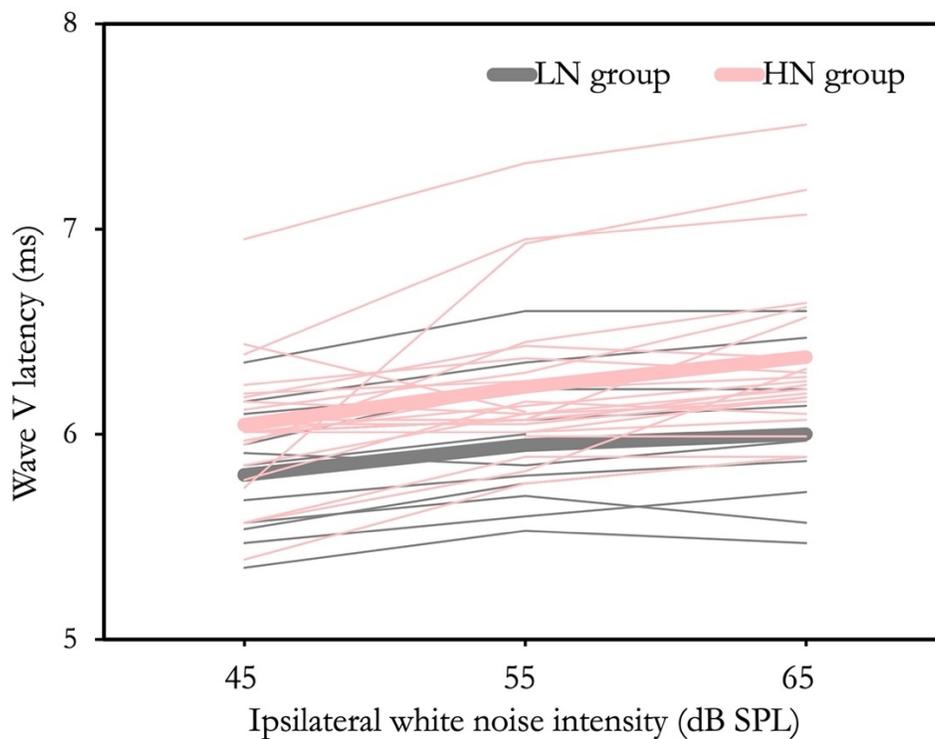


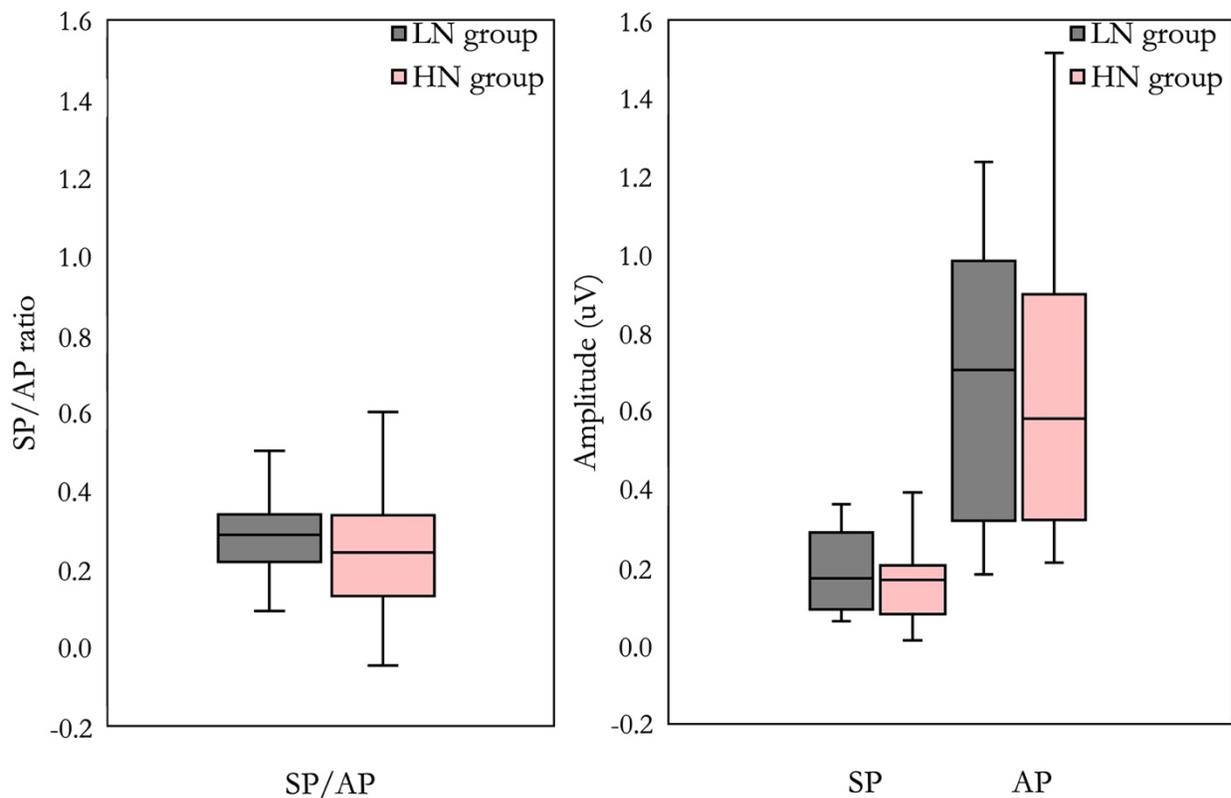
Tableau 8. – (Table 3). Mean, standard deviation, group comparisons and effect size for ABR wave I and wave V and ECoChG variables (amplitude, latency, amplitude ratio, AMP-I_{slope}, LAT-V_{slope}, SP, AP, and SP/AP)

	HN group (n=27)	LN group (n=13)			
ABR measures	Mean ± SD	Mean ± SD	Effect size [95%CI]	p-value	Adjusted p-value*
Amplitude (µV)					
Wave I					
75 dBnHL	0.18 ± 0.09 (n=25)	0.26 ± 0.12 (n=13)	0.80 [0.11, 1.48]	.042	.168
65 dBnHL	0.12 ± 0.09 (n=18)	0.19 ± 0.09 (n=12)	0.71 [-0.03, 1.44]	.060	.171
55 dBnHL	0.10 ± 0.06 (n=11)	0.10 ± 0.06 (n=9)	-0.05 [-0.90, 0.79]	.904	.904
Wave V					
75 dBnHL	0.38 ± 0.16 (n=27)	0.44 ± 0.16 (n=13)	0.36 [-0.30, 1.01]	.290	.527
65 dBnHL	0.30 ± 0.12 (n=26)	0.33 ± 0.13 (n=13)	0.23 [-0.42, 0.88]	.475	.664
55 dBnHL	0.26 ± 0.11 (n=26)	0.37 ± 0.11 (n=13)	1.04 [0.34, 1.73]	.003	.040
Latency (ms)					
Wave I					
75 dBnHL	1.69 ± 0.16 (n=25)	1.65 ± 0.13 (n=13)	-0.26 [-0.91, 0.40]	.439	.664
65 dBnHL	1.96 ± 0.26 (n=18)	1.82 ± 0.15 (n=12)	-0.64 [-1.36, 0.10]	.072	.180
55 dBnHL	2.25 ± 0.36 (n=11)	2.02 ± 0.24 (n=9)	-0.74 [-1.61, 0.15]	.113	.251
Wave V					
75 dBnHL	5.82 ± 0.31 (n=27)	5.61 ± 0.24 (n=13)	-0.72 [-1.38, -0.05]	.022	.110
65 dBnHL	6.05 ± 0.27 (n=26)	5.77 ± 0.23 (n=13)	-1.06 [-1.74, -0.36]	.007	.047
55 dBnHL	6.34 ± 0.35 (n=26)	6.01 ± 0.23 (n=13)	-1.00 [-1.68, -0.30]	.004	.040
I/V amplitude ratio					
75 dBnHL	0.62 ± 0.50 (n=25)	0.73 ± 0.49 (n=13)	0.22 [-0.44, 0.88]	.542	.664
65 dBnHL	0.57 ± 0.64 (n=17)	0.71 ± 0.52 (n=12)	0.23 [-0.50, 0.94]	.564	.664
55 dBnHL	0.31 ± 0.21 (n=11)	0.31 ± 0.24 (n=9)	-0.32 [-1.16, 0.54]	.437	.664
AMP-I _{slope}	0.006 ± 0.007 (n=18)	0.008 ± 0.009 (n=10)	0.18 [-0.57, 0.93]	.642	.713
LAT-V _{slope}	0.022 ± .023 (n=24)	0.011 ± 0.006 (n=13)	-0.60 [-1.27, 0.08]	.051	.170
ECoChG					
SP	0.17 ± 0.11 (n=26)	0.19 ± 0.10 (n=12)	0.22 [-0.45, 0.89]	.512	.664
AP	0.75 ± 0.58 (n=26)	0.69 ± 0.37 (n=12)	0.11 [-0.78, 0.56]	.704	.741
SP/AP	0.25 ± 0.16 (n=26)	0.31 ± 0.16 (n=12)	0.38 [-0.29, 1.05]	.276	.527

Note: * Adjusted p-value for false discovery rate using a Benjamini–Hochberg procedure.

Figure 8a,b shows SP, AP and the SP/AP ratio for the LN and HN groups. No significant differences between groups were observed for SP amplitude ($t(36) = 0.65, p = .512, 95\%CI = [-0.05, 0.10]$), AP amplitude ($t(36) = -0.33, p = .704, 95\%CI = [-0.37, 0.23]$) and the SP/AP ratio ($t(36) = 1.11, p = .276, 95\%CI = [-0.04, 0.17]$). After a Benjamini-Hochberg correction for the ABR and ECoG analyses, only the group differences in the wave V amplitude at 55 dBnHL ($p = .040$) and the wave V latency at 55 ($p = .040$) and 65 dBnHL ($p = .047$) remained significant.

Figure 19. – (Figure 8). The SP/AP ratio in HN and LN participants is presented in panel A, while the SP and AP amplitudes are shown in panel B.



Note: The boxes represent the 25th-75th percentiles, the central lines represent the medians, and the bar stretch represents the standard deviation.

6.4.5 Relation between noise exposure and cochlear synaptopathy measures

A Pearson correlation matrix between NESI_T, hearing thresholds (PTA₄ and PTA_{EHF}), DPOAE_{AVG}, ERB, STHP, SPiN, ABR and ECoChG was computed (Table 4). Initially, correlations were performed for the LN and HN groups separately. Scatter plots were visually inspected. Since no clustering was observed in the data, all participants (n = 40) were used for the correlations. While many correlations of interest were observed among variables (e.g., NESI_T and ERB/SPiN variables, ERB_{4kHz} and PTA₄, SP/AP and STHP), most of these did not remain significant after applying a Benjamini-Hochberg correction to control for the false discovery rate. After controlling for multiplicity of tests, as expected, significant correlations remained between the SPiN_{50%} and the SPiN_{20%}, the SPiN_{80%} and the SPiN_{Slope}, the amplitude of wave I at 75 dBnHL and the AMP-I_{Slope}, and the amplitude of wave I at 75 dBnHL and the wave I/V amplitude ratio.

Tableau 9. – (Table 4). Correlation coefficients (Pearson r) between NESI_T, age, hearing thresholds, DPOAEs, ERB, STHP, SPiN, ABR and ECochG.

	NESI _T	Age	PTA ₄	PTA _{EHF}	DPOAE _{AVG}	ERB _{1kHz}	ERB _{4kHz}	SPiN _{20%}	SPiN _{50%}	SPiN _{80%}	SPiN _{Slope}	STHP	AMP-I ₇₅	LAT-V ₇₅	AMP-I _{Slope}	AMP/I/V ₇₅	LAT-V _{Slope}	SP	AP	SP/AP	
NESI _T	1																				
Age	.117	1																			
PTA ₄	.085	-.303	1																		
PTA _{EHF}	-.073	-.118	.081	1																	
DPOAE _{AVG}	.024	.062	-.275	-.125	1																
ERB _{1kHz}	.347*	.118	.232	.140	-.077	1															
ERB _{4kHz}	.350*	-.116	.458**	-.002	-.305	.326*	1														
SPiN _{20%}	.375*	.206	.045	-.151	.065	.228	.087	1													
SPiN _{50%}	.361*	.168	-.065	.172	.012	.267	.050	.498*** ◇	1												
SPiN _{80%}	.362*	.020	.043	.020	.069	-.114	.140	.414*	.481**	1											
SPiN _{Slope}	.049	-.115	-.098	.205	-.091	-.252	.130	-.459**	.134	.553*** ◇	1										
STHP	-.261	-.079	.127	-.020	-.201	-.249	-.052	-.079	-.308	.183	-.124	1									
AMP-I ₇₅	-.315	-.140	-.065	-.240	.006	-.123	-.130	-.203	-.256	-.230	-.147	.227	1								
LAT-V ₇₅	-.060	-.249	-.094	.106	.249	-.138	-.179	.002	.139	.467**	.419**	-.039	-.096	1							
AMP-I _{Slope}	-.0145	-.268	-.032	-.239	.092	-.077	-.207	.058	.041	.159	-.072	-.105	.708*** ◇	.181	1						
AMP-I/V ₇₅	-.206	.024	-.127	-.159	-.022	-.234	.016	-.159	-.010	-.041	.265	.151	.505*** ◇	.156	.314	1					
LAT-V _{Slope}	.071	-.055	.100	.075	-.081	-.005	.357*	-.154	.117	-.124	.405*	-.035	-.110	.045	-.267	.305	1				
SP	.236	.077	.101	-.062	.237	.050	-.150	.312	.397*	.234	-.187	-.201	.126	-.144	.258	.023	-.293	1			
AP	.287	.032	-.102	-.051	.245	-.235	-.120	.106	.040	.099	-.037	.035	.123	-.165	.091	.029	.052	.486**	1		
SP/AP	-.009	.051	-.094	-.088	.199	.241	-.136	.140	.200	.183	-.143	-.340*	.116	.038	.247	-.144	-.497**	.489**	-.340*	1	

*: p < .05; **: p < .01; ***: p < .001. Adjusted p-values for false discovery rate using a Benjamini–Hochberg procedure; ◇ : p < .05

Note: NESI_T, total noise exposure units measured by the NESI; age, age of participants in years; PTA₄, pure-tone threshold average of the better ear at 0.5, 1, 2, and 4 kHz; PTA_{EHF}, pure-tone threshold average of the better ear from 9 to 14 kHz; DPOAE_{AVG}, DPOAEs amplitudes of the better ear from 1 to 8 kHz; ERB_{1kHz}, equivalent rectangular bandwidths at 1 kHz; ERB_{4kHz}, equivalent rectangular bandwidths at 4 kHz; SPiN_{20%}, speech-in-noise reception threshold of 20%; SPiN_{50%}, speech-in-noise reception threshold of 50%; SPiN_{80%}, speech-in-noise reception threshold of 80%; SPiN_{Slope}, slope of SPiN performances in dB SNR/%; STHP, score of the Screening Test for Hearing Problems; AMP-I₇₅, wave I amplitude at 75 dBnHL; LAT-V₇₅, wave V latency at 75 dBnHL; AMP-I_{Slope}, slope of wave I amplitude growth function in μV/dB; AMP-I/V₇₅, wave I/V amplitude ratio at 75 dBnHL; LAT-V_{Slope}, wave V latency shift with ipsilateral white noise in ms/dB; SP, pre-synaptic summing potential amplitude; AP, action potential amplitude; SP/AP, summing potential/action potential ratio.

6.5 Discussion

In this study, we investigated the effect of impulse noise exposure on the auditory system. To this end, we recruited participants with exposure to firearm and artillery noise, and used various metrics that have been previously investigated (i.e., SPiN, ABR, ECoChG). We also carried out a measure of the auditory filters width, which we hypothesized could be a proxy measure of cochlear synaptopathy. We selected young military recruits with normal hearing thresholds and presence of DPOAEs across the entire standard frequency range. We administered the *Noise Exposure Structure Interview* (NESI), which uses units to quantify noise exposure in participants. To the best of our knowledge, this is the first study that found larger auditory filters at 4 kHz, worse SPiN scores (SPiN_{80%} and SPiN_{Slope}), reduced supra-threshold ABR wave I amplitude and delayed ABR wave V latency in a population of young military recruits exposed to impulse noise compared to participants without impulse noise exposure. Our results are consistent with some previous studies that found these measures were affected in individuals with high noise exposure.

6.5.1 Auditory filters and SPiN are affected in military recruits despite the presence of normal hearing thresholds and DPOAEs

In our study, we found that military recruits presented with significantly larger auditory filters at 4 kHz compared to LN participants, despite controlling for multiple comparisons. Additionally, this difference was still significant after adjusting for the effect of hearing thresholds and DPOAE amplitudes (see Supplemental material). Therefore, it seems unlikely that OHC loss alone explained the observed difference in auditory filter widths between LN and HN groups.

It is known that OHCs play a key role in frequency selectivity since they amplify the vibration of the basilar membrane to a tone near the characteristic frequency (Plack, 2018). Therefore, OHC dysfunction can result in a reduction in frequency selectivity and auditory acuity. However, recent data from macaque monkeys revealed that frequency selectivity can also be affected by synapse and neural dysfunctions (Burton et al., 2020). These investigators measured auditory filter bandwidths before and after a four-hour exposure to a 141 or 146 dB SPL noise, and found that the ERB was negatively correlated with survival of OHCs, IHCs, and ribbon synapses. While OHC

survival was a major contributor of filter widths, their multivariate linear regression model showed that variability in width of auditory filters was additionally explained by synapse loss.

Few other studies have investigated auditory filters in normal hearing participants with noise exposure. In two previous studies, larger auditory filters were found in normal hearing cement industry workers and in normal hearing individuals with SPiN difficulties. However, in the first study (Sallustio et al., 1998), participants presented with lower DPOAE amplitudes, while in the second (Badri et al., 2011), participants exhibited poorer extended high frequency thresholds compared to controls and were not evaluated for subclinical OHC dysfunction using DPOAEs. Consequently, it is not possible to rule out the contribution of OHC loss to the altered auditory filters. Other studies have investigated thresholds in noise by using the Threshold Equalizing Noise (TEN) test and found that noise exposure was a predictor of TEN scores (Ridley et al., 2018; Ma et al., 2021). Although the TEN test is not identical to the auditory filter measure performed in our study, the rationale is similar: damage to synapses and low-SR ANF could impact the capacity to detect a signal in noise. In our study, the ERB was correlated with the NESI_T, but this association did not remain significant after adjusting for the false discovery rate.

Military recruits in our study also exhibited a worse speech-in-noise reception threshold of 80% compared to LN participants, after controlling for PTA_{EHF} and DPOAE_{AVG} (see Supplemental material), while two other scores, SPiN_{20%} and SPiN_{50%}, were not statistically different between groups. Additionally, a significant difference in the SPiN_{Slope} was observed between our groups, although it did not remain significant after controlling for multiple comparisons. Taken together, these results suggest that SPiN performances decreased in HN participants when increasing SNR difficulty. A previous study also found worse SPiN performances in participants with high risk of cochlear synaptopathy compared to those at low risk, especially in the most challenging conditions such as reverberation and time compression (Lieberman et al., 2016). However, most previous studies have not found an effect of noise exposure on SPiN results (e.g., Fulbright et al., 2017; Grinn et al., 2017; Grose et al., 2017; Guest et al., 2018a; Prendergast et al., 2017b; Smith et al., 2019; Yeend et al., 2017). The *FrMatrix* test uses an open-set identification of words in low-predictability sentences, which limits the effects of individual differences in lexical knowledge and reduces reliance on cognitive factors. Additionally, the *FrMatrix* allows for substantial variability

in performances since a large range of SNRs is possible due to the adaptative method used to adjust the SNR. Therefore, the *FrMatrix* test used in our study could be more sensitive to differences in speech perception in noise between normal hearing participants with and without noise exposure.

One unexpected finding is the absence of difference between groups regarding self-reported hearing difficulties, and the absence of correlation between the STHP and the variables of NESI_T and SPiN. Additionally, the STHP was not associated with any auditory variables (i.e., PTA₄, PTA_{EHF}, DPOAE_{AVG}). This result is different than a previous report that found that speech-intelligibility index, frequency-modulation detection threshold and history of impulse noise exposure predicted 41% of self-reported hearing difficulties measured by the 12-item *Speech, Spatial, and Qualities of Hearing Scale* (Kamerer et al., 2022). However, we believe that the questionnaire used in our study, the *Screening Test for Hearing Problems*, might not have been adequate to capture hearing disability in noise in young normal hearing individuals. For instance, out of the 9 situations in the STHP, only one is associated with a listening condition in the context of a challenging SNR.

6.5.2 ABR wave I amplitude is reduced in HN participants, but other ABR and ECoChG metrics are not affected

In our study, we found a significantly reduced ABR wave I amplitude in participants with high noise exposure compared to those with low noise exposure. This difference was observed only at 75 dBnHL (approximately 100 dB peSPL) but was not observed at lower stimuli levels (i.e., 65 and 55 dBnHL). This could be expected since as the stimulus intensity increases, the auditory system also increases the recruitment of low-SR auditory fibers, which are preferentially damaged by cochlear synaptopathy (Furman et al., 2013). The observed reduction in wave I amplitude at supra-threshold level in our study is in agreement with many other studies conducted in different populations at risk of cochlear synaptopathy such as students with musical exposure and musicians (Liberman et al., 2016; Kikidis et al., 2020), young adults with recreational noise exposure (Valderrama et al., 2018; Wang et al., 2021) and veterans with firearm exposure (Bramhall & al., 2017, 2019). However, in some of these studies (Valderrama et al., 2018; Kikidis

et al., 2020), the researchers did not control for hearing thresholds or DPOAE differences between groups, which could potentially explain the reduced ABR wave I amplitude in their noise-exposed group. In our study, the reduced wave I amplitude in military recruits was observed despite controlling for PTA_{EHF} and DPOAEs. However, the difference in the amplitude of wave I between groups did not remain significant after controlling for multiple comparisons. Additionally, ABR measures were not correlated with the NES_{IT} . Therefore, it remains uncertain if the observed reduced wave I amplitude could be attributed to a false discovery rather than an effect of military noise exposure.

The use of ratios between two ABR peaks and the amplitude growth across multiple stimuli levels have been suggested as means of controlling for inter/intra-subject variability. However, we did not find any difference between our groups regarding the ABR wave I/V amplitude ratio, the $AMP-I_{Slope}$, and the SP/AP ratio. While some studies have found a reduced wave I/V amplitude ratio and a larger SP/AP ratio in participants with reported noise exposure (e.g., Liberman et al., 2016; Grose et al., 2017), others, such as this study, have not found such differences (e.g., Guest et al., 2017; Pinsonnault-Skvarenina et al., 2022). Although we cannot exclude the possibility that the difference observed in wave I amplitude between groups was associated with inter/intra-subject variability and that the use of ratios allowed to control for this variability, we can provide two alternative hypotheses to explain the absence of significant differences between groups regarding the wave I/V amplitude ratio, the $AMP-I_{Slope}$, and the SP/AP ratio.

First, previous studies that suggested that the wave I/V amplitude ratio or the SP/AP may be appropriate biomarkers for cochlear synaptopathy have a potential confounding effect of extended high frequency hearing loss and sex. These studies have found that the wave I/V ratio was decreased as a result of a reduction in the magnitude of ABR wave I with no changes in wave V amplitude (Schaette and McAlpine, 2011; Grose et al., 2017), and a larger SP/AP ratio in participants at risk for cochlear synaptopathy (Liberman et al., 2016). However, these studies included older female participants, and some of them presented with extended high frequency loss. Sex is known to influence the ABR wave I amplitude, with smaller wave I amplitudes in males than in females (for a review, see Bramhall, 2021). The relationship between ECochG and gender is still to be investigated; while some studies have found reduced AP amplitude in males (Chatrian

et al., 1985), others have found no effect of gender on the SP, AP and SP/AP (Chan et al., 2020). Also, it is believed that OHC loss (for example, an extended high frequency hearing loss) can affect the ABR and ECoChG, although it is unclear if this can be explained by a direct causal effect of audiometric loss on the amplitudes, or to correlations between extended high frequency hearing loss and cochlear synaptopathy (for a discussion, see Guest et al., 2017). Since we only selected young male participants, most of whom presented with normal extended high frequency thresholds, the comparison between these studies and ours should be made with caution.

Second, the stimulus levels we choose might have influenced our results. In our study, we limited stimulation levels to 75 dBnHL, which might not have been sufficient to recruit low-SR fibers and reliably elicit ABR responses. This is supported by other studies that have found the greatest decrements in amplitude at high stimulus levels for the AMP- I_{Slope} (Kujawa and Liberman, 2009) and the SP/AP (Liberman et al., 2016). The latter study, conducted on university students, used 100 μ s-clicks delivered at 94.5 dBnHL, while we limited stimulation levels to 75 dBnHL in our sample of participants. We should also mention that the test-retest reliability of the AMP- I_{Slope} and the SP/AP ratio has been reported to be poorer than that of wave I amplitude (Guest et al., 2019). In our study, we found that participants presented with larger variability in the SP and AP measures than on the ABR wave I. For instance, amplitudes in HN participants ranged from 0.21 to 2.46 for the AP and from 0.17 to 0.61 for wave I. It is possible that this variability in the AP measure might have reduced our ability to detect differences between our groups.

6.5.3 Delayed ABR wave V in HN participants

The latency shift of wave V upon adding ipsilateral white noise has been suggested as a potential biomarker for cochlear synaptopathy (Mehraei et al., 2016). These researchers suggested that a smaller LAT- V_{Slope} indicated a loss of low-SR fibers because these fibers are more resistant to background noise and have a delayed onset response compared with high-SR fibers. However, we did not observe such a result in our data, consistent with results obtained in a previous study conducted on normal hearing factory workers occupationally exposed to noise (Pinsonnault-Skvarenina et al., 2022).

In our study, HN participants displayed a significantly delayed wave V latency in quiet compared to LN participants, while no difference was observed in the latency of wave I. Other studies have found a delayed wave V latency with increased noise exposure (Prendergast et al., 2017; Skoe and Tufts, 2018; Couth et al., 2020). However, Prendergast et al. (2017) found that the relation between wave V latency and noise exposure was no longer significant when age was entered into the model as a predictor. Therefore, it was unclear if this relation was an effect of age or of noise exposure. In contrast, Couth et al. (2020) selected young participants with the same age range as the one in our study (aged 18–25 years). They concluded that the delayed wave V latency might not be related to cochlear synaptopathy since wave I amplitude was not reduced in their participants. However, in our study, we found that wave I amplitude was reduced, and wave V latency was delayed. As concluded by Couth et al. (2020), the latter finding suggests a delayed propagation of the action potential along the auditory pathways. This might relate to noise exposure causing demyelination of the central auditory system (as suggested by Skoe and Tufts, 2018). However, this seems improbable since our participants were very young, with a short duration of noise exposure. Rather, more probably, the delayed wave V could be explained by a reduced auditory input to the auditory pathways, as suggested by the smaller wave I amplitude.

Another possible explanation for the delayed wave V latency in our HN group is the effect of constant tinnitus on the ABR. It is suggested that individuals who present with constant tinnitus might also exhibit a longer wave V latency due to neuronal changes in the midbrain and central gain mechanisms (Edvall et al., 2022), although this alteration is still under debate (Milloy et al., 2017). Since tinnitus is a predicted perceptual consequence of cochlear synaptopathy (Schaette and McAlpine, 2011; Bramhall et al., 2019), the delayed wave V latency observed in our participants could originate from a dysregulation of neuronal processing associated with constant noise-induced tinnitus related to cochlear synaptopathy. To better understand the effect of tinnitus on our results, analyses were conducted in the HN group by comparing participants with and without tinnitus (see Supplemental analyses). HN participants with tinnitus did not exhibit worse hearing thresholds and DPOAEs. However, they presented with worse SPiN_{20%}, reduced wave I/V amplitude ratio, and larger SP amplitude. These differences were no longer significant when controlling for the false-discovery rate. Thus, these analyses do not clearly support the

hypothesis that tinnitus might explain the observed differences in ABR results between our groups. These results should be interpreted with caution since they were conducted on a small subsample of participants in the study (n=27).

