



Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2024

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 8 avril 2013)

présentée et soutenue publiquement
le 10 juillet 2024 à POITIERS
par Monsieur COUTURIER Benjamin

Physiopathologie de l'acouphène subjectif

Composition du jury :

Président : Monsieur FAUCONNEAU Bernard, Professeur des universités

Membres : Madame LAMBALLAIS Clémence, Pharmacienne

Directeur de thèse : Madame PINET Caroline, Maître de conférences



LISTE DES ENSEIGNANTS ANNEE 2023-2024

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, biostatistiques
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle – **réfèrent relations internationales**
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- PAIN Stéphanie, toxicologie
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique – **encadrement stages hospitaliers**
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement – **encadrement stages hospitaliers**

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAUD Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie (HDR)
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in – référente égalité-diversité**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie (HDR)
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés – officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- ARANZANA-CLIMENT Vincent, pharmacologie
- KAOUAH Zahyra, bactériologie
- MOLINA PENA Rodolfo, pharmacie galénique

Professeur émérite

- COUET William, pharmacie clinique (08/2028)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- BARTHES Danièle, chimie analytique (directrice honoraire)
- BAUDRY Michel, physiologie (directeur honoraire)
- BOURIANNES Joëlle, physiologie
- BRISSON Anne-Marie, chimie thérapeutique pharmacocinétique
- COURTOIS Philippe, pharmacie clinique pharmacodynamie (directeur honoraire)
- DE SCHEEMAERKER Henri, botanique et cryptogamie
- FOURTILLAN Jean-Bernard, pharmacologie et pharmacocinétique
- GIRAUD Jean-Jacques, chimie analytique
- GUERIN René, biophysique
- HERISSE Jacques, biologie moléculaire
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique
- JANVIER Blandine, bactériologie, virologie et parasitologie
- JOUANNETAUD Marie-Paule, chimie thérapeutique (directrice honoraire)
- LEVESQUE Joël, pharmacognosie
- MAISSIAT Renée, biologie cellulaire et moléculaire
- METTEY Yvette, chimie organique
- PARIAT Claudine, pharmacodynamie
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SEGUIN François, biophysique, biomathématiques (directeur honoraire)
- VANTELON Nadine, biochimie
- VIOSSAT Bernard, chimie générale et minérale

Enseignement de l'anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié

REMERCIEMENTS

Je remercie la faculté de Poitiers, ses différents enseignants et intervenants, la scolarité, maitres de stages, pour avoir participé directement ou indirectement à ma formation.

Je remercie Mme PINET Caroline, Maitre de conférences, pour avoir accepté et participé à ce projet de thèse en tant que directrice. Je remercie M. FAUCONNEAU Bernard, Professeur des universités, pour avoir accepté la présidence du jury de soutenance, et je remercie Mme LAMBALLAIS Clémence, pharmacienne, pour sa participation en tant que membre du jury.

Je remercie Mme YVON Corinne, sophrologue spécialisée en acouphènes, pour sa participation indirecte à la compréhension de ce sujet, bien en avance de sa conception, et salue l'importance et la qualité de son travail.

Je remercie et salue les formidables camarades de promotion que j'ai pu côtoyer, à leurs moments respectifs : Rémi, Mehdi, Audrey, Félicie, Clément, Emmanuelle. Je remercie également celles avec qui j'ai pu entretenir un lien d'autant plus fort en dehors des études : Aurore, et à nouveau, particulièrement, Clémence.

Je remercie Cassandra pour m'avoir accompagné et soutenu à travers le partage de nos vies étudiantes, et pour l'intérêt et la curiosité porté à l'égard de ce sujet de thèse.

Je remercie mes parents, beaux-parents, ma sœur, ma grand-mère, pour m'avoir accompagné, aidé, soutenu et financé pendant les études, et encouragé à la conception de ce travail

Je remercie Anthony, pour avoir partagé nos vies étudiantes respectives, et pour le lien précieux entretenu en dehors des études. Je remercie également Jonathan pour avoir été l'ami le plus proche accompagnant l'intégralité de ma scolarité et de ma vie personnelle, pour avoir partagé ensemble tous les moments de la vie étudiante, pour l'intérêt et les encouragements portés à l'égard de mon sujet de thèse.

Enfin, je remercie Anaëlle, pour le soutien et les encouragements, critiques dans la conception de ce travail.

Merci à tous.



TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations	6
Liste des figures	8
Liste des tableaux	8
Introduction.....	9
1 Introduction au système auditif	10
1.1 Anatomie et fonctionnement de l'oreille	10
1.2 Examens et outils de mesure de la fonction auditive	15
1.2.1 Examen visuel du tympan.....	15
1.2.2 Audiogramme	15
1.2.3 Otoémissions acoustiques (OAEs)	16
1.2.4 Potentiels auditifs évoqués (PEA/AEP)	18
2 L'acouphène	19
2.1 Définition	19
2.2 Symptomatologie associée, comorbidités, et contexte d'apparition	23
2.3 Epidémiologie : prévalence et facteurs de risques	26
2.4 Les outils de mesures	30
2.4.1 Echelles numérique et visuelle analogique	30
2.4.2 Volume minimal de masquage et <i>pitch-matching</i>	31
2.4.3 Les questionnaires d'évaluation	31
2.5 L'importance de définir un modèle	32
2.5.1 Impact économique et sociétal	32
2.5.2 Pourquoi des traitements ne voient pas le jour ?	33
2.6 L'évolution du paradigme acouphène	35
3 Physiopathologie	38
3.1 Circuit auditif.....	38
3.2 Le modèle d'acouphènes induits par les salicylés	42
3.3 Récepteurs glutamatergiques cochléaires et excitotoxicité	45
3.4 Ototoxicité par stress oxydatif et mort cellulaire	50
3.5 Privation d'entrée sensorielle : définition et causes	53
3.6 Altération de la balance excitatrice/inhibitrice	58
3.6.1 Activité spontanée des neurones	58
3.6.2 Déficit d'inhibition	59
3.7 Neuroplasticité.....	66
3.7.1 Remodelage de la tonotopie corticale	68



3.7.2	Synchronie neuronale.....	73
3.7.3	Reroutage des informations	81
3.8	Intégration du gain central vers les structures hautes	86
3.8.1	Dysrythmie thalamo-corticale	88
3.8.2	Défaut de filtrage fronto-striatal (modèle de la douleur)	91
3.8.3	Défaut de filtrage parahippocampal.....	96
3.8.4	Système limbique et consolidation	98
3.8.5	Hippocampe et lobe temporal médial.....	99
4	Conclusion	104
4.1	Synthèse.....	104
4.2	Perspectives de prévention et traitement.....	106
5	Bibliographie.....	110
6	Annexes	118
6.1	Echelle de dB et recommandations d'exposition	118
6.2	Questionnaire THI	120
6.3	Questionnaire TFI.....	122
Résumé :		127



LISTE DES ABREVIATIONS

Abréviation	Signification
AC	Cortex Auditif
ACC	Cortex Cingulaire Antérieur
AEP (ou PEA)	Potentiels Auditifs Evoqués
AMPA	<i>α-Amino-3-hydroxy-5-Methyl-4-isoxazolePropionic Acid</i>
ATP	Adénosine TriPhosphate
AVCN	Noyau Cochléaire Ventral Antérieur
CBT ou TCC	<i>Cognitive Behavioral Therapy</i> ou Thérapie Cognitivo-Comportementale
CCE	Cellule Ciliée Externe
CCI	Cellule Ciliée Interne
CN	Noyau Cochléaire à continuer pour la suite du tableau
dACC	Cortex cingulaire antérieur dorsal
dB	Décibel
DCN	Noyau cochléaire dorsal
DLPFC	Cortex préfrontal dorso-latéral
DP-OAEs	Produit de distorsion d'émissions otoacoustiques
EOAEs	Emissions otoacoustiques provoquée/évoquées
EPSP	Courant post-synaptique exciteur
FFI	Inhibition par anticipation
GAD	<i>Glutamic Acid Decarboxylase</i>
IC	Colliculus inférieur
IHC	Cellule ciliée interne
IPSP	Courant post-synaptique inhibiteur
LI	Inhibition latérale
LL	Lemnisque latéral
LTD	Dépression long-terme
LTP	Potentialisation long-terme



MET	<i>MechanoElectrical Transduction (channel)</i>
MGN	Noyau géniculé médial
MML	Volume minimal de masquage (<i>Tinnitus Minimum Masking Level</i>)
MVD	Décompression microvasculaire
NAC	Noyau accubens
NMDA	<i>acide N-Méthyl-D-Aspartique</i>
OAES	Emissions otoacoustiques
OHC	Cellule ciliée externe (CCE)
PCC	Cortex cingulaire postérieur
PEA	Potentiels auditifs évoqués
PEA (ou AEP)	Potentiel auditif évoqué
PVCN	Noyau cochléaire ventral postérieur
ROS	Espèces oxygénées réactive
RRP	Pool de vésicule à libération rapide (<i>Rapidly Releasable vesicles Pool</i>)
rTMS	Stimulation magnétique transcrânienne (répétitive)
SBUTT	Acouphène transitoire soudain unilatéral et dégressif (<i>Sudden Brief Unilateral Tapering Tinnitus</i>)
SF-OAes	Emissions otoacoustiques à fréquence de stimulation
SGN	Ganglion spiral
SO	Olive supérieure
SOAes	Emissions otoacoustiques spontanées
STDP	Plasticité dépendante du timing de stimulation
T	Acouphène (<i>Tinnitus</i>)
TE-OAes	Emissions otoacoustiques évoquées transitoires
TRN	Noyau réticulé du thalamus
TRT	<i>Tinnitus Retraining Therapy</i>
vmPFC	Cortex préfrontal dorso-médial



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie et transmission sonore à travers l'oreille	10
Figure 2 : Organe de Corti et tonotopie cochléaire.....	12
Figure 3 : Schéma coupe histologique de l'organe spiral ou organe de Corti.....	13
Figure 4 : Amplification cochléaire par les CCE	14
Figure 5 : Exemple d'audiogramme	16
Figure 6 : Exemple de mesures de Produits de distorsion d'émissions otoacoustiques (DP-OAEs)	17
Figure 7 : Exemple d'enregistrement de potentiel auditif évoqué	18
Figure 8 : Schéma d'une asymétrie de perception d'un acouphène dans l'espace	20
Figure 9: Critères de caractérisation d'un acouphène	23
Figure 10: Courbe représentative de l'augmentation du rapport de risque de survenue d'acouphène en fonction du degré de perte auditive.	27
Figure 11: Schéma du circuit auditif.....	39
Figure 12: Tonotopie corticale	40
Figure 13 : Schéma récapitulatif des voies auditives primaire et non-primaire	41
Figure 14 : Inhibition des COX et Potentialisation de l'ouverture des récepteurs NMDA cochléaires par l'acide arachidonique	43
Figure 15 : Synapse Ribbon et microdomaine de calcium	46
Figure 16: Synapses de la cellule ciliée interne	47
Figure 17: Privation d'entrée sensorielle.	56
Figure 18: Schéma d'inhibition latérale et par anticipation.....	61
Figure 19 : Altération de la balance excitatrice/inhibitrice.....	64
Figure 20 : Remodelage de la tonotopie	69
Figure 21: Sur-expression des fréquences bordures au niveau de la tonotopie corticale	70
Figure 22 : Plasticité synaptique.....	74
Figure 23: Addition des courants post-synaptiques excitateurs et inhibiteurs	76
Figure 24 : Timing de survenue des EPSP dans la création d'un potentiel d'action et altération du spectre d'activité du neurone	78
Figure 25: Reroutage des informations vers l'amygdale par la voie non-primaire.....	83
Figure 26: Neuroplasticité	85
Figure 27: Partie globale et locale	87
Figure 28: Niches d'activité gamma	90
Figure 29: Filtrage fronto-striatal	94
Figure 30: Activation de l'amygdale et consolidation	98
Figure 31: Caractérisation de l'anomalie.....	101
Figure 32: Intégration au réseau global	103

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Symptômes associés, comorbidités et circonstances d'apparition d'un acouphène	25
Tableau 2: Tableau récapitulatif des facteurs de risques de l'acouphène.....	29



INTRODUCTION

L'acouphène subjectif, décrit comme un sifflement ou un bourdonnement dans l'oreille en l'absence de stimulation, est un symptôme invalidant qui, sous sa forme chronique, est définitif et incurable dans la quasi-totalité des cas.

Cette affection est documentée depuis l'antiquité dans les traités médicaux en Mésopotamie, Egypte, Grèce, et dans les sciences Arabes anciennes. L'acouphène était alors traité à l'aide de préparations de phytothérapie sous forme solides, d'huiles ou de solutions, par voie orale ou directement insérées dans le conduit auditif externe, éventuellement accompagné de formules de guérisons ou de prières. Grâce aux connaissances modernes, on constate que ces préparations pouvaient posséder des vertus anti-infectieuses, anti-inflammatoires, anti-oxydants voire neuroprotectrices, qui ont pu avoir, en regard du contexte de l'époque, une certaine efficacité pour traiter les bouchons de cérumen, ou les infections, et qui s'accompagnent par la purge d'une « humeur » de l'oreille (correspondant à l'otite de l'oreille moyenne).

En médecine traditionnelle chinoise, la phytothérapie est accompagnée par l'acupuncture, et présente toujours aujourd'hui quelques bénéfices dans le traitement du handicap lié aux acouphènes.

Les thérapeutes de l'antiquité établissent tôt le lien entre acouphène et origine centrale en suggérant que celui-ci était causé par une forme « d'irritabilité » de l'audition, et est associé aux pertes auditives et aux traumatismes sonores.

A la renaissance, les progrès en anatomie n'apportent pas de réponse convaincante dans la recherche d'une origine anatomique ou mécanique, ce qui renforce l'hypothèse centrale.

Ainsi, l'acouphène présente des mécanismes complexes et méconnus dont la résolution complète s'approche, grâce aux connaissances en neuroanatomie, aux techniques acoustiques, de chirurgie et d'imagerie moderne.

L'objectif de ce travail est de synthétiser l'état des connaissances actuelles sur la physiopathologie de l'acouphène subjectif.

1 INTRODUCTION AU SYSTEME AUDITIF

1.1 ANATOMIE ET FONCTIONNEMENT DE L'OREILLE

L'oreille est composée en trois parties : l'oreille externe, moyenne et interne (Figure 1). Elle remplit deux fonctions spécifiques : la perception des sons et l'équilibre dans l'espace. Ces deux fonctions sont respectivement assurées par deux sous-divisions du nerf crânien VIII (ou nerf vestibulo-cochléaire) : le nerf cochléaire et le nerf vestibulaire, qui conduisent les informations de l'oreille au cerveau.

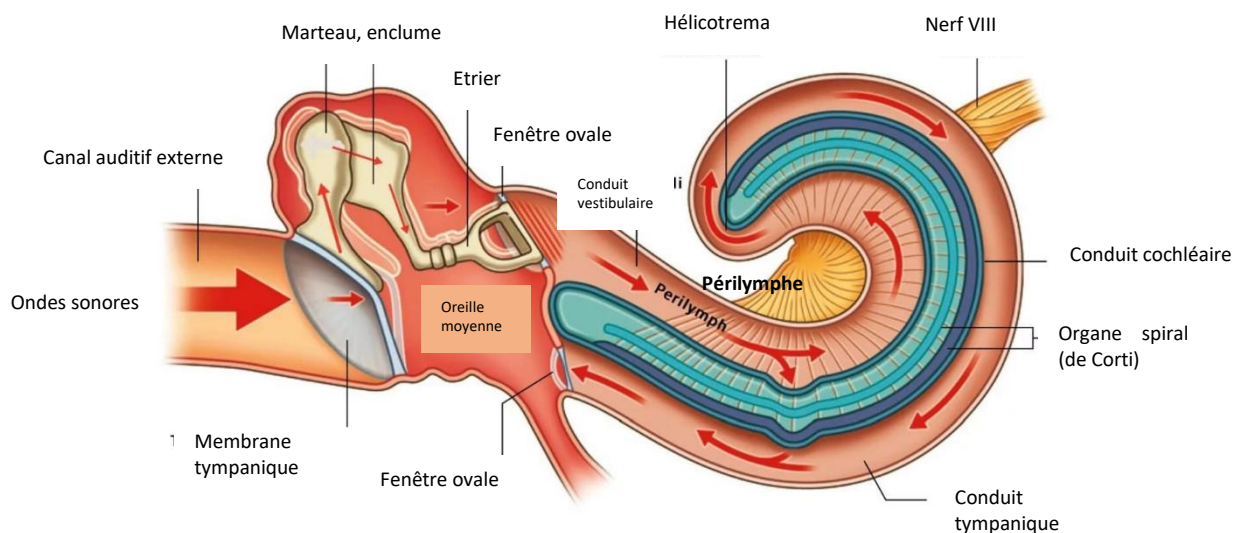


Figure 1 : Anatomie et transmission sonore à travers l'oreille

Drake et al 2005 (1)

L'oreille externe est composée du pavillon auriculaire, tissu membraneux captant et concentrant les sons vers le conduit auditif externe, qui est un canal jonché de follicules pileux et de glandes productrices de cérumen protégeant l'accès au tympan.

Lorsque les variations de pressions de l'air qui forment le son pénètrent jusqu'au tympan, celui-ci agit comme la paroi d'un tambour et transmet l'information sous forme de vibrations mécaniques à la chaîne ossiculaire (marteau, enclume et étrier) de **l'oreille moyenne**, qui à son tour transmet vers la fenêtrée ovale (Figure 1).



La capacité du tympan à vibrer correctement ainsi que la bonne transmission du son dans l'oreille moyenne est assurée par un équilibre de pression de part et d'autre du tympan. La caisse tympanique étant reliée au pharynx par les trompes d'eustache, elle constitue le conduit opposé vers l'air extérieur.

La fenêtre ovale est une membrane qui marque l'accès à l'**oreille interne** et agit de la même manière que la membrane tympanique en bénéficiant de l'amplification sonore des osselets.

Les vibrations ainsi reproduites sont transmises dans la périlymphe, liquide contenu dans les rampes vestibulaire et tympanique de la cochlée. Ces deux rampes forment un trajet aller-retour et communiquent entre elles au sommet du limaçon par un orifice nommé *hélicotrema* (Figure 1). De la base jusqu'à l'apex et le long des deux rampes est située une deuxième cavité, appelée canal cochléaire, qui est remplie d'endolymphe. Cette cavité contient l'**organe de Corti** (2) responsable de l'intégration nerveuse de l'onde se déplaçant de bout en bout.

L'interface entre le canal cochléaire et la rampe tympanique est une paroi épithéliale appelée **membrane basilaire**, c'est sur celle-ci, ainsi que sur des cellules de soutien, que l'organe de Corti repose le long du canal cochléaire. Elle a une capacité à vibrer, possède une épaisseur et une rigidité variable selon sa localisation dans le limaçon, et participe ainsi à la tonotopie cochléaire.

Les vibrations se propagent dans l'endolymphe baignant le canal cochléaire et mettent en mouvement l'organe spiral (ou organe de Corti) reposant sur la membrane basilaire, stimulant ainsi les cellules sensorielles. Les différentes longueurs d'onde propagées sont intégrées sous forme de message nerveux par l'**organe de Corti** selon la profondeur dans le labyrinthe.

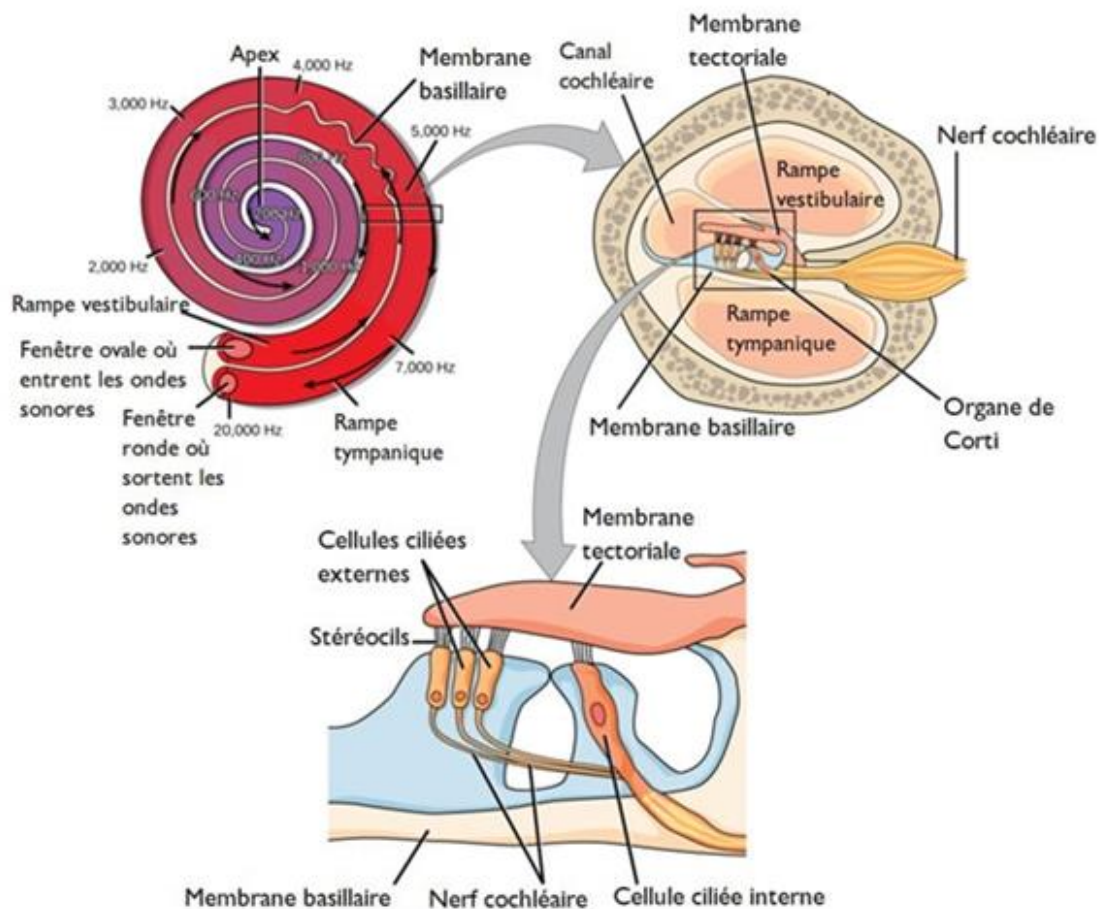


Figure 2 : Organe de Corti et tonotopie cochléaire

Openstax Biology Hearing and vestibular sensation (3)

Les plus basses fréquences sont intégrées aux régions les plus profondes (donc à mi-chemin de la rampe complète) qui forment l'apex cochléaire, et les fréquences les plus hautes dans les extrémités des rampes, à la base de la cochlée. **Ce phénomène de répartition spatiale de l'intégration d'un spectre de fréquences sonore se nomme tonotopie cochléaire** (Figure 2)

Les cellules sensorielles de l'organe de Corti sont les **cellules ciliées**, dotées de stéréocils sur leur pôle apical, il existe des cellules ciliées dites **externes** (CCE) ou **internes** (CCI), selon leurs fonctions et la manière dont elles interagissent avec la **membrane tectoriale**, une membrane protéique composée de collagène et glycoprotéines qui flotte quasiment dans l'endolymphe du canal cochléaire, et dont le rôle s'apparente à un interrupteur (Figure 3).

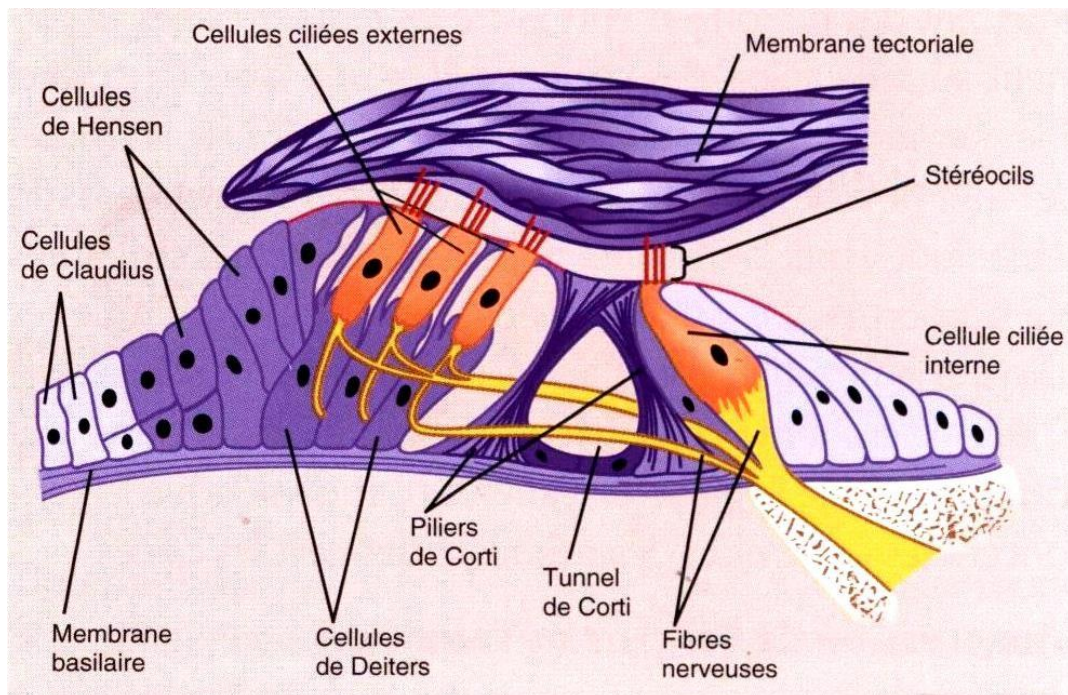


Figure 3 : Schéma coupe histologique de l'organe spiral ou organe de Corti

Encyclopedia britannica (4)

Les CCE possèdent des **stéréocils** ancrés sur la membrane tectoriale, et sont capables **d'électromotilité**, c'est-à-dire capables de se contracter de pôle à pôle. Ceci est rendu possible grâce aux **protéines Prestines membranaires qui changent de conformation en fonction du potentiel de membrane**.

Les CCI quant à elles transforment l'information sonore sous forme d'onde en influx électrique vers le système nerveux, leurs stéréocils ne sont pas ancrés bien qu'elles soient situées en regard de la membrane tectoriale.

Le déplacement de l'onde provoque la mobilisation de la membrane basilaire et entraîne le mouvement de la partie basale de la structure de Corti. Les stéréocils des CCE sont mis en mouvement latéralement (puisque leurs extrémités sont rattachées à la membrane tectoriale) et ceux-ci se dépolarisent par entrée d'ions K^+ grâce à des canaux spécifiques appelés **MET** (pour *mechano-electrical transduction*) qui génèrent un courant ionique en réponse à des *stimuli* mécaniques.



Le courant ionique généré par les **canaux MET des stéréocils entraine la contraction de la CCE**. La cellule ainsi mise en mouvement opposé à la membrane tectoriale va « tirer dessus » *via* l'attache des stéréocils et la mettre en contact avec les CCI : c'est un mécanisme actif appelé **amplification cochléaire** qui amplifie le signal et joue également un rôle de filtre sélectif (tonotopie active) grâce à la précision avec laquelle ce mécanisme se déclenche au maximum d'amplitude de la fonction d'onde (5)(Figure 4).