6.5.4 Limitations

We can identify four limitations in our study. First, we only recruited 40 participants (n=13 low noise exposure; n=27 high noise exposure). This small sample size might not have allowed detection of significant differences for some measures. For example, the effect size was medium for SPiN_{20%} (d = -0.427), SPiN_{50%} (d = -0.391), and the ABR I/V ratio (d = -0.442), which did not present with a significant difference between groups. While it is possible that these measures were not sensitive proxy measures of cochlear synaptopathy in our sample of participants, we can also hypothesize that with a larger sample, significant difference might have been found for some of these measures. Additionally, the large number of analyses that were conducted in this study could have reduced the possibility to detect differences between groups, since it further increased the level of significance needed to detect these differences.

Second, in order to better control for differences in ABR between gender, we only included males in our study. Although this might have allowed us to better detect differences between our groups, it also limits generalization of our results to females exposed to impulse noise. Future studies should also include female participants.

Third, although participants were specifically recruited to differ in terms of impulse noise exposure, other factors might also differ between military recruits and civil participants. Military exposures are complex, and aside from noise exposure, they can include chemical exposures (e.g., weapon discharge byproduct, solvents) and low-level blast exposure. Further, socioeconomic status and smoking status can differ between military recruits and civil participants. Since these exposures and status were not explored in this study, it is unclear if, and how, they might have affected our results. However, we have controlled for some potential confounders (e.g., traumatic brain injury, combat exposures) by selecting participants without an history of traumatic brain injury and combat deployment.

Finally, we conducted the NESI to better investigate lifetime noise exposure history. Although it allows quantification of exposure to firearms, the NESI does not integrate a specific translation of artillery exposure into noise units. For the purposes of our study, we considered all military exposure as large caliber weapons when computing the NESI units. This could affect the correlations we measured in our study, but it has no effect on the group comparisons since NESI was not used for those analyses.

6.6 Conclusion

Our results indicate that the ERB, SPiN, ABR wave I amplitude, and ABR wave V latency might be proxy measures of cochlear synaptopathy in humans with exposure to impulse noise. However, these measures were not correlated with units of total noise exposure, measured by the NESI_T, once multiple comparisons were factored in. Overall, our study suggests that young military recruits exposed to impulse noise (i.e., firearms, artillery) may present with supra-threshold deficits that go unnoticed by conventional audiological testing such as audiometric hearing thresholds (standard frequency and extended high frequency) and DPOAEs. Among all measures conducted in our study, the measure of auditory filters showed the largest difference between groups. Future studies on cochlear synaptopathy should include this measure in their test battery to confirm its potential as a marker of cochlear synaptopathy.

6.7 Acknowledgements

The authors wish to thank all participants, the Royal Military College Saint-Jean and the 2nd Canadian Division Support Base for their engagement in the study. We also thank Prof. Christian Giguère (University of Ottawa) for his insight on using the Masking Threshold software, Michel Chagnon (University of Montreal's statistical consultation service) for helping with statistical analysis, Dr. Philippe Fournier (University Laval) for his insightful comments on our manuscript, and Mujda Nooristani (University of Montreal) and Christine Lemay (Montreal Childrens' Hospital) for their analysis of ABR and ECochG data. The authors also acknowledge the financial support from the Institut de Recherche Robert-Sauvé en santé et sécurité au travail (IRSST).

6.8 Author Contributions

A.P.S. and T.L. designed the study. W.S., J.N., F.D., E.L., A.P.S., and T.L. performed the experiments and collected data. A.P.S. analyzed the data. A.P.S. wrote the paper. T.L. and A.F. provided critical revision of the paper. All authors contributed equally to this work. All authors discussed the results and implications and commented on the manuscript at all stages.

6.9 References

- ANSI S3.1. (1999, R2018). American National Standard maximum permissible ambient noise levels for audiometric test rooms. American National Standards Institute.
- ANSI S3.7. (1995, R2008). American National Standard method for coupler calibration of earphones. American National Standards Institute.
- Badri, R., Siegel, J.H., & Wright, B.A. (2011). Auditory filter shapes and high-frequency hearing in adults who have impaired speech in noise performance despite clinically normal audiograms. *Journal of the Acoustical Society of America*, 129(2), 852–863. <https://doi.org/10.1121/1.3523476>
- Bharadwaj, H. M., Masud, S., Mehraei, G., Verhulst, S., & Shinn-Cunningham, B. G. (2015). Individual differences reveal correlates of hidden hearing deficits. *Journal of Neuroscience*, 35(5), 2161–2172. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3915-14.2015>
- Bourien, J., Tang, Y., Batrel, C., Huet, A., Lenoir, M., Ladrech, S., Desmadryl, G., Nouvian, R., Puel, J. L., & Wang, J. (2014). Contribution of auditory nerve fibers to compound action potential of the auditory nerve. *Journal of Neurophysiology*, 112(5), 1025–1039. <https://doi.org/10.1152/jn.00738.2013>
- Bramhall, N. F., Konrad-Martin, D., McMillan, G. P., & Griest, S. E. (2017). Auditory brainstem response altered in humans with noise exposure despite normal outer hair cell function. *Ear and Hearing*, 38(1), article e1-e-12. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000370>
- Bramhall, N. F., McMillan, G. P., Gallun, F. J., & Konrad-Martin, D. (2019). Auditory brainstem response demonstrates that reduced peripheral auditory input is associated with self-

report of tinnitus. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 146(5), 3849–3862.
<https://doi.org/10.1121/1.5132708>

Bramhall, N. F., McMillan, G. P., & Kampel, S. D. (2021). Envelope following response measurements in young veterans are consistent with noise-induced cochlear synaptopathy. *Hearing Research*, 408, article 108310. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2021.108310>

Bramhall, N. F. (2021). Use of the auditory brainstem response for assessment of cochlear synaptopathy in humans. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 150(6), 4440–4451. <https://doi.org/10.1121/10.0007484>

Burton, J. A., Mackey, C. A., MacDonald, K. S., Hackett, T. A., & Ramachandran, R. (2020). Changes in audiometric threshold and frequency selectivity correlate with cochlear histopathology in macaque monkeys with permanent noise-induced hearing loss. *Hearing Research*, 398, article 108082. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2020.108082>

Carhart, R., & Jerger, J. F. (1959). Preferred method for clinical determination of pure-tone thresholds. *Journal of Speech & Hearing Disorders*, 24(4), 330–345. <https://doi.org/10.1044/jshd.2404.330>

Chatrian, G. E., Wirch, A. L., Edwards, K. H., Turella, G. S., Kaufman, M. A., & Snyder, J. M. (1985). Cochlear summing potential to broadband clicks detected from the human external auditory meatus. A study of subjects with normal hearing for age. *Ear and Hearing*, 6(3), 130–138. <https://doi.org/10.1097/00003446-198505000-00002>

Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. New York, NY: Routledge Academic.

Couth, S., Prendergast, G., Guest, H., Munro, K. J., Moore, D. R., Plack, C. J., Ginsborg, J., & Dawes, P. (2020). Investigating the effects of noise exposure on self-report, behavioral and electrophysiological indices of hearing damage in musicians with normal audiometric thresholds. *Hearing Research*, 395, article 108021. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2020.108021>

- Demorest, M.E., Wark D.J., & Erdman S.A. (2011). Development of the screening test for hearing problems. *American Journal of Audiology*, 20(2), 100–110. [https://doi.org/10.1044/1059-0889\(2011/10-0048\)](https://doi.org/10.1044/1059-0889(2011/10-0048))
- Edvall, N. K., Mehraei, G., Claeson, M., Lazar, A., Bulla, J., Leineweber, C., Uhlen, I., Canlon, B., & Cederroth, C. R. (2022). Alterations in auditory brainstem response distinguish occasional and constant tinnitus. *The Journal of Clinical Investigation*, 132(5), article e155094 <https://doi.org/10.1172/JCI155094>
- Ferraro, J. A. (2010). Electrocochleography: A review of recording approaches, clinical applications, and new findings in adults and children. *Journal of the American Academy of Audiology*, 21(03), 145–152. <https://doi.org/10.3766/jaaa.21.3.2>
- Fernandez, K. A., Jeffers, P. W., Lall, K., Liberman, M. C., & Kujawa, S. G. (2015). Aging after noise exposure: Acceleration of cochlear synaptopathy in “recovered” ears. *Journal of Neuroscience*, 35(19), 7509–7520. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5138-14.2015>
- Fulbright, A. N., Le Prell, C. G., Griffiths, S. K., & Lobarinas, E. (2017). Effects of recreational noise on threshold and suprathreshold measures of auditory function. *Seminars in Hearing*, 38(4), 298–318. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1606325>
- Furman, A. C., Kujawa, S. G., & Liberman, M. C. (2013). Noise-induced cochlear neuropathy is selective for fibers with low spontaneous rates. *Journal of Neurophysiology*, 110(3), 577–586. <https://doi.org/10.1152/jn.00164.2013>
- Gannouni, N., Lenoir, M., Ben Rhouma, K., El May, M., Tebourbi, O., Puel, J. L., & Mhamdi, A. (2015). Cochlear neuropathy in the rat exposed for a long period to moderate-intensity noises. *Journal of Neuroscience Research*, 93(6), 848–858. <https://doi.org/10.1002/jnr.23567>
- Gleich, O., Semmler, P. et Strutz, J. (2016). Behavioral auditory thresholds and loss of ribbon synapses at inner hair cells in aged gerbils. *Experimental Gerontology*, 84, 61–70. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.08.011>

- Grinn, S. K., Wiseman, K. B., Baker, J. A., & Le Prell, C. G. (2017). Hidden hearing loss? No effect of common recreational noise exposure on cochlear nerve response amplitude in humans. *Frontiers in Neuroscience*, 11, article 465. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00465>
- Grose, J. H., Buss, E., & Hall III, J. W. (2017). Loud music exposure and cochlear synaptopathy in young adults: Isolated auditory brainstem response effects but no perceptual consequences. *Trends in Hearing*, 21. <https://doi.org/10.1177/2331216517737417>
- Guest, H., Munro, K. J., & Plack, C. J. (2017). Tinnitus with a normal audiogram: Role of high-frequency sensitivity and reanalysis of brainstem-response measures to avoid audiometric over-matching. *Hearing Research*, 356, 116–117. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2017.10.002>
- Guest, H., Munro, K. J., Prendergast, G., Millman, R. E., & Plack, C. J. (2018a). Impaired speech perception in noise with a normal audiogram: No evidence for cochlear synaptopathy and no relation to lifetime noise exposure. *Hearing Research*, 364, 142–151. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2018.03.008>
- Guest, H., Dewey, R. S., Plack, C. J., Couth, S., Prendergast, G., Bakay, W., & Hall, D. A. (2018b). The Noise Exposure Structured Interview (NESI): An instrument for the comprehensive estimation of lifetime noise exposure. *Trends in Hearing*, 22. <https://doi.org/10.1177/2331216518803213>
- Guest, H., Munro, K. J., Prendergast, G., & Plack, C. J. (2019). Reliability and interrelations of seven proxy measures of cochlear synaptopathy. *Hearing Research*, 375, 34–43. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2019.01.018>
- Harrison, R. T., & Bielefeld, E. C. (2019). Assessing hidden hearing loss after impulse noise in a mouse model. *Noise & Health*, 21(98), 35–40. https://doi.org/10.4103/nah.NAH_38_18
- Hétu, R., & Tran Quoc, H. (1992). Caractérisation des filtres auditifs centrés à 250, 500, 1000, 2000, 3000 et 4000 Hz au moyen d'une procédure de mesure adaptée aux contraintes d'examen clinique. *Journal de Physique*, 2, C1–269 – C261–272.

- Hickman, T. T., Smalt, C., Bobrow, J., Quatieri, T., & Liberman, M. C. (2018). Blast-induced cochlear synaptopathy in chinchillas. *Scientific Reports*, 8(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28924-7>
- IEC 60645-3. (2020). *Electroacoustics – Audiometric equipment – Part 3: Test signals of short duration*. International Electrotechnical Commission, Geneva, Switzerland.
- Jansen, S., Luts, H., Wagener, K. C., Kollmeier, B., Del Rio, M., Dauman, R., James, C., Fraysse, B., Vormès, E., Frachet, B., Wouters, J., & Van Wieringen, A. (2012). Comparison of three types of French speech-in-noise tests: A multi-center study. *International Journal of Audiology*, 51(3), 164–173. <https://doi.org/10.3109/14992027.2011.633568>
- Jensen, J. B., Lysaght, A. C., Liberman, M. C., Qvortrup, K., & Stankovic, K. M. (2015). Immediate and delayed cochlear neuropathy after noise exposure in pubescent mice. *PLoS ONE*, 10(5), article e0125160. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125160>
- Jerger, J. J. (1970). Clinical experience with impedance audiometry. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 92(4), 311–324. <https://doi.org/10.1001/archotol.1970.04310040005002>
- Kamerer, A. M., Harris, S. E., Kopun, J. G., Neely, S. T., & Rasetshwane, D. M. (2022). Understanding self-reported hearing disability in adults with normal hearing. *Ear and Hearing*, 43(3), 773–784. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000001161>
- Kikidis, D., Vardonikolaki, A., Zachou, Z., Razou, A., Pantos, P., & Bibas, A. (2020). ABR findings in musicians with normal audiogram and otoacoustic emissions: evidence of cochlear synaptopathy? *Hearing, Balance and Communication*, 18(1), 36–45. <https://doi.org/10.1080/21695717.2019.1663054>
- Kujawa, S. G., & Liberman, M. C. (2009). Adding insult to injury: Cochlear nerve degeneration after “temporary” noise-induced hearing loss. *Journal of Neuroscience*, 29(45), 14077–14085. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2845-09.2009>

- Laroche, C., Héту, R., Quoc, H. T., Josserand, B., & Glasberg, B. (1992). Frequency selectivity in workers with noise-induced hearing loss. *Hearing Research*, 64(1), 61–72. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(92\)90168-M](https://doi.org/10.1016/0378-5955(92)90168-M)
- Lieberman, M. C., Epstein, M. J., Cleveland, S. S., Wang, H., & Maison, S. F. (2016). Toward a differential diagnosis of hidden hearing loss in humans. *PLoS ONE*, 11(9), article e0162726. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162726>
- Lin, H. W., Furman, A. C., Kujawa, S. G., & Liberman, M. C. (2011). Primary neural degeneration in the guinea pig cochlea after reversible noise-induced threshold shift. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, 12(5), 605–616. <https://doi.org/10.1007/s10162-011-0277-0>
- Ma, A. (2021). Beyond conventional audiograms: Thresholds in quiet and noise and their diagnostic potential for noise-induced cochlear synaptopathy. Doctoral dissertation, University of British Columbia, 91pp.
- Makary, C. A., Shin, J., Kujawa, S. G., Liberman, M. C., & Merchant, S. N. (2011). Age-related primary cochlear neuronal degeneration in human temporal bones. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, 12(6), 711–717. <https://doi.org/10.1007/s10162-011-0283-2>
- Mäntysalo, S., & Vuori, J. (1984). Effects of impulse noise and continuous steady state noise on hearing. *Occupational and Environmental Medicine*, 41(1), 122–132. <http://dx.doi.org/10.1136/oem.41.1.122>
- Mehraei, G., Hickox, A. E., Bharadwaj, H. M., Goldberg, H., Verhulst, S., Liberman, M. C., & Shinn-Cunningham, B. G. (2016). Auditory brainstem response latency in noise as a marker of cochlear synaptopathy. *Journal of Neuroscience*, 36(13), 3755–3764. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4460-15.2016>
- Milloy, V., Fournier, P., Benoit, D., Noreña, A., & Koravand, A. (2017). Auditory brainstem responses in tinnitus: a review of who, how, and what? *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, article 237. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00237>

- Pinsonnault-Skvarenina, A., Moïn-Darbari, K., Zhao, W., Zhang, M., & Qiu, W. (2022). No effect of occupational noise exposure on auditory brainstem responses and speech perception in noise. *Frontiers in Neuroscience*, 16, article 915211. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.915211>
- Plack, C. J. (2018). *The sense of hearing* (3rd edition). Routledge, London, UK. <https://doi.org/10.4324/9781315208145>
- Prendergast, G., Guest, H., Munro, K. J., Kluk, K., Léger, A., Hall, D. A., Heinz, M. G., & Plack, C. J. (2017). Effects of noise exposure on young adults with normal audiograms I: Electrophysiology. *Hearing Research*, 344, 68–81. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.10.028>
- Ridley, C. L., Kopun, J. G., Neely, S. T., Gorga, M. P., & Rasetshwane, D. M. (2018). Using thresholds in noise to identify hidden hearing loss in humans. *Ear and Hearing*, 39(5), 829–844. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000543>
- Sallustio, V., Portalatini, P., Soleo, L., Cassano, F., Pesola, G., Lasorsa, G., Quaranta, N., & Salonna, I. (1998). Auditory dysfunction in occupational noise exposed workers. *Scandinavian Audiology. Supplementum*, 48, 95–110.
- Schaette, R., & McAlpine, D. (2011). Tinnitus with a normal audiogram: physiological evidence for hidden hearing loss and computational model. *Journal of Neuroscience*, 31(38), 13452–13457. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2156-11.2011>
- Sergeyenko, Y., Lall, K., Liberman, M. C., & Kujawa, S. G. (2013). Age-related cochlear synaptopathy: an early-onset contributor to auditory functional decline. *Journal of Neuroscience*, 33(34), 13686–13694. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1783-13.2013>
- Skoe, E., & Tufts, J. (2018). Evidence of noise-induced subclinical hearing loss using auditory brainstem responses and objective measures of noise exposure in humans. *Hearing Research*, 361, 80–91. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2018.01.005>

- Smith, S. B., Krizman, J., Liu, C., White-Schwoch, T., Nicol, T., & Kraus, N. (2019). Investigating peripheral sources of speech-in-noise variability in listeners with normal audiograms. *Hearing Research*, 371, 66–74. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2018.11.008>
- Valderrama, J. T., Beach, E. F., Yeend, I., Sharma, M., Van Dun, B., & Dillon, H. (2018). Effects of lifetime noise exposure on the middle-age human auditory brainstem response, tinnitus and speech-in-noise intelligibility. *Hearing Research*, 365, 36–48. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2018.06.003>
- Viana, L. M., O'Malley, J. T., Burgess, B. J., Jones, D. D., Oliveira, C. A., Santos, F., Merchant, S. N., Liberman, L. D., & Liberman, M. C. (2015). Cochlear neuropathy in human presbycusis: Confocal analysis of hidden hearing loss in post-mortem tissue. *Hearing Research*, 327, 78–88. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2015.04.014>
- Vincent, C., Gagné, J. P., Leroux, T., Clothier, A., Larivière, M., Dumont, F. S., & Gendron, M. (2017). French-Canadian translation and validation of four questionnaires assessing hearing impairment and handicap. *International Journal of Audiology*, 56(4), 248–259. <https://doi.org/10.1080/14992027.2016.1263398>
- Wang, Q., Yang, L., Qian, M., Hong, Y., Wang, X., Huang, Z., & Wu, H. (2021). Acute recreational noise-induced cochlear synaptic dysfunction in humans with normal hearing: a prospective cohort study. *Frontiers in Neuroscience*, 15, article 325. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.659011>
- Wu, P. Z., Liberman, L. D., Bennett, K., De Gruttola, V., O'Malley, J. T., & Liberman, M. C. (2019). Primary neural degeneration in the human cochlea: Evidence for hidden hearing loss in the aging ear. *Neuroscience*, 407, 8–20. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.07.053>
- Wu, P. Z., O'Malley, J. T., de Gruttola, V., & Liberman, M. C. (2021). Primary neural degeneration in noise-exposed human cochleas: Correlations with outer hair cell loss and word-discrimination scores. *Journal of Neuroscience*, 41(20), 4439–4447. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3238-20.2021>

Yeend, I., Beach, E. F., Sharma, M., & Dillon, H. (2017). The effects of noise exposure and musical training on suprathreshold auditory processing and speech perception in noise. *Hearing Research*, 353, 224–236. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2017.07.006>

Ylikoski, M. E., Pekkarinen, J. O., Starck, J. P., Pääkkönen, R. J., & Ylikoski, J. S. (1994). Physical characteristics of gunfire impulse noise and its attenuation by hearing protectors. *Scandinavian Audiology*, 24(1), 3–11. <https://doi.org/10.3109/01050399509042203>

6.10 Supplemental material

6.10.1 ANCOVA analyses controlling for EHF and DPOAEs

When a significant difference was observed between HN and LN groups, supplemental sensitivity analyses were conducted to control for extended high frequency hearing thresholds and DPOAEs. In those scenarios, an ANCOVA using PTA_{EHF} and $DPOAE_{AVG}$ as covariates was computed. When a significant difference was observed for the ERB, ANCOVAs using the hearing threshold and the DPOAE amplitude at the specific frequency (i.e., 1 or 4 kHz) were conducted.

6.10.1.1 Auditory filters

An ANCOVA was performed to control for the possible confounding effect of the hearing threshold and DPOAE amplitude at 4 kHz on the ERB_{4kHz} . The difference in ERB_{4kHz} between groups remained significant ($F(1,36) = 5.68$, $p = .023$, $95\%CI = [-157.44, -12.65]$). While the DPOAE amplitude was not significantly associated with the ERB_{4kHz} ($F(1,36) = 0.895$, $p = .351$, $95\%CI = [-4.52, 12.43]$), the hearing threshold at 4 kHz was significant in the model ($F(1,36) = 16.86$, $p < .001$, $95\%CI = [6.45, 19.05]$).

6.10.1.2 Self-reported hearing difficulties and SPiN

An ANCOVA controlling for PTA_{EHF} and $DPOAE_{AVG}$ was performed for $SPiN_{80\%}$. The difference between groups for $SPiN_{80\%}$ remained significant ($F(1, 33) = 10.23$, $p = .003$, $95\%CI = [-2.24, -0.50]$). The covariates were not significantly associated with $SPiN_{80\%}$: PTA_{EHF} ($F(1,33) = 0.002$, $p = .967$, $95\%CI = [-0.04, 0.04]$.) and $DPOAE_{AVG}$ ($F(1,33) = 0.02$, $p = .905$, $95\%CI = [-0.10, 0.11]$). Regarding the significant difference between groups for $SPiN_{Slope}$, this analysis did not remain

significant after controlling for PTA_{EHF} and $DPOAE_{AVG}$ ($F(1,34) = 3.14, p = .085, 95\%CI = [-0.03, 0.001]$). PTA_{EHF} ($F(1,34) = 1.20, p = .281, 95\%CI = [0.00, 0.001]$) and $DPOAE_{AVG}$ ($F(1,34) = 0.37, p = .550, 95\%CI = [-0.003, 0.001]$) were also not significantly associated with $SPiN_{Slope}$.

6.10.1.3 ABR and ECoChG

An ANCOVA was performed, controlling for PTA_{EHF} and $DPOAE_{AVG}$, and showed that the amplitude of wave I in the HN exposure remained significantly reduced compared to the LN group ($F(1, 34) = 5.29, p = .028, 95\%CI = [0.009, 0.15]$). The covariates were not significantly associated with the wave I amplitude: PTA_{EHF} ($F(1,34) = 1.95, p = .172, 95\%CI = [-0.006, 0.001]$) and $DPOAE_{AVG}$ ($F(1,34) = .001, p = .977, 95\%CI = [-0.01, 0.01]$).

Additionally, the latency of wave V in the HN group remained significantly delayed compared to the LN group at 55 dBnHL ($F(1, 35) = 7.27, p = .009, 95\%CI = [-0.54, -0.08]$), 65 dBnHL ($F(1, 35) = 8.33, p = .005, 95\%CI = [-0.45, -0.08]$), but not at 75 dBnHL ($F(1, 36) = 3.88, p = .057, 95\%CI = [-0.39, 0.006]$) when controlling for PTA_{EHF} and $DPOAE_{AVG}$. The covariates were not significantly associated with the wave V latency at any stimulus presentation level.

6.10.2 Constant tinnitus vs. no tinnitus

Supplementary analyses were conducted in the HN group ($n = 27$) by comparing participants who reported constant tinnitus ($n = 9$) and those who did not report tinnitus ($n = 18$). These participants were compared for most variables (i.e., age, $NESI_T$, PTA_4 , PTA_{EHF} , $DPOAE_{AVG}$, ERB, STHP, $SPiN$, ABR at 75 dBnHL, and ECoChG) by using bootstrap t tests (Table 5).

First, HN participants with and without constant tinnitus did not differ regarding age ($t(25) = -1.23, p = .951, 95\%CI = [-3.07, 0.71]$), $NESI_T$ ($t(25) = -1.51, p = .239, 95\%CI = [-24.70, 5.64]$), PTA_4 ($t(25) = 0.12, p = .905, 95\%CI = [-2.21, 2.42]$), PTA_{EHF} ($t(25) = -1.89, p = .086, 95\%CI = [-6.75, 0.56]$) and $DPOAE_{AVG}$ ($t(25) = -1.89, p = .086, 95\%CI = [-6.75, 0.56]$). Therefore, compared to participants without tinnitus, participants with tinnitus were not older, did not report a more important lifetime noise exposure and did not present with worse hearing thresholds and DPOAEs.

Second, participants with tinnitus did not report more hearing difficulties as measured by the STHP ($t(25) = 1.01, p = .325, 95\%CI = [-0.15, 0.45]$). While the difference in SNR between groups

was significant for the SPiN_{20%} ($t(24) = -3.04, p = .012, 95\%CI = [-2.51, -0.47]$), it was not significant for the SPiN_{50%} ($t(24) = -1.52, p = .157, 95\%CI = [-1.82, 0.18]$), SPiN_{80%} ($t(23) = -1.11, p = .281, 95\%CI = [-1.64, 0.43]$) and SPiN_{Slope} ($t(24) = 1.88, p = .079, 95\%CI = [0.002, 0.04]$). Once the false discovery rate was controlled using a Benjamini-Hochberg procedure, the difference between groups regarding SPiN_{20%} was no longer significant.

Third, participants with tinnitus exhibited similar ERB scores than participants without tinnitus; ERB_{1kHz} ($t(25) = -0.53, p = .665, 95\%CI = [-47.20, 28.90]$) and ERB_{4kHz} ($t(25) = 1.12, p = .312, 95\%CI = [-58.31, 174.57]$).

Fourth, participants in neither group presented with significant differences for most ABR variables: wave I amplitude at 75 dBnHL ($t(23) = 1.40, p = .109, 95\%CI = [-0.01, 0.11]$), wave V amplitude at 75 dBnHL ($t(25) = -1.31, p = .204, 95\%CI = [-0.20, 0.04]$), wave I latency at 75 dBnHL ($t(23) = -1.42, p = .102, 95\%CI = [-0.21, 0.02]$), wave V latency at 75 dBnHL ($t(25) = -0.36, p = .759, 95\%CI = [-0.36, 0.23]$), AMP-I_{Slope} ($t(16) = -0.11, p = .915, 95\%CI = [-0.006, 0.006]$) and LAT-V_{Slope} ($t(22) = 2.10, p = .057, 95\%CI = [0.008, 0.033]$). However, participants with tinnitus presented with a smaller wave I/V amplitude ratio at 75 dBnHL than participants without tinnitus ($t(23) = 2.25, p = .013, 95\%CI = [0.20, 0.71]$). Again, the difference between groups regarding the wave I/V amplitude ratio was no longer significant after controlling for multiplicity of tests.

Finally, the AP amplitude ($t(24) = -1.15, p = .313, 95\%CI = [-0.83, 0.20]$) and SP/AP amplitude ratio ($t(24) = -1.56, p = .167, 95\%CI = [-0.28, 0.05]$) from ECoHG did not differ between participants with tinnitus and those without tinnitus. Participants with tinnitus presented with a significantly larger SP amplitude than participants without tinnitus ($t(24) = -2.86, p = .026, 95\%CI = [-0.25, -0.01]$), but this difference did not remain significant after a Benjamini-Hochberg correction.