La membrane tectoriale est alors mise en contact direct avec les stéréocils des CCI. Celles-ci sont à leur tour dépolarisées et libèrent un neurotransmetteur, **le glutamate**, dans l'espace intersynaptique avec les fibres afférentes du premier neurone qui intervient, celles du **ganglion spiral**.

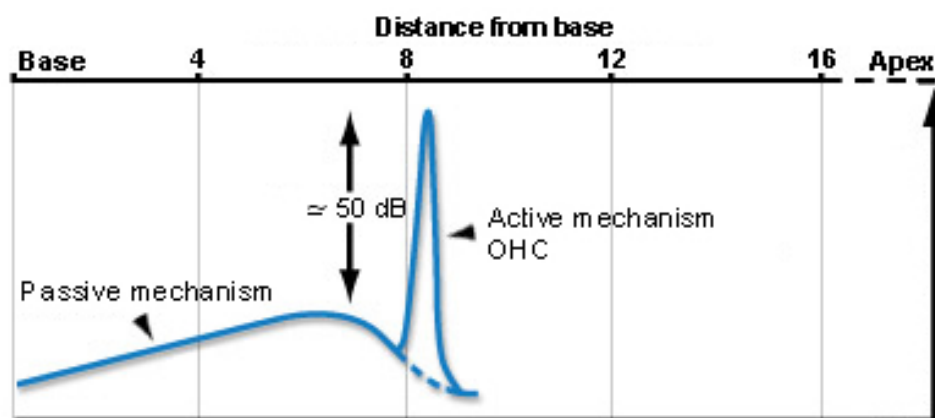


Figure 4 : Amplification cochléaire par les CCE

Le mécanisme passif représente le signal généré par la vibration initiale de la membrane basilaire, et le second pic dit « mécanisme actif » est l'amplification du signal générée par les CCE grâce à l'électromotilité et la mise en contact de la membrane tectoriale avec les stéréocils des CCI

Rebillard et Pujol, Cochlea.eu (6)



1.2 EXAMENS ET OUTILS DE MESURE DE LA FONCTION AUDITIVE

1.2.1 Examen visuel du tympan

L'observation directe du conduit auditif et de la face externe du tympan est réalisée à l'aide d'un otoscope ou d'un microscope d'examen ORL. Il est possible de visualiser l'obstruction du conduit (bouchon de cérumen ou corps étranger), la présence d'une infection ou d'une inflammation des tissus, l'aspect du tympan (couleur, épanchement, vascularisation, perforation, tissu cicatriciel...).

Dans le cadre des acouphènes, la détection d'une pathologie peut être synonyme d'une **altération de la capacité du tympan à vibrer correctement.**

1.2.2 Audiogramme

L'audiogramme est une représentation graphique de l'acuité auditive en fonction de la fréquence et de l'intensité du son (Figure 5) présenté lors de l'examen audiométrique. Il est réalisé dans un milieu insonorisé et à l'aide d'un casque audio.

Le principe repose sur la participation du patient qui doit signaler la perception des sons qui lui sont présentés jusqu'à atteindre son seuil d'audition (ne signale plus entendre ou hésite, malgré la présence du son). L'examen peut être tonal (sons purs à signaler, *pure tone test*) ou vocal (mots à retransmettre oralement, *speech audiometry test*).

Le spectre et le seuil d'audition d'une personne varient au cours d'une vie (développement jusqu'au 6^e mois puis pertes auditive induites par l'exposition au bruit ou liée à l'âge...). Le spectre de l'audition humaine est compris entre 20 et 20kHz, et le spectre de la parole jusqu'à 8kHz. La plupart des audiogrammes sont réalisés dans un spectre réduit car les valeurs extrêmes présentent peu d'implications cliniques. **Le seuil d'audition normal est situé entre 0 et -20db.**

Il est possible de distinguer trois types de surdité : la surdité de transmission (tympan, chaîne ossiculaire), en testant la conduction aérienne du son (casque audio), la surdité de perception



(cochlée et voies nerveuses), en testant la conduction osseuse du son (casque à conduction osseuse), en plus de la conduction aérienne, et la surdité mixte

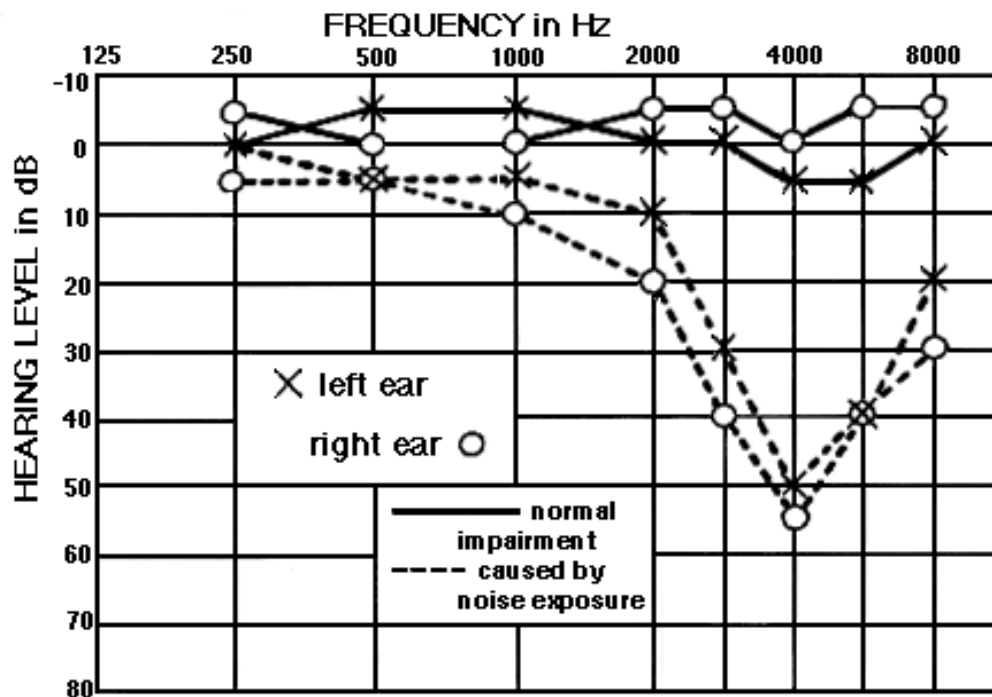


Figure 5 : Exemple d'audiogramme

En traits pleins sont représentées les oreilles droite et gauche normales, en traits discontinus une surdité bilatérale

Université Simon Fraser, handbook for acoustic ecology, audiogram (7)

1.2.3 Otoémissions acoustiques (OAEs)

Les stéréocils des cellules ciliées, lors de leur mouvement, génèrent des vibrations sonores appelées **Otoémissions acoustiques**, qui ne sont perceptibles qu'à l'aide de sondes microphones de précision.

Celles-ci peuvent être **spontanées (sans stimulation extérieure)** SOAEs, ou **provoquées/évoquées (evoked)** EOAEs c'est-à-dire **en réponse à une stimulation sonore**.

Il existe plusieurs sous-types d'EOAEs mesurables, qui reposent sur des méthodes de calcul et principes acoustiques différents :

- Otoémissions acoustiques évoquées transitoires TE-OAEs (*transient evoked*)



- Produits de distorsion d'émissions otoacoustiques DP-OAEs (*distortion product*) (Figure 6)
- Otoémissions acoustiques à fréquence de stimulation SF-OAEs (*stimulus frequency*)

La finalité commune de ces différentes méthodes est de **pouvoir mesurer la capacité des cellules ciliées à vibrer correctement**, cela est également utile pour examiner les sujets incapables de communiquer comme les nouveau-nés.

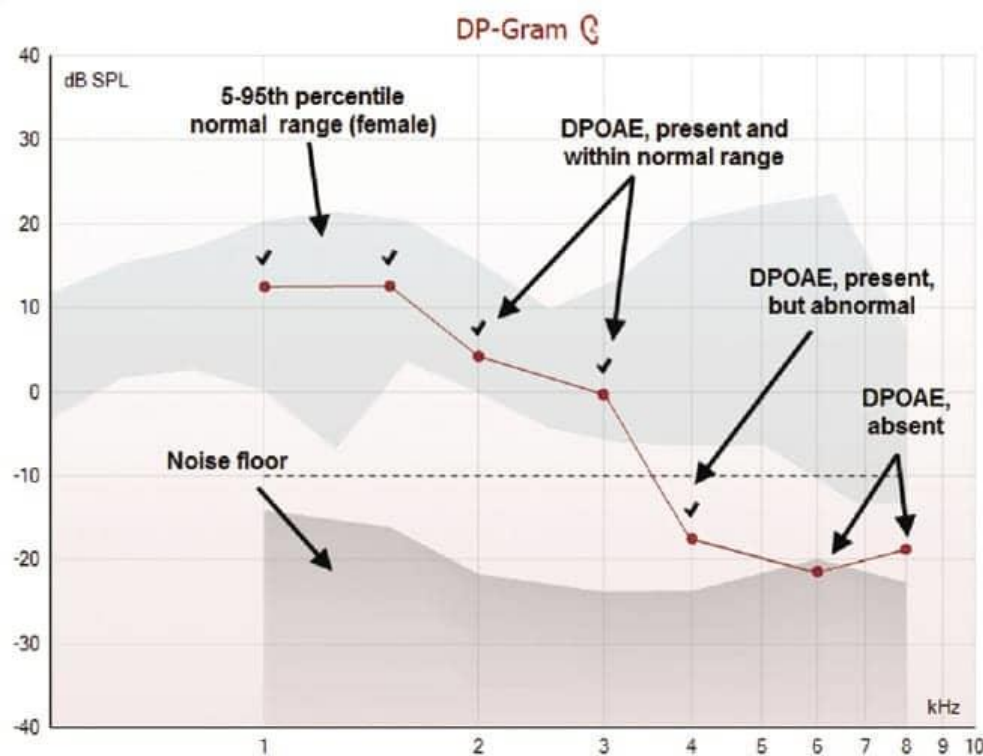


Figure 6 : Exemple de mesures de Produits de distorsion d'émissions otoacoustiques (DP-OAEs)

Les différents points de la courbe indiquent la présence d'otoémissions et donc la bonne motilité des stéréocils. Sur cette figure, les mesures effectuées sont comparées au résultat attendu dans la population saine (intervalle gris). Dans les fréquences à partir de 4kHz, les points ne sont plus dans l'intervalle sain et appartiennent au bruit de fond, c'est-à-dire qu'il n'existe aucune mesure d'otoémission sur ces fréquences et révèlent une absence d'électromotilité et donc une surdité.

HearingReview.com (8)



1.2.4 Potentiels auditifs évoqués (PEA/AEP)

L'activité électrique du circuit auditif en réponse à un stimulus est appelée **potentiel auditif évoqué**. Elle peut être mesurée à l'aide d'électrodes transcutanées. Il est aujourd'hui possible de mesurer les PEAs du nerf auditif, du tronc cérébral, et ceux des structures auditives supérieures.

L'activité électrique des voies nerveuses est enregistrée en temps réel sous forme de courbe (Figure 7). L'information sonore chemine le long du circuit pendant un temps de latence et déclenche une activité d'amplitude donnée dans une région du circuit donnée (par la distance depuis $t=0$).

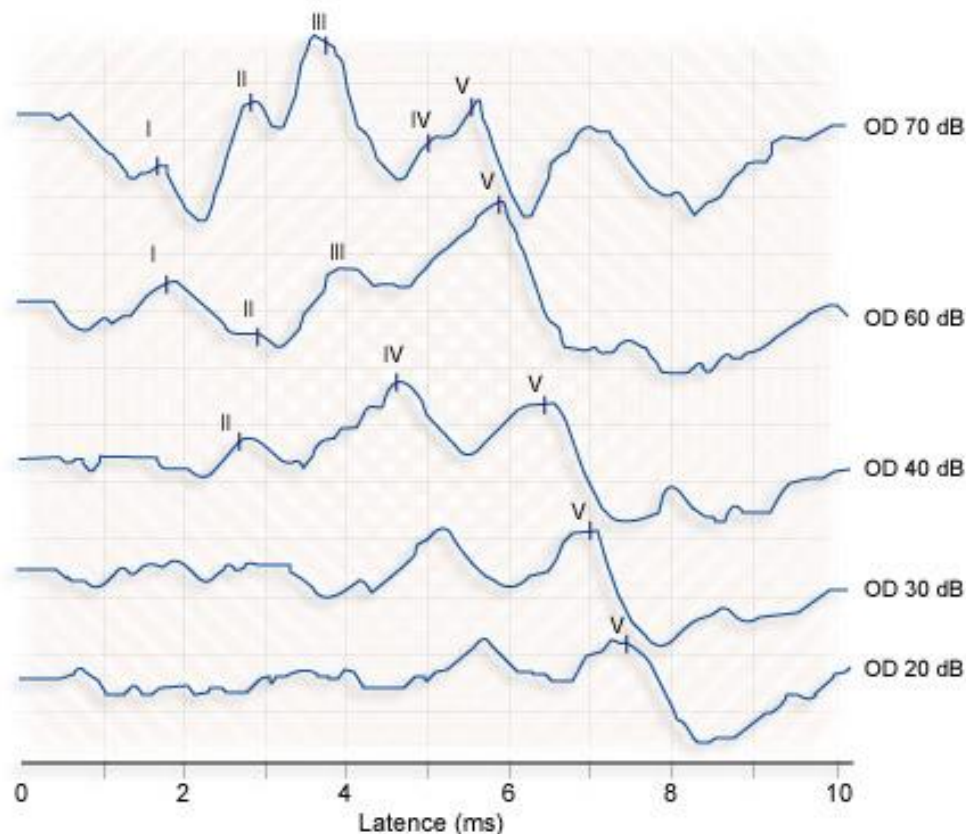


Figure 7 : Exemple d'enregistrement de potentiel auditif évoqué

Le seuil audiométrique est défini par l'intensité minimale permettant l'obtention d'une onde V clairement identifiable, ici 20dB

Legent cochlea.eu (6)



2 L'ACOUPHÈNE

2.1 DEFINITION

Un acouphène est une perception auditive en l'absence de stimulus.

Il existe deux catégories distinctes que sont les acouphènes **objectifs** (le bruit perçu est objectivement réel) et **subjectifs** (n'existe que dans la réalité perçue par la personne elle-même).

Les acouphènes **objectifs** ont généralement une **cause d'origine anatomique** mais celle-ci n'est pas nécessairement retrouvée. Certains examens d'imagerie peuvent mettre en évidence des conflits vasculaires, qui peuvent parfois être perceptibles à l'auscultation par une personne tierce ou observable à l'aide d'examens d'imagerie. La description du bruit entendu par le patient peut également amener sur la bonne piste : une origine vasculaire aura tendance à être décrite comme le déplacement d'un fluide et pulsatile, un claquement rapide d'une peau de tambour évoquera des contractions du muscle tenseur du tympan, ou encore la sensation de confinement et la résonance de sa propre voix suggérera un défaut d'ouverture/fermeture des trompes d'eustache. **Chacun de ces cas d'acouphènes objectifs sont donc des cas bien spécifiques de stimulations extérieures, et ne seront pas traités dans le cadre de ce sujet.**

Les acouphènes **subjectifs**, quant à eux, n'existent que pour la personne qui les perçoit, ils sont entièrement une production du cerveau mais ne sont pas des hallucinations auditives à proprement parler, qui relèvent d'une physiopathologie différente (bien qu'il existe des points communs). Un acouphène subjectif n'est donc pas une voix ou une mélodie.

L'acouphène est un symptôme qui revêt un caractère polymorphe, la perception sonore peut être radicalement différente d'une personne à l'autre.

Le son peut être perçu de manière **unilatérale ou bilatérale** (en conjonction ou non avec une perte auditive uni ou bilatérale), et de plus, **localisé dans l'espace** (ou **latéralisation**), c'est-à-dire qu'il peut exister une symétrie ou asymétrie de perception en avant/arrière, intérieur/extérieur de la tête, plus ou moins à distance de l'oreille... (Figure 8).

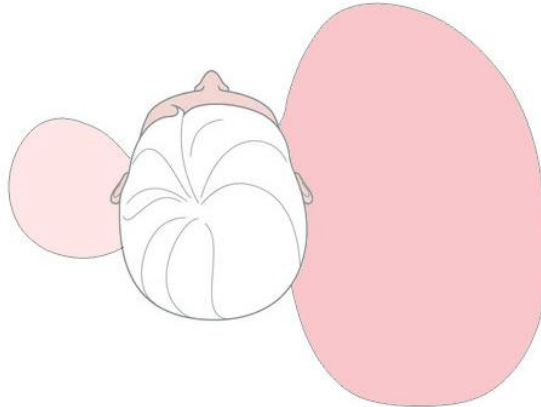


Figure 8 : Schéma d'une asymétrie de perception d'un acouphène dans l'espace

Une différence de fréquence ou d'intensité perçue entre deux oreilles peut enrichir davantage l'environnement sonore dans un espace donné, l'acouphène ainsi latéralisé est plus intrusif côté droit en dépit du fait qu'il soit bilatéral.

Illustration auteur.

La fréquence sonore perçue (en Hertz) correspond à un acouphène davantage aigu ou grave le long du spectre de fréquence sonore.

L'acouphène peut être **simple** (un seul son) ou **complexe** (plusieurs sons superposés, par exemple un son aigu et un son grave). Certains acouphéniques peuvent décrire avec précisions un nombre surprenant de sons différent en focalisant l'attention sélectivement d'un son à l'autre... Il n'est pas possible de déterminer de manière certaine si la présence de plusieurs sons subjectifs peut être attribuée à la même cause (donc un acouphène complexe) ou à des causes distinctes (plusieurs acouphènes simples).

De plus, pour chaque son donné, celui-ci peut être **monotone** (son pur) ou **variable**, c'est à dire présenter des variations de fréquence subtiles ou des schémas rythmiques plus ou moins imprévisibles. Deux exemples courants d'acouphène de tonalité variable sont l'acouphène **pulsatile**, c'est-à-dire adoptant un rythme évoquant la fréquence cardiaque, ou encore l'acouphène aigu de type « son de criquet » ou « neige d'absence de signal TV », ou enfin l'acouphène modulé par certaines pressions ou certains mouvements, en particulier ceux de la tête, du cou et de la mâchoire (**somatique**).



L'**intensité perçue** correspond à l'intensité en décibels entendue par le patient. Il est possible de l'estimer en mesurant le **volume minimal de masquage** (*Minimum masking level, MML*). Bien que certains sons soient perçus comme très intenses, 20 dB suffisent à masquer la majorité des acouphènes à condition d'utiliser la fréquence exacte.

Ce qui amène à considérer l'**intrusivité** de l'acouphène dans la vie quotidienne : une intensité faible sera uniquement perceptible dans le silence et sera facile à **masquer**, à l'inverse, une intensité sévère peut présenter une intrusivité constante même dans les environnements les plus bruyants. Selon la fréquence perçue, l'intrusivité ne sera pas la même pour une intensité perçue donnée. En effet certaines fréquences sont plus difficilement masquées que d'autres par les bruits environnants (acouphènes très aigus par exemple). De plus, un acouphène d'intensité faible, s'il est associé à une perte auditive importante, présentera une intrusivité très forte.

Selon le délai d'apparition, un acouphène sera considéré **aigu** (*acute* ou *recent onset*) ou **chronique** (*chronic* ou *persistent*) à partir de 3 à 6 mois d'existence.

L'acouphène peut être **constant** dans le temps (perception possible au moins dans le silence), **intermittent** (par épisodes), ou **transitoire** (évènement isolé et révolu).

L'**acouphène transitoire soudain unilatéral et dégressif** ou *sudden brief unilateral tapering tinnitus (SBUTT)* est une forme très fréquente d'acouphène d'apparition soudaine et typiquement résolutive en moins d'une minute, associée à une sensation de perte auditive ou d'oreille bouchée. C'est une forme particulière fréquente et sans conséquence ou implications particulières, mais on la retrouve plus particulièrement chez les personnes acouphéniques chroniques, davantage sujettes à ces épisodes (9). Une cause avancée serait anatomique par l'implication du muscle ptérygoïdien latéral (10).

Il existe plusieurs situations dans lesquelles l'acouphène peut être modulé en fréquence ou en intensité :



Après levée du masquage sonore de l'acouphène, il est possible que la perception de celui-ci ne revienne pas immédiatement (quelques secondes ou minutes), par une mécanique nommée **inhibition résiduelle**.

De plus, la **réactivité** d'un acouphène désigne sa propension à gagner en intrusivité suite à certains déclencheurs (stimuli sonores, substances chimiques, émotions.). Il est généralement question d'acouphènes réactifs chez les personnes hyperacousiques.

Par ailleurs, un acouphène qui sera modulé par des mouvements précis ou des pressions au niveau de la mâchoire, du cou ou de la tête, sera qualifié de **somatique**, ou **somatosensoriel**, ou encore modulé par les mouvements oculaires et être qualifié de « **modulé par le regard** » ou ***gaze-evoked***.

Enfin, il est important de considérer toute **symptomatologie associée ou comorbidité** : sensation d'oreille bouchée, perte auditive, vertiges, céphalées, hyperacousie, douleurs, anxiété, dépression, troubles de la concentration, troubles du sommeil, dysfonction du joint temporo-mandibulaire ... Ainsi que les **circonstances d'apparition** de l'acouphène qui sont déterminantes dans la prise en charge : traumatisme sonore, plongée sous-marine, traumatisme de la tête et du cou, contexte psychiatrique, idiopathique...

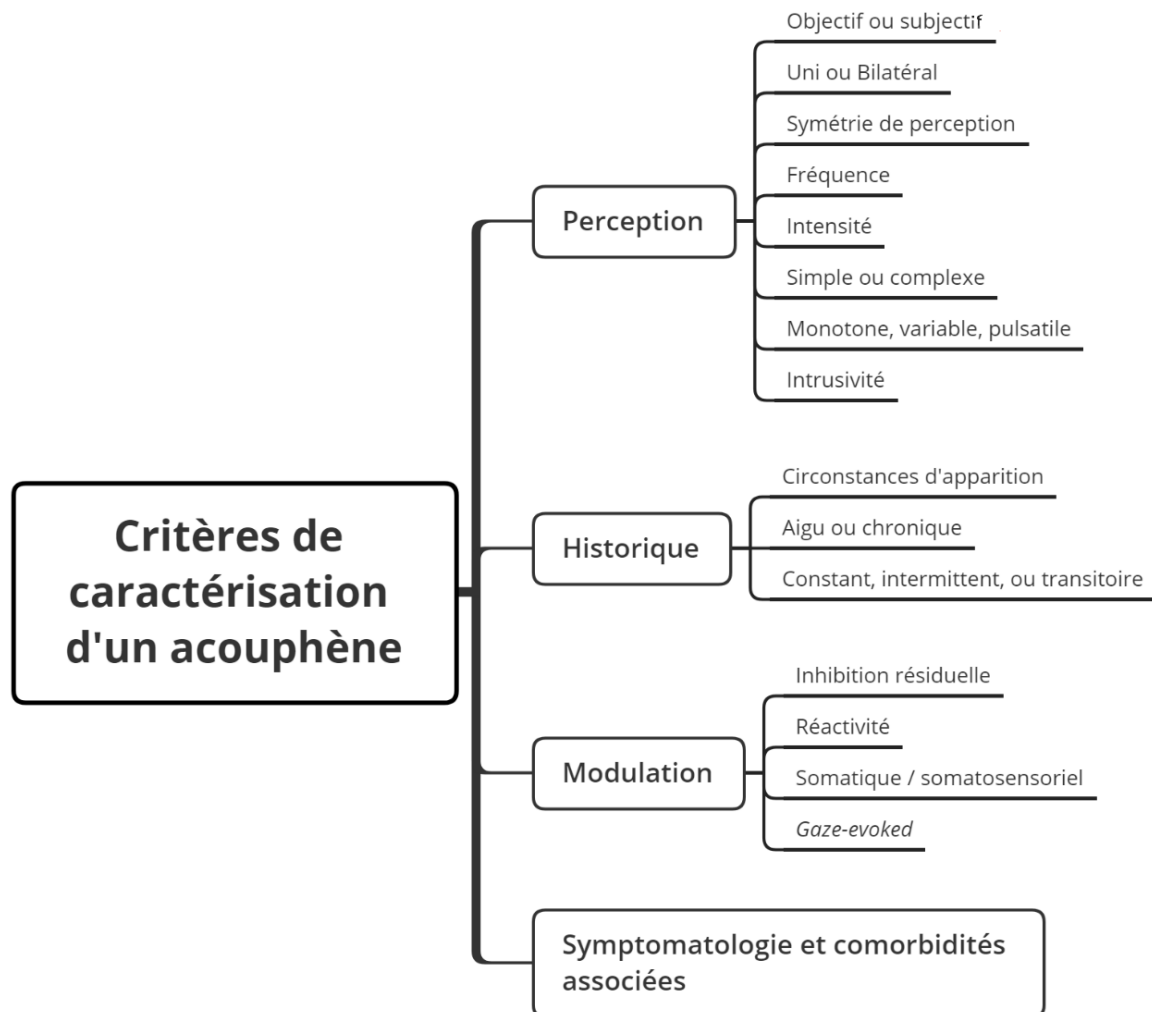


Figure 9: Critères de caractérisation d'un acouphène

Illustration de l'auteur

2.2 SYMPTOMATOLOGIE ASSOCIEE, COMORBIDITES, ET CONTEXTE D'APPARITION

Lors de l'examen clinique et l'interrogatoire du patient acouphénique, les symptômes associés, les comorbidités et le contexte d'apparition jouent un rôle déterminant pour tenter de comprendre dans quel cadre l'acouphène se situe par rapport aux connaissances actuelles et quelle prise en charge cela implique.



Une des problématiques majeures sur les acouphènes est l'existence d'une multitude de sous-groupes, qui s'entremêlent et qui ne partagent potentiellement pas la même étiologie ni les mêmes mécanismes et pourtant aboutissent au même trouble, dont les traitements spécifiques, s'ils existent un jour, ne sont ou ne seront pas nécessairement les mêmes.

Les situations les plus faciles et rapides à discerner sont celles qui ne requièrent qu'un interrogatoire, un examen visuel du tympan ou un audiogramme. Ce sont les pertes auditives, les situations dans lesquelles il y a notion d'exposition au bruit intense ou de traumatisme sonore, les otites externes et moyennes aiguës, les barotraumatismes, les traumatismes de la tête et du cou, et la prise de médicaments ototoxiques.

Certaines comorbidités peuvent être associées sans toutefois posséder de lien de causalité, le recensement de tous les cas d'acouphènes permet la définition de sous-groupes d'étude et de prise en charge. Si l'état des connaissances ne permet pas d'affirmer que certains points sont l'étiologie directe ou qu'il y a bien une co-incidence, l'acouphène peut être considéré comme idiopathique en l'absence d'explication et de solutions, bien que le contexte existe.

Le tableau suivant (Tableau 1) regroupe de manière non exhaustive les possibles symptômes associés, comorbidités et circonstances d'apparition. On constate qu'il existe autant de sous-groupes que de points possibles, mais que certaines thématiques se démarquent, avec un sous-groupe d'acouphène associé à des pathologies **ORL**, acouphènes associées aux **pertes auditives** et/ou **traumatisme sonore**, acouphènes comorbidités **psychiatriques**, acouphènes **somatiques** (dysfonctions du joint temporo-mandibulaire, traumatismes de la tête et du cou...), un sous-groupe **exposition aux ototoxiques**...