Tableau 10. – (Table 5). Mean, standard deviation and group comparisons between HN participants with and without constant tinnitus for age, NESI_T, PTA₄, PTA_{EHF}, DPOAE_{AVG}, ERB, STHP, SPiN, ABR and ECoChG

Variables	Tinnitus (n=9)	No tinnitus (n=18)	p-value	Adjusted p-value*
	Mean ± SD	Mean ± SD		
Age (years)	21.0 ± 2.4	23.2 ± 2.6	.951	.951
NESI _T	21.5 ± 20.1	13.0 ± 9.4	.239	.438
PTA ₄ (dB HL)	1.9 ± 3.1	2.1 ± 2.7	.905	.951
PTA _{EHF} (dB HL)	6.7 ± 17.4	2.4 ± 7.6	.524	.678
DPOAE _{AVG} (dB SPL)	10.8 ± 4.2	7.7 ± 4.0	.086	.300
STHP	4.5 ± 0.4	4.6 ± 0.3	.325	.447
SPiN _{20%}	-6.1 ± 1.3	-7.6 ± 1.2	.012	.143
SPiN _{50%}	-3.6 ± 1.4	-4.4 ± 1.2	.157	.367
SPiN _{80%}	-0.1 ± 1.5	-0.7 ± 1.2	.281	.447
SPiN _{Slope}	0.10 ± 0.03	0.12 ± 0.03	.079	.300
ERB _{1kHz}	145.8 ± 43.2	137.8 ± 33.6	.665	.813
ERB _{4kHz}	576.3 ± 155.5	639.4 ± 129.7	.312	.447
AMP-I ₇₅	0.15 ± 0.05	0.20 ± 0.10	.109	.300
AMP-V ₇₅	0.44 ± 0.16	0.35 ± 0.16	.204	.408
LAT-I ₇₅	1.75 ± 0.09	1.66 ± 0.18	.102	.300
LAT-V ₇₅	5.85 ± 0.39	5.81 ± 0.27	.759	.879
AMP-I/V ₇₅	0.32 ± 0.12	0.76 ± 0.55	.013	.143
AMP-I _{Slope}	0.006 ± 0.004	0.006 ± 0.008	.915	.951
LAT-V _{Slope}	0.009 ± 0.005	0.029 ± 0.026	.057	.300
SP	0.25 ± 0.13	0.13 ± 0.08	.026	.191
AP	0.95 ± 0.69	0.66 ± 0.52	.313	.447
SP/AP	0.32 ± 0.18	0.22 ± 0.14	.167	.367

Note: age, age of participants in years; NESI_T, total noise exposure units measured by the NESI; PTA₄, pure-tone threshold average of the better ear at 0.5, 1, 2, and 4 kHz; PTA_{EHF}, pure-tone threshold average of the better ear from 9 to 14 kHz; DPOAE_{AVG}, DPOAEs amplitudes of the better ear from 1 to 8 kHz; STHP, score of the Screening Test for Hearing Problems; SPiN_{20%}, speech-in-noise reception threshold of 20%; SPiN_{50%}, speech-in-noise reception threshold of 50%; SPiN_{80%}, speech-in-noise reception threshold of 80%; SPiN_{Slope}, slope of SPiN performances in dB SNR/%; ERB_{1kHz}, equivalent rectangular bandwidths at 1 kHz; ERB_{4kHz}, equivalent rectangular bandwidths at 4 kHz; AMP-I₇₅, wave I amplitude at 75 dBnHL; AMP-V₇₅, wave V amplitude at 75 dBnHL; LAT-I₇₅, wave I latency at 75 dBnHL; LAT-V₇₅, wave V latency at 75 dBnHL; AMP-I/V₇₅, wave I/V amplitude ratio at 75 dBnHL; AMP-I_{Slope}, slope of wave I amplitude growth function in μV/dB; LAT-V_{Slope}, wave V latency shift with ipsilateral white noise in ms/dB; SP, pre-synaptic summing potential amplitude; AP, action potential amplitude; SP/AP, summing potential/action potential ratio

* Adjusted p-value for false discovery rate using a Benjamini–Hochberg procedure.

Chapitre 7 – Discussion

7.1 Retour sur les études

L'objectif général de cette thèse est d'investiguer les effets d'une exposition au bruit continu et impulsionnel sur le système auditif de jeunes individus, à partir d'un ensemble de mesures électrophysiologiques et psychoacoustiques. Afin de limiter l'effet d'une perte auditive périphérique sur les mesures utilisées et visant à examiner une atteinte neurale, des participants présentant une acuité auditive et des ÉOA dans la normale ont été recrutés. Plus précisément, les deux études visent à combler certaines lacunes dans la littérature scientifique portant sur la synaptopathie cochléaire en mettant en relation une nouvelle mesure expérimentale (une mesure de détection de sons purs en présence de bruit à échancre, soit le *equivalent rectangular bandwidth* - ERB) avec d'autres mesures ayant été suggérées comme marqueur potentiel de la synaptopathie cochléaire (les PEATC, l'ECochG et le SPiN), et deux types d'outils de quantification de l'exposition au bruit (le questionnaire et la dosimétrie). Alors que la majorité des études se sont intéressées aux effets du bruit dans les loisirs, qui pourrait ne pas être suffisamment intense et régulier pour entraîner une synaptopathie cochléaire, des participants avec une exposition au bruit industriel continu et impulsionnel ont été recrutés dans cette thèse. La sélection de ces participants a été basée sur l'hypothèse d'une nocivité plus importante du bruit industriel continu, et surtout du bruit impulsionnel, par rapport au bruit dans les loisirs. Ainsi, nous avons postulé que le recrutement de ces participants devrait nous mettre dans une position propice à l'investigation de mesures pouvant servir de marqueurs indirects de la synaptopathie cochléaire.

Globalement, les résultats obtenus dans cette thèse ne montrent pas d'altérations sur des mesures électrophysiologiques, assimilables à un processus de synaptopathie cochléaire, chez de jeunes hommes exposés au bruit industriel continu. Bien que les performances de SPiN soient réduites chez ses participants, ceci pourrait être expliqué par d'autres caractéristiques propres aux groupes, comme les facteurs langagiers et cognitifs qui peuvent différer entre des travailleurs de milieux industriels et de jeunes universitaires. À l'opposé, les résultats montrent que certaines

mesures électrophysiologiques (l'amplitude de l'onde I et la latence de l'onde V) et psychoacoustiques (le SPiN et le ERB) peuvent être altérées chez des militaires exposés au bruit impulsionnel, en comparaison avec un groupe contrôle sans exposition au bruit impulsionnel, malgré la présence des seuils auditifs et d'ÉOA dans la normale.

Cette thèse ajoute aux connaissances actuelles en démontrant que de jeunes hommes exposés au bruit industriel continu ne présentent pas d'altérations compatibles avec un processus de synaptopathie cochléaire sur des mesures électrophysiologiques et une épreuve psychoacoustique de perception de la parole dans le bruit. Ceci suggère que la synaptopathie cochléaire pourrait ne pas avoir été présente dans l'échantillon de travailleurs industriels étudiés ou que les mesures utilisées n'étaient pas suffisamment sensibles. Certaines limites issues de la quantification de l'exposition au bruit et du port de protecteurs auditifs chez les travailleurs pourraient également expliquer ces résultats. À l'opposé, à notre connaissance, les résultats de cette thèse sont les premiers à démontrer qu'une population de jeunes militaires exposés au bruit impulsionnel présente un ensemble de signes pouvant être associés à un processus de synaptopathie cochléaire : l'élargissement des filtres auditifs à 4 kHz, la réduction des performances de SPiN, la réduction de l'amplitude de l'onde I et l'allongement de la latence de l'onde V.

Le présent chapitre discute plus en détail des résultats principaux des deux études et leurs apports à la littérature scientifique actuelle. Les limites, des suggestions de futures études et les implications cliniques sont aussi discutées.

7.2 Effets du bruit continu et impulsionnel sur les mesures électrophysiologiques

7.2.1 Amplitude de l'onde I, AMP-I_{Slope} et SP/AP

Les résultats de l'étude 1 ne montrent pas de différences significatives sur l'amplitude de l'onde I et le AMP-I_{Slope} entre des participants exposés au bruit industriel continu et des participants sans exposition au bruit en milieu de travail. Il faut cependant rappeler que les participants exposés au bruit industriel continu dans l'étude 1 présentaient une amplitude de l'onde I réduite en

comparaison aux participants du groupe sans exposition au bruit, mais que cette différence n'était pas statistiquement significative. À l'opposé, l'étude 2 montre une réduction significative de l'amplitude de l'onde I à 75 dBnHL chez les militaires exposés au bruit impulsionnel comparé à un groupe contrôle sans exposition au bruit impulsionnel. Aucune différence significative n'est cependant observée entre des participants exposés au bruit impulsionnel et des participants sans exposition au bruit impulsionnel pour la mesure du AMP-I_{Slope}, de l'amplitude du SP et du AP et du ratio d'amplitude du SP/AP. De plus, alors qu'aucune corrélation n'a été observée entre les variables de l'amplitude de l'onde I, du AMP-I_{Slope}, du SP/AP et les variables d'exposition au bruit (le CNE, le L_{Aeq,8h} et le NESI_T).

Ces résultats représentent bien la divergence des résultats obtenus dans la littérature scientifique antérieure concernant la sensibilité des mesures électrophysiologiques impliquant l'amplitude de l'onde I pour investiguer la synaptopathie cochléaire. Tout comme l'étude 1 de cette thèse, plusieurs études n'ont pas documenté d'association entre des mesures électrophysiologiques et l'exposition au bruit dans les loisirs (Couth et al., 2020; Fulbright et al., 2017; Prendergast et al., 2017a; Ridley et al., 2018) ou l'exposition au bruit en milieu de travail dans le domaine de la construction (Pushpalatha et Konadath, 2016). Plusieurs autres études, comme l'étude 2 de cette thèse, ont documenté une réduction de l'amplitude de l'onde I à haute intensité de stimulation sonore chez des individus exposés au bruit dans leurs loisirs (Stamper et Johnson, 2015a; Valderrama et al., 2018; Wang et al., 2021), chez des musiciens (Kikidis et al., 2020) et chez des vétérans exposés au bruit d'armes à feu (Bramhall et al., 2017). Il est important de préciser que puisque peu d'études ont été effectuées auprès de participants exposés au bruit en milieu de travail industriel, les données comparatives proviennent principalement d'études effectuées auprès des participants exposés au bruit dans leurs loisirs. Nous pouvons émettre l'hypothèse que ce type d'exposition puisse s'avérer moins régulier ou intense que du bruit en milieu de travail industriel. Également, peu d'études ont été effectuées auprès de participants exposés au bruit impulsionnel, outre les études du laboratoire du Dre Bramhall (Bramhall et al., 2017; Bramhall et al., 2019; Bramhall et al., 2021; Bramhall et al., 2015; Bramhall et al., 2022).

Au moins trois facteurs pourraient expliquer les résultats divergents et similaires entre les deux études de cette thèse et la littérature scientifique concernant les mesures de l'amplitude de l'onde I, du AMP- I_{slope} et du ratio d'amplitude du SP/AP.

7.2.1.1 Paramètres de mesure

Premièrement, le taux de stimulation utilisé dans les deux études de cette thèse (11,1 stimuli/seconde) pourrait avoir influencé la sensibilité des mesures électrophysiologiques pour investiguer la synaptopathie cochléaire. Il a récemment été suggéré qu'un taux de stimulation plus rapide (33 et 44 stimuli/seconde) pourrait permettre d'observer une plus grande différence d'amplitude de l'onde I entre des participants exposés au bruit et des participants sans exposition au bruit (Kikidis et al., 2020). Les fibres SF du nerf auditif sont considérées essentielles pour l'écoute dans les environnements bruyants en raison de leur large étendue dynamique, de leur seuil de décharge élevé et de leur capacité à suivre le changement rapide de l'amplitude des signaux acoustiques (le « phase-locking »). Le raisonnement de Kikidis et al. (2020) repose ainsi sur l'hypothèse que les fibres SF, sélectivement atteintes par la synaptopathie cochléaire, ne seraient pas en mesure de maintenir leur taux de décharge lorsque le taux de stimulation est augmenté, ce qui affecterait la réponse du PEATC. Or, on peut également argumenter que l'utilisation d'un taux de stimulation élevé réduirait alors la contribution des fibres SF à la réponse du PEATC, conduisant ainsi à un PEATC principalement dominé par des fibres SE et SM (qui sont moins sensibles à la synaptopathie cochléaire).

De plus, un niveau très élevé de stimulation sonore pourrait être nécessaire pour recruter les fibres SF dont le fonctionnement est altéré par la synaptopathie cochléaire et pour générer de façon reproductible les mesures de l'amplitude de l'onde I et du AP. Dans le modèle animal, il a été démontré que la plus grande différence dans la croissance de l'amplitude de l'onde I est observée à très haute intensité de stimulation (ex. vers 100 dB SPL) (Giraudet et al., 2021; Kujawa et Liberman, 2009). Concernant la mesure du AP, l'étude de Liberman et al. (2016) a montré une augmentation du ratio SP/AP chez des jeunes exposés au bruit en comparaison à d'autres sans exposition au bruit en utilisant un niveau de 94,5 dBnHL. Il est donc possible que les niveaux de stimulation maximaux utilisés dans cette thèse (90 dBnHL dans l'étude 1 et 75 dBnHL dans l'étude 2) soient insuffisants pour assurer le recrutement optimal des fibres SF. Ceci pourrait

potentiellement expliquer pourquoi aucune différence n'a été observée entre les groupes exposés et non-exposés concernant le AMP- I_{slope} (études 1 et 2) et le SP/AP (étude 2). Il faut cependant préciser que dans une autre étude réalisée auprès de 18 musiciens et 19 participants sans exposition au bruit, aucune différence entre les groupes pour le SP/AP (malgré l'utilisation de clicks de 95 dBnHL) et aucune corrélation avec l'exposition au bruit sur l'ensemble de la vie mesurée par le NESI n'ont été obtenues (Chang, 2020). Ainsi, l'intensité de stimulation à elle seule ne peut expliquer entièrement les divergences entre les études. À ce sujet, notons que Chang (2020), tout comme nous dans cette thèse, a utilisé une électrode *tymptrode*, alors que Liberman et al. (2016) ont utilisé une électrode *tiptrode*; une discussion au sujet de l'effet potentiel du type d'électrode se trouve à la section 7.2.1.3.

Cependant, considérant le nombre de stimuli nécessaire pour recueillir des mesures électrophysiologiques fiables chez l'humain, des niveaux de stimulation sonore élevés pourraient induire un risque auditif chez les participants (Organisation mondiale de la santé, 1999). Compte tenu des connaissances actuelles et des considérations éthiques particulières (l'inconfort important occasionné par le placement de l'électrode tympanique chez les participants pour l'électrocochléographie, le niveau élevé de stimulation sonore requis pouvant entraîner un risque d'atteinte auditive), il est approprié de se questionner sur ces aspects dans les futures études portant sur la synaptopathie cochléaire.

7.2.1.2 Implication des différentes populations de fibres auditives

Deuxièmement, la mesure du AMP- I_{slope} pourrait être insensible à détecter la synaptopathie cochléaire chez l'humain puisque qu'elle repose sur l'hypothèse que les fibres SF, qui seraient sélectivement atteintes par la synaptopathie cochléaire (Furman et al., 2013), sont seulement sollicitées à haute intensité de stimulation sonore. Les fibres SM et SE, plus résistantes à la synaptopathie cochléaire, seraient davantage sollicitées à de plus faibles intensités de stimulation (Bourien et al., 2014; Ruggero, 1992). Ainsi, chez des participants exposés au bruit et présentant une synaptopathie cochléaire, l'amplitude de l'onde I devrait croître moins rapidement (une amplitude de l'onde I réduite à haute intensité de stimulation, mais non-affectée à plus faible intensité). Or, des données d'un modèle animal remettent en question la perte spécifique des fibres SF associée à la synaptopathie cochléaire (Marmel et al., 2015). Ainsi, l'effet de l'exposition

au bruit sur les fibres SE et SM, bien qu'en moindre mesure, pourrait biaiser la mesure du AMP- I_{slope} . Il faut noter qu'à notre connaissance, aucune étude n'a investigué chez l'humain l'effet de l'exposition au bruit sur le AMP- I_{slope} . La sensibilité de cette mesure à détecter des altérations pouvant être associées à la synaptopathie cochléaire demeure spéculative (Bramhall, 2021; Bramhall et al., 2019a).

Il a également été suggéré que l'onde I du PEATC ne serait pas exclusivement générée par la réponse des fibres SF (Bourien et al., 2014; Giraudet et al., 2021; Shaheen et al., 2015). Ainsi, si l'amplitude de l'onde I est en partie générée par les fibres SE et SM, plus résistantes à la synaptopathie cochléaire, il est possible que cette mesure ne soit pas suffisamment sensible pour détecter des altérations électrophysiologiques compatibles avec la synaptopathie cochléaire chez l'humain. Dans le modèle animal, la mesure de l'amplitude de l'onde I avec un bruit de masque (nommé *reemerging ABRs*, R-ABR), permettant de saturer les fibres SE et SM et d'isoler la réponse des fibres SF, a été montré comme étant plus sensible pour investiguer la synaptopathie cochléaire (Giraudet et al., 2021). Ainsi, alors que des groupes de souris exposés à 100 dB SPL et 97 dB SPL présentaient une réduction d'environ 25% de l'amplitude de l'onde I, cette réduction était de l'ordre de plus de 70% pour le R-ABR (estimée à partir de la figure 5 de Giraudet et al., 2021). La mesure du R-ABR n'a pas été investiguée dans cette thèse. De prochaines études devront s'intéresser à cette mesure chez l'humain afin de déterminer son potentiel comme biomarqueur de la synaptopathie cochléaire.

7.2.1.3 Variabilité des mesures électrophysiologiques

Finalement, la mesure du AP présente une grande variabilité test-retest, ce qui pourrait en limiter la sensibilité pour détecter la synaptopathie cochléaire (Guest et al., 2019b). Ainsi, l'étude 2 de cette thèse a trouvé une plus grande variabilité dans la mesure du AP en comparaison à la mesure de l'amplitude de l'onde I au PEATC (des plus grands écarts-types pour le AP). Alors que l'étude 2 de cette thèse n'a pas démontré de différence entre les groupes pour l'amplitude du AP, du SP et du ratio d'amplitude du SP/AP, cette épreuve n'a pas été réalisée dans l'étude 1 de la thèse. La comparaison directe entre les deux études de la thèse n'est donc pas possible. Bien que Liberman et al. (2016) ont documenté une augmentation du ratio d'amplitude du SP/AP chez des participants exposés au bruit dit à risque de synaptopathie cochléaire, ce résultat était associé à

une augmentation significative du SP dans ce groupe en comparaison à un groupe sans exposition au bruit. Or, une étude récente chez les gerbilles a démontré que plusieurs générateurs contribuent à la réponse du SP, soit des contributions des potentiels des CCE et des CCI et une contribution neuronale (Pappa et al., 2019). Ainsi, cette augmentation du SP pourrait refléter une atteinte neuronale associée à la synaptopathie cochléaire. Cependant, les participants de l'étude de Liberman et al. (2016) présentaient une atteinte des seuils auditifs en très hautes fréquences; il n'est donc pas certain si cette atteinte des CCE avait pu influencer les résultats électrophysiologiques. Tout comme l'étude 2 de cette thèse, d'autres études n'ont pas trouvé de relation entre l'exposition au bruit et le ratio SP/AP (Chang, 2020; Grinn et al., 2017; Ridley et al., 2018).

Bien que plusieurs facteurs discutés auparavant (par exemple, les paramètres de mesures et les biais dans la quantification de l'exposition au bruit) puissent expliquer la variabilité dans les études, un autre facteur à considérer est le type d'électrode utilisé pour les mesures électrophysiologiques. Des électrodes différentes ont été utilisées pour la mesure des PEATC d'une étude à l'autre de cette thèse ainsi que pour la mesure de l'ECochG dans l'étude 2. Dans l'étude 1, une électrode tympanique a été utilisée pour permettre une meilleure visualisation de l'onde I du PEATC puisque son amplitude devient plus visible lorsqu'on utilise cette électrode (Lefler et al., 2021). Dans l'étude 2, une électrode de surface placée à la mastoïde a été utilisée pour le PEATC et une électrode tympanique pour l'ECochG. À notre connaissance, la plupart des études sur la synaptopathie cochléaire chez l'humain ont utilisé une électrode de surface ou une électrode placée dans le conduit auditif (une *tiptrode*). Le positionnement d'une électrode tympanique peut engendrer un inconfort chez les participants. De plus, la difficulté à reproduire un placement identique d'un sujet à l'autre avec l'électrode tympanique pourrait avoir contribué à augmenter la variabilité inter-individuelle. Cette hypothèse a également été proposée par d'autres chercheurs (Chang, 2020; Stamper et Johnson, 2015a). Bien que les membres de l'équipe de recherche étaient formés pour le placement de l'électrode tympanique, il n'est pas possible d'éliminer complètement la variabilité du placement d'un participant à l'autre ce qui pourrait avoir influencé les résultats et limiter la détection de certaines différences au PEATC (étude 1) et à l'ECochG (étude 2).

7.2.2 Latence de l'onde V, LAT-V_{Slope} et ratio des amplitudes des ondes I/V

L'étude 2 de cette thèse a documenté un allongement de la latence de l'onde V à toutes les intensités de stimulation sonore dans le groupe exposé au bruit impulsionnel en comparaison au groupe sans exposition au bruit. Ce résultat n'a pas été reproduit de façon significative dans l'étude 1. Ces résultats appuient les quelques études ayant documenté un allongement de la latence de l'onde V, sans toutefois établir de lien avec la synaptopathie cochléaire étant donné l'absence d'effet de l'exposition au bruit sur l'amplitude de l'onde I dans leurs échantillons de participants (Couth et al., 2020; Prendergast et al., 2017a; Skoe et Tufts, 2018). Comme l'ont conclu Couth et al. (2020), l'allongement de la latence de l'onde V suggère une propagation retardée du potentiel d'action le long des voies auditives. Cela pourrait être lié à une exposition au bruit provoquant une démyélinisation du système auditif central (comme suggéré par Kim et al., 2013; Skoe et Tufts, 2018), ou plus probablement, à la réduction de l'input auditif dans les voies auditives, comme le suggère la plus petite amplitude de l'onde I.

Également, les résultats des deux études de cette thèse ne montrent pas de différences significatives sur la mesure du LAT-V_{Slope} et du ratio d'amplitude des ondes I/V entre des participants exposés au bruit continu ou impulsionnel et des participants sans exposition au bruit. L'ensemble de ces mesures électrophysiologiques ne sont pas corrélées au CNE, au L_{Aeq,8h} et à la quantité d'exposition totale au bruit dans la vie (NESI_T). Concernant cette dernière mesure du LAT-V_{Slope}, il faut préciser qu'elle a été très peu étudiée dans les modèles animaux et chez l'humain, ce qui rend la comparaison avec la littérature difficile. Une plus petite LAT-V_{Slope} a été associée à de moins bonnes performances sur une tâche de localisation sonore dans le bruit (Mehraei et al., 2016). Cependant, ces derniers résultats ont été obtenus auprès de 23 participants dont l'histoire d'exposition au bruit n'a pas été documentée. Ces résultats n'ont pas été reproduits chez des participants recrutés en fonction de leur exposition au bruit. Deux facteurs supplémentaires peuvent expliquer les résultats obtenus dans cette thèse concernant la latence de l'onde V et le ratio des amplitudes des ondes I/V : l'effet du gain central et l'effet de l'acouphène.

7.2.2.1 Effet du gain central

Tout d'abord, certaines études récentes ont documenté une réduction de l'amplitude de l'onde V chez des participants exposés à la musique et dits à risque de synaptopathie cochléaire (Bal et Derinsu, 2021; Kikidis et al., 2020). De façon similaire, dans les deux études de cette thèse, une réduction de l'amplitude de l'onde V a été observée chez les participants exposés au bruit industriel continu ou au bruit impulsionnel (bien que statistiquement non-significative). Alors que l'utilisation du ratio entre l'amplitude des ondes I et V a été suggérée pour contrôler la variabilité inter-individuelle (Bramhall, 2021; Schaette et McAlpine, 2011), sa sensibilité à la synaptopathie cochléaire repose sur l'hypothèse que l'amplitude de l'onde I serait réduite alors que celle de l'onde V serait inchangée en raison d'un phénomène de gain central (Schaette et McAlpine, 2011). Cependant, la présence d'un phénomène de gain central chez des individus présentant une synaptopathie cochléaire demeure spéculative (Chen et al., 2021) et n'a été observée que chez des participants présentant un acouphène (Schaette et McAlpine, 2011). Selon l'hypothèse du gain central, la réduction de l'input auditif associée à la synaptopathie cochléaire devrait être compensée par le système auditif et entraîner une amplitude de l'onde V normale ou accrue, en présence d'une onde I réduite (Schaette et Kempter, 2006). Cependant, les résultats de l'étude 2 de cette thèse renforcent l'hypothèse que le processus de gain central ne serait possiblement pas généralisé chez de jeunes individus exposés au bruit, et que l'amplitude de l'onde V pourrait plutôt être réduite en raison d'une diminution de l'input auditif secondaire à la synaptopathie cochléaire. Deux hypothèses pour expliquer cette divergence avec les résultats obtenus par Schaette et McAlpine (2011) pourraient être que dans l'étude 2 de cette thèse, 1) seulement de jeunes participants présentant une courte ancienneté d'exposition au bruit ont été recrutés (alors que le gain central pourrait être associé à la présence d'une synaptopathie cochléaire s'étant installée depuis plus longtemps), et 2) la composition de l'échantillon exposé au bruit impulsionnel comportait à la fois des participants ne rapportant pas d'acouphène (n = 18, 66%) et d'autres vivant avec un acouphène constant (n = 9, 33%).

7.2.2.2 Effet de l'acouphène

Dans l'étude 2, un allongement de la latence de l'onde V chez les participants exposés au bruit impulsionnel a été documenté. Bien que ce résultat puisse être expliqué par la réduction de

l'input auditif en lien avec la réduction de l'amplitude de l'onde I associée à la synaptopathie cochléaire ou par un processus de démyélinisation du système auditif central, nous pouvons faire l'hypothèse que le décalage de l'onde V soit expliqué par la présence de participants rapportant un acouphène constant dans le groupe exposé au bruit impulsionnel. Ainsi, 33% des participants militaires rapportaient un acouphène constant, alors qu'aucun participant du groupe contrôle n'en rapportait. L'acouphène étant proposé comme une conséquence perceptuelle de la synaptopathie cochléaire (Bramhall et al., 2019), sa prévalence accrue dans le groupe exposé au bruit et présentant des seuils auditifs et des ÉOA dans la normale renforce l'hypothèse d'une perte auditive cachée chez les participants exposés au bruit de l'étude 2. Ainsi, certains auteurs ont documenté un allongement de la latence de l'onde V chez des individus avec un acouphène constant en raison de changements neuronaux dans le mésencéphale (Edvall et al., 2022). Cependant, ces altérations sont encore débattues (Milloy et al., 2017). Les analyses supplémentaires conduites dans l'étude 2, comparant les militaires avec et sans acouphène, ne permettent pas d'appuyer clairement l'hypothèse que l'acouphène serait la cause de l'allongement de l'onde V dans le groupe exposé au bruit impulsionnel.

7.2.3 Protection auditive et nocivité accrue du bruit impulsionnel

Il va sans dire que la différence dans la nature de l'exposition au bruit des participants pourrait avoir exercé une influence déterminante permettant d'expliquer les divergences dans les mesures électrophysiologiques entre les deux études de cette thèse. Dans l'étude 1, les participants étaient exposés à du bruit en milieu industriel et le port de protecteurs auditifs était fréquent. Ainsi, pour les participants avec une exposition supérieure à 90 dBA, l'utilisation des protecteurs auditifs était régulière, alors qu'elle l'était moins pour les participants avec une exposition inférieure à 90 dBA. Il est possible que l'exposition sonore chez les participants exposés au bruit industriel continu n'ait pas été suffisante pour entraîner une synaptopathie cochléaire en raison d'un port régulier de protecteurs auditifs. Cette hypothèse est appuyée par des résultats provenant d'une étude audiométrique effectuée chez 6 217 travailleurs en aluminerie, qui a documenté un décalage des seuils auditifs plus important chez les travailleurs exposés à des niveaux de bruit inférieurs à 85 dBA (Rabinowitz et al., 2007). Les auteurs suggèrent que les programmes de prévention de la surdité ciblés aux individus avec une exposition sonore plus

importante et l'utilisation plus régulière de la protection auditive chez ces mêmes individus pourraient expliquer ce résultat. Nous pouvons donc penser que l'utilisation plus régulière de la protection auditive chez les participants exposés au bruit dans l'étude 1 ait pu réduire le risque de développer une synaptopathie cochléaire et donc masquer les différences que l'étude cherchait à documenter entre un groupe exposé au bruit et un groupe contrôle. Alors que le port de protecteurs auditifs était régulier chez les participants de l'étude 1, la majorité des militaires dans l'étude 2 ont rapporté avoir fréquemment été exposés à des sources de bruit impulsionnel (armes à feu et artillerie légère) sans protection auditive, ce qui pourrait avoir contribué à augmenter le risque de développer une synaptopathie cochléaire. Également, l'exposition au bruit dans les loisirs n'a pas été documentée de façon élaborée dans l'étude 1. Il n'est donc pas possible d'éliminer la contribution éventuelle d'une exposition au bruit dans les loisirs dans le groupe contrôle. Une telle exposition aurait pu entraîner une synaptopathie cochléaire dans ce groupe et réduire les différences recherchées dans les mesures électrophysiologiques entre les participants exposés ou non au bruit.

Dans l'étude 2, les participants étaient exposés à du bruit impulsionnel provenant principalement de tirs d'armes à feu et d'artillerie légère. Il a déjà été documenté, dans le modèle animal, que ce type d'exposition est plus nocive qu'une exposition à du bruit continu, en partie en raison des effets mécaniques de l'onde de pression sonore sur l'intégrité des différentes structures de l'oreille, comme les stéréocils (Hamernik et al., 1993; Niwa et al., 2016). La synaptopathie cochléaire a également été associée à une exposition à du bruit impulsionnel (Harrison et Bielefeld, 2019; Hickman et al., 2018). Chez l'humain, il est connu que ce type d'exposition accélère l'apparition d'une élévation des seuils auditifs (Mäntysalo et Vuori, 1984). À partir des études animales, il est possible de postuler que l'exposition au bruit impulsionnel puisse faciliter la survenue et l'observation de signes de synaptopathie cochléaire chez de jeunes adultes exposés. Cette hypothèse est appuyée en partie par les résultats provenant de l'équipe de recherche du Dre. Bramhall du National Center for Rehabilitative Auditory Research des Veterans Affairs en Oregon aux États-Unis. Celle-ci a systématiquement démontré des altérations compatibles avec une synaptopathie cochléaire sur plusieurs épreuves différentes (par exemple, une réduction de l'amplitude de l'onde I, de l'amplitude du EFR et de l'amplitude du réflexe

stapédien à bande large) chez des groupes de vétérans exposés au bruit d'armes à feu (Bramhall et al., 2017; Bramhall et al., 2021; Bramhall et al., 2015; Bramhall et al., 2022). Cependant, puisqu'aucune étude à ce jour n'a comparé des populations d'individus normo-entendants avec différents types d'exposition au bruit (continu et impulsionnel, à dose égale d'exposition), il n'est pas possible de conclure qu'une exposition au bruit impulsionnel entraîne un risque accru de synaptopathie cochléaire comparativement à une exposition au bruit continu chez l'humain. Malgré tout, les résultats issus des deux études de cette thèse sont favorables à cette hypothèse.

7.3 Effets du bruit continu et impulsionnel sur la perception de la parole dans le bruit

Des difficultés de perception de la parole dans le bruit ont été proposées comme conséquence perceptuelle de la synaptopathie cochléaire (Shi et al., 2016a). Ces difficultés auditives, en dépit de seuils auditifs normaux, s'expliqueraient par l'atteinte préférentielle des fibres neuronales SF observée chez les animaux exposés au bruit (Furman et al., 2013). Rappelons que ces fibres seraient importantes pour l'écoute dans le bruit, en raison de leur étendue dynamique plus grande, leur niveau d'activité spontanée faible et leur seuil de décharge plus élevé – entre 80 et 120 dB SPL (Bourien et al., 2014; Ruggero, 1992). Plusieurs études animales permettent d'appuyer cette hypothèse. Des rats exposés à 109 dB SPL pendant 2 heures et présentant une réduction de l'amplitude de l'onde I et des seuils auditifs normaux (compatible avec une synaptopathie cochléaire) manifestaient des performances réduites sur une tâche comportementale dans le bruit (Lobarinas et al., 2017). De façon similaire, des souris avec une désafférentation de fibres auditives nerveuses présentaient des capacités réduites de détection des sons dans le bruit tout en conservant intégralement la détection de sons dans le silence (Resnik et Polley, 2021). Bien que ne faisant pas partie de l'objectif de cette thèse, il est important de rappeler que la synaptopathie cochléaire peut être présente chez des individus présentant une atteinte des CCE et une perte auditive associée. Cette dysfonction neurale pourrait expliquer les difficultés d'intelligibilité de la parole rapportées par plusieurs patients atteints de surdité et porteurs d'appareils auditifs.

L'étude 1 apporte des appuis limités à l'hypothèse que des individus ayant été exposés au bruit industriel continu présenteraient une réduction des performances de SPiN. Alors que le groupe exposé au bruit présentait des performances significativement inférieures au test Mandarin Bamford-Kowal-Bench (BKB), ces résultats n'étaient pas corrélés avec l'exposition au bruit (autant le $L_{Aeq,8h}$ et le CNE, corrigés ou non pour le port de protecteurs auditifs). Dans cette étude, l'exposition au bruit dans les loisirs n'a pas été quantifiée de façon précise et les participants exposés au bruit en milieu de travail portaient régulièrement de la protection auditive. Il est donc possible que l'absence de corrélation entre l'exposition au bruit et les difficultés d'écoute dans le bruit s'explique par une documentation imprécise de l'exposition sonore. Le modèle de régression développé dans le cadre de cette étude a montré qu'environ 23% de la variance dans les scores de perception dans le bruit s'explique par le groupe (exposé au bruit et contrôle) et la MSP_4 (moyenne des sons purs à 500, 1000, 2000 et 4000 Hz). Il est connu que l'audibilité est associée au SPiN, bien qu'elle n'explique pas à elle seule l'ensemble de la variance dans les performances (Anderson et al., 2011). Cependant, puisqu'aucune différence dans les mesures électrophysiologiques n'a été observée entre les groupes et que celles-ci ne sont pas corrélées avec l'exposition au bruit, les résultats ne permettent pas d'attribuer avec certitude les moins bonnes performances de perception dans le bruit à un éventuel processus de synaptopathie cochléaire.

De façon similaire, dans l'étude 2, les participants exposés au bruit impulsionnel présentaient des performances inférieures au test FrMatrix dans la condition d'écoute la plus difficile (le $SPiN_{80\%}$). Ils présentaient également une décroissance des performances significativement plus importante avec l'augmentation du niveau de difficulté à travers les conditions de SPiN. Cependant, contrairement à l'étude 1, les trois conditions d'écoute du FrMatrix étaient corrélées avec les unités d'exposition au bruit totales mesurées sur la vie entière ($NESI_T$), bien que ces corrélations ne soient pas demeurées significatives après une correction pour multiplicité des tests. Globalement, les résultats suggèrent que, même avec des seuils auditifs et des ÉOA dans la normale, de jeunes exposés au bruit impulsionnel pourraient présenter des difficultés d'écoute dans le bruit, et que ces difficultés augmenteraient avec la quantité d'exposition au bruit reçue au courant de la vie.

Alors que quelques études chez l'humain ont également montré des performances de SPiN réduites chez des participants exposés au bruit en comparaison à d'autres sans exposition (Liberman et al., 2016; Vijayasathy et al., 2021), la majorité n'a pas trouvé d'effet de l'exposition au bruit sur les performances de SPiN (Fulbright et al., 2017; Grinn et al., 2017; Grose et al., 2017; Guest et al., 2018a; Prendergast et al., 2017b; Smith et al., 2019; Yeend et al., 2017). Tel que discuté précédemment, certains facteurs, tels que l'âge et la présence d'une atteinte des CCE, peuvent contribuer à expliquer les divergences dans la littérature scientifique. Deux autres facteurs peuvent aussi être avancés pour expliquer les résultats différents entre les deux études de la thèse. Ceux-ci devraient être considérés dans les futures études cherchant à documenter les performances de SPiN chez des individus exposés au bruit.

7.3.1 Facteurs non-auditifs

Premièrement, dans l'étude 1, un modèle de régression a démontré que 23% de la variance des performances sur le test BKB s'expliquait par la moyenne des sons purs à 500, 1000, 2000 et 4000 Hz (MSP₄, PTA₄ en anglais) et le groupe (exposé vs non-exposé). Cependant, comme les mesures électrophysiologiques ne montraient pas de différence entre les groupes et n'étaient pas corrélées avec les mesures d'exposition au bruit, les résultats suggèrent plutôt que des facteurs non-auditifs liés à la constitution des groupes pourraient expliquer l'effet significatif de la variable de groupe dans le modèle de régression. Les performances plus faibles au test de BKB dans le groupe de travailleurs exposés au bruit pourraient s'expliquer par un niveau de scolarité plus faible, des habiletés langagières moins étendues et une mémoire de travail moins efficace que dans le groupe de jeunes universitaires composant le groupe contrôle (DiNino et al., 2022; Pienkowski, 2017).

Dans l'étude 2, les performances de SPiN étaient négativement corrélées à l'exposition au bruit (NESI_T), à l'exception de la SPiN_{Slope}. Bien qu'il ne soit pas possible d'éliminer entièrement la contribution de facteurs non-auditifs, ceux-ci ont possiblement eu un impact moindre que dans l'étude 1 en raison de la sélection de l'épreuve de SPiN (voir section 7.3.2) et puisque la composition des deux groupes de participants a été mieux contrôlée (de jeunes adultes d'âge similaire et un niveau de scolarité collégial ou universitaire). Cependant, d'autres facteurs, tels

que les habiletés langagières, la mémoire de travail et l'attention pourraient tout de même varier entre les participants et influencer les résultats sur le test d'identification de la parole dans le bruit. Pour contrôler encore davantage ces facteurs, il serait possible de sélectionner une épreuve de SPiN plus indépendante des facteurs non-auditifs et d'administrer une mesure afin d'évaluer certaines capacités non-auditives des participants (par exemple, la mémoire de travail et l'attention auditive) pour rendre les groupes plus homogènes sur ces variables.

7.3.2 Sélection de l'épreuve de SPiN

Deuxièmement, l'épreuve de SPiN diffère entre les deux études de cette thèse (dans l'étude 1, le BKB; dans l'étude 2, le FrMatrix). Il a récemment été rapporté que la sélection de l'épreuve de SPiN pourrait s'avérer cruciale pour être en mesure d'identifier des difficultés auditives supra-seuils pouvant être associées à la synaptopathie cochléaire (DiNino et al., 2022). Ces auteurs ont identifié plusieurs conditions pouvant permettre de mieux investiguer des difficultés d'écoute dans le bruit chez des adultes normo-entendants :

- (1) Les effets de la synaptopathie cochléaire pourraient être plus importants pour l'identification de la parole dans un bruit en présence de parole compétitive plutôt qu'en présence d'un bruit blanc ou de babillage.
- (2) Des tâches auditives exploitant un rapport signal/bruit suffisamment défavorable seraient nécessaires pour faire émerger des différences entre des groupes avec différents risques de synaptopathie cochléaire. Les tests faciles (par exemple, avec des rapports signal/bruit favorables) ne seraient pas suffisamment sensibles pour détecter d'éventuels effets perceptuels de la synaptopathie cochléaire chez des adultes avec des seuils auditifs normaux.
- (3) Des tests limitant la contribution de facteurs non-auditifs (par exemple, des facteurs linguistiques et cognitifs) seraient à privilégier. Ainsi, des tests utilisant des mots ou des phrases faiblement prévisibles en choix fermé (par exemple, une liste visuelle de mots) et n'utilisant pas une forme narrative seraient davantage appropriés. Ceci permettrait d'éviter que les participants puissent deviner les mots à répéter à partir du sens de la phrase.

Le test BKB utilisé dans l'étude 1 consiste à la répétition de phrases en présence d'un bruit de babillage (Xi et al., 2012). Le rapport signal/bruit utilisé varie de +21 dB à -6 dB afin d'être en mesure de calculer le *SNR-50%* (soit le seuil de répétition de 50% des mots-clés). Bien que les conditions initiales de rapport signal/bruit soient faciles, les conditions finales devraient être assez difficiles pour engendrer une variabilité suffisante sur les résultats chez des individus normo-entendants (la condition -6 dB représentant un niveau de bruit 6 dB plus élevé que les phrases à répéter). Le test a été conçu avec du matériel adapté aux enfants âgés de 4 à 5 ans, et est constitué de phrases prévisibles d'une longueur de 6 à 8 mots. Cependant, le test est constitué de 647 phrases, qui ne sont pas toutes familières aux participants. Ainsi, bien que le BKB présente certaines des caractéristiques optimales pour investiguer les difficultés d'écoute dans le bruit en lien avec la synaptopathie cochléaire (par exemple, une difficulté suffisante et un matériel accessible), il pourrait ne pas être en mesure de limiter adéquatement le biais provenant des connaissances lexicales des participants en raison de l'utilisation de phrases prévisibles en choix ouvert. Ainsi, nous pouvons faire l'hypothèse que le BKB est moins approprié pour l'investigation de difficultés d'écoute dans le bruit associées à la synaptopathie cochléaire en raison de sa relative dépendance à des facteurs non-auditifs, en particulier lorsque les performances de jeunes universitaires et de travailleurs d'usine sont comparées. Dans l'étude 2, le test FrMatrix, utilisé pour mesurer les performances de SPiN, consiste en la répétition de phrases de 5 mots générées semi-aléatoirement à partir d'une matrice de 50 mots simples (Jansen et al., 2012). Les phrases sont faiblement prévisibles et le matériel est utilisé en choix ouvert. Ce type de matériel présente l'avantage de mieux contrôler l'influence de facteurs langagiers, puisque tous les participants sont familiers avec les mots utilisés et qu'ils ne peuvent pas utiliser le contexte des phrases pour deviner les mots à répéter. Également, le FrMatrix utilise une méthode adaptative, qui permet d'ajuster le niveau de difficulté (le rapport signal/bruit) en fonction des performances du participant. Cette méthode semble être plus appropriée pour investiguer les difficultés d'écoute dans le bruit associées à la synaptopathie cochléaire puisqu'elle permet d'utiliser une tâche plus difficile pour un adulte avec des seuils auditifs normaux. Bien que les 50 mots utilisés dans le FrMatrix aient été sélectionnés pour représenter la distribution phonétique de la langue française, on note que les mots ne sont pas contrôlés systématiquement pour certaines

caractéristiques. Par exemple, on retrouve des longueurs syllabiques différentes; certains mots sont des monosyllabes et d'autres des bisyllabes. La structure semble aussi varier; certains mots commencent et finissent avec une voyelle (par exemple, « anneaux »), alors que d'autres commencent avec une consonne (par exemple, « ballon »).

Finalement, l'étude 2 a démontré que l'utilisation d'une condition d'écoute plus facile du FrMatrix (SPIN_{20%} et SPiN_{50%}) n'est pas idéale pour mesurer des difficultés auditives dans le bruit chez de jeunes participants exposés au bruit impulsionnel. Cette conclusion est appuyée par la littérature scientifique, qui a aussi démontré des performances inférieures sur des épreuves dans le bruit plus difficiles (par exemple, lors de la diminution du SNR) chez de jeunes universitaires à risque de synaptopathie cochléaire, en comparaison à un groupe à faible risque (le risque ayant été déterminé par les auteurs en fonction de l'exposition antérieure au bruit) (Lieberman et al., 2016). Ainsi, l'étude 2 de cette thèse suggère que l'utilisation de la condition SPiN_{80%} du FrMatrix pourrait être plus sensible pour détecter des difficultés d'écoute dans le bruit chez des participants exposés au bruit, et que les futures études utilisant le FrMatrix devraient s'assurer d'au moins d'inclure la condition SPiN_{80%} dans leurs épreuves psychoacoustiques. Une donnée intégrant plusieurs conditions de SPiN, notamment le SPiN_{slope}, pourrait également être incluse.

7.4 Effets du bruit impulsionnel sur la sélectivité fréquentielle

L'étude 2 a aussi comme objectif d'investiguer la sélectivité fréquentielle (caractérisée par la largeur des filtres auditifs mesurée par le ERB) entre des participants exposés ou non au bruit impulsionnel. Il est connu que la sélectivité fréquentielle repose principalement sur le bon fonctionnement des CCE, mais est également influencée par l'intégrité des CCI et des fibres auditives (Plack, 2018). Ainsi, la réponse fréquentielle de la membrane basilaire et des CCE serait très similaire à celle des fibres auditives rattachées. En effet, le taux de décharge d'une fibre auditive est déterminé par l'ampleur de la vibration de la membrane basilaire à l'endroit où la fibre fait synapse avec la CCI. Sur la base de ces connaissances anatomiques et physiologiques, cette thèse a fait l'hypothèse qu'en présence de seuils auditifs normaux et de l'intégrité des CCE (mesurés par les ÉOA), un élargissement de la largeur des filtres auditifs chez des individus exposés au bruit pourrait s'expliquer en partie par une atteinte des synapses et des fibres du nerf

auditif, compatible avec le modèle conceptuel de la synaptopathie cochléaire. D'ailleurs, cette hypothèse a été confirmée dans un modèle animal montrant qu'une plus grande proportion de variance dans les filtres auditifs est expliquée par l'ajout de la perte de synapses dans les modèles statistiques (Burton et al., 2020).

L'étude 2 a permis de démontrer qu'un groupe de militaires exposés au bruit impulsionnel montrait une moins bonne capacité de sélectivité fréquentielle qu'un groupe sans exposition au bruit impulsionnel. Ainsi, des ERB plus élevés (filtres auditifs plus larges) ont été mesurés à 4 kHz chez le groupe exposé au bruit impulsionnel, et ceux-ci étaient corrélés avec les unités totales d'exposition au bruit mesurées sur l'ensemble de la vie (NESI_T). Précédemment, un élargissement des filtres auditifs à 4,6 kHz a été documenté chez des participants exposés au bruit industriel continu et présentant des seuils auditifs normaux, mais avec une atteinte subclinique aux CCE (Sallustio et al., 1998). Une autre étude a trouvé des filtres auditifs élargis chez des participants avec des seuils auditifs normaux, mais présentant des difficultés d'écoute dans le bruit (Badri et al., 2011). Cependant, ces participants présentaient de moins bons seuils auditifs en très hautes fréquences et n'avaient pas été évalués à l'aide des ÉOA. Ainsi, il n'était pas possible, à partir des études précédentes, d'associer sur une base rigoureuse un élargissement des filtres auditifs à un processus assimilable à la synaptopathie cochléaire.

D'autres études ont utilisé des mesures de détection de sons dans le bruit (par exemple, le TEN Test) afin d'investiguer des altérations psychoacoustiques pouvant être associées à la synaptopathie cochléaire. Le TEN Test est habituellement utilisé pour la détection de zones cochléaires mortes, définies comme des zones ne présentant plus de CCI et de fibres auditives fonctionnelles (Moore et al., 2000). Ainsi, cette mesure repose sur la même base conceptuelle que la mesure de la largeur des filtres auditifs, soit qu'une atteinte des synapses sous la CCI et des fibres SF entraînerait une moins bonne capacité de détection de sons dans le bruit. Alors que l'exposition au bruit mesurée par le NEQ n'était pas un prédicteur des performances sur le TEN Test dans une étude (Ridley et al., 2018), une autre étude conduite sur un petit échantillon de musiciens a montré une corrélation positive entre le NESI et le TEN Test dans la meilleure oreille des participants seulement : une moins grande exposition au bruit était associée à de meilleures performances de détection de sons dans le bruit (Ma, 2021). Cependant, une corrélation inverse

a été obtenue dans la pire oreille des participants, ce qui n'est pas compatible avec le modèle conceptuel de la synaptopathie cochléaire. La mesure du ERB n'a pas été réalisée dans l'étude 1, et donc, la comparaison entre les deux études de cette thèse n'est pas possible. Tout de même, deux conclusions importantes peuvent être tirées des résultats obtenus dans l'étude 2. Celles-ci sont présentées dans les prochaines sections.

7.4.1 Sélectivité fréquentielle et SPiN

Premièrement, il est connu que l'écoute dans le bruit peut être influencée par de moins bonnes capacités de sélectivité fréquentielle, suggérant un lien étroit entre les deux habiletés auditives (Hopkins et Moore, 2011). Les résultats de cette thèse n'appuient pas clairement cette observation. Ainsi, l'étude 2 a démontré que des participants exposés au bruit impulsionnel présentent un élargissement du ERB à 4 kHz et des performances réduites d'écoute dans le bruit (SPiN_{80%}). Cependant, aucune corrélation n'a été observée entre le ERB_{4kHz} et le SPiN_{80%}. Deux hypothèses pourraient expliquer ce résultat. Tout d'abord, il pourrait avoir absence de lien entre le ERB élargi à 4 kHz et la capacité d'écoute dans le bruit dans l'échantillon de participants. Il est possible que la capacité de perception de la parole dans le bruit ne soit pas suffisamment atteinte malgré l'élargissement des filtres auditifs, et qu'il faille observer des performances réduites sur des conditions d'écoute moins difficiles (par exemple, le SPiN_{50%} et le SPiN_{20%}) pour voir apparaître une corrélation avec le ERB. Ensuite, une autre hypothèse plausible est que des facteurs non-auditifs pourraient avoir affecté de façon plus importante la mesure des performances de SPiN, surtout dans le groupe de militaires. Il est probable qu'un test visant la simple détection de sons en présence de bruit soit moins influencé par les habiletés langagières et cognitives des participants qu'un test d'identification de phrases dans le bruit. Ainsi, la relation entre la sélectivité fréquentielle et le SPiN peut avoir été obscurcie. Étant donné que ces facteurs n'ont pas été évalués dans l'étude, il est difficile de valider cette hypothèse.

7.4.2 Avantages à la mesure du ERB

Deuxièmement, tous les participants de l'étude 2 sont jeunes (18-25 ans) et présentent des seuils auditifs et des ÉOA dans la normale. La plupart des participants présentent également des seuils auditifs en très hautes fréquences dans la normale (< 25 dB HL). Ainsi, on peut présumer que

l'élargissement du ERB documenté chez les participants exposés au bruit impulsionnel pourrait se manifester avant une atteinte observable avec les mesures cliniques habituelles. La mesure du ERB pourrait donc être un outil potentiel dans l'investigation des premiers signes d'une atteinte auditive. La mesure utilisée dans l'étude 2 présente plusieurs avantages par rapport aux autres mesures proposées pour identifier la synaptopathie cochléaire chez l'humain. Elle est très facile à administrer en clinique et nécessite peu de temps de préparation et d'examen. Aussi, tel que mentionné à la section 7.4.1, la mesure du ERB est moins dépendante des facteurs non-auditifs (par exemple, les habiletés langagières et la mémoire de travail), puisqu'il s'agit d'une tâche simple de détection d'un signal sonore dans le bruit.

Il est important de préciser qu'un filtre auditif élargi est également observable chez une population d'individus exposés au bruit et présentant une atteinte auditive cochléaire mesurée par les seuils auditifs (par exemple, voir Laroche et al., 1992). Ainsi, il est essentiel de distinguer la composante « cochléaire » et celle « neurale » entraînant l'élargissement du ERB lors de son utilisation comme marqueur indirect de la synaptopathie cochléaire. Davantage d'études sont nécessaires afin d'évaluer la sensibilité d'une mesure du ERB individuelle pour servir de marqueur indirect à la synaptopathie cochléaire, en s'assurant de contrôler adéquatement pour une atteinte subclinique aux CCE à partir d'une mesure des émissions otoacoustiques.

7.5 Limites des études

Bien que les deux études présentées dans cette thèse soient pertinentes au domaine de la prévention des effets de l'exposition au bruit et contribuent à la connaissance scientifique, quelques limites doivent être soulevées.

7.5.1 Biais dans la quantification de l'exposition au bruit

Premièrement, il a déjà été proposé qu'une des limites principales pouvant expliquer la variabilité des résultats à travers les études portant sur la synaptopathie cochléaire est la difficulté à mesurer avec précision l'exposition antérieure au bruit (par exemple, voir Leroux et Pinsonnault-Skvarenina, 2018). Deux méthodes sont généralement utilisées dans la littérature pour quantifier l'exposition des participants; 1) la dosimétrie et 2) l'évaluation par questionnaire.

Dans l'étude 1, une mesure par dosimétrie a été réalisée pendant un quart de travail afin de quantifier l'exposition cumulative au bruit du participant (à partir du $L_{Aeq,8h}$, de l'ancienneté d'exposition et de l'utilisation rapportée de protecteurs auditifs). Or, cette mesure ne tient pas compte de l'exposition antérieure au bruit du participant ou de la contribution possible d'une exposition au bruit dans les loisirs. Ce dernier type d'exposition n'a pas été quantifié avec précision. Ainsi, cette limite dans la quantification de l'exposition sonore des participants (les participants du groupe contrôle ayant pu être exposés au bruit dans les loisirs) pourrait expliquer l'absence de différence entre les groupes pour les mesures électrophysiologiques et l'absence de corrélation entre l'exposition au bruit et les mesures électrophysiologiques et psychoacoustiques. Une façon de mieux contrôler ces limites serait d'effectuer les mesures expérimentales avant et après une période d'exposition au bruit industriel continu. Ce type d'étude prospective a déjà été effectuée auprès de participants exposés au bruit lors d'un festival de musique (Wang et al., 2021). Ces auteurs ont documenté une réduction de l'amplitude de l'onde I une journée après l'exposition à un concert musical (dose de $93,2 \pm 2,4$ dBA/8h en moyenne) en comparaison à l'amplitude de l'onde I pré-exposition sonore, et en l'absence de DTS et d'atteinte aux ÉOA. Cette réduction dans l'amplitude de l'onde I ne montrait pas de corrélation significative avec la dose d'exposition au bruit, de façon similaire à ce qui a été observée dans l'étude 1 de cette thèse. Ainsi, les résultats électrophysiologiques différents obtenus entre l'étude 1 et l'étude de Wang et al. (2021) renforcent l'observation que la mesure d'exposition au bruit par dosimétrie dans cette thèse pourrait ne pas être représentative de l'exposition réelle de participants dans leur vie qui inclut par exemple, l'exposition antérieure au bruit au travail ou dans les loisirs et le biais du port de protecteurs auditifs.

À l'opposé, dans l'étude 2, l'exposition au bruit dans les loisirs et au travail et l'exposition au bruit impulsionnel sur l'ensemble de la vie des participants a été quantifiée à l'aide du questionnaire NESI. Ainsi, ce questionnaire a permis d'évaluer l'exposition dans différentes sphères de la vie quotidienne. Cependant, ce type de questionnaire est tributaire de la capacité du participant à se souvenir de son exposition antérieure au bruit. À ce sujet, notons que plusieurs des participants avaient de la difficulté à quantifier leur exposition au bruit (par exemple, se souvenir de la quantité de tirs d'armes à feu effectués dans leur vie). Une autre limite du NESI est son

imprécision dans la quantification des unités d'exposition au bruit impulsionnel provenant d'une autre source que les armes à feu. En effet, le questionnaire ne prévoit pas de quantification pour ce type d'exposition. Étant donné que les militaires investigués dans l'étude 2 étaient exposés à d'autres sources de bruit impulsionnel (l'artillerie légère, les grenades, etc.), ces sources d'exposition ont été assimilées à une exposition à une arme à feu de gros calibre. Ceci peut avoir sous-estimé les unités d'exposition au bruit attribuées aux participants, et avoir réduit la capacité de l'étude à détecter des corrélations entre le NESI et les mesures électrophysiologiques et psychoacoustiques.