Malgré des différences notables, **appartenir à certaines associations de groupes est susceptible d'augmenter le risque de survenue d'un acouphène**, comme par exemple les surdités brusques qui possèdent des liens de cause à effet avec les infections virales et les athéroscléroses (11).



Tableau 1: Symptômes associés, comorbidités et circonstances d'apparition d'un acouphène

Système cardio-vasculaire	• Athérosclérose • Hypertension artérielle • Conflits vasculaires • Malaises et syncopes
Anatomie de la tête et du cou	• Dysfonction du joint temporo mandibulaire • Pathologies de la dentition • Traumatismes de la tête et du cou
Appareil auditif	• Bouchon de cérumen • Perte auditive (congénitale, acquise : presbycousie, surdité brusque...) • Traumatisme sonore • Barotraumatisme • Otites, infections et inflammation de l'oreille et de la sphère ORL. • Maladie de Ménière • Otosclérose • Cholestéatome • Malformation de Chiari • Ossification du labyrinthe • Hyperacousie • Myoclonies du muscle tenseur du tympan, du palais, ou stapédien • Tumeurs : schwannome vestibulaire ou de l'angle ponto cérébelleux... • Défaut d'ouverture/fermeture de la trompe d'eustache



Pathologies impliquant le système hormonal, immunitaire et/ou avec contexte d'inflammation au niveau du système nerveux.	• Hypo et hyperthyroïdie • Sclérose en plaque • Maladie de Lyme • Méningites • Syphilis
Iatrogénie médicamenteuse (non exhaustif)	• AINS et salicylés • Antibiotiques : aminoglycosides, macrolides, tétracyclines, quinolones • Diurétiques : furosémide • Cancérologie et hématologie : Cisplatine, vincristine, méthotrexate • Antipaludéens : Quinine et dérivés
Troubles psychiatriques	• Troubles anxieux • Dépression

2.3 EPIDEMIOLOGIE : PREVALENCE ET FACTEURS DE RISQUES

Concernant la prévalence, il existe une hétérogénéité dans les estimations réalisées, selon les pays et les échantillons de population étudiés, il est possible d'obtenir une fourchette d'environ 5 à 25% de la population adulte. Les disparités géographiques des facteurs associés, le caractère polymorphe de l'acouphène et à **l'absence de classification standardisée et l'absence de méthode de mesure objective** sont autant de facteurs qui font varier le résultat d'une étude à l'autre.

De plus, **l'inclusion de l'acouphène transitoire SBUTT** (voir 1.3) dans les résultats est contestable par rapport à la pertinence ou non qu'il représente dans l'étude des acouphènes, ensuite parce que les études de prévalence sont des **questionnaires de type self-report** c'est à dire répondus par le patient lui-même, ce qui tend à fortement élever les résultats à la hausse à cause de la prévalence du SBUTT.



En reprenant l'ensemble des données de prévalence publiées jusqu'à aujourd'hui ou en utilisant de larges cohortes représentatives des pays industrialisés, l'estimation la plus précise se situerait autour **10 à 15% de la population adulte de manière chronique** (tous âges et étiologies confondus). Et **≈5-6% d'entre eux déclarent souffrir d'un retentissement très important sur leur qualité de vie (~2-2.5% de la population totale)** (12–15)

L'impact chez l'enfant est plus difficile à évaluer étant donné que l'acouphène peut être vécu comme un phénomène familier ou incompris et la difficulté qu'un enfant peut avoir à communiquer pour un questionnaire de type *self-report*, néanmoins des troubles du sommeil et des difficultés de concentration peuvent faire évoquer la situation chez les parents.

En bas âge, **la perte auditive et les affections de l'oreille moyenne** sont le principal élément évident, alors qu'à l'adolescence **l'exposition à des bruits importants** (concerts, discothèques, écouteurs...) devient le principal facteur de risque.

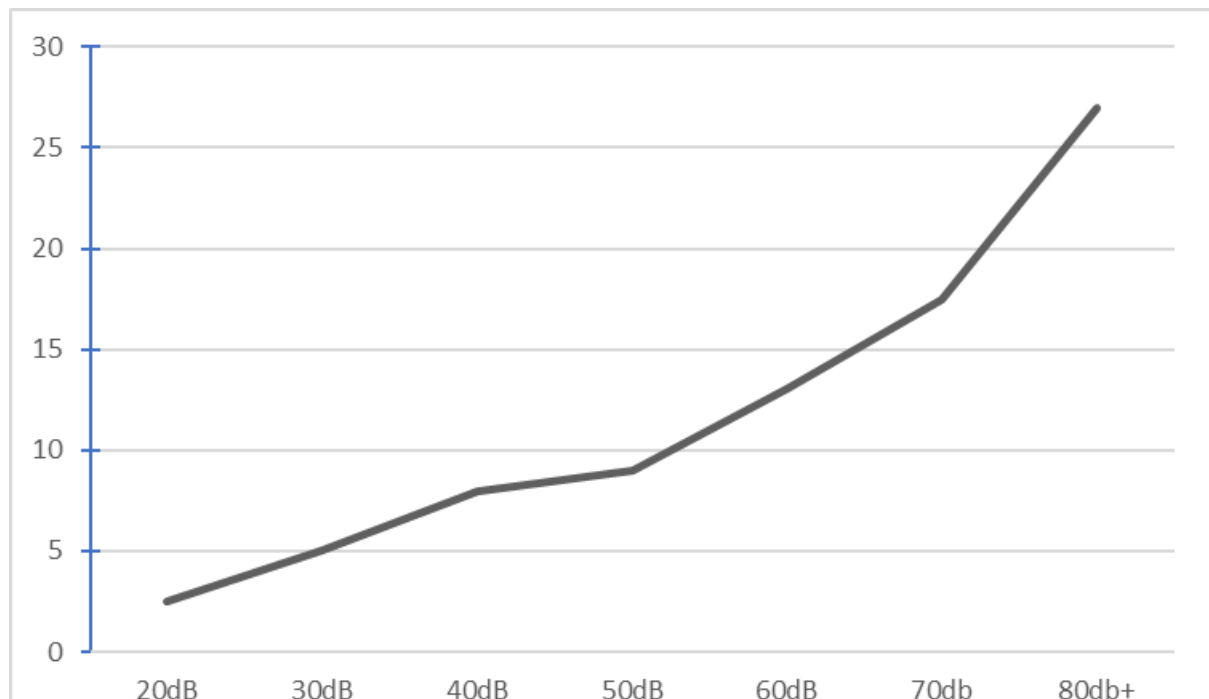


Figure 10: Courbe représentative de l'augmentation du rapport de risque de survenue d'acouphène (ordonnée) en fonction du degré de perte auditive (abscisse).

Valeurs tirées de *Textbook of tinnitus*, Moller (16)



Chez l'adulte, parmi les facteurs de risque associés à une prévalence plus importante, on note : **l'âge** (la prévalence augmente progressivement jusqu'à 70 ans puis se stabilise) ; et le **degré de perte auditive** (Figure 10). Lorsque ce dernier est pris en compte, l'âge tend à ne plus être un facteur associé, du fait de l'existence de la **presbyacousie** (perte auditive liée à l'âge)

Néanmoins, certaines personnes souffrant de pertes auditives ne développeront pas d'acouphènes et à l'inverse des acouphéniques présentent des audiogrammes normaux.

Parmi les autres facteurs de risques, **l'exposition à des bruits importants** au cours de la vie, dans le milieu professionnel, les milieux festifs et la musique ou encore l'utilisation d'armes à feu, qui entraîne une augmentation du risque de survenue de perte auditive à des degrés corrélés aux niveaux d'exposition. **Le niveau d'exposition** est caractérisé par un **nombre de décibels (dB) en fonction du temps**, les décibels n'étant pas une unité qui forment une échelle linéaire, une différence de 6dB multiplie par deux l'intensité sonore (120 dB équivaut à 1 million de fois l'intensité du seuil de perception sonore minimal de l'oreille qui est de 20 dB). Par conséquent, et passé un certain seuil de dB, la durée maximale d'exposition de l'oreille (durée au-delà de laquelle des dommages sur les cellules ciliées apparaissent) devient tellement faible que tout son devient automatiquement néfaste, une illustration de l'échelle des dB et des recommandations d'exposition sont en Annexe 1.

En dehors du domaine de l'audition et de ses maladies, il a été identifié d'autres facteurs de risques chez l'adulte (Tableau 2) (12,13,17,18), il est à noter que **certaines font consensus et que d'autres ne bénéficient pas d'un niveau de preuve suffisamment élevé, font l'objet de résultats contradictoires, ou sont corrélés de manière incertaine ou indirecte** (19,20).

A titre d'exemples, le risque relatif, c'est-à-dire la différence de risque de survenue après exposition au facteur de risque par rapport à un groupe non exposé est de presque 3 fois supérieur chez les personnes recevant une **chimiothérapie au platine**. Les **troubles psychiatriques** sont également bien identifiés avec un rapport de risque de 6 d'avoir un acouphène dans le cas du trouble anxieux généralisé et un risque relatif d'1,3 dans le cas de la dépression (possible co-exposition à des antidépresseurs inducteurs d'acouphènes).



De manière générale, les **maladies chroniques** comme le diabète, les dyslipidémies, les maladies pulmonaires, thyroïdiennes, l'hypertension et les maladies articulaires chroniques et inflammatoires sont toujours à remettre dans **le contexte de l'âge** (qui est un **facteur de confusion**), de la polypathologie chronique et de la polymédication, ainsi que de la iatrogénie médicamenteuse (exemple : utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ototoxiques dans les maladies articulaires chez une personne âgée presbyacousique...).

D'autres potentiels facteurs de risque comme la consommation d'alcool sont identifiés comme étant associés positivement (c'est-à-dire qu'ils augmentent le risque) selon les études, et parfois négativement associés (diminuent le risque) en cas de consommation importante (ici facteurs de confusion : effet anxiolytique de l'alcool, isolement social ou exposition aux milieux festifs bruyants...). **En conclusion, il existe probablement des facteurs de confusion qui empêchent l'identification claire de certains facteurs de risques, et le contexte semble jouer un rôle important selon les groupes étudiés.**

Tableau 2: Tableau récapitulatif des facteurs de risques de l'acouphène

Bas âge et enfance	• Perte auditives congénitales • Affections de l'oreille moyenne
Adolescence	• Exposition à des bruits importants
Adulte	• Degré de perte auditive • Age / presbyacousie • Exposition à des bruits importants • Maladie de Ménière • Otites de l'oreille moyenne • Infections et inflammation de l'oreille (+/- iatrogénie médicamenteuse) • Troubles psychiatriques • Iatrogénie médicamenteuse (ex : cisplatine) • Dysfonction du joint temporo-mandibulaire • Traumatismes de la tête et du cou



	<u>Variable selon les études :</u> • Maladies cardiovasculaires et cérébro-vasculaires • Hypertension artérielle • Diabète • Obésité • Tabagisme et consommation d'alcool • Dyslipidémies • Arthrites • Asthme et BPCO • Maladie thyroïdienne • Maladies articulaires chroniques et inflammatoires • Migraine
--	--

2.4 LES OUTILS DE MESURES

A ce jour, il n'existe pas de technique de mesure objective et standardisée d'un acouphène subjectif. Le diagnostic repose sur la déclaration du patient ou *self-report* comme le volume minimal de masquage ou le *pitch-match*. Il existe néanmoins des outils de mesure du handicap lié, c'est-à-dire le retentissement psychologique et social que celui-ci provoque.

2.4.1 Echelles numérique et visuelle analogique

Une échelle numérique sur 10 peut permettre, à l'instar d'une douleur, de mesurer **l'intensité perçue** (le maximum étant décrit comme insupportable) mais aussi **le handicap lié et l'intrusivité**.

Il est intéressant de noter qu'un acouphène peut être décrit comme intense et intrusif mais avoir un très faible score en handicap lié, et donc serait le reflet d'une **habituat**ion, c'est-à-dire la diminution de la réponse émotionnelle négative à la perception de l'acouphène au cours du temps.



Les échelles numériques sont également utiles pour **mesurer à l'instant t l'efficacité d'une thérapie** de type hypnose, sophrologie ou pleine conscience sur le handicap lié, mais également l'efficacité d'une thérapie médicamenteuse.

2.4.2 Volume minimal de masquage et *pitch-matching*

Le ***pitch-matching*** correspond à l'acte de **trouver la fréquence perçue** de l'acouphène à l'aide d'un casque et d'un générateur de son (à la manière d'un test audiométrique), puis d'estimer **le volume minimal en dB** nécessaire pour **masquer l'acouphène** (*Tinnitus minimum masking level ou MML*), c'est-à-dire de **superposer un son d'intensité plus importante de sorte que la focalisation sur la perception de celui-ci soit rendue difficile ou impossible**. Comme évoqué précédemment, 20 dB à la bonne fréquence suffisent à masquer la majeure partie des acouphènes même les plus intrusifs. Parfois certains acouphènes sont plus difficiles à masquer que d'autres (par exemple le cas de fréquences très aiguës) du fait de leur absence dans l'environnement ambiant mais certains appareils sonores utilisent la propriété du masquage pour faciliter le sommeil et l'habituation.

2.4.3 Les questionnaires d'évaluation

Les questionnaires d'évaluation sont une forme plus aboutie que les échelles numériques pour la mesure de l'intrusivité et du handicap lié. Ils peuvent être réalisés par le patient ou par une personne tierce. Ils comportent des questions sur la perception, la réponse émotionnelle, les difficultés de concentration et de sommeil, l'impact sur les relations sociales et le travail, ainsi que des signes d'anxiété ou encore de perte de plaisirs dans les activités de la vie quotidienne voire évocateurs d'épisode dépressif caractérisé.

Ils n'ont pas vocation à poser un diagnostic psychiatrique mais à **mesurer un score d'handicap**, et éventuellement de suivre l'efficacité d'une thérapie, ils peuvent être néanmoins complétés par des questionnaires plus spécifiques de troubles psychiatriques comme le questionnaire HAD (ou HADS).