7.5.2 Échantillon de participants

Deuxièmement, la taille relativement petite de l'échantillon de participants a réduit la puissance statistique de certaines analyses. En particulier, dans l'étude 2, 40 participants ont été recrutés (n = 13 dans le groupe contrôle ; n = 27 dans le groupe exposé). Cette taille d'échantillon n'a probablement pas permis de détecter des différences significatives pour certaines mesures. Également, le recrutement des participants dans les deux études de cette thèse a été limité à des hommes. Étant donné que des différences ont été suggérées pour la susceptibilité au bruit et que des différences existent dans la mesure des PEATC entre les sexes (Bramhall, 2021; Stamper et Johnson, 2015b), il n'est pas possible de généraliser les résultats de cette thèse à la population des femmes exposées au bruit. De futures études devraient donc recruter des femmes pour vérifier si des résultats semblables peuvent être observés.

Ensuite, bien que les participants aient été spécifiquement recrutés pour différer en termes d'exposition au bruit, d'autres facteurs pourraient différer entre les militaires, les travailleurs de milieu industriels et les participants du groupe contrôle. Les expositions militaires sont complexes et, outre l'exposition au bruit, elles peuvent inclure des expositions chimiques. De plus, le statut socio-économique et le statut de fumeur peuvent différer entre des militaires/travailleurs d'usine et des participants recrutés en milieu universitaire. Étant donné que ces expositions et statuts n'ont pas été explorés dans cette thèse, il n'est pas possible de déterminer si ces facteurs peuvent avoir affecté nos résultats.

7.5.3 Contribution de facteurs non-auditifs

Finalement, tel que mentionné précédemment, des facteurs non-auditifs pourraient expliquer les différences observées dans les performances d'écoute dans le bruit entre un groupe de participants universitaires et un groupe de participants recrutés en milieu de travail industriel. Il est bien établi que les habiletés langagières, la mémoire de travail, les capacités attentionnelles, le niveau d'éducation et le statut socio-économique peuvent influencer les capacités d'écoute dans le bruit d'un individu (DiNino et al., 2022; Moore et al., 2014). Or, ces aspects n'ont pas été évalués chez les participants des études de cette thèse. Afin de mieux contrôler pour ces facteurs, des mesures supplémentaires évaluant ces aspects devraient être intégrées dans les études cherchant à documenter des différences dans les capacités de SPiN entre des groupes d'individus exposés et non-exposés au bruit. Une autre façon de contrôler ces facteurs serait de former des groupes plus homogènes en sélectionnant des participants issus des mêmes milieux, mais en retenant uniquement des participants sans exposition au bruit afin de former le groupe contrôle.

7.6 Études ultérieures

Cette thèse a permis de mettre en évidence la présence d'altérations sur certaines mesures électrophysiologiques et psychoacoustiques, analogues à ce qui est observé dans les modèles animaux présentant une synaptopathie cochléaire, chez des jeunes exposés au bruit impulsionnel et présentant des seuils auditifs et des ÉOA dans la normale. Elle n'a pas permis de montrer des altérations similaires chez un groupe d'individus exposés au bruit industriel continu. La thèse apporte également un éclairage nouveau dans la recherche sur la synaptopathie cochléaire, en démontrant la pertinence d'ajouter une mesure des filtres auditifs dans les futures études. Néanmoins, plusieurs questions émergent de la thèse et méritent d'être étudiées.

7.6.1 L'investigation de la nocivité de différents types de bruit

Un objectif de la thèse est d'étudier les effets de deux différents types de bruit, soit le bruit industriel continu et le bruit impulsionnel, sur le système auditif. Cependant, il n'a pas été possible de comparer directement tous les résultats obtenus dans l'étude 1 et 2 en raison de certaines contraintes méthodologiques. En effets, les deux études ont été réalisées dans des pays différents (Chine vs Canada) et avec des épreuves différentes (ERB dans l'étude 2 seulement, BKB vs

FrMatrix). Afin d'évaluer la nocivité de plusieurs types de bruit en lien avec la synaptopathie cochléaire, de futures études devraient recruter des participants exposés à du bruit continu et impulsionnel, en les appariant pour les unités d'exposition au bruit (mesurées par le NESI par exemple). Cette approche permettrait de comparer les effets des deux types d'exposition, en ajustant pour la quantité d'unités d'exposition au bruit. À partir des résultats issus de la thèse et de la revue de la littérature, nous pouvons émettre l'hypothèse, qu'à unités égales d'exposition au bruit, l'exposition au bruit impulsionnel produira des altérations électrophysiologiques et psychoacoustiques plus marquées, analogue à ce qui est observé dans les modèles animaux présentant de la synaptopathie cochléaire.

7.6.2 L'acouphène comme conséquence perceptuelle de la synaptopathie cochléaire

Les résultats obtenus dans la thèse ont mis en évidence un allongement significatif de la latence de l'onde V aux PEATC chez les participants exposés au bruit impulsionnel dans l'étude 2. Ce résultat n'a pas été reproduit de façon significative chez les participants exposés au bruit industriel continu dans l'étude 1. Trois hypothèses ont été mises de l'avant pour expliquer cet allongement de latence : 1) une réduction de l'input auditif secondaire à une synaptopathie cochléaire associée à la réduction de l'amplitude de l'onde I, 2) une démyélinisation du système auditif central causée par l'exposition au bruit et 3) des changements neuronaux dans le mésencéphale en raison d'un acouphène constant. Cette dernière hypothèse mérite une attention particulière et devrait faire l'objet de futures études. Dans le modèle animal, une réduction de l'amplitude de l'onde I a été observée chez des rats exposés au bruit, avec ou sans acouphène. Cependant, la présence de l'acouphène était associée à une perte plus importante des rubans présynaptiques de la CCI et une réduction de la réponse compensatoire des circuits centraux au niveau du cortex auditif en lien avec la diminution du input auditif (Rüttiger et al., 2013). Également, des auteurs ont suggéré qu'une réduction de l'amplitude de l'onde I, associée à la synaptopathie cochléaire à travers les observations dans les modèles animaux, serait observée chez des personnes vivant avec un acouphène (Schaette et McAlpine, 2011). Les résultats issus de cette thèse mettent aussi en évidence un possible lien entre l'acouphène et l'exposition au bruit impulsionnel. Afin d'investiguer davantage ce lien, de futures études

devraient recruter des participants exposés au bruit, certains présentant des acouphènes et d'autres non. Un autre groupe, formé de participants non-exposés au bruit, mais rapportant un acouphène constant pourrait également être recruté. Les participants des deux groupes devraient présenter des seuils auditifs (fréquences conventionnelles et très hautes fréquences) et des émissions otoacoustiques dans les limites de la normale. Cette étude pourrait permettre de mieux comprendre l'acouphène comme un reflet possible d'un processus de synaptopathie cochléaire chez des individus normo-entendants et exposés au bruit.

7.6.3 L'investigation de la sensibilité du ERB

Les résultats issus de l'étude 2 montrent un élargissement du ERB_{4kHz} chez des participants exposés au bruit impulsionnel en comparaison à un groupe sans exposition au bruit. Les ERB (1 et 4 kHz) sont également corrélés à l'exposition totale au bruit durant la vie ($NESI_T$), mais cette corrélation ne demeure pas significative après une correction pour tests multiples. Tel que mentionné plus tôt, au meilleur de nos connaissances, cette thèse est la première à démontrer un élargissement du ERB chez des militaires exposés au bruit impulsionnel et présentant des seuils auditifs et des ÉOA dans la limite de la normale. L'investigation de la sélectivité fréquentielle n'a cependant pas été effectuée dans l'étude 1 chez des participants exposés au bruit industriel continu. De prochaines études devraient ajouter une mesure des filtres auditifs pour investiguer les effets de l'exposition au bruit afin de reproduire ou d'infirmer les résultats de cette thèse.

7.6.4 L'effet d'une exposition chronique ou aiguë au bruit

Les données issues du modèle animal ont montré qu'il pouvait y avoir une récupération partielle du nombre de rubans présynaptiques jusqu'à un mois après l'arrêt de l'exposition au bruit, bien que les fibres SF faisant synapses avec ces rubans « régénérés » montrent tout de même des anomalies dans le codage temporel des informations auditives (Song et al., 2016). Il n'est pas connu s'il existe une régénération similaire chez l'humain. La plupart des études humaines se sont intéressées à l'exposition au bruit au courant de la vie (au lieu d'une exposition aiguë). Cependant, des chercheurs ont documenté une réduction de l'amplitude de l'onde I une journée après l'exposition à un concert musical en comparaison à l'amplitude de l'onde I pré-exposition sonore, et en l'absence de DTS et d'atteinte aux ÉOA (Wang et al., 2021). Ces travaux laissent imaginer

que l'étude de mesures électrophysiologiques et psychoacoustiques chez des participants avec une exposition aiguë au bruit permettrait possiblement de mieux évaluer leur potentiel comme biomarqueurs indirects de la synaptopathie cochléaire. Cette méthodologie pourrait, par exemple, permettre de contrôler pour les biais de mémoire dans la quantification de l'exposition au bruit par questionnaire et pour les biais de représentativité d'une dosimétrie effectuée de façon transversale.

7.6.5 L'élaboration de données normatives pour la clinique

Les données normatives pour l'amplitude de l'onde I, la latence de l'onde V ou le ERB ont été élaborées à partir de populations d'individus otologiquement normaux et présentant des seuils auditifs normaux (par exemple, Gagné et Elyea, 2004; Hood, 1988; Joseph et al., 1987). Bien que ces individus ne présentent pas d'exposition au bruit « significative » en milieu de travail, il est possible qu'une exposition au bruit dans les loisirs entraîne une synaptopathie cochléaire chez l'humain. Ces normes pourraient donc être biaisées par la sélection de participants qui pourraient présenter un degré de synaptopathie cochléaire, et s'avérer inadéquates pour l'investigation de cette pathologie. De futures études devraient s'intéresser à établir des normes en sélectionnant des participants avec une exposition limitée au bruit durant la vie (mesurée à l'aide d'un questionnaire comme le NESI). Ceci pourrait ultimement de mieux appuyer l'évaluation de la synaptopathie cochléaire en milieu clinique.

7.7 Retombées cliniques

Les résultats issus de cette thèse pourraient avoir des retombées cliniques intéressantes. Ils suggèrent qu'une mesure des seuils auditifs de très hautes fréquences et des ÉOA pourraient identifier des dommages liés à l'exposition au bruit continu. Cependant, d'autres mesures comme la largeur des filtres auditifs à 4 kHz, l'amplitude de l'onde I, la latence de l'onde V et les performances d'écoute dans le bruit pourraient identifier les premiers signes d'un dommage auditif causé par l'exposition au bruit impulsionnel, avant l'apparition d'une atteinte audiométrique ou des ÉOA (compatible avec le modèle animal de synaptopathie cochléaire). Bien que d'autres études soient nécessaires pour établir des données normatives en contrôlant plus rigoureusement l'exposition au bruit, ces mesures pourraient potentiellement permettre

d'investiguer la synaptopathie cochléaire dans des milieux cliniques dans le futur. Ces résultats ont également un apport d'un point de vue de santé publique puisqu'ils suggèrent que certains outils cliniques simples, comme la mesure des filtres auditifs et des ÉOA, pourraient permettre de détecter les premiers signes d'un dommage auditif, bien avant l'apparition d'une surdité professionnelle mesurée par l'audiogramme.

Finalement, l'étude 2 démontre que de jeunes individus exposés au bruit impulsionnel peuvent présenter une capacité réduite de sélectivité fréquentielle et des difficultés d'écoute dans le bruit, analogues à un processus de synaptopathie cochléaire. Dans l'attente de preuves plus définitives, les cliniciens devraient intégrer à leur counseling les risques associés à ce type d'exposition, les moyens de prévention et les stratégies de réadaptation. Avec cette clientèle, les cliniciens ne devraient pas s'en tenir à une évaluation audiolologique de base, puisque cette thèse démontre que d'autres épreuves peuvent mettre en évidence des atteintes à des capacités cruciales pour la communication (la sélectivité fréquentielle et la reconnaissance de la parole dans le bruit). La thèse suggère aussi de possibles liens entre l'acouphène et la synaptopathie cochléaire chez des individus exposés au bruit impulsionnel, ce qui peut guider les cliniciens dans l'évaluation et l'intervention auprès de leurs patients présentant un acouphène en l'absence d'une atteinte audiométrique et des ÉOA. Cette thèse devrait également intéresser les organismes publics de santé et de sécurité (par exemple, la CNESST) puisque les résultats renforcent l'importance de la sensibilisation aux risques d'atteinte à différentes capacités auditives induits par l'exposition au bruit. L'approche actuelle qui se contente souvent de mesurer la dégradation permanente de la capacité de détecter les sons faibles dans le silence (tel que mesuré par l'audiométrie) est trop limitée et ne permet pas une véritable approche de prévention. Ces connaissances sont importantes pour prévenir l'apparition des troubles de communication et des situations de handicaps découlant de la présence d'une surdité professionnelle.

Chapitre 8 – Conclusion

Cette thèse a pour objectif principal d'évaluer les effets d'une exposition au bruit industriel continu et au bruit impulsionnel d'armes à feu et d'artillerie légère chez des individus normo-entendants. Pour ce faire, la thèse utilise certaines mesures électrophysiologiques et psychoacoustiques utilisées précédemment dans la littérature (l'amplitude de l'onde I, la latence de l'onde V, le SPiN et l'ECochG) et d'autres mesures jusqu'à présent peu étudiées (le AMP- I_{Slope} , le LAT- V_{Slope} et le ERB). Des individus présentant des seuils auditifs et des émissions otoacoustiques dans la normale ont été recrutés afin d'éviter un effet d'une atteinte cochléaire sur les mesures utilisées. De plus, la thèse combine l'investigation d'une exposition au bruit industriel continu et impulsionnel, jugée potentiellement plus nocive que les expositions dans les loisirs étudiées antérieurement. Finalement, la thèse combine deux méthodes de quantification du bruit, soit le questionnaire et la dosimétrie. Dans les études de cette thèse, les PEATC et les performances de SPiN ont été mesurées auprès de participants exposés au bruit industriel continu, de participants exposés au bruit impulsionnel (armes à feu et artillerie) et de participants sans exposition au bruit industriel continu et impulsionnel. Les participants exposés au bruit impulsionnel ont également été soumis à une mesure d'ECochG et du ERB. La dosimétrie a été utilisée pour mesurer l'exposition au bruit industriel continu, alors que le questionnaire *Noise Exposure Structured Interview* a été utilisé pour quantifier l'exposition au bruit des participants exposés au bruit impulsionnel.

Les résultats de cette thèse suggèrent que des jeunes militaires exposés au bruit impulsionnel présentent des performances réduites de SPiN, un élargissement du ERB à 4 kHz, une réduction de l'amplitude de l'onde I et un allongement de la latence de l'onde V, en comparaison à un groupe contrôle sans exposition au bruit impulsionnel. Aucune de ces mesures n'a montré de corrélation avec les unités d'exposition au bruit quantifiées par le NESI, après correction pour tests multiples. À l'opposé, trois mesures des PEATC proposées comme marqueurs indirects de la synaptopathie cochléaire (le AMP- I_{Slope} , le LAT- V_{Slope} et l'ECochG) n'ont pas montré de différence entre des participants exposés au bruit industriel continu ou impulsionnel et des participants sans

exposition au bruit. Ces dernières mesures présentent possiblement davantage de limites (par exemple, niveau de stimulation élevé, variabilité liée à l'utilisation d'une électrode tympanique, sensibilité des paramètres utilisés), ce qui pourrait expliquer certains résultats divergents avec d'autres études antérieures. Cette thèse appuie l'hypothèse que l'exposition au bruit impulsionnel pourrait induire des altérations sur des mesures électrophysiologiques et psychoacoustiques, analogues à ce qui est observé chez les modèles animaux présentant une synaptopathie cochléaire. Cette hypothèse n'est pas confirmée chez les participants exposés au bruit industriel continu. De futures études devraient tenter de comparer plus directement les effets du bruit continu et impulsionnel (à dose égale de bruit) afin d'être en mesure de comparer la nocivité de ces types d'exposition sonore dans la genèse d'un processus de synaptopathie cochléaire.

Les études de cette thèse présentent quelques limites importantes. Elles n'ont pas contrôlé pour de possibles différences dans les capacités langagières et cognitives des participants, ce qui pourrait avoir influencé la mesure de SPiN. Les participants pourraient également avoir différé sur d'autres variables, telles que l'exposition aux substances chimiques et le tabagisme, ce qui pourrait avoir influencé les résultats. De plus, la quantification de l'exposition au bruit industriel continu pourrait ne pas avoir été suffisamment représentative en raison de l'utilisation de protecteurs auditifs chez les participants. De façon similaire, le questionnaire utilisé chez les militaires ne permettait pas de quantifier adéquatement l'exposition aux sources de bruit impulsionnel autre que les armes à feu.

Cette thèse a mis en évidence certaines perspectives nouvelles et importantes. Bien qu'elle ait fait la démonstration d'altérations électrophysiologiques et psychoacoustiques chez les hommes militaires, de prochaines études devront déterminer si les mêmes effets sont observés chez les femmes militaires. Également, la thèse soulève l'hypothèse que la présence d'un acouphène dans un portrait clinique normal en présence d'exposition au bruit pourrait être considérée comme un indicateur de synaptopathie. De prochaines études pourront tenter de vérifier cette hypothèse en recrutant des participants exposés au bruit impulsionnel, certains présentant un acouphène constant et d'autres non. La présence d'un acouphène chez un individu exposé au bruit et présentant des seuils auditifs et des émissions otoacoustiques dans la normale pourrait

permettre d'identifier des participants potentiellement moins résistants au bruit et présentant une synaptopathie cochléaire. Finalement, les résultats de cette thèse renforcent l'importance de la sensibilisation aux risques induits par l'exposition au bruit afin de prévenir l'apparition des troubles de communication et des situations de handicap découlant de la présence d'une surdité professionnelle.

Cette thèse contribue à l'avancement des connaissances visant à développer des marqueurs indirects sensibles à la synaptopathie cochléaire afin de pouvoir étudier ses conséquences perceptuelles chez l'humain vivant et mesurer l'efficacité d'interventions thérapeutiques. Ces connaissances permettront ultimement d'améliorer l'identification des troubles auditifs précoces liés à l'exposition au bruit, et de mieux prendre en charge les patients porteurs d'appareils auditifs et présentant des difficultés d'intelligibilité de la parole possiblement associées à une atteinte des fibres du nerf auditif.

Références bibliographiques

- Anderson, S., Parbery-Clark, A., Yi, H.-G. et Kraus, N. (2011). A neural basis of speech-in-noise perception in older adults. *Ear and Hearing*, 32(6), 750–757. <https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e31822229d3>
- Badri, R., Siegel, J. H. et Wright, B. A. (2011). Auditory filter shapes and high-frequency hearing in adults who have impaired speech in noise performance despite clinically normal audiograms. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 129(2), 852–863. <https://doi.org/10.1121/1.3523476>
- Bal, N. et Derinsu, U. (2021). The possibility of cochlear synaptopathy in young people using a personal listening device. *Auris Nasus Larynx*, 48(6), 1092–1098. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2021.03.015>
- Barbee, C. M., James, J. A., Park, J. H., Smith, E. M., Johnson, C. E., Clifton, S. et Danhauer, J. L. (2018). Effectiveness of auditory measures for detecting hidden hearing loss and/or cochlear synaptopathy: A systematic review. *Seminars in Hearing*, 39(2), 172–209. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1641743>
- Beach, E. F., Gilliver, M. et Williams, W. (2013). The NOISE (Non-occupational incidents, situations and events) database: A new research tool. *Annals of Leisure Research*, 16(2), 149–159. <https://doi.org/10.1080/11745398.2013.793157>
- Bharadwaj, H. M., Masud, S., Mehraei, G., Verhulst, S. et Shinn-Cunningham, B. G. (2015). Individual differences reveal correlates of hidden hearing deficits. *Journal of Neuroscience*, 35(5), 2161–2172. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3915-14.2015>
- Bielefeld, E. C., Harrison, R. T. et Riley DeBacker, J. (2019). Pharmaceutical otoprotection strategies to prevent impulse noise-induced hearing loss. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 146(5), 3790–3799. <https://doi.org/10.1121/1.5132285>
- Bohne, B. A. et Clark, W. W. (1982). Growth of hearing loss and cochlear lesion with increasing duration of noise exposure. Dans R. P. Hamernik, D. Henderson et R. Salvi (dir.), *New perspectives on noise-induced hearing loss* (p. 283–302). Raven Press New York.

- Bourien, J., Tang, Y., Batrel, C., Huet, A., Lenoir, M., Ladrech, S., Desmadryl, G., Nouvian, R., Puel, J.-L. et Wang, J. (2014). Contribution of auditory nerve fibers to compound action potential of the auditory nerve. *Journal of Neurophysiology*, 112(5), 1025–1039. <https://doi.org/10.1152/jn.00738.2013>
- Bramhall, N. F. (2021). Use of the auditory brainstem response for assessment of cochlear synaptopathy in humans. *Journal of the Acoustical Society of America*, 150(6), 4440–4451. <https://doi.org/10.1121/10.0007484>
- Bramhall, N. F., Beach, E. F., Epp, B., Le Prell, C. G., Lopez-Poveda, E. A., Plack, C. J., Schaette, R., Verhulst, S. et Canlon, B. (2019a). The search for noise-induced cochlear synaptopathy in humans: Mission impossible? *Hearing Research*, 377, 88–103. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2019.02.016>
- Bramhall, N. F., Konrad-Martin, D., McMillan, G. P. et Griest, S. E. (2017). Auditory brainstem response altered in humans with noise exposure despite normal outer hair cell function. *Ear and Hearing*, 38(1), e1-e12. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000370>
- Bramhall, N. F., McMillan, G. P., Gallun, F. J. et Konrad-Martin, D. (2019). Auditory brainstem response demonstrates that reduced peripheral auditory input is associated with self-report of tinnitus. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 146(5), 3849–3862. <https://doi.org/10.1121/1.5132708>
- Bramhall, N. F., McMillan, G. P. et Kampel, S. D. (2021). Envelope following response measurements in young veterans are consistent with noise-induced cochlear synaptopathy. *Hearing Research*, 408, article n° 108310. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2021.108310>
- Bramhall, N. F., Ong, B., Ko, J. et Parker, M. (2015). Speech perception ability in noise is correlated with auditory brainstem response wave I amplitude. *Journal of the American Academy of Audiology*, 26(5), 509–517. <https://doi.org/10.3766/jaaa.14100>
- Bramhall, N. F., Reavis, K. M., Feeney, P. et Kampel, S. D. (2022). The impacts of noise exposure on the middle ear muscle reflex in a veteran population. *American Journal of Audiology*, 31(1), 126–142. https://doi.org/10.1044/2021_AJA-21-00133

- Buran, B. N., McMillan, G. P., Keshishzadeh, S., Verhulst, S. et Bramhall, N. F. (2022). Predicting synapse counts in living humans by combining computational models with auditory physiology. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 151(1), article n° 561. <https://doi.org/10.1121/10.0009238>
- Burton, J. A., Mackey, C. A., MacDonald, K. S., Hackett, T. A. et Ramachandran, R. (2020). Changes in audiometric threshold and frequency selectivity correlate with cochlear histopathology in macaque monkeys with permanent noise-induced hearing loss. *Hearing Research*, 398, article n° 108082. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2020.108082>
- Busque, M.-A., Lebeau, M., Tremblay, M.-A., Boucher, A. et Duguay, P. (2022). Portrait statistique des lésions professionnelles indemnisées au Québec en 2015-2016. *Portraits statistiques (S-1150-fr)*. Institut Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail, Montréal, Québec, Canada, 225.
- Chang, S. L. (2020). Electrocochleography as a diagnostic tool for noise-induced cochlear synaptopathy. *Master of Science Dissertation, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada*, 85. <https://doi.org/10.14288/1.0390317>
- Chen, F., Zhao, F., Mahafza, N. et Lu, W. (2021). Detecting noise-induced cochlear synaptopathy by auditory brainstem response in tinnitus patients with normal hearing thresholds: A meta-analysis. *Frontiers in neuroscience*, 15, article n° 778197. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.778197>
- Clark, W., Bohne, B. et Boettcher, F. (1987). Effect of periodic rest on hearing loss and cochlear damage following exposure to noise. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 82(4), 1253–1264. <https://doi.org/10.1121/1.395261>
- CNESST. (2020). Statistiques annuelles : 2019. *Rapport préparé par le Centre de la statistique et de l'information de gestion, Direction de la comptabilité et de la gestion de l'information, Montréal, Québec, Canada*, 192.
- Cody, A. et Russell, I. (1985). Outer hair cells in the mammalian cochlea and noise-induced hearing loss. *Nature*, 315(6021), 662–665. <https://doi.org/10.1038/315662a0>

- Costalupes, J. A. (1985). Representation of tones in noise in the responses of auditory nerve fibers in cats. I. Comparison with detection thresholds. *Journal of Neuroscience*, 5(12), 3261–3269. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.05-12-03261.1985>
- Couth, S., Prendergast, G., Guest, H., Munro, K. J., Moore, D. R., Plack, C. J., Ginsborg, J. et Dawes, P. (2020). Investigating the effects of noise exposure on self-report, behavioral and electrophysiological indices of hearing damage in musicians with normal audiometric thresholds. *Hearing Research*, 395, article n° 108021. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2020.108021>
- Dawes, P., Emsley, R., Cruickshanks, K. J., Moore, D. R., Fortnum, H., Edmondson-Jones, M., McCormack, A. et J, M. K. (2015). Hearing loss and cognition: The role of hearing aids, social isolation and depression. *PloS one*, 10(3), article n° e0119616. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119616>
- DiNino, M., Holt, L. L. et Shinn-Cunningham, B. G. (2022). Cutting through the noise: Noise-induced cochlear synaptopathy and individual differences in speech understanding among listeners with normal audiograms. *Ear and Hearing*, 43(1), 9–22. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000001147>
- Dobie, R. A. (2008). The burdens of age-related and occupational noise-induced hearing loss in the United States. *Ear and Hearing*, 29(3), 565–577. <https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e31817349ec>
- Duguay, P., Boucher, A., Busque, M. A., Prud'homme, P. et Vergara, D. (2012). Lésions professionnelles indemnisées au Québec en 2005–2007: Profil statistique par industrie-catégorie professionnelle. *Études et recherches (R-749), Institut Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail. Montréal, Québec, Canada, 202.*
- Edvall, N. K., Mehraei, G., Claeson, M., Lazar, A., Bulla, J., Leineweber, C., Uhlen, I., Canlon, B. et Cederroth, C. R. (2022). Alterations in auditory brainstem response distinguish occasional and constant tinnitus. *The Journal of Clinical Investigation.*, 132(5), e155094. <https://doi.org/10.1172/JCI155094>
- Eggermont, J. J. (2017). Ups and downs in 75 years of electrocochleography. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 11(2), article n° 2. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2017.00002>

- Ferguson, M. A., Kitterick, P. T., Chong, L. Y., Edmondson-Jones, M., Barker, F. et Hoare, D. J. (2017). Hearing aids for mild to moderate hearing loss in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9, article n° CD012023. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012023.pub2>
- Fernandez, K. A., Jeffers, P. W., Lall, K., Liberman, M. C. et Kujawa, S. G. (2015). Aging after noise exposure: acceleration of cochlear synaptopathy in “recovered” ears. *Journal of Neuroscience*, 35(19), 7509–7520. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5138-14.2015>
- Fulbright, A. N., Le Prell, C. G., Griffiths, S. K. et Lobarinas, E. (2017). Effects of recreational noise on threshold and suprathreshold measures of auditory function. *Seminars in Hearing*, 38(4), 298–318. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1606325>
- Furman, A. C., Kujawa, S. G. et Liberman, M. C. (2013). Noise-induced cochlear neuropathy is selective for fibers with low spontaneous rates. *Journal of Neurophysiology*, 110(3), 577–586. <https://doi.org/10.1152/jn.00164.2013>
- Gagné, A. et Elyea, M. (2004). Validity and reliability of a computerized procedure for the measurement of auditory filters. *Research project report, Audiology and Speech-Language Pathology Program, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada.*
- Garrett, M. et Verhulst, S. (2019). Applicability of subcortical EEG metrics of synaptopathy to older listeners with impaired audiograms. *Hearing Research*, 380, 150–165. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2019.07.001>
- Giraudet, F., Labanca, L., Souchal, M. et Avan, P. (2021). Decreased reemerging auditory brainstem responses under ipsilateral broadband masking as a marker of noise-induced cochlear synaptopathy. *Ear and Hearing*, 42(4), 1062–1071. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000001009>
- Grant, K. J., Mepani, A. M., Wu, P.-Z., Hancock, K. E., de Gruttola, V., Liberman, M. C. et Maison, S. F. (2020). Electrophysiological markers of cochlear function correlate with hearing-in-noise performance among audiometrically normal subjects. *Journal of Neurophysiology*, 124(2), 418–431. <https://doi.org/10.1152/jn.00016.2020>

- Grinn, S. K., Wiseman, K. B., Baker, J. A. et Le Prell, C. G. (2017). Hidden hearing loss? No effect of common recreational noise exposure on cochlear nerve response amplitude in humans. *Frontiers in neuroscience*, *11*, article n° 465. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00465>
- Grose, J. H., Buss, E. et Hall III, J. W. (2017). Loud music exposure and cochlear synaptopathy in young adults: Isolated auditory brainstem response effects but no perceptual consequences. *Trends in Hearing*, *21*, 1-18. <https://doi.org/10.1177/2331216517737417>
- Guest, H., Dewey, R. S., Plack, C. J., Couth, S., Prendergast, G., Bakay, W. et Hall, D. A. (2018b). The Noise Exposure Structured Interview (NESI): an instrument for the comprehensive estimation of lifetime noise exposure. *Trends in Hearing*, *22*. <https://doi.org/10.1177/2331216518803213>
- Guest, H., Munro, K. J. et Plack, C. J. (2019a). Acoustic middle-ear-muscle-reflex thresholds in humans with normal audiograms: No relations to tinnitus, speech perception in noise, or noise exposure. *Neuroscience*, *407*, 75–82. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.12.019>
- Guest, H., Munro, K. J., Prendergast, G., Millman, R. E. et Plack, C. J. (2018a). Impaired speech perception in noise with a normal audiogram: No evidence for cochlear synaptopathy and no relation to lifetime noise exposure. *Hearing Research*, *364*, 142–151. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2018.03.008>
- Guest, H., Munro, K. J., Prendergast, G. et Plack, C. J. (2019b). Reliability and interrelations of seven proxy measures of cochlear synaptopathy. *Hearing Research*, *375*, 34–43. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2019.01.018>
- Hamernik, R. P., Ahroon, W. A., Hsueh, K. D., Lei, S. F. et Davis, R. I. (1993). Audiometric and histological differences between the effects of continuous and impulsive noise exposures. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *93*(4), 2088–2095. <https://doi.org/10.1121/1.406695>
- Hancock, K. E., O'Brien, B., Santarelli, R., Liberman, M. C. et Maison, S. F. (2021). The summing potential in human electrocochleography: Gaussian models and Fourier analysis. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *150*(4), 2492–2502. <https://doi.org/10.1121/10.0006572>

- Harrison, R. T. et Bielefeld, E. C. (2019). Assessing hidden hearing loss after impulse noise in a mouse model. *Noise & Health*, 21(98), 35–40. https://doi.org/10.4103/nah.NAH_38_18
- Heil, P. et Peterson, A. J. (2015). Basic response properties of auditory nerve fibers: a review. *Cell and Tissue Research*, 361, 129–158. <https://doi.org/10.1007/s00441-015-2177-9>
- Hickman, T., Smalt, C., Bobrow, J., Quatieri, T. et Liberman, M. (2018). Blast-induced cochlear synaptopathy in chinchillas. *Scientific Reports*, 8(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28924-7>
- Hickox, A. E., Larsen, E., Heinz, M. G., Shinobu, L. et Whitton, J. P. (2017). Translational issues in cochlear synaptopathy. *Hearing Research*, 349, 164–171. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.12.010>
- Hood, L. J. (1988). *Clinical applications of the auditory brainstem response*. Singular Publishing Group, Clifton Park, N.Y., p. 301.
- Hopkins, K. et Moore, B. C. (2011). The effects of age and cochlear hearing loss on temporal fine structure sensitivity, frequency selectivity, and speech reception in noise. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 130(1), 334–349. <https://doi.org/10.1121/1.3585848>
- INSPQ. (2020). Répartition des surdités professionnelles acceptées par la CNESST par année et taux d'incidence annuel: Ensemble du Québec, 1997 à 2018. *Infocentre de Santé Publique, Québec, Canada*, <https://www.santeauvtravail.qc.ca/documents/13275/bbc52d92-021e-46cc-924d-0a428143b19a>.
- Jansen, S., Luts, H., Wagener, K. C., Kollmeier, B., Del Rio, M., Dauman, R., James, C., Fraysse, B., Vormes, E., Frachet, B., Wouters, J. et Van Wieringen, A. (2012). Comparison of three types of French speech-in-noise tests: A multi-center study. *International Journal of Audiology*, 51(3), 164–173. <https://doi.org/10.3109/14992027.2011.633568>
- Joseph, J. M., West, C. A., Thornton, A. R. et Herrmann, B. S. (1987). Improved Decision Criteria for Evaluation of Clinical ABR's. *Paper presented at the Biennial meeting of the International Electric Response Audiometry Study Group, Charlottesville, VA*.
- Keshishzadeh, S., Garrett, M., Vasilkov, V. et Verhulst, S. (2020). The derived-band envelope following response and its sensitivity to sensorineural hearing deficits. *Hearing Research*, 392, article n° 107979. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2020.107979>

- Kikidis, D., Vardonikolaki, A., Zachou, Z., Razou, A., Pantos, P. et Bibas, A. (2020). ABR findings in musicians with normal audiogram and otoacoustic emissions: Evidence of cochlear synaptopathy? *Hearing, Balance and Communication*, 18(1), 36–45. <https://doi.org/10.1080/21695717.2019.1663054>
- Kim, S. E., Turkington, K., Kushmerick, C. et Kim, J. H. (2013). Central dysmyelination reduces the temporal fidelity of synaptic transmission and the reliability of postsynaptic firing during high-frequency stimulation. *Journal of Neurophysiology*, 110(7), 1621–1630. <https://doi.org/10.1152/jn.00117.2013>
- Kobel, M., Le Prell, C. G., Liu, J., Hawks, J. W. et Bao, J. (2016). Noise-induced cochlear synaptopathy: Past findings and future studies. *Hearing Research*, 349, 148–154. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.12.008>
- Kujawa, S. G. et Liberman, M. C. (2009). Adding insult to injury: cochlear nerve degeneration after “temporary” noise-induced hearing loss. *Journal of Neuroscience*, 29(45), 14077–14085. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2845-09.2009>
- Laroche, C., Héту, R., Quoc, H. T., Josserand, B. et Glasberg, B. (1992). Frequency selectivity in workers with noise-induced hearing loss. *Hearing Research*, 64(1), 61–72. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(92\)90168-M](https://doi.org/10.1016/0378-5955(92)90168-M)
- Lebeau, M., Duguay, P. et Boucher, A. (2013). Les coûts des lésions professionnelles au Québec, 2005-2007 (R-769). *Institut Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail, Montréal, Québec, Canada*, p. 66.
- Lefler, S. M., Kaf, W. A. et Ferraro, J. A. (2021). Comparing simultaneous electrocochleography and auditory brainstem response measurements using three Different extratympanic electrodes. *Journal of the American Academy of Audiology*, 32(6), 339–346. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1727273>
- Leroux, T. et Pinsonnault-Skvarenina, A. (2018). Review of the literature on the links between occupational hearing loss and presbycusis (R-1027). *Institut Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail, Montréal, Québec, Canada*, p. 107. <https://www.irsst.qc.ca/media/documents/PubIRSST/R-1027.pdf?v=2021-10-05>

- Liberman, M. C. (2016). Noise-induced hearing loss: Permanent versus temporary threshold shifts and the effects of hair cell versus neuronal degeneration. Dans A. Popper et A. Hawkins (dir.), *The Effects of Noise on Aquatic Life II. Advances in Experimental Medicine and Biology* (vol. 875, p. 1–7). Springer, New York, N. Y. https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-2981-8_1
- Liberman, M. C. et Dodds, L. W. (1987). Acute ultrastructural changes in acoustic trauma: Serial-section reconstruction of stereocilia and cuticular plates. *Hearing Research*, 26(1), 45–64. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(87\)90035-9](https://doi.org/10.1016/0378-5955(87)90035-9)
- Liberman, M. C., Epstein, M. J., Cleveland, S. S., Wang, H. et Maison, S. F. (2016). Toward a differential diagnosis of hidden hearing loss in humans. *PloS one*, 11(9), article n° e0162726. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162726>
- Liberman, M. C. et Kiang, N. Y. (1978). Acoustic trauma in cats: Cochlear pathology and auditory-nerve activity. *Acta Oto-Laryngologica*, 358(63).
- Liberman, M. C. et Kujawa, S. G. (2017). Cochlear synaptopathy in acquired sensorineural hearing loss: Manifestations and mechanisms. *Hearing Research*, 349, 138–147. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2017.01.003>
- Liberman, M. C. et Mulroy, M. J. (1982). Acute and chronic effects of acoustic trauma: Cochlear pathology and auditory nerve pathophysiology. Dans R. P. Hamernik, D. Henderson et R. Salvi (dir.), *New Perspectives on Noise-Induced Hearing Loss*. (p. 105–136). Raven Press, New York, N. Y.
- Lobarinas, E., Salvi, R. et Ding, D. (2016). Selective inner hair cell Dysfunction in chinchillas impairs hearing-in-noise in the absence of outer hair cell loss. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, 17(2), 89–101. <https://doi.org/10.1007/s10162-015-0550-8>
- Lobarinas, E., Spankovich, C. et Le Prell, C. G. (2017). Evidence of “hidden hearing loss” following noise exposures that produce robust TTS and ABR wave-I amplitude reductions. *Hearing Research*, 349, 155–163. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.12.009>
- Ma, A. (2021). Beyond conventional audiograms: thresholds in quiet and noise and their diagnostic potential for noise-induced cochlear synaptopathy. *Master of Science*

- Dissertation, University of British Columbia. Vancouver, British Columbia, Canada, p. 91.*
<https://doi.org/10.14288/1.0402335>
- Makary, C. A., Shin, J., Kujawa, S. G., Liberman, M. C. et Merchant, S. N. (2011). Age-related primary cochlear neuronal degeneration in human temporal bones. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, 12(6), 711–717.
<https://doi.org/10.1007/s10162-011-0283-2>
- Mäntysalo, S. et Vuori, J. (1984). Effects of impulse noise and continuous steady state noise on hearing. *Occupational and Environmental Medicine*, 4(1), 122–132.
<https://doi.org/10.1136/oem.41.1.122>
- Marmel, F., Rodríguez-Mendoza, M. A. et Lopez-Poveda, E. A. (2015). Stochastic undersampling steepens auditory threshold/duration functions: Implications for understanding auditory deafferentation and aging. *Frontiers in aging neuroscience*, 7, article n° 63.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00063>
- Megerson, S. C. (2010). Development of a screening tool for identifying young people at risk for noise-induced hearing loss. *Doctoral Dissertation, University of Kansas. Kansas, K. S., p. 126.* <http://hdl.handle.net/1808/6931>
- Mehraei, G., Hickox, A. E., Bharadwaj, H. M., Goldberg, H., Verhulst, S., Liberman, M. C. et Shinn-Cunningham, B. G. (2016). Auditory brainstem response latency in noise as a marker of cochlear synaptopathy. *The Journal of Neuroscience*, 36(13), 3755–3764.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.4460-15.2016>
- Meija, J., Dillon, H., Van Hoesel, R., Beach, E., Glyde, H., Yeend, I., Beechey, T., McLelland, M., O'Brien, A. et Buchholz, J. (2015). Loss of speech perception in noise - causes and compensation. *Proceedings of the International Symposium on Auditory and Audiological Research*, 5, 205–216.
<http://proceedings.isaar.eu/index.php/isaarproc/article/view/2015-24>
- Melcher, J. R. et Kiang, N. Y. (1996). Generators of the brainstem auditory evoked potential in cat III: identified cell populations. *Hearing Research*, 93(1–2), 52–71.
[https://doi.org/10.1016/0378-5955\(95\)00200-6](https://doi.org/10.1016/0378-5955(95)00200-6)

- Mepani, A. M., Kirk, S. A., Hancock, K. E., Bennett, K., de Gruttola, V., Liberman, M. C. et Maison, S. F. (2019). Middle ear muscle reflex and word recognition in “normal-hearing” adults: Evidence for cochlear synaptopathy? *Ear and Hearing*, 41(1), 25–38. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000804>
- Mepani, A. M., Verhulst, S., Hancock, K. E., Garrett, M., Vasilkov, V., Bennett, K., de Gruttola, V., Liberman, M. C. et Maison, S. F. (2021). Envelope following responses predict speech-in-noise performance in normal-hearing listeners. *Journal of Neurophysiology*, 125(4), 1213–1222. <https://doi.org/10.1152/jn.00620.2020>
- Michel, C., Funès, A., Martin, R., Fortier, P., Girard, S. A., Deshaies, P. et Gagné, M. (2014). Portrait de la surdité professionnelle acceptée par la Commission de la santé et de la sécurité du travail au Québec: 1997-2010: troubles de l'audition sous surveillance. *Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec, Québec, Canada, p. 109.*
- Milloy, V., Fournier, P., Benoit, D., Noreña, A. et Koravand, A. (2017). Auditory brainstem responses in tinnitus: a review of who, how, and what? *Frontiers in aging neuroscience*, 9, article n° 237. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00237>
- Moore, B. C. J., Huss, M., Vickers, D. A., Glasberg, B. R. et Alcántara, J. I. (2000). A test for the diagnosis of dead regions in the cochlea. *British Journal of Audiology*, 34(4), 205–224. <https://doi.org/10.3109/03005364000000131>
- Moore, D. R., Edmondson-Jones, M., Dawes, P., Fortnum, H., McCormack, A., Pierzycki, R. H. et Munro, K. J. (2014). Relation between speech-in-noise threshold, hearing loss and cognition from 40–69 years of age. *PloS one*, 9(9), article n° e107720. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107720>
- Neitzel, R., Seixas, N., Goldman, B. et Daniell, W. (2004). Contributions of non-occupational activities to total noise exposure of construction workers. *Annals of Occupational Hygiene*, 48(5), 463–473. <https://doi.org/10.1093/annhyg/meh041>
- Nelson, D. I., Nelson, R. Y., Concha-Barrientos, M. et Fingerhut, M. (2005). The global burden of occupational noise-induced hearing loss. *American Journal of Industrial Medicine*, 48(6), 446–458. <https://doi.org/10.1002/ajim.20223>

- Niwa, K., Mizutari, K., Matsui, T., Kurioka, T., Matsunobu, T., Kawauchi, S., Satoh, Y., Sato, S., Shiotani, A. et Kobayashi, Y. (2016). Pathophysiology of the inner ear after blast injury caused by laser-induced shock wave. *Scientific Reports*, 6, article n° 31754. <https://doi.org/10.1038/srep31754>
- Nordmann, A. S., Bohne, B. A. et Harding, G. W. (2000). Histopathological differences between temporary and permanent threshold shift. *Hearing Research*, 139(1), 13–30. [https://doi.org/10.1016/S0378-5955\(99\)00163-X](https://doi.org/10.1016/S0378-5955(99)00163-X)
- Nouvian, R. (2016). *Codage de l'intensité*. Repéré à <http://www.cochlea.eu/cellules-ciliees/cellules-ciliees-internes-structure/physiologie>.
- Organisation mondiale de la santé. (1999). Guidelines for Community Noise. Dans B. Berglund, T. Lindvall, D. Schwela et G. Kee-Tai (dir.), *World Health Organization, Geneva*, p. 138.
- Pappa, A. K., Hutson, K. A., Scott, W. C., Wilson, J. D., Fox, K. E., Masood, M. M., Giardina, C. K., Pulver, S. H., Grana, G. D., Askew, C. et Fitzpatrick, D. C. (2019). Hair cell and neural contributions to the cochlear summing potential. *Journal of Neurophysiology*, 121(6), 2163–2180. <https://doi.org/10.1152/jn.00006.2019>
- Pienkowski, M. (2017). On the etiology of listening difficulties in noise despite clinically normal audiograms. *Ear and Hearing*, 38(2), 135–148. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000388>
- Pinsonnault-Skvarenina, A., Soucy, W., Noël, J., Doucet, F., Lévesque, É. et Leroux, T. (2021). A pilot study of cochlear synaptopathy in military recruits. *Proceedings of the 13th IC BEN Congress on Noise as a Public Health Problem*. http://www.icben.org/2021/ICBEN%202021%20Papers/full_paper_29028.pdf
- Plack, C. J. (2018). Frequency selectivity. Dans C. J. Plack (dir.), *The sense of hearing* (p. 338). Routledge, London.
- Prendergast, G., Guest, H., Munro, K. J., Kluk, K., Léger, A., Hall, D. A., Heinz, M. G. et Plack, C. J. (2017a). Effects of noise exposure on young adults with normal audiograms I: Electrophysiology. *Hearing Research*, 344, 68–81. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.10.028>

- Prendergast, G., Millman, R. E., Guest, H., Munro, K. J., Kluk, K., Dewey, R. S., Hall, D. A., Heinz, M. G. et Plack, C. J. (2017b). Effects of noise exposure on young adults with normal audiograms II: Behavioral measures. *Hearing Research*, 356, 74–86. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2017.10.007>
- Pujol, R. et Nouvian, R. (1999). Cellule cilié interne: physiologie de la synapse. Repéré à <http://www.cochlea.eu/cellules-ciliees/cellules-ciliees-internes-structure/physiologie-de-la-synapse>.
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W., LaMantia, A. S. et White, L. (2019). *Neurosciences*. De Boeck Supérieur, Paris, p. 360.
- Pushpalatha, Z. V. et Konadath, S. (2016). Auditory brainstem responses for click and CE-chirp stimuli in individuals with and without occupational noise exposure. *Noise & Health*, 18(84), 260–265. <https://doi.org/10.4103/1463-1741.192477>
- Rabinowitz, P. M., Galusha, D., Dixon-Ernst, C., Slade, M. D. et Cullen, M. R. (2007). Do ambient noise exposure levels predict hearing loss in a modern industrial cohort? *Occupational and Environmental Medicine*, 64(1), 53–59. <https://doi.org/10.1136/oem.2005.025924>
- Ramage-Morin, P. L. et Gosselin, M. (2018). Canadiens vulnérables au bruit en milieu de travail. *Rapports sur la santé*, 29(8). https://www.researchgate.net/profile/Pamela-Ramage-Morin/publication/327340956_Canadiens_vulnerables_au_bruit_en_milieu_de_travail/links/5b89342f299bf1d5a7338ee2/Canadiens-vulnerables-au-bruit-en-milieu-de-travail.pdf
- Reed, N. S., Altan, A., Deal, J. A., Yeh, C., Kravetz, A. D., Wallhagen, M. et Lin, F. R. (2019). Trends in health care costs and utilization associated with untreated hearing loss over 10 years. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 145(1), 27–34. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2018.2875>
- Resnik, J. et Polley, D. B. (2021). Cochlear neural degeneration disrupts hearing in background noise by increasing auditory cortex internal noise. *Neuron*, 109(6), 984–996. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.01.015>

- Ridley, C. L., Kopun, J. G., Neely, S. T., Gorga, M. P. et Rasetshwane, D. M. (2018). Using thresholds in noise to identify hidden hearing loss in humans. *Ear and Hearing*, 39(5), 829–844. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000543>
- Robertson, D., Johnstone, B. M. et McGill, T. J. (1980). Effects of loud tones on the inner ear: A combined electrophysiological and ultrastructural study. *Hearing Research*, 2(1), 39–53. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(80\)90015-5](https://doi.org/10.1016/0378-5955(80)90015-5)
- Ruggero, M. A. (1992). Physiology and coding of sound in the auditory nerve. Dans A. N. Popper et R. R. Fay (dir.), *The Mammalian Auditory Pathway: Neurophysiology* (p. 34–93). Springer, Berlin. https://doi.org/10.1007/978-1-4612-2838-7_2
- Rüttiger, L., Singer, W., Panford-Walsh, R., Matsumoto, M., Lee, S. C., Zuccotti, A., Zimmermann, U., Jaumann, M., Rohbock, K., Xiong, H. et Knipper, M. (2013). The reduced cochlear output and the failure to adapt the central auditory response causes tinnitus in noise exposed rats. *PloS one*, 8(3), article n° e57247. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057247>
- Sallustio, V., Portalatini, P., Soleo, L., Cassano, F., Pesola, G., Lasorsa, G., Quaranta, N. et Salonna, I. (1998). Auditory dysfunction in occupational noise exposed workers. *Scandinavian audiology*, 48, 95–110.
- Savundranayagam, M. Y., Hummert, M. L. et Montgomery, R. J. (2005). Investigating the effects of communication problems on caregiver burden. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 60(1), 48–55. <https://doi.org/10.1093/geronb/60.1.S48>
- Scarinci, N., Worrall, L. et Hickson, L. (2008). The effect of hearing impairment in older people on the spouse. *International Journal of Audiology*, 47(3), 141–151. <https://doi.org/10.1080/14992020701689696>
- Schaette, R. et Kempster, R. (2006). Development of tinnitus-related neuronal hyperactivity through homeostatic plasticity after hearing loss: A computational model. *Europe Journal of Neuroscience*, 23, 3124–3138. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04774.x>

- Schaette, R. et McAlpine, D. (2011). Tinnitus with a normal audiogram: Physiological evidence for hidden hearing loss and computational model. *Journal of Neuroscience*, 31(38), 13452–13457. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2156-11.2011>
- Sha, S.-H. et Schacht, J. (2017). Emerging therapeutic interventions against noise-induced hearing loss. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 26(1), 85–96. <https://doi.org/10.1080/13543784.2017.1269171>
- Shaheen, L. A., Valero, M. D. et Liberman, M. C. (2015). Towards a diagnosis of cochlear neuropathy with envelope following responses. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, 16(6), 727–745. <https://doi.org/10.1007/s10162-015-0539-3>
- Shehorn, J., Strelcyk, O. et Zahorik, P. (2020). Associations between speech recognition at high levels, the middle ear muscle reflex and noise exposure in individuals with normal audiograms. *Hearing Research*, 392, article n° 107982. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2020.107982>
- Shi, L., Chang, Y., Li, X., Aiken, S., Liu, L. et Wang, J. (2016a). Cochlear synaptopathy and noise-induced hidden hearing loss. *Neural Plasticity*, 2016, article n° 6143164. <https://doi.org/10.1155/2016/6143164>
- Shi, L., Chang, Y., Li, X., Aiken, S. J., Liu, L. et Wang, J. (2016b). Coding deficits in noise-induced hidden hearing loss may stem from incomplete repair of ribbon synapses in the cochlea. *Frontiers in neuroscience*, 10, article n° 231. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00231>
- Skoe, E. et Tufts, J. (2018). Evidence of noise-induced subclinical hearing loss using auditory brainstem responses and objective measures of noise exposure in humans. *Hearing Research*, 361, 80–91. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2018.01.005>
- Smith, S. B., Krizman, J., Liu, C., White-Schwoch, T., Nicol, T. et Kraus, N. (2019). Investigating peripheral sources of speech-in-noise variability in listeners with normal audiograms. *Hearing Research*, 371, 66–74. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2018.11.008>
- Song, Q., Shen, P., Li, X., Shi, L., Liu, L., Wang, J., Yu, Z., Stephen, K., Aiken, S., Yin, S. et Wang, J. (2016). Coding deficits in hidden hearing loss induced by noise: The nature and impacts. *Scientific Reports*, 6, article n° 25200. <https://doi.org/10.1038/srep25200>

- Stamper, G. C. et Johnson, T. A. (2015a). Auditory function in normal-hearing, noise-exposed human ears. *Ear and Hearing*, 36(2), 172–184. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000107>
- Stamper, G. C. et Johnson, T. A. (2015b). Letter to the editor: Examination of potential sex influence on auditory function in normal-hearing, noise-exposed human ears. *Ear and Hearing*, 36(6), 172–184. <https://doi.org/10.1097/aud.0000000000000228>
- Strawbridge, W. J., Wallhagen, M. I., Shema, S. J. et Kaplan, G. A. (2000). Negative consequences of hearing impairment in old age: a longitudinal analysis. *The Gerontologist*, 40(3), 320–326. <https://doi.org/10.1093/geront/40.3.320>
- Thiéry, L. et Canetto, P. (2009). Évaluer et mesurer l'exposition professionnelle au bruit (ED 6035). *Institut National de Recherche et de Sécurité, Paris*, p. 77.
- Trottier, M., Leroux, T. et Deadman, J. E. (2004). Le bruit. Dans Association québécoise pour l'hygiène la santé et la sécurité du travail (dir.), *Manuel d'hygiène du travail : Du diagnostic à la maîtrise des facteurs de risque* (p. 159-183.). Modulo-Griffon, Mont-Royal.
- Valderrama, J. T., Beach, E. F., Yeend, I., Sharma, M., Van Dun, B. et Dillon, H. (2018). Effects of lifetime noise exposure on the middle-age human auditory brainstem response, tinnitus and speech-in-noise intelligibility. *Hearing Research*, 365, 36–48. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2018.06.003>
- Valero, M. D., Hancock, K. E. et Liberman, M. C. (2016). The middle ear muscle reflex in the diagnosis of cochlear neuropathy. *Hearing Research*, 332, 29–38. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2015.11.005>
- Vasilkov, V., Garrett, M., Mauermann, M. et Verhulst, S. (2021). Enhancing the sensitivity of the envelope-following response for cochlear synaptopathy screening in humans: The role of stimulus envelope. *Hearing Research*, 400, article n° 108132. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2020.108132>
- Verhulst, S., Altoe, A. et Vasilkov, V. (2018). Computational modeling of the human auditory periphery: Auditory-nerve responses, evoked potentials and hearing loss. *Hearing Research*, 360, 55–75. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2017.12.018>

- Viana, L. M., O'Malley, J. T., Burgess, B. J., Jones, D. D., Oliveira, C. A., Santos, F., Merchant, S. N., Liberman, L. D. et Liberman, M. C. (2015). Cochlear neuropathy in human presbycusis: Confocal analysis of hidden hearing loss in post-mortem tissue. *Hearing Research*, 327, 78–88. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2015.04.014>
- Vijayasarathy, S., Mohan, M., Nagalakshmi, P. et Barman, A. (2021). Speech perception in noise, gap detection and amplitude modulation detection in suspected hidden hearing loss. *Hearing, Balance and Communication*, 19(3), 203–211. <https://doi.org/10.1080/21695717.2021.1876494>
- Wang, J., Yin, S., Chen, H. et Shi, L. (2019). Noise-induced cochlear synaptopathy and ribbon synapse regeneration: Repair process and therapeutic target. Dans H. Li et R. Chai (dir.), *Hearing Loss: Mechanisms, Prevention and Cure. Advances in Experimental Medicine and Biology* (vol. 1130, p. 37–57). Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-13-6123-4_3
- Wang, Q., Yang, L., Qian, M., Hong, Y., Wang, X., Huang, Z. et Wu, H. (2021). Acute Recreational Noise-Induced Cochlear Synaptic Dysfunction in Humans With Normal Hearing: A Prospective Cohort Study. *Frontiers in neuroscience*, 15, article n° 659011. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.659011>
- Wilson, R. H., McArdle, R. A. et Smith, S. L. (2007). An evaluation of the BKB-SIN, HINT, QuickSIN, and WIN materials on listeners with normal hearing and listeners with hearing loss. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research* 50(4), 844–856. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2007/059\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2007/059))
- Wojtczak, M., Beim, J. A. et Oxenham, A. J. (2017). Weak middle-ear-muscle reflex in humans with noise-induced tinnitus and normal hearing may reflect cochlear synaptopathy. *ENeuro*, 4(6), article n° e0363-17.2017. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0363-17.2017>
- Wu, P. Z., Liberman, L. D., Bennett, K., De Gruttola, V., O'Malley, J. T. et Liberman, M. C. (2018). Primary neural degeneration in the human cochlea: evidence for hidden hearing loss in the aging ear. *Neuroscience*, 407, 8–20. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.07.053>

- Wu, P. Z., O'Malley, J. T., de Gruttola, V. et Liberman, M. C. (2021). Primary neural degeneration in noise-exposed human cochleas: Correlations with outer hair cell loss and word-discrimination scores. *Journal of Neuroscience*, 41(20), 4439–4447. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3238-20.2021>
- Xi, X., Ching, T. Y., Ji, F., Zhao, Y., Li, J. N., Seymour, J., Hong, M. D., Chen, A. T. et Dillon, H. (2012). Development of a corpus of Mandarin sentences in babble with homogeneity optimized via psychometric evaluation. *International Journal of Audiology*, 51(5), 399–404. <https://doi.org/10.3109/14992027.2011.642011>
- Yeend, I., Beach, E. F., Sharma, M. et Dillon, H. (2017). The effects of noise exposure and musical training on suprathreshold auditory processing and speech perception in noise. *Hearing Research*, 353, 224–236. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2017.07.006>

Annexe I – Formulaire de consentement

Certificat d'éthique

Par la présente, le comité d'éthique de la recherche des établissements du CRIR (CÉR) atteste qu'il a évalué, lors de sa réunion du 4 juin 2019, le projet de recherche **CRIR-1404-0319** intitulé :

« **Investigation de la synaptopathie auditive chez une population de jeunes hommes exposés ou non au bruit** ».