Il existe deux questionnaires couramment utilisés que sont le ***Tinnitus Functional Index (TFI)*** et le ***Tinnitus Handicap Inventory (THI)*** (Annexes 2 et 3).



2.5 L'IMPORTANCE DE DEFINIR UN MODELE

L'acouphène est un **phénomène très fréquent** avec une prévalence de **10 à 15% de la population adulte et de manière chronique**, qui comportent un **retentissement important sur la santé mentale** chez une partie des personnes touchées et parfois de manière très importante (2 à 2,5% de la population totale) sous forme d'anxiété plus ou moins sévère, de troubles du sommeil et de la concentration, de dépression et d'isolement social et sonore. Il est important de noter que les acouphéniques sont davantage concernés par le risque de suicide que les non-acouphéniques une fois ajustés sur les facteurs de confusion, ce qui souligne l'impact du handicap lié et des comorbidités psychiatriques (21).

De plus, dans les pays comme la France ayant une pyramide des âges marquée par un *papy-boom*, il faut s'attendre à **ce que l'incidence augmente dans le futur**.

A ce jour, il n'existe **pas de traitement** reconnu efficace pour l'ensemble des acouphènes subjectifs et cette impasse thérapeutique est source de détresse, de **recours aux psychotropes ainsi qu'à des mésusages**, d'aggravation de **la consommation de substances anxiolytiques et sédatives** comme l'alcool ou le cannabis. Devant l'impasse, il peut exister une **multiplication de prescriptions médicamenteuses « à tâtons »** ou probabilistes (anti histaminiques, vasodilatateurs, antiépileptiques...).

Il apparait essentiel de pouvoir définir un modèle physiopathologique afin de tendre vers davantage de solutions de traitements, médicamenteuses ou non.

2.5.1 Impact économique et sociétal

En terme d'impact sur la société, il est possible de dégager en 2021 un coût économique à partir des données de cinq études, sur trois pays occidentaux : les Etats-Unis, le Royaume-Uni et les Pays-Bas (22)

- Entre ~ 70€ et ~ 155€ par an en coût **pour le patient et sa famille**
- ~ 500€ par an par patient pour les visites médicales.
- Entre ~ 1500€ et ~ 3500€ par an par patient en soins de santé.



- Entre ~ 1400€ et ~ 3700€ par an par patient traité avec un appareil basé sur les thérapies d'habituation sonore
- Entre ~ 2500€ et ~ 3700€ par an en coût indirect pour la société dont la perte de productivité.

Le coût indirect représente une grosse partie du coût financier et est difficilement estimable. Les frais à charge pour les familles peuvent être importants en cas de multiplication des consultations (réévaluation par différents spécialistes, appareils auditifs ou sonores, consultations de psychothérapies...)

En Allemagne, Une étude similaire a été conduite et publiée en 2022, l'estimation la plus prudente est de ~4800€ par patient par an dont la moitié en perte indirecte de productivité, avec en moyenne 26 jours d'absence par an au travail et donc plus du double du travailleur moyen.

De plus, l'acouphène aurait un coût sociétal plus important que la BPCO et au moins la moitié de celui du diabète. (23)

A titre de comparaison on estime à 9000€ le coût sociétal du tabac par fumeur et par an en France (24).

Aux Etats-Unis en 2012, il y a presque 1 million de militaires et anciens combattants qui auraient reçus une compensation pour acouphènes liés à la pratique professionnelle, ce qui représente 1,2 milliards de dollars, décrit par l'*American Tinnitus Association* (25).

Il y a donc un poids important sur la société par le nombre de patients concernés, le handicap lié et l'absence de retour bénéfique sur le coût financier qu'il impose.

2.5.2 Pourquoi des traitements ne voient pas le jour ?

Compte tenu de l'importance et de l'impact sociétal que l'acouphène représente, pourquoi des traitements ne sont-ils pas encore découverts ? (26)

Au niveau des connaissances théoriques, le modèle physiopathologique souffre d'une **complexité** qui lui est propre, et **d'incomplétudes** malgré les progrès récents. Ensuite, une



spécificité majeure de l'acouphène est l'existence d'une **multitude de sous-groupes** qui peuvent induire des facteurs de confusions non décelés.

La deuxième spécificité est qu'il n'existe **pas de définition**, ni de **méthode de mesure** objective et standardisée, il n'existe pas non plus de **biomarqueurs spécifiques**, malgré que les neurosciences et les techniques d'imagerie proposent des perspectives intéressantes (27).

De manière générale, il y a une **faible attractivité à l'investissement dans la recherche** en comparaison avec d'autres maladies chroniques. Malgré de nombreux essais de phase 1 et 2 prometteurs, lorsque l'étude passe en phase 3 avec un échantillon beaucoup plus hétérogène et représentatif de la population, les essais échouent, pour plusieurs raisons :

La création de **modèles animaux** d'acouphène transposables chez l'homme est complexe et requiert souvent de faire appel à des modèles comportementaux qui constitue un biais technique.

Ensuite, bien que certains **sous-groupes** soient clairement identifiés, il en existe probablement certains qui, et pour des raisons encore inconnues, sont ou seront sensibles ou non répondeurs à certains traitements, sans qu'on puisse encore les identifier. C'est un frein important et particulièrement dans les essais cliniques de principes actifs, puisque s'il existe un groupe test qui comporte un sous-groupe (un tiers du total), sur lequel le traitement sera efficace, et que le traitement est efficace sur la moitié du groupe test, alors les résultats seront comparables à un placebo. En parallèle, l'acouphène ayant une composante émotionnelle importante, **l'effet placebo** est particulièrement marqué. La suspicion sur l'existence de biais et de sous-groupes encore non définis est fréquemment discutée dans les résultats de recherche.

Ce problème peut se traduire, par exemple, par **l'inclusion biaisée d'acouphène chronicisés** ou non, ou **l'inclusion des âges extrêmes** (>65 ans) dans les essais cliniques alors qu'ils représentent un sous-type à part entière, de même que **l'exclusion des patients avec des comorbidités psychiatriques importantes** alors qu'ils forment également un large sous-groupe de répondeurs potentiels. Si l'on prend en compte toutes les possibilités, la composition des groupes test est donc rendue complexe et sensible.



Les essais doivent également comporter un **grand nombre de patients test** pour permettre aux sous-groupes encore inconnus de suffisamment se distinguer dans les résultats, et éventuellement découvrir qu'un protocole de traitement peut être efficace de manière très spécifique sur ceux-ci.

Ces études et les futurs traitements doivent également comporter une **approche pluridisciplinaire** ORL, psychiatrique et éventuellement neurologique afin de répondre au mieux à la problématique.

Enfin, **définir l'efficacité d'un traitement** est également complexe : faut-il supprimer la perception de l'acouphène ou le handicap lié ? Il existe bien une corrélation entre intensité perçue et handicap (28) mais dans quelle mesure ces deux paramètres s'influencent-ils ? Une réduction de 6 à 7 points du *Tinnitus Handicap Index* serait considérée comme une amélioration clinique significative (29), et une éradication complète ne serait pas envisageable du fait que le silence complet n'existe pas en tant que tel (décrit en 3.6) (30).

En conclusion, la complexité du problème de l'acouphène dans la recherche est qu'il n'existe aucun moyen objectif de déterminer si quelqu'un perçoit un acouphène, ni d'en déterminer sa sévérité, ni de mesurer l'efficacité d'un traitement sur celui-ci et donc la perspective d'un traitement unique est difficile à quantifier en l'état des connaissances actuelles, du manque d'outils de mesure, de la difficulté à composer des études.

2.6 L'ÉVOLUTION DU PARADIGME ACOUPHÈNE

Historiquement, l'évolution des connaissances a été dépendante de celle des **modèles animaux**, dans les années 80 à 2000, ceux-ci se multiplient et se perfectionnent, ce qui a marqué une accélération notable au niveau des connaissances sur les mécanismes auditifs notamment grâce au modèle d'induction d'acouphène par exposition aux **salicylés**.

Néanmoins l'acouphène est un problème complexe qui ne repose pas uniquement sur la composante auditive mais également sur une **composante émotionnelle et attentionnelle**, et aucun principe actif ni dispositif non médicamenteux n'a pu jusque-là bouleverser la prise en



charge chez l'humain, à l'exception de l'appareillage des pertes auditives dans lesquelles on peut observer une réduction secondaire de la perception de l'acouphène.

Malgré cela, différents modèles sont venus se succéder et se compléter pour proposer un modèle physiopathologique et des perspectives de traitement (31) :

Le modèle psychologique de Hallam (1984) : il est constaté qu'une grande part des acouphéniques voient leur handicap lié se réduire après un certain délai depuis la date d'apparition, bien que l'acouphène soit chronique, et parfois intense. Il est donc admis qu'il existe un **processus d'habituation**, mais que les émotions négatives en réponse à l'acouphène viennent freiner ce processus. **L'habituation constitue donc un traitement en soi** et la modulation des émotions négatives serait une condition nécessaire (32).

Modèle neurophysiologique de Jastreboff (1990) : Les acouphènes sont la perception d'une activité anormale du système nerveux et il existerait possiblement des changements plastiques dans les circuits qui intègrent ce signal anormal. Il est également suggéré que les émotions négatives encouragent une levée de filtres d'inhibition de la perception et donc augmentent l'attention portée. Cela implique que le **masquage** de l'acouphène, en diminuant la perception et les réactions négatives, permet de **faciliter l'habituation**. De ce modèle découle une thérapie nommée **Tinnitus Retraining Therapy (TRT)** basée sur un accompagnement psychologique et un masquage sonore encadré (33).

Modèle cognitivo-comportemental de McKenna (2014) : Construit à partir des modèles de Hallam et Jastreboff, ce modèle met l'accent sur les processus psychologiques par lesquels les émotions négatives sont construites en réponse à l'acouphène, et propose, à travers les **thérapies cognitivo-comportementales (CBT pour Cognitive Behavioral Therapy)**, de travailler à déconstruire ces processus pour **faciliter l'habituation** (34).

Globalement, **les thérapies TRT et CBT sont efficaces pour réduire le handicap lié** (35) mais, sauf quelques exceptions (dans laquelle l'étiologie résolutive ou non joue manifestement un rôle), ne permettent pas de diminuer l'intensité perçue, et donc ne s'attaquent qu'à une partie de la physiopathologie de l'acouphène, principalement psychologique et émotionnelle.



Dans un futur idéal, il serait possible de réduire voire de supprimer directement la perception de l'acouphène sans devoir utiliser un masque sonore, en agissant directement sur les mécanismes de création de celui-ci. Pour répondre à cet enjeu, le modèle physiopathologique doit répondre à plusieurs problématiques :

- Intégrer des mécaniques neurophysiologiques (il n'existe pas de perception sonore subjective sans cette condition)
- Intégrer des mécaniques psychologiques (il n'existe pas de handicap lié sans cette condition)
- Être applicable si possible à tous les sous-groupes d'acouphènes

Aujourd'hui, on admet comme **postulat de départ du modèle physiopathologique** :

- Que l'existence, la perception et l'aversion de l'acouphène est contenue dans un **circuit déterminé**, qu'importe l'origine.
- Qu'il existe un ou plusieurs éléments déclencheurs à une ou plusieurs localisations de ce circuit, nommés **sites ou points d'ignition**.
- Qu'il existe un ou plusieurs mécanismes moléculaires ou cellulaires en réponse à un élément déclencheur (d'ignition) et permettent l'intégration et le maintien du signal anormal dans le circuit, nommés **mécanismes de promotion ou d'amplification**.
- Que le handicap lié est engendré l'implication du **système limbique**
- Que l'acouphène soit finalement inclus dans un plus large réseau de zones cérébrales identifiées comme permettant une perception consciente.



3 PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie de l'acouphène est un problème complexe qui fait appel à plusieurs disciplines. Il convient de garder à l'esprit que depuis les débuts, **sa résolution suit une approche heuristique**, par additions progressives de connaissances dans le domaine de l'audition et de l'acoustique, de la neurologie, de la psychiatrie, de la neuro-ingénierie et de l'imagerie cérébrale, et plus récemment des neurosciences computationnelles qui peuvent étudier les interactions complexes entre de vastes réseaux de neurones. C'est donc actuellement un modèle incomplet dans lequel les conclusions définitives seront apportées dans le futur.

3.1 CIRCUIT AUDITIF

Le circuit auditif est composé d'une **partie périphérique** comprenant les **récepteurs sensoriels** (cellules ciliées de la cochlée) et une **partie centrale** comprenant les **structures sous-corticales** (Noyau cochléaire, colliculi inférieur, corps géniculé médial du thalamus) et **corticales** (cortex auditif primaire, secondaires, associatifs) (Figure 11). L'information sonore est en majeure partie relayée par des fibres croisant vers la face de symétrie opposée (ex : côté gauche pour l'oreille droite), ainsi, à partir de l'olive supérieure, les structures centrales reçoivent l'information sonore des deux oreilles. Les acouphènes unilatéraux affectent donc le cortex auditif opposé, bien qu'ils soient effectivement perçus dans l'espace du côté de l'oreille concernée.

Cortex auditif (AC)

A1 : primaire

A2 : secondaire

AAF : zone secondaire
associative antérieure



Corps géniculé médial (MGB)

vMGB : partie ventrale

mMGB : médiale

dMGB : dorsale



Colliculus inférieur (IC)

ICC : partie centrale

DCX : dorsale

ICX : externe



Lemnisque latéral (LL)

VNLL : partie ventrale

DNLL : dorsale



Complexe olivaire supérieur

LSO : partie latérale

MSO : médiale



Noyau cochléaire (CN)

DCN : partie dorsale

PVCN : postérieur ventrale

AVCN : antérieur ventrale



Ganglion spiral (SGN)



Cochlée

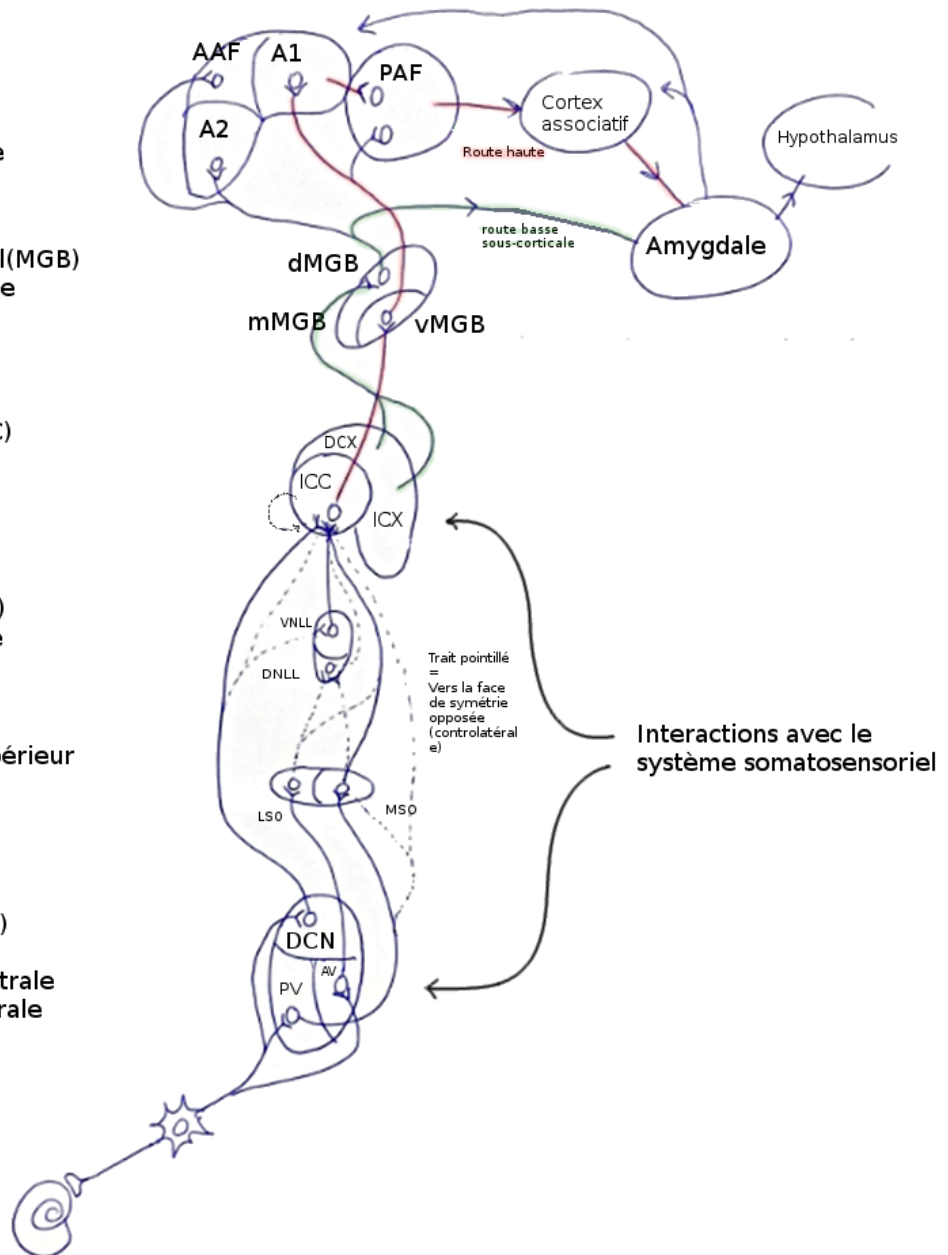


Figure 11: Schéma du circuit auditif

Les traits pointillés représentent le passage vers la face de symétrie opposée. Les flèches surlignées en vert et rouge représentent respectivement les différents accès à l'amygdale par la voie basse sous corticale (voie non primaire) et la voie haute corticale.

Illustration de l'auteur



Les cellules ciliées de la cochlée transmettent l'information sonore au **ganglion spiral (SGN)**. Celui-ci, *via le nerf cochléaire*, transmet à son tour vers le **noyau cochléaire (CN)** composé d'une partie **dorsale (DCN)**, ventrale antérieure (AVCN) et ventrale postérieure (PVCN).

A ce niveau, il existe une divergence en deux voies distinctes :

La voie primaire : L'information sonore est relayée successivement entre les neurones de différentes structures nerveuses, du noyau cochléaire vers l'olive supérieure (SO), au lemnisque latéral (LL), au **colliculus inférieur (IC)**, au **noyau géniculé médial du thalamus (MGN)**, et enfin, au **cortex auditif (AC)** (Figure 11). Le cortex auditif est constitué de deux parties, **primaire** et **secondaire**. La tonotopie cochléaire (Figure 12) est conservée de bout en bout du circuit jusqu'au niveau cortical. Cette voie est responsable de l'intégration de la fréquence et de l'intensité du son, de sa durée et de sa localisation dans l'espace.

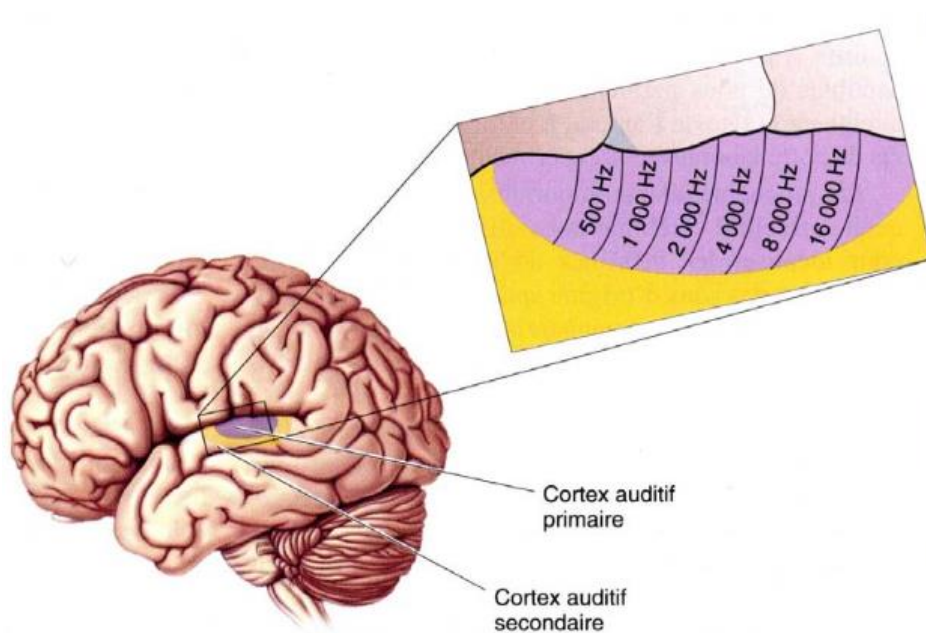


Figure 12: Tonotopie corticale

Sebastien Tanguy Université Caen (36)



La voie non-primaire : Cette voie ascendante ne traite pas uniquement les informations auditives mais intègre aussi **d'autres informations sensorielles**, elle a pour fonction de filtrer sélectivement les informations au niveau de la formation réticulée pour permettre à l'attention consciente de se focaliser davantage sur un stimulus en particulier lors de la phase d'éveil. Les informations sont ensuite envoyées au niveau du thalamus non spécifique (**partie médiale et dorsale du noyau géniculé médial**) puis au cortex polysensoriel et au **système limbique** (Figure 13).



Figure 13 : Schéma récapitulatif des voies auditives primaire et non-primaire

Rémy Pujol, cochlea.eu (6)

Enfin, l'information sonore sera intégrée à un plus vaste **réseau de structures hautes** qui sont responsables de la **perception éveillée et consciente de l'information**.



3.2 LE MODELE D'ACOUPHENES INDUITS PAR LES SALICYLES

L'un des premiers modèles d'étude est celui des acouphènes induits par exposition aux salicylés, qui possèdent une affinité particulière pour le système nerveux auditif. L'exposition de l'organisme à de telles substances est connue pour **induire, à titre d'effet indésirable, une perte auditive et des d'acouphènes**. Ces deux types d'effets secondaires apparaissent graduellement et rapidement, de manière dose dépendante et sont majoritairement **réversibles**, avec une récupération plus ou moins rapide selon les individus, leur capacité de clairance, leur métabolisme, et plus généralement leur état de santé.

Une fois l'organisme soumis à ces molécules à doses graduelles, on observe rapidement **une suppression totale des otoémissions acoustiques provoquées** (OAEs) ce qui laisse suggérer qu'il existe un mécanisme d'action intervenant au niveau des cellules ciliées externes, et notamment sur la mobilité de leurs stéréocils. (37–39)

Pour comprendre la survenue du phénomène, on s'intéresse au mécanisme d'action de cette classe de molécules en prenant l'aspirine en exemple. **L'acide acétylsalicylique** (ou Aspirine) appartient au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens et possède des propriétés antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire et anti-agrégant plaquettaire.

Le mécanisme d'action (Figure 14) repose sur **l'inhibition des cyclo-oxygénases (COX)** et en conséquence la **diminution de la synthèse des métabolites de l'acide arachidonique**, dont les prostaglandines (pro-inflammatoires) et les thromboxanes (pro-agrégants plaquettaires)

Une des premières approches proposées par Jastreboff en 1988 (40) a été d'utiliser des **expériences comportementales de rongeur** pour étudier des **inductions pharmacologiques d'acouphènes**. Un des modèles comportementaux animaux dits "**faux positifs**" sont largement utilisés, et dans le cas des salicylés, afin de déterminer dans quelle mesure l'inhibition des COX était responsable des effets ototoxiques (41).

Les premiers constats après exposition aux salicylés dans les expériences comportementales d'animaux est qu'on observe une perte auditive et l'apparition d'acouphènes.



L'explication pharmacologique réside dans **l'altération du métabolisme de l'acide arachidonique, qui potentialise l'ouverture des récepteurs NMDA cochléaires situés au niveau de la synapse avec les cellules ciliées internes**. Il est ainsi possible de mettre en évidence l'implication de ces récepteurs soumis à différents inhibiteurs des COX en utilisant conjointement des antagonistes NMDA injectés directement dans les fluides périlymphatiques de la cochlée. Ainsi, lorsque ces récepteurs sont bloqués, il n'est plus possible d'observer l'augmentation du nombre d'évènements faux-positifs (41).

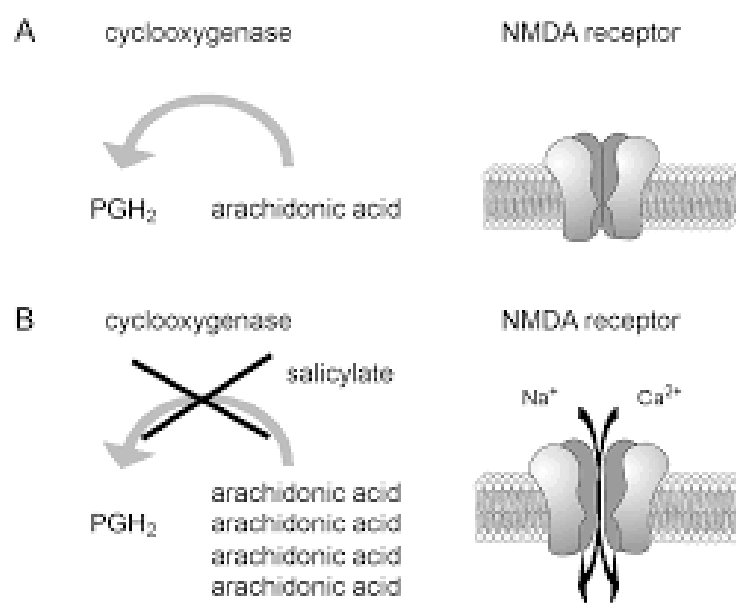


Figure 14 : Inhibition des COX et Potentialisation de l'ouverture des récepteurs NMDA cochléaires par l'acide arachidonique

Guillon, cochlear NMDA receptors and tinnitus in Audiological Medicine 2004 (42)

Dans le cas des salicylés, la potentialisation de l'ouverture des récepteurs NMDA *via* l'inhibition des COX n'est pas le seul mécanisme suspecté de participer à l'ototoxicité : **ils altèrent également l'électromotilité des cellules ciliées externes par compétition sur le site de liaison anionique de la protéine Prestine**. Cette dernière change de conformation en fonction du potentiel de membrane et est responsable du mouvement des stéréocils (43)

Enfin, le modèle d'induction d'acouphènes par les salicylés permet de constater des changements précoces au niveau périphérique et central : en l'absence d'explication dans ce



chapitre, ces différents changements sont à garder à l'esprit pendant la lecture et la compréhension des chapitres suivantes.

La potentialisation de l'ouverture des récepteurs NMDA s'accompagne en réponse d'une **diminution de l'expression d'un second type de récepteur glutamatergique à l'interface avec le ganglion spiral, les récepteurs AMPA** (l'effet de ces récepteurs fait l'objet de la partie 3.3)

La réduction de synthèse des prostaglandines a pour effet de modifier l'homéostasie de la vascularisation cochléaire en provoquant une vasoconstriction et une réduction de l'afflux sanguin local (44,45). Bien que l'on n'observe pas d'altération sur la chaîne de phosphorylation oxydative avec les salicylés, la réduction de l'afflux sanguin est une mécanique de survenue d'ototoxicité par stress oxydant (partie 3.4)

Enfin, les salicylés **modifient le spectre d'activité nerveuse spontanée au niveau des structures centrales du circuit auditif**, de manière progressive et dose dépendante (46–50), notamment, au niveau du nerf vestibulo-cochléaire VIII, au niveau du noyau cochléaire dorsal (DCN), au niveau des colliculi inférieurs (IC), au niveau du cortex auditif (AC). En parallèle, **cette augmentation de l'activité nerveuse spontanée serait due à une absence d'inhibition GABAergique** (partie 3.6).