Présenté par: **Tony Leroux, Ph.D**
Alexis Pinsonnault-Svarenina, étudiant au doctorat en sciences biomédicales (option audiologie)

Le présent projet répond aux exigences éthiques de notre CÉR. Le Comité autorise donc sa mise en œuvre sur la foi des documents suivants :

- Lettre de présentation au CÉR du 15 avril 2019;
- Formulaire A;
- Formulaire d'évaluation de l'Institut universitaire sur la réadaptation en déficience physique de Montréal du CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal (Installation Raymond-Dewar), daté du 30 avril 2019, mentionnant que le projet est acceptable sur le plan de la convenance institutionnelle;
- Correspondance du 17 avril 2019 du président du Comité d'évaluation scientifique du CRIR reconnaissant l'évaluation scientifique du projet de recherche effectuée par l'École d'orthophonie et d'audiologie de l'Université de Montréal;
- Preuve d'octroi d'une bourse de l'École d'orthophonie et d'audiologie de l'Université de Montréal de 1500 \$;
- Budget;
- Protocole de recherche (version du 28 juin 2019);
- Formulaire d'information et de consentement (version du 28 juin 2019);
- Affiche de recrutement destinée au groupe contrôle (version du 28 juin 2019);
- Affiche de recrutement destinée au groupe expérimental (version du 28 juin 2019)
- Questionnaire (version du 28 juin 2019)
- Lettre réponse du chercheur datée du 25 juin 2019.

Ce projet se déroulera dans les sites du CRIR suivants :

- Institut universitaire sur la réadaptation en déficience physique de Montréal du CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal :
 - Installation Raymond-Dewar

Ce certificat est valable pour un an. En acceptant le présent certificat d'éthique, le chercheur s'engage à :

1. Informer, dès que possible, le CÉR de tout changement qui pourrait être apporté à la présente recherche ou aux documents qui en découlent (Formulaire M) ;
2. Notifier, dès que possible, le CÉR de tout incident ou accident lié à la procédure du projet ;
3. Notifier, dès que possible, le CÉR de tout nouveau renseignement susceptible d'affecter l'intégrité ou l'éthicité du projet de recherche, ou encore, d'influer sur la décision d'un sujet de recherche quant à sa participation au projet ;
4. Notifier, dès que possible, le CÉR de toute suspension ou annulation d'autorisation relative au projet qu'aura formulée un organisme de subvention ou de réglementation ;
5. Notifier, dès que possible, le CÉR de tout problème constaté par un tiers au cours d'une activité de surveillance ou de vérification, interne ou externe, qui est susceptible de remettre en question l'intégrité ou l'éthicité du projet ainsi que la décision du CÉR ;
6. Notifier, dès que possible, le CÉR de l'interruption prématurée, temporaire ou définitive du projet. Cette modification doit être accompagnée d'un rapport faisant état des motifs à la base de cette interruption et des répercussions sur celles-ci sur les sujets de recherche ;
7. Fournir annuellement au CÉR un rapport d'étape l'informant de l'avancement des travaux de recherche (formulaire R) ;
8. Demander le renouvellement annuel de son certificat d'éthique ;
9. Tenir et conserver, selon la procédure prévue dans la *Politique portant sur la conservation d'une liste des sujets de recherche*, incluse dans le cadre réglementaire des établissements du CRIR, une liste des personnes qui ont accepté de prendre part à la présente étude ;
10. Envoyer au CÉR une copie de son rapport de fin de projet / publication ;
11. En vertu de l'article 19.2 de la *Loi sur les services de santé et les services sociaux*, obtenir l'autorisation du Directeur des services professionnels de l'établissement sollicité avant d'aller consulter les dossiers des usagers de cet établissement, le cas échéant.

Me Michel T. Giroux
Président du CÉR

Date d'émission
28 juin 2019



Collège militaire royal de Saint-Jean

Comité d'éthique de la recherche

Certificat attestant du respect des normes éthiques

Le Comité d'éthique de la recherche du Collège militaire royal de Saint-Jean certifie avoir examiné le formulaire de demande d'évaluation éthique du projet de recherche et les annexes associées tels que soumis par :

Alexis Pinsonnault-Skvarenina, étudiant au doctorat, et Tony Leroux, professeur titulaire, à l'École d'orthophonie et d'audiologie de l'Université de Montréal

Projet intitulé : Investigation de la synaptopathie auditive chez une population de jeunes hommes exposés ou non à du bruit

Décision

Accepté :
Refusé :
Autre : accepté sous réserve de modifications mineures¹

Surveillance éthique continue :

Date du dépôt du rapport annuel : s. o.
Date du dépôt du rapport final : À la fin du projet
Certificat valide jusqu'au : 4 février 2021

Membres du comité ayant participé à cette évaluation :

- Chantal Lavallée, professeure, Département des Humanités et Sciences sociales
- Alexandre Bradette, professeur, Département de l'éducation militaire professionnelle
- Marc Imbeault, professeur, Département des Humanités et Sciences sociales

Marc Imbeault, co-président du Comité de la recherche, Collège militaire royal de Saint-Jean

Date : 4 février 2020

Pour toute question :

¹ Les modifications sont précisées dans la lettre accompagnant le certificat.

Defence R&D Canada - Toronto
1133 Sheppard Avenue West - Toronto - Ontario - Canada - M3K 2C9

HUMAN RESEARCH ETHICS COMMITTEE (HREC) REVIEW

Protocol Number: 2021-014
Title: Investigation of auditory synaptopathy in a population of young men, whether or not exposed
Principal Investigator: Tony Leroux
Co-Investigators: Alexis Pinsonnault-Skvarenina (U. of Montreal)
Research Centre: University of Montreal

Ethical Review

Committee Members: Dr. D. Bryant (Chair)
Dr. Cathy Boscarino (Physiology Member; Vice-Chair)
Ms. T. Hendriks (Member Knowledgeable in Ethics)
LCol N. Nugent (Medical Member)
Dr. Megan Thompson (Psychology Member)
Mr. G.P. Vescio (Member with Knowledge of the Law)
Ms. Nena Snyder (Committee member)
Dr. T. Reilly (External member)

Review Date: May 18, 2021 Secretarial

Review and Discussion:

1. This minimal risk protocol was received May 14, 2021 and secretorially reviewed by the Chair.
2. This protocol was previously reviewed and approved by the Ethics Board of the Royal Military College Saint Jean, Feb. 20, 2020.
3. The Chair found no significant ethical concerns and concurred with the judgment of the Ethics Board of the Royal Military College Saint Jean.
4. The protocol was APPROVED by the HREC Chair on May 19, 2021.

1/2

-
5. **The investigators are reminded that any changes in the approved protocol, or any untoward incidents or injuries arising as a result of a subject's participation in the study, are to be brought to the attention of the HREC Chair as soon as they occur, either verbally or in writing. Additionally, if applicable, the Principal Investigator should complete, as soon as possible, Annex I in the DRDC Guidelines for Human Subject Participation in Research Projects (Account of Injuries or Incidents Suffered by Human Subjects).**
 6. This approval is valid for the period of 18 months from the date of this letter. Participant involvement must be complete by this date; otherwise, the protocol will require further review. It is the Principal Investigator's responsibility to contact the DRDC HREC Chair if an extension is required.
 7. On completion of this research project, the Principal Investigator must provide the DRDC HREC Chair with the following:
 - all completed consent forms;
 - a summary of any injuries or untoward incidents, and
 - a summary of "lessons learned", including
 - number of subjects that participated
 - whether or not objectives were met, and
 - any other information deemed important to the HREC for conducting future experiments of this type.

David Bryant, Ph.D.
Chair
DRDC HREC
Tel: (416) 635-2000, ext. 3141
E-mail: HREC-CEESH-TORONTO@drdc-rddc.gc.ca

Attachments:

None

2/2

Comité d'éthique de la recherche clinique (CERC)

CERTIFICAT D'APPROBATION ÉTHIQUE

- 1^{er} renouvellement -

Le Comité d'éthique de la recherche clinique (CERC), selon les procédures en vigueur et en vertu des documents relatifs au suivi qui lui a été fournis conclut qu'il respecte les règles d'éthique énoncées dans la Politique sur la recherche avec des êtres humains de l'Université de Montréal

Projet	
Titre du projet	The study of cochlear synaptopathy in humans associated with industrial noise exposure
Chercheur requérant	Adrian Fuente, Professeur adjoint, Faculté de médecine - École d'orthophonie et d'audiologie
Financement	
Organisme	National Institutes of Health
Programme	National Institute on Deafness and other communication disorders
Titre de l'octroi si différent	The Study of cochlear synaptopathy
Numéro d'octroi	1R01DC015990-01
Chercheur principal	Adrian Fuente
No de compte	

MODALITÉS D'APPLICATION

Tout changement anticipé au protocole de recherche doit être communiqué au Comité qui en évaluera l'impact au chapitre de l'éthique. Toute interruption prématurée du projet ou tout incident grave doit être immédiatement signalé au Comité.

Selon les règles universitaires en vigueur, un suivi annuel est minimalement exigé pour maintenir la validité de la présente approbation éthique, et ce, jusqu'à la fin du projet. Le questionnaire de suivi est disponible sur la page web du Comité.

Camille Assémat
Conseillère en éthique de la recherche
Comité d'éthique de la recherche clinique (CERC)
Université de Montréal

1er août 2019
Date de délivrance du renouvellement ou de la réémission*
3 avril 2018
Date du certificat initial
1er septembre 2020
Date du prochain suivi
1er septembre 2020
Date de fin de validité
*Le présent renouvellement est en continuité avec le précédent certificat

adresse postale
C.P. 6128, succ. Centre-ville
Montréal QC H3C 3J7

3333 Queen-Mary
2e étage, bur. 220-3
Montréal QC H3V 1A2

Téléphone : 514-343-6111 poste 27395
cerc@umontreal.ca
www.cerc.umontreal.ca

Annexe II – Formulaire de consentement

Étude 1



Information and consent form

Title of the research project:	Noise-induced cochlear synaptopathy in humans associated with industrial noise exposure
Investigator in charge of the project:	Dr Wei Qiu Senior Research Scientist Auditory Research Laboratory State University of New York at Plattsburgh Telephone : +1 (518)-564-7706 Email : qiuw@plattsburgh.edu
Co-investigators:	Dr Adrian Fuente Assistant Professor Faculté de Médecine – École d’orthophonie et d’audiologie, Université de Montréal Telephone : +1 (514) 343-7645 (poste 37180) Email : adrian.fuente@umontreal.ca
	Dr Meibian Zhang Chief Physician Institute of Environmental and Occupational Health Zhejiang Provincial Center for Disease Control & Prevention Telephone : +86-571-87115227 Email : 156890673@qq.com
	Dr Nai Ding Assistant Professor, College of Biomedical Engineering, Zhejiang University, Telephone : (+86) 18758010537 Email : ding_nai@zju.edu.cn

- This project is funded by the National Institute on Deafness and Other Communication Disorders (NIDCD) U.S.A
- This project presents no conflict of interest.
- No monetary compensation will be paid as a result of participation in the research.

Introduction

We are inviting you to participate in a research project. However, before accepting to participate in this project and signing this information and consent form, please take time to read, understand and consider carefully the following information.

This form may contain words that you do not understand. We are inviting you to ask the principal investigator in charge of the project or any members of the research project staff, any questions you feel are useful for you and ask them to explain any word or information that is not clear.



Nature and purpose of the research project

The purpose of the research is to understand the dose-response relationship between noise environments and noise-induced cochlear synaptopathy (NICS). NICS is an irreversible auditory neural degeneration (loss of connections between the hair cells in the inner ear and auditory nerve terminals) caused by moderate noise exposure. It has been reported that amongst adult patients seeking audiological help for hearing difficulties, 5-15% have normal hearing thresholds. Therefore, this type of noise-induced auditory damage, if it occurs in humans, may underlie a normal hearing person who complains of difficulties discriminating speech in the presence of background noise. Moreover, there is some evidence that a history of noise exposure is associated with difficulties understanding speech in the presence of background noise. All this suggests that NICS may be a common condition in noise-exposed individuals with normal hearing thresholds. The results of the investigation will help us to design more effective hearing protection protocols and devices to prevent workers from noise-induced hearing loss.

To carry out the research project, we intend to recruit a large number of participants with well-documented noise exposure data from diverse industrial settings. Approximately 1,000 participants, men and women, between 18 and 40 years old. The participants will initially be screened with a questionnaire and pure-tone audiometry. Only participants with normal hearing and exposed to a single type of noise will be selected.

Noise-exposed participants will be excluded from the study for any of the following reasons: 1) military service or shooting activities; 2) exposure to either solvents or heavy metals; 3) family history of hearing loss; 4) history of ear disease; 5) use of ototoxic drugs; and 6) history of diabetes. Participants of the control group (those ones who are not exposed to noise) will also be excluded for any of the above reasons.

Implementation of the research project

All selected participants will be evaluated in two 2-hour sessions. All procedures will be carried out at the Faculty of Medicine of the Zhejiang University, located in Hangzhou in the Zhejiang province of China. The experimental tasks will be conducted by audiologists from the aforementioned university.

You will be required to complete a noise exposure and health questionnaire. This questionnaire will include information regarding past occupational and non-occupational noise exposures, auditory symptoms, family history of hearing loss, use of hearing protection, general health, and drug use, among other medical information. In addition, participants will answer questions on the Speech, Spatial, and Qualities of Hearing Scale and the Amsterdam Inventory for Auditory Disability and Handicap. These questionnaires assess hearing performance in various listening environments.

Hearing Tests

You will be instructed to avoid all sources of loud noise (e.g., loud music, firecrackers, machinery, etc.) for at least 12 hours prior to your hearing assessment sessions. You will have a complete hearing examination. This examination will include:

1. Otoscopy: Your ear canals will be examined using an otoscope (ear light) to ensure there are no blockages.
2. Pure-tone audiometry: Sounds will be presented through headphones and you will be asked to respond each time you hear a sound.
3. Tympanometry: The pressure of your middle ear will be tested. This is checked by placing a probe into your ear canal and air pressure is then increased and decreased.

If you have no problems in your outer and middle ears, then we would be able to continue with further testing. If a problem in either your external ear canal (e.g. excessive wax) or middle ear (e.g. some sort of inflammation) is detected, you will be referred to a GP. We will be able to continue with the testing once your outer/middle ear problems have ceased.



The following tests will be used to investigate the presence of NICS:

1. Otoacoustic emissions. A probe tip will be placed into your external ear canal. You will hear some sounds. You are required to remain quiet and relaxed while seated on a chair.
2. Auditory electrophysiology. This test explores the neural activity arisen when sounds are presented to your ears. You will be required to lie on a bed and relax. A set of three electrodes will be placed on the surface of your skull and one electrode inside your ear canal. You will hear some sounds through earphones.

Benefits associated with the research project

By participating in this project, you will be orally informed of the status of your hearing at the time of testing with recommendations consistent with the results (e.g., use of ear plugs, hearing aids, medical intervention, etc.). Additionally, you will participate in a hearing conservation program and receive a hearing protection device for your use in the workplace.

Voluntary participation and possibility to withdraw

Your participation in this research project is voluntary. You are therefore free to refuse to participate. You can also withdraw from the project at any time, without having to give any reasons, by informing the investigator in charge of the project or a member of his research staff. It is your choice and all of your rights will still be respected. If you have any questions, please contact to Dr Hongwei Xie at 0574-8711-5230.

If you withdraw or if you are withdrawn from the project, the information already obtained as part of this project will be retained for as long as necessary to ensure to meet the regulatory requirements.

Any new knowledge acquired during the course of the project that may affect your decision to continue to participate in the study will immediately be communicated to you verbally and in writing.

Confidentiality

During your participation in this research project, the investigator in charge and his research staff will collect your information in a research file. Only the information necessary to meet the scientific objectives of this project will be collected.

Such information may include information about your past and present health condition, your life habits and the results of all the tests and procedures that you have to undergo during this research project. Your file may also include other information such as your name, gender and date of birth.

All information collected will remain confidential within the limits set by law. In order to preserve your identity and the confidentiality of this information, you will be identified only by a code. The key-code linking your name to your research file will be retained by the investigator in charge.

The investigator in charge of this project will use the data for research purposes in order to meet the scientific objectives of the project described in this Informed Consent Form.

The research data may be published in specialized journals or be the subject of scientific discussions, but it will not be possible to identify you. Also, the research data could be used for further analysis of data related to the project or for the development of future research projects. Moreover, your personal information, such as your name and your contact information, will be kept on file by the investigator in charge and his research team for five years after the end of the project. After this time, the information will be destroyed.



For purposes of protection, in particular in order to communicate with you quickly, your full name, your contact information and the date of start and end of your participation in the project will be retained for one year after the end of the project in a separate folder kept by the investigator in charge of this project.

In accordance with the law on access to information, you have the right to access your research file in order to check the information collected and to correct it if necessary, for as long as the investigator in charge of this project holds such information.

Funding of the research project

The Investigators in charge of this study have received funding from the National Institute on Deafness and Other Communication Disorders (NIDCD) U.S.A.

Compensation for harm and rights of the research subject

If you suffer any harm whatsoever due to your participation in the research project, you will receive all the care and services required by your health condition free of charge.

By agreeing to participate in this project, you do not waive any of your rights and you do not release the Principal Investigator, the funding organization and the hospital from their civil and professional liability.

Identification of contact persons

IF YOU HAVE QUESTIONS ABOUT THE RESEARCH PROJECT OR IF YOU HAVE ANY PROBLEM THAT YOU BELIEVE IS CONNECTED TO YOUR PARTICIPATION IN THIS RESEARCH PROJECT, YOU CAN CONTACT THE PRINCIPAL INVESTIGATOR OF THE RESEARCH PROJECT, HONGWEI XIE ON 0574-8711-5230.

For any questions about your rights as a subject participating in this research project or if you wish to make any complaints or comments, you can contact the quality and complaints commissioner of the Zhejiang provincial Center for Disease Control and Prevention, Dr. Gao Xiangjing on 0574-8711-5233.



Title of the research project: Noise-induced cochlear synaptopathy in humans associated with industrial noise exposure.

1. Participant consent

I have read the Informed Consent Form. I acknowledge that the project has been explained to me, that my questions have been answered and that I have had the time needed to make a decision.

I agree to participate in this research project under the conditions set out in this Informed Consent Form. A signed and dated copy of this Informed Consent Form has been given to me.

Signature of the participant

Date

2. Signature of the person who obtained the consent, if different from the investigator in charge of the research project.

I have explained to the research participant the terms of this Informed Consent Form and I have answered all the questions he/she asked me, ensuring their understanding.

Signature of the person who obtained the consent

Date

3. Signature and commitment of the investigator in charge of the project

I hereby certify that the terms and conditions of this Informed Consent Form have been explained to the research participant, that the questions that the research participant had in this regard have been answered and that he has clearly been told that he/she remains free to terminate his/her participation, and without prejudice.

I hereby undertake, with the research team, to abide by what has been agreed in the Informed Consent Form and to give a signed copy of this form to the research participant.

Signature of the principal investigator of this research project

Date

Étude 2

Investigation de la synaptopathie auditive chez une population de jeunes hommes exposés ou non au bruit



FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

1. TITRE DU PROJET

Investigation de la synaptopathie auditive chez une population de jeunes hommes exposés ou non au bruit

2. RESPONSABLE(S) DU PROJET

Alexis Pinonnault-Skvarenina, M.P.A., audiologiste
Étudiant au doctorat en sciences biomédicales, option audiologie
École d'orthophonie et d'audiologie, Faculté des études supérieures
Université de Montréal
CRIR - CIUSSS Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal
Courriel : alexis.pinonnault-skvarenina@umontreal.ca

Tony Leroux, Ph.D., professeur titulaire, Chercheur principal
École d'orthophonie et d'audiologie, Faculté de médecine
Université de Montréal
CRIR - CIUSSS Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

3. COLLABORATEURS ÉTUDIANTS

Félicia Doucet
Étudiante à la maîtrise en audiologie
École d'orthophonie et d'audiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal

Élise Lévesque
Étudiante à la maîtrise en audiologie
École d'orthophonie et d'audiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal

William Soucy
Étudiant à la maîtrise en audiologie
École d'orthophonie et d'audiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal

4. ORGANISME SUBVENTIONNAIRE

Ce projet de recherche a reçu un financement dans le cadre du concours « Projets pilotes 2018-2019 » de l'École d'orthophonie et d'audiologie de l'Université de Montréal.

Investigation de la synaptopathie auditive chez une population de jeunes hommes exposés ou non au bruit

5. PRÉAMBULE

Nous vous invitons à participer à un projet de recherche. Avant d'accepter de participer à ce projet de recherche, veuillez prendre le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent.

Ce formulaire de consentement vous explique le but de cette étude, les procédures, les avantages, les risques et inconvénients, et identifie les personnes avec qui communiquer au besoin.

Le présent formulaire de consentement peut contenir des mots que vous ne comprenez pas. Nous vous invitons à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au chercheur et aux autres membres du personnel affecté au projet de recherche et à leur demander de vous expliquer tout mot ou renseignement qui n'est pas clair.

6. DESCRIPTION DU PROJET ET DE SES OBJECTIFS

Le projet vise à étudier la synaptopathie auditive qui pourrait être éventuellement associée à une exposition au bruit chez l'humain.

Dans les dernières années, des études animales ont permis de mettre à jour une pathologie auditive jusqu'alors inconnue: la synaptopathie auditive. Chez l'animal, la synaptopathie causée par le bruit entraînerait des dommages au nerf auditif et une destruction des synapses entre l'oreille interne et le nerf auditif. Ce problème auditif pourrait se manifester par des difficultés de compréhension de la parole dans le bruit.

En raison de l'apparition de ce phénomène en présence de résultats audiométriques normaux, la synaptopathie auditive a été surnommée « perte auditive cachée » dans la littérature (*hidden hearing loss* en anglais). Contrairement à l'animal, il n'y a pas moyen de vérifier directement l'état du nerf auditif après une exposition au bruit chez l'humain.

Avec cette étude, nous souhaitons mesurer la capacité de certains tests à détecter des problèmes au nerf auditif ou des difficultés de compréhension de la parole dans le bruit qui pourraient être associés à une exposition importante au bruit.

7. NATURE DE LA PARTICIPATION

➤ Résumé des étapes de la participation

Après avoir accepté de participer à cette étude, vous commencerez par répondre à un court questionnaire portant sur votre santé générale et votre santé auditive ainsi qu'à un questionnaire portant sur votre exposition au bruit au quotidien.

Par la suite, vous passerez des tests permettant de vérifier le fonctionnement de votre tympan et d'évaluer votre audition. En cas de résultats anormaux, vous ne pourrez pas

Investigation de la synaptopathie auditive chez une population de jeunes hommes exposés ou non au bruit

poursuivre votre participation dans l'étude et vous serez référé à un audiologiste ou à votre médecin traitant.

Finalement, des tests de détection de sons dans le bruit et de compréhension de la parole dans le bruit seront administrés et des épreuves permettent de vérifier le fonctionnement de votre nerf auditif seront réalisées. La durée totale de l'ensemble des tests est d'environ 3 heures.

Il n'y aura pas de suivi nécessaire à la suite de la complétion des mesures. Aucun enregistrement audio ou visuel ne sera réalisé. Vos résultats aux différents tests seront compilés en version papier et informatisée.

Les différents tests seront réalisés dans les laboratoires de l'École d'orthophonie et d'audiologie de l'Université de Montréal (Pavillon 7077 av. du Parc, 3^e étage, Montréal, Québec, H3N 1X7) ou dans un local du Collège militaire royal de Saint-Jean (15 Rue Jacques-Cartier N, Saint-Jean-sur-Richelieu, Québec).

➤ Questionnaire médical et auditif

Un membre de l'équipe de recherche vous fera parvenir un questionnaire en ligne que vous devrez compléter avant notre rencontre. Ce questionnaire comporte deux sections. La première section vise à recueillir certaines informations sur votre condition auditive et médicale. La deuxième section vise à détailler les difficultés auditives que vous pourriez vivre au quotidien. Il vous prendra environ 20 minutes pour compléter le questionnaire.

Par la suite, vous rencontrerez un membre de l'équipe de recherche pour réaliser plusieurs mesures. La durée de cette rencontre est d'environ 3 heures, mais vous aurez l'occasion de prendre des pauses au besoin. Vous serez amené à compléter les mesures suivantes :

➤ Visualisation des conduits auditifs

À l'aide d'un otoscope, un membre de l'équipe de recherche regardera à l'intérieur de vos conduits auditifs pour s'assurer de l'absence de cérumen ou de débris pouvant affecter votre audition. En présence d'obstruction importante des conduits auditifs, vous ne pourrez pas poursuivre votre participation et vous serez invité à consulter votre médecin. Moins de 5 minutes sont requises pour cet examen.

➤ Tympanométrie et réflexes stapédiens

Ce test mesure la mobilité de votre tympan et de vos osselets et la pression dans votre oreille. Un bouchon est inséré dans votre oreille afin de modifier la pression de l'air dans votre conduit auditif. Vous entendrez également des sons. Aucune participation active de votre part n'est nécessaire pour ce test qui dure environ 5 minutes, mais vous devrez vous abstenir de bouger et de parler. Un problème de mobilité du tympan et des osselets ou une pression négative de l'oreille entraîneront la fin de votre participation et vous serez invité à consulter votre médecin.

➤ Émissions otoacoustiques

Ce test mesure la santé des cellules sensorielles dans votre oreille. Un bouchon est inséré dans votre oreille et vous entendrez des sons. Aucune participation active de

Investigation de la synaptopathie auditive chez une population de jeunes hommes exposés ou non au bruit

votre part n'est nécessaire pour ce test qui dure environ 10 minutes, mais vous devrez vous abstenir de bouger et de parler. Des réponses anormales à ce test entraîneront la fin de votre participation et vous serez invité à consulter un audiologiste.

➤ Audiométrie

Cette mesure se déroule dans une cabine insonorisée. Vous serez assis sur une chaise et des sons de différentes fréquences vous seront présentés dans vos oreilles à l'aide d'écouteurs. Les sons seront présentés dans une oreille à la fois. À chaque fois que vous entendrez un son, vous devrez appuyer sur un bouton ou lever la main. Ce test dure environ 15 minutes. Des réponses anormales à ce test entraîneront la fin de votre participation et vous serez invité à consulter un audiologiste.

➤ Sélectivité fréquentielle

Vous serez assis sur une chaise et des sons de différentes fréquences vous seront présentés à une oreille seulement à l'aide d'un écouteur. Un bruit accompagnera les sons présentés. À chaque fois que vous entendrez un son, vous devrez appuyer sur un bouton ou lever la main. Ce test dure environ 10 minutes.

➤ Épreuves vocales dans le silence et dans le bruit

Cette mesure se déroulera dans une cabine insonorisée. Vous serez assis sur une chaise et des phrases vous seront dites dans l'une de vos oreilles à l'aide d'écouteurs, à un volume de voix normal, d'abord dans le silence et ensuite en présence de bruit de fond. Vous devrez répéter les phrases entendues. Ce test dure environ 15 minutes.

➤ Questionnaire d'exposition au bruit

Un membre de l'équipe de recherche vous posera ensuite une série de questions visant à détailler votre histoire d'exposition au bruit. Ce questionnaire est d'une durée d'environ 30 minutes.

➤ Potentiels évoqués du tronc cérébral et électrocochléographie

Ce test mesure l'activité électrique de votre nerf auditif. Vous serez assis confortablement sur une chaise longue. Une électrode sera installée sur le dessus de votre tête, une derrière votre oreille et l'autre dans votre conduit auditif. L'application d'électrodes sur la peau (tête et oreille) nécessite préalablement un nettoyage de la peau à l'aide d'une crème prévue à cet effet. L'électrode dans le conduit auditif sera posée près de votre tympan. Cette mesure ne pose pas de risque et est fréquemment utilisée en clinique. Après l'installation des électrodes, un écouteur sera placé dans votre oreille. Lors des enregistrements des données, il sera important d'éviter de bouger et de parler et de vous détendre le plus possible en gardant les yeux fermés. Des sons vous seront envoyés à travers l'écouteur. Les niveaux sonores utilisés ne posent pas de risque pour votre audition. Ce test dure environ 45 minutes.

8. AVANTAGES POUVANT DÉCOULER DE VOTRE PARTICIPATION

Votre participation à cette étude vous permettra de bénéficier d'une évaluation complète de votre audition. Vous pourriez également contribuer à l'avancement de la science dans le domaine de l'audiologie et de la surdité due à l'exposition au bruit en milieu de travail et chez les militaires.

Investigation de la synaptopathie auditive chez une population de jeunes hommes exposés ou non au bruit

9. RISQUES ET INCONVÉNIENTS POUVANT DÉCOULER DE VOTRE PARTICIPATION

RISQUES

Votre participation à ce projet de recherche ne vous fait courir aucun risque.

INCONVÉNIENTS

Déplacement/durée de la participation : Le déplacement de votre domicile au site de recherche et la durée de la session d'environ 3 heures peuvent représenter pour certaines personnes un inconvénient.

Utilisation d'une électrode dans le conduit auditif : L'insertion de l'électrode dans le conduit auditif peut engendrer un léger inconfort, similaire à celui résultant de l'insertion d'un bouchon en mousse dans l'oreille. Afin d'assurer votre confort, l'électrode sera insérée doucement dans votre conduit auditif, par un membre de l'équipe de recherche ayant la formation et les compétences requises. Les membres de l'équipe de recherche ont reçu une formation pour l'insertion de l'électrode lors de leurs études en audiologie à l'Université de Montréal. Une formation de mise à jour a été fournie par le Laboratoire de recherche en neurosciences auditives. L'insertion de l'électrode se fera par un audiologiste ou par une étudiante à la maîtrise en audiologie.

Utilisation d'électrodes : Il se pourrait que la peau où les électrodes sont placées soit irritée. Dans de tels cas, une lotion calmante sera appliquée sur votre peau à la fin de l'expérimentation.

10. ACCÈS AUX RÉSULTATS À LA FIN DE LA RECHERCHE

Un compte-rendu des résultats généraux de l'étude vous sera envoyé lorsqu'elle sera terminée. Si vous souhaitez recevoir le compte-rendu des résultats généraux, veuillez inscrire votre adresse courriel : _____.

11. CONFIDENTIALITÉ

Tous les renseignements personnels recueillis à votre sujet au cours de l'étude seront codifiés afin d'assurer leur confidentialité. Seuls les membres de l'équipe de recherche y auront accès. Cependant, à des fins de contrôle du projet de recherche, votre dossier de recherche pourrait être consulté par une personne mandatée par le CÉR des établissements du CRIR ou par la Direction de l'éthique et de la qualité du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, qui adhère à une politique de stricte confidentialité.

Les données de recherche (papier et informatisé) seront conservées sous clé dans un local de recherche de l'École d'orthophonie et d'audiologie par l'un des responsables de l'étude pour une période de 5 ans suivant la publication des résultats du projet, après quoi, elles seront détruites. Les données informatisées (questionnaires et résultats aux

Investigation de la synaptopathie auditive chez une population de jeunes hommes exposés ou non au bruit

épreuves électrophysiologiques) seront conservées dans un ordinateur sécurisé par mot de passe.

Aucun enregistrement audio ou visuel ne sera obtenu. En cas de présentation de résultats de cette recherche ou de publication, rien ne pourra permettre de vous identifier.

12. PARTICIPATION VOLONTAIRE ET DROIT DE RETRAIT

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à ce projet de recherche. Vous pouvez vous retirer de cette étude à n'importe quel moment, sans avoir à donner de raison, ni à subir de préjudice de quelque nature que ce soit. Vous avez simplement à aviser la personne ressource de l'équipe de recherche. En cas de retrait de votre part, les documents (papiers et informatisés) vous concernant seront détruits, à votre demande.

13. ÉTUDES ULTÉRIEURES

Il se peut que les résultats obtenus à la suite de cette étude donnent lieu à une autre recherche. Dans cette éventualité, autorisez-vous l'un des responsables de ce projet à vous contacter à nouveau et à vous demander si vous souhaitez participer à cette nouvelle recherche ?

- non
- oui pour une durée d'un an *
- oui pour une durée de deux ans *
- oui pour une durée de trois ans *

* Notez que si vous cochez l'une de ces trois cases, vos coordonnées personnelles seront conservées par le chercheur principal pour la période à laquelle vous avez consenti.

14. RESPONSABILITÉ DE L'ÉQUIPE DE RECHERCHE

En acceptant de participer à cette étude, vous ne renoncez à aucun de vos droits ni ne libérez les chercheurs ou l'établissement de leurs responsabilités civiles et professionnelles.

15. INDEMNITÉ COMPENSATOIRE

Une indemnité compensatoire de 25\$ sera offerte aux participants prenant part à ce projet de recherche.

Investigation de la synaptopathie auditive chez une population de jeunes hommes exposés ou non au bruit

16. PERSONNES-RESSOURCES

Si vous avez des questions concernant le projet de recherche, si vous souhaitez vous retirer de l'étude ou si vous voulez faire part à l'équipe de recherche d'un incident, vous pouvez contacter : Alexis Pinonnault-Skvarenina, audiologiste, au 514-343-6111 poste 38320 ou par courriel à l'adresse suivante : alexis.pinonnault-skvarenina@umontreal.ca.

Si vous avez des questions sur vos droits et recours ou sur votre participation à ce projet de recherche, vous pouvez communiquer avec Mme Mariama Touré, coordonnatrice à l'éthique de la recherche des établissements du CRIR au (514) 527-9565 poste 3789 ou par courriel à l'adresse suivante : mariama.toure.ccsmtl@ssss.gouv.qc.ca.

Pour ces questions, vous pouvez aussi contacter le commissaire local aux plaintes de votre établissement, madame Céline Roy (CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal), au (514) 593-3600 ou par courriel à l'adresse suivante : commissaireauxplaintes@cjm-iu.qc.ca

Vous pouvez également contacter les personnes-ressources suivantes du Collège militaire royal de Saint-Jean :

Chantal Lavallée, co-présidente du Comité d'éthique de la recherche du Collège militaire royal de Saint-Jean, au 450-458-6777, poste 5841, ou par courriel à l'adresse suivante : chantal.lavallee@cmrsj-rmcsj.ca

Marc Imbeault, co-président du Comité d'éthique de la recherche du Collège militaire royal de Saint-Jean, au 514-705-6878, ou par courriel à l'adresse suivante : marc.imbeault@cmrsj-rmcsj.ca

Investigation de la synaptopathie auditive chez une population de jeunes hommes exposés ou non au bruit

17. CONSENTEMENT

Je déclare avoir pris connaissance et compris le présent projet, la nature et l'ampleur de ma participation, ainsi que les risques et les inconvénients auxquels je m'expose tel que présenté dans le présent formulaire. J'ai eu l'occasion de poser toutes les questions concernant les différents aspects de l'étude et de recevoir des réponses à mes questions. Une copie signée de ce formulaire d'information et de consentement doit m'être remise.

Je, soussigné(e), accepte volontairement de participer à cette étude. Je peux me retirer en tout temps sans préjudice d'aucune sorte. Je certifie qu'on m'a laissé le temps voulu pour prendre ma décision.

NOM DU PARTICIPANT

SIGNATURE

Fait à _____, le _____, 20____

LE CHERCHEUR REMET UNE COPIE SIGNÉE DU FORMULAIRE DE CONSENTEMENT AU PARTICIPANT ET EN CONSERVE UNE AU DOSSIER

18. ENGAGEMENT DU CHERCHEUR OU DE SON REPRÉSENTANT

Je, soussigné (e), _____, certifie

- (a) avoir expliqué au signataire les termes du présent formulaire;
- (b) avoir répondu aux questions qu'il m'a posées à cet égard;
- (c) lui avoir clairement indiqué qu'il reste, à tout moment, libre de mettre un terme à sa participation au projet de recherche décrit ci-dessus;
- (d) que je lui remettrai une copie signée et datée du présent formulaire.

Signature du responsable du projet
ou de son représentant

Fait à _____, le _____ 20____

Annexe III – Questionnaire médical

Étude 1

Appendix 1

Hearing Health and Noise Exposure Questionnaire

Name _____

A. Hearing Loss and Medical History

1. age _____
2. How would you evaluate your hearing?
Good _____ Fair _____ Poor _____
3. Describe any trouble you have hearing.

4. Do you hear better in a quiet or in a noisy place? Quiet _____ Noisy _____
5. Do you hear well over the telephone? Yes _____ No _____
6. Have you ever noticed a temporary (for minutes or hours) decrease in your hearing after noise exposure? Yes _____ No _____
7. Do you have any ringing in your ears? Yes _____ No _____
8. Have you ever noticed a temporary (for minutes or hours) ringing in your ears after noise exposure? Yes _____ No _____
9. Have you ever had any drainage from your ears? Yes _____ No _____
10. Have you ever had any dizziness? Yes _____ No _____
11. Have you ever had any ear infections? Yes _____ No _____
12. Have you ever seen a doctor about your hearing? Yes _____ No _____
 - a. What did your doctor say was wrong?

13. Have you ever taken or been given any of the following medications?
 - a. antibiotics by shot? Yes _____ No _____
 - b. Aspirin on a daily basis? Yes _____ No _____
 - c. Any medicine on a long-term basis? Yes _____ No _____
If yes, what was it?

14. List all surgeries you have had (if any): _____

15. Have you ever had any of the following:

	Yes	No		Yes	No
Ear surgery	___	___	sudden change in hearing	___	___

Ear injury	___	___	mumps	___	___
Earaches	___	___	measles	___	___
Scarlet fever	___	___	high fever	___	___
Head injury	___	___	loss of consciousness	___	___
Any chronic illness	___	___			

16. Do your parents, brothers, or sisters have a hearing loss? Yes ___ No ___

B. Employment

1. How long have you worked in your current job?

2. Have you ever experienced temporary hearing loss and/or ringing in your ears after work?
Yes ___ No ___ If "yes" how often? Often ___ Occasionally ___ Rarely ___

3. List the places you worked before your present employer (most recent employer first)

Employer	Length of Employment	Noise Exposure		Ear Protection		Exposure	
		Yes	No	Yes*	No	Yes	No
1. _____	_____	___	___	___	___	___	___
2. _____	_____	___	___	___	___	___	___
3. _____	_____	___	___	___	___	___	___

*Describe the type of environmental exposure (e.g., high temperature, solvents, etc)

4. Ear Protection Use*

a. Duration of hearing protection use in current employment.
___ yr's ___ months

b. Duration of noise exposure without the use of hearing protection in current employment.
___ yr's ___ months

C. Military Service

1. Were you in the military service? Yes ___ No ___

If no, skip to Question D 1

2. Were you exposed to noise in the military? Yes ___ No ___

3. Did you fire weapons without ear protection? Yes ___ No ___

D Nonoccupational Noise

1. Have you ever been exposed to any of the following outside of your work without ear protection?

	Yes	No		Yes	No
snowmobile	___	___	small engines	___	___
motorcycle	___	___	firing range	___	___
chain saw	___	___	farm machinery	___	___
power tools	___	___	heavy equipment	___	___
hunting	___	___	racing	___	___
loud music	___	___	explosion	___	___

E. General

1. How much time was there between your last exposure to noise and your filling out this questionnaire?

_____ minutes _____ hours _____ days

2. How long did your most recent noise exposure last?

_____ minutes _____ hours

3. Did you wear ear protection during your most recent noise exposure?

Yes _____ No _____

Étude 2

1.	Code du participant :	
2.	Âge : _____ Date de naissance : ____/____/____	
3.	Souffrez-vous d'hypertension artérielle ?	Une réponse positive entraîne l'exclusion du participant.
4.	Souffrez-vous de diabète ?	Une réponse positive entraîne l'exclusion du participant.
5.	Souffrez-vous d'une maladie cardiovasculaire ?	Une réponse positive entraîne l'exclusion du participant.
6.	Avez-vous déjà subi un traumatisme crânien <u>avec perte de conscience</u> ?	Une réponse positive entraîne l'exclusion du participant.
7.	Avez-vous déjà subi un accident vasculaire cérébral ?	Une réponse positive entraîne l'exclusion du participant.
8.	Souffrez-vous d'une maladie neurologique ? (ex. Parkinson, sclérose en plaques)	Une réponse positive entraîne l'exclusion du participant.
9.	Avez-vous un problème de santé mentale ?	Une réponse positive entraîne l'exclusion du participant.
10.	Prenez-vous actuellement des médicaments ? Si oui, précisez lesquels : _____	
11.	Avez-vous une perte auditive connue ? Si oui, <input type="checkbox"/> OD <input type="checkbox"/> OG <input type="checkbox"/> OD et OG	Le participant sera contacté par téléphone suite au questionnaire afin d'investiguer cet aspect. Il pourrait être exclu de l'étude.
12.	Avez-vous une maladie d'oreille connue? <input type="checkbox"/> Maladie de Ménière <input type="checkbox"/> Otosclérose <input type="checkbox"/> Perforation tympanique <input type="checkbox"/> Cholestéatome <input type="checkbox"/> Tumeur de l'oreille <input type="checkbox"/> Autres : précisez laquelle : _____	Une réponse positive entraîne l'exclusion du participant. Pour une réponse « Autre », le participant sera contacté par téléphone afin d'investiguer cet aspect. Il pourrait être exclu de l'étude.
13.	Avez-vous déjà eu des infections répétées ou des écoulements aux oreilles à l'âge adulte ?	Une réponse positive entraîne l'exclusion du participant.
14.	Avez-vous déjà subi une chirurgie aux oreilles (autres que des tubes pendant l'enfance) ?	Le participant sera contacté par téléphone suite au questionnaire afin d'investiguer cet aspect. Il pourrait être exclu de l'étude.
15.	Est-ce qu'un membre de votre famille rapproché (père, mère, frère, sœur) a développé une surdité dans l'enfance ou à la naissance?	Une réponse positive entraîne l'exclusion du participant.
16.	Avez-vous des étourdissements?	Le participant sera contacté par téléphone suite au questionnaire afin d'investiguer cet aspect. Il pourrait être exclu de l'étude.
17.	Entendez-vous des bruits dans vos oreilles (acouphène)? Si oui, <input type="checkbox"/> OD <input type="checkbox"/> OG <input type="checkbox"/> OD et OG	Le participant sera contacté par téléphone suite au questionnaire afin d'investiguer cet aspect. Il pourrait être exclu de l'étude (contrôle).

Annexe IV – Questionnaire auditif

Étude 2

Les questions suivantes concernent vos capacités et votre expérience en matière d'audition et d'écoute dans le cadre de situations diverses.

Dans chaque situation présentée ci-dessous, indiquez à quelle fréquence vous pouvez

BIEN COMMUNIQUER AVEC LES AUTRES.

1. Rarement, presque jamais
2. Occasionnellement, parfois
3. Environ la moitié du temps
4. Habituellement, presque toujours
5. Fréquemment, toujours

Dans quelle mesure êtes-vous capable de donner et de recevoir de l'information sans beaucoup d'effort et de stress?

1. Vous êtes à table avec votre famille.
2. Vous commandez un repas ou une boisson dans un restaurant.
3. Vous parlez au téléphone à votre travail ou dans un établissement commercial (par ex. magasin, banque, dentiste, médecin).
4. Une personne vous parle pendant que vous regardez la télé ou écoutez de la musique ou la radio.
5. Vous parlez avec quelqu'un dans un bureau.
6. Vous participez à un repas en famille ou entre amis.
7. Vous participez à une réunion avec plusieurs personnes.
8. Vous êtes à la maison et quelqu'un vous parle d'une autre pièce.
9. Vous avez une conversation lors d'une rencontre sociale pendant que d'autres personnes parlent autour de vous.

**Annexe V – Questionnaire NESI (Noise Exposure Structured
Interview)**

Étude 2

Introduction

1. Décrire le but de l'entrevue, soit d'identifier des activités bruyantes et d'estimer la durée et le niveau d'exposition.

Le but de cette entrevue est d'estimer votre exposition au bruit au courant de votre vie entière. Nous allons identifier des activités bruyantes que vous avez réalisées et nous allons ensuite estimer combien de temps vous avez passé à faire ces activités bruyantes et quels étaient les niveaux de bruit.

2. Définir quelles sont les activités qui devront être rapportées (soit celles avec des niveaux de bruit supérieures à 80 dB).
 - Pour les activités de type « bruit ambiant », l'estimation se fait à partir de l'effort vocal (annexe 1). Il faut demander au participant d'identifier les activités bruyantes pour lesquels il fallait augmenter le volume de sa voix pour communiquer à une distance d'environ 1 mètre.
 - Pour l'utilisation des lecteurs de musique portables, il faut demander au participant d'identifier les situations où l'écoute se faisait à plus de 70% du volume maximal (annexe 2).

Je vais commencer par vous expliquer ce que j'entends par une situation « bruyante ». Il s'agit d'une situation où vous deviez augmenter le volume de votre voix pour communiquer avec une autre personne située à environ 1 mètre de vous (faire démonstration). Considérez que l'autre personne a une audition normale, qu'elle ne porte pas de protecteur auditif et qu'elle est en mesure de vous voir.

Vous devrez identifier les situations bruyantes (comme celle que je viens de vous décrire) et ignorer les situations où vous ne deviez pas élever le volume de votre voix.

Par la suite, nous allons aborder l'écoute de la musique avec des écouteurs, lorsque vous mettez votre volume à un niveau élevé, soit plus de 70% du volume maximal.

Estimation de l'exposition au bruit dans les loisirs et au travail

3. Inviter le participant à identifier les activités bruyantes. Pour la catégorie A, il doit s'agir d'activités bruyantes pratiquées dans les loisirs. Pour la catégorie B, il doit s'agir d'activités bruyantes survenues dans en emploi. Fournir un stylo et du papier et laisser au participant quelques minutes pour noter les activités d'exposition. Pour la catégorie A, fournir également les exemples de bruit de loisirs (annexe 3). Le répondant devrait utiliser ces notes plus tard. Les notes ne seront pas analysées. Ils peuvent ajouter des notes à tout moment.
4. Examiner les activités bruyantes identifiées, l'une après l'autre, en estimant le niveau sonore, la durée et l'utilisation d'une protection auditive. Encourager le participant à identifier ses sources d'exposition au bruit les plus importantes au début de l'entrevue.

Examinons maintenant une activité en détail. Selon vous, laquelle a le plus contribué à votre exposition globale au bruit?

5. Décrire le processus d'enregistrement des habitudes d'exposition au bruit au fil du temps: diviser la durée de vie en périodes au cours desquelles les habitudes d'exposition étaient à peu près stables. Indiquer clairement qu'une activité peut être signalée sur plusieurs périodes de la vie différentes si les habitudes ou les tâches ont changé.

Nous devons maintenant estimer combien de temps vous avez consacré à l'activité X. Dans un premier temps, je vous vous demander de penser à une période de votre vie où vos habitudes étaient relativement stables: une période pendant laquelle il n'y a pas eu de changement majeur dans la réalisation de l'activité X (en termes d'année d'exposition, de niveau de bruit ou de temps d'exposition au bruit). Par exemple, si

vous pratiquiez l'activité Y très fréquemment de 16 à 22 ans et moins fréquemment de 22 à 30 ans, nous examinerions chaque période séparément.

6. Inviter le répondant à identifier une période de vie. Noter la période (par exemple, « de 22 à 30 ans ») dans la deuxième ligne de la feuille de calcul. Ces informations peuvent être utiles plus tard au cours de l'entretien, lors de la recherche de « trous » dans l'enregistrement de l'exposition (périodes de la vie qui ont impliqué une exposition, mais n'ont pas encore été enregistrées). Enregistrer la durée de cette période en années (pas nécessairement être un nombre entier.)

Ainsi, en ce qui concerne l'activité X, quelle période de votre vie devrions-nous examiner en premier?

7. Pour l'activité et la durée de vie identifiées ci-dessus, demander au participant d'estimer le nombre de semaines d'exposition par année et de jours d'exposition par semaine. Ces nombres ne doivent pas nécessairement être des nombres entiers.
8. Inviter le participant à estimer le nombre moyen d'heures par jour d'exposition. Cela ne doit pas nécessairement être un nombre entier.
9. Inviter le participant à estimer le niveau sonore typique associé à l'activité. La procédure NESI standard consiste à utiliser la table de communication vocale (pour les expositions « ambiantes ») (annexe 1) ou la table pour l'écoute de musique sous écouteurs (annexe 2). Enregistrer le niveau sonore estimé. Enregistrer également les informations de la table de communication vocale qui ont servi de base à cette estimation (par exemple, « crier à deux pieds »). Il est possible d'obtenir des estimations du niveau sonore à partir de sources alternatives. De telles estimations peuvent être enregistrées dans les champs en gris des feuilles de calcul NESI, qui devraient sinon rester vides.

J'aimerais que vous estimiez à quel point il y avait du bruit quand vous participiez à l'activité X en répondant à la question suivante: si vous et moi étions séparés de 1 mètre dans cette situation, que devrez-vous faire pour communiquer avec moi? [L'intervieweur présente les six options de la table de communication orale (annexe 1).] Supposons que j'ai une audition normale, que je ne porte pas de protecteurs auditifs ni de serre-tête et que nous pouvons nous voir clairement les visages et les gestes.

10. Pour les expositions « ambiantes », obtenir des informations sur l'utilisation de la protection auditive: type de protection, atténuation estimée et proportion de temps porté (de 0 à 1). Utiliser le guide de protection auditive pour identifier le type de protecteur et estimer l'atténuation (annexe 4).
11. Une colonne de la feuille de calcul est maintenant terminée. Répéter les étapes 7 à 10 pour chaque période supplémentaire de la vie du répondant comportant l'activité en cours. Répéter ensuite l'opération pour chaque activité d'exposition supplémentaire. Il est possible de joindre des feuilles de calcul supplémentaires, si nécessaire.

Estimation de l'exposition au bruit des armes à feu

12. Déterminer si le participant a déjà utilisé une carabine, un fusil de chasse ou une arme de poing sans protection auditive. Les expositions pendant le port d'une protection auditive doivent être ignorées. L'exposition aux pistolets à air comprimé doit être ignorée.
13. Enregistrer le type d'arme à feu et le nombre approximatif de coups de feu tirés sur la feuille de calcul. Les carabines de faible calibre (.22 et .17) se voient attribuer moins d'unités d'exposition au bruit que les autres armes à feu, il faut donc déterminer si ce type d'arme a été utilisé.

Analyse

14. Remplir au moins une feuille de travail pour chacune des trois sections Même si le participant n'a signalé aucune exposition au bruit dans une catégorie donnée, remplir les champs situés dans le coin supérieur droit et conservez la feuille de calcul avec les autres. Si un répondant a besoin de plus d'une feuille de travail pour une catégorie donnée, joindre des feuilles de travail supplémentaires.

15. Calculer les unités d'exposition au bruit à des fins récréatives et professionnelles. Utiliser les formules suivantes pour générer des unités de bruit pour chaque colonne complétée des feuilles de calcul A et B.

Si la protection auditive n'était pas portée :

$$\text{Unités d'exposition au bruit} = \frac{A \times S \times J \times H}{2080} \times 10^{L-90/10}$$

Si des protecteurs auditifs étaient portés et le niveau sonore était réduit à <80 dBA :

$$\text{Unités d'exposition au bruit} = \frac{A \times S \times J \times H}{2080} \times (1 - P) \times 10^{L-90/10}$$

Si des protecteurs auditifs étaient portés, mais ne réduisaient pas le niveau sonore à <80 dBA :

$$\text{Unités d'exposition au bruit} = \frac{A \times S \times J \times H}{2080} \times (P \times 10^{L-A-90/10} + (1 - P) \times 10^{L-90/10})$$

Légende :

A = Années

S = Semaines/année

J = Jours/semaine

H = Heures/jour

L = Leq (dBA)

A = Atténuation du protecteur auditif (dB)

P = Proportion de temps que le protecteur a été porté (de 0 à 1)

16. Calculer les unités d'exposition au bruit des armes à feu. Utiliser la formule suivante pour générer des unités de bruit pour chacun des colonnes de la feuille de travail C.

$$\text{Unités d'exposition au bruit} = \frac{C}{500} + \frac{C_{bas}}{16000}$$

Légende :

C = nombre de cartouches tirées par des fusils de chasse, des armes de poing, et fusils

C_{bas} = nombre de cartouches tirées par des fusils de petit calibre (.22 et .17)

17. Ajouter les unités de toutes les colonnes à un ensemble total d'exposition, une mesure liée linéairement à l'énergie totale d'exposition supérieure à 80 dBA. Une unité équivaut à une année de travail (2080 heures) d'exposition à 90 dBA.

Grille d'effort vocal

Effort vocal requis	Niveau sonore estimé
Parler normalement à 1 mètre	<80 dBA
Élevé la voix à 1 mètre	87 dBA
Parler fort à 1 mètre	90 dBA
Parler très fort à 1 mètre	93 dBA
Crier à 2 mètres	99 dBA
Crier à 1 mètre	105 dBA
Crier dans l'oreille de l'autre personne	110 dBA

Guide pour l'estimation des niveaux de bruit inconnus (de type continu) en fonction des difficultés de communication vocale.

Les niveaux de bruit approximatifs limitant la communication sont basés sur le cas où une personne communique avec une autre dans un environnement auquel elle est habituée, à supposer que l'auditeur ne soit pas malentendant, ne porte pas de protection auditive et puisse être aidé dans une certaine mesure par des gestes et des expressions faciales.

Grille des lecteurs de musique

Contrôle de volume	Niveau sonore estimé
<70% du volume maximal	<80 dBA
70% du volume maximal	82 dBA
80% du volume maximal	88 dBA
90% du volume maximal	94 dBA
Volume maximal	100 dBA