Conclusions :

- Les salicylés induisent progressivement une perte auditive et l'apparition d'acouphène de manière dose dépendante et réversible.
- Les salicylés, par inhibition des cyclo-oxygénases, inhibent le métabolisme de l'acide arachidonique qui s'accumule et potentialise l'activation des récepteurs NMDA cochléaires
- Les salicylés modifient le spectre d'activité nerveuse spontanée des neurones au niveau des structures centrales le long du circuit auditif, ils engendrent également un déficit d'inhibition GABAergique



3.3 RECEPTEURS GLUTAMATERGIQUES COCHLEAIRES ET EXCITOTOXICITE

Dans l'expérience des salicylés, il est possible d'observer que l'apparition de perte auditive et d'acouphène est concomitante à l'activation des récepteurs NMDA cochléaires, et s'accompagne d'une diminution de l'expression des récepteurs AMPA au niveau de la membrane post-synaptique entre la cellule ciliée interne et le ganglion spiral. Ce chapitre décrit le fonctionnement de ces deux types de récepteurs cochléaires pour comprendre dans quelle mesure ils sont impliqués dans la survenue d'un acouphène.

Les récepteurs NMDA et AMPA font partie de la famille des récepteurs ionotropiques (canaux ioniques) du glutamate.

Le ganglion spiral (SGN) est le neurone bipolaire innervant d'une part, les cellules ciliées internes et d'autre part, le noyau cochléaire sur ses trois sous-divisions. Les axones du ganglion spiral et du ganglion vestibulaire se rejoignent en formant le nerf vestibulo-cochléaire VIII vers le noyau cochléaire.

Le glutamate est libéré dans l'espace intersynaptique grâce à un système d'exocytose de vésicules spécifiques à la cochlée et aux photorécepteurs de la rétine : **les synapses Ribbons** (51). **La membrane pré-synaptique est caractérisée par un cycle ininterrompu de vésicules à cinétique rapide emplies de glutamate, dont la libération est très réactive et précise, et permettant également que la variation du flux d'exocytose soit dépendante de l'intensité du stimulus (Figure 15).**

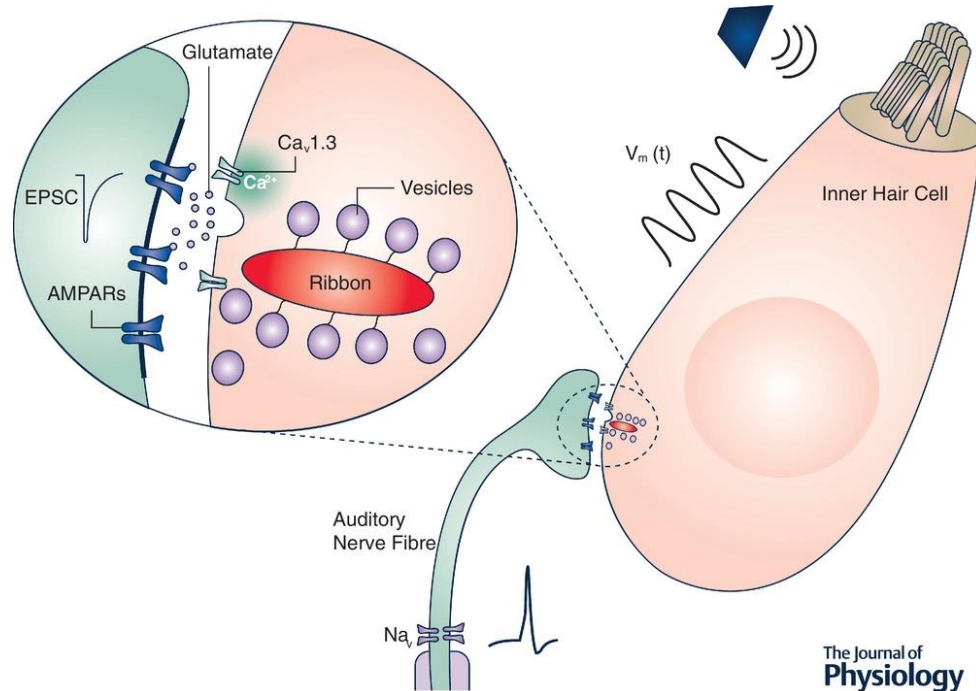


Figure 15 : Synapse Ribbon et microdomaine de calcium

Journal of physiology (52)

Ce mécanisme est indispensable au fonctionnement de la cochlée et toute altération du ribbon engendre une modification des potentiels évoqués cochléaires.

Une fois le glutamate présent dans l'espace intersynaptique, **les deux types de récepteurs possèdent des cinétiques différentes, une activation AMPA précoce et courte (<1ms) et une activation NMDA plus tardive et persistance (10ms).**

En termes de transmission de l'information sonore : ce sont les **récepteurs AMPA qui sont davantage impliqués dans le relai du signal auditif** alors que les **récepteurs NMDA assurent plutôt un rôle de modulation de la réponse synaptique.**

En effet, les récepteurs NMDA n'occupent qu'une place minoritaire dans la totalité des courants excitateurs post-synaptique (au mieux ~10%), mais leur cinétique plus lente favorise l'apparition de potentiel d'action futurs en abaissant le seuil d'activation et améliore la réactivité de la synapse (53).

Afin de permettre la compréhension des parties suivantes, il est utile de garder à l'esprit que la cinétique différente de ces deux récepteurs leur confère **des seuils d'activation différents**



et **des niveaux d'activité spontanée différents**, A l'interface avec le ganglion spiral, il existe donc des synapses riches en récepteurs NMDA à activation lente et activité spontanée faible et des synapses riches en récepteurs AMPA à activation rapide et activité spontanée élevée (Figure 16).

La synapse est également modulée par des fibres secondaires efférentes avec différents neurotransmetteurs (Acétylcholine, GABA, dopamine, enképhalines, dynorphine, CGRP) (54,55).

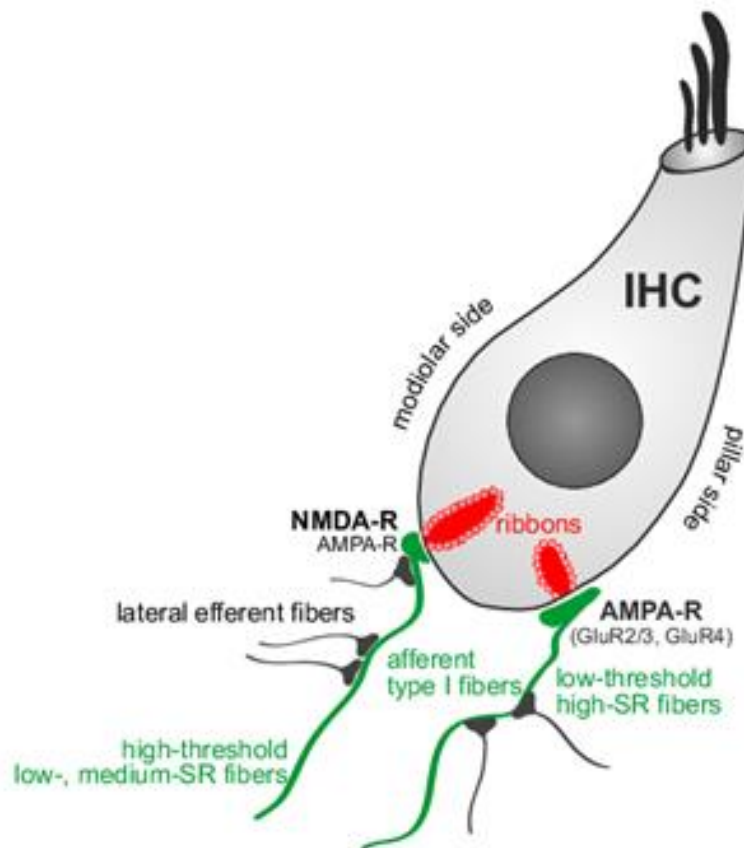


Figure 16: Synapses de la cellule ciliée interne

*La transmission nerveuse de la cellule ciliée interne vers le ganglion spiral peut être médiée par des synapses de type « ribbon » riches en récepteurs NMDA ou AMPA qui confèrent des cinétiques d'activation différentes,
Bing et al 2015, Cell physical biochem (56)*



En termes de fonction biologique dans la cochlée, les récepteurs NMDA possèdent trois fonctions majeures :

1. L'activation des récepteurs NMDA diminue l'expression des récepteurs AMPA à la surface de la membrane post-synaptique du ganglion spiral.

Cette propriété est observable notamment après exposition aux **salicylés**, et explique vraisemblablement la perte auditive induite par cette classe de molécules, étant donné que les récepteurs AMPA sont davantage impliqués dans la transmission sonore (57). Inversement, ce phénomène n'est pas observable en présence d'un antagoniste ou en supprimant le calcium extracellulaire, ce qui empêche l'activation du récepteur.

En cas de **traumatisme sonore**, il existe des pertes de sensibilité auditive immédiates et réversibles, dans ce cas, la diminution de l'expression AMPA a également été mise en évidence. En présence d'un antagoniste NMDA, le stress aigu engendrerait une moindre réduction des récepteurs AMPA et donc moins de perte auditive immédiate.

La qualité remarquable de cette régulation d'un récepteur à l'autre est qu'elle permet un **mécanisme d'otoprotection** lorsque d'importantes quantités de glutamates sont libérées par les synapses *ribbon* lors d'une stimulation intense. Le glutamate ayant des propriétés excitatrices rapides, si une large quantité de celui-ci est libérée ou incorrectement recyclée, cela peut engendrer un **phénomène d'excitotoxicité** envers la synapse, *via* les récepteurs AMPA de par sa cinétique rapide et sa capacité à être responsable de la majorité des courants post-synaptiques (58,59).

Au niveau de la cochlée, l'excitotoxicité est connue pour survenir en cas de traumatisme sonore, d'ischémie ou de situations de déplétions en ATP. Le phénomène se produit en deux temps et débute par une surexcitation des récepteurs glutamatergiques et donc un **influx important d'ions Na^+ et Ca^{2+}** qui entrent à travers la membrane post-synaptique.

Le déséquilibre osmotique après entrée des ions sodium en excès, provoque une entrée massive d'eau, un gonflement puis un **éclatement ou une lyse de la membrane post synaptique**. Ce mécanisme aigu est réversible par formation *de novo* de l'extrémité du ganglion spiral qui forme la synapse (environ 5j).



2. La deuxième fonction des récepteurs NMDA cochléaires est de faciliter la restauration de la transmission synaptique lorsque celle-ci entre en lyse cellulaire et éclate.

En simulant la destruction de la synapse par excitotoxicité à l'aide d'un agoniste AMPA, on observe une augmentation de l'expression d'ARN messager codant pour une des sous-unité (NR1) du récepteur NMDA et ce phénomène est également observable lorsque le système nerveux auditif est en âge de maturation. L'idée est que les récepteurs NMDA, lorsqu'ils ont la possibilité de recevoir un agoniste, accélèrent la restauration de la synapse et qu'en présence d'un antagoniste, la réparation est retardée (60,61).

3. La troisième fonction des récepteurs NMDA cochléaires est de participer à la maturation du système nerveux auditif du fait de leur capacité plastique.

Les récepteurs NMDA ont la capacité d'augmenter (non pas de diminuer cette fois-ci) l'expression des récepteurs AMPA à la surface de la membrane post-synaptique de manière durable grâce à un mécanisme **neuro-plastique** appelée **potentialisation à long-terme**. Puis après la phase de maturation, les récepteurs NMDA cochléaires changent de composition en sous-unités et cette fonction devient marginale. Néanmoins, cette capacité reste présente au niveau central et joue un rôle dans la physiopathologie de l'acouphène. Ceci fait l'objet de la partie 3.7.2.

En conclusion, les synapses glutamatergiques de la cochlée vers le ganglion spiral sont composées de récepteurs AMPA qui possèdent une cinétique rapide et assurent la majorité du travail de transmission sonore. Les synapses *ribbon* sont capables de libérer des grandes quantités de glutamate de manière rapide et ininterrompue et pour ces raisons, les synapses sont sensibles au phénomène d'excitotoxicité médiée par les récepteurs AMPA pouvant survenir à cause d'une hyperstimulation (traumatisme sonore). Les récepteurs NMDA protègent doublement la synapse en présence de glutamate, d'une part en modulant à la baisse l'expression des récepteurs AMPA, et en participant à la réparation de la synapse en cas de lyse. Enfin les récepteurs NMDA possèdent des capacités neuro-plastiques, anecdotiques au niveau cochléaire passée la phase de maturation, mais toujours présentes au niveau central.



Conclusions :

- La transmission nerveuse entre cellules ciliées internes et le ganglion spiral est médiée par une synapse glutamatergique “*ribbon*”, capable de délivrer des flux de glutamate importants, ininterrompus et stimulus-dépendants, grâce à un système de vésicule très réactif vers les récepteurs NMDA et AMPA de la membrane post synaptique.
- Du fait de ses propriétés excitatrices particulières, cette synapse est vulnérable au phénomène d’excitotoxicité (traumatismes sonores, hypoxie/ischémie...) menant soit à la lyse réversible de la membrane post synaptique, soit à la mort cellulaire définitive selon le degré de dommages.
- Les récepteurs AMPA sont davantage impliqués dans la transmission de l’information sonore et sont les vecteurs principaux des dommages excitotoxiques, de par leur cinétique rapide.
- En présence de glutamate, les récepteurs NMDA diminuent l’expression des récepteurs AMPA et protègent la synapse de l’excitotoxicité, et possèdent également un rôle de signalisation dans la réparation de la synapse endommagée.
- Dans la partie centrale du circuit auditif, les récepteurs NMDA possèdent une fonction neuro-plastique.

3.4 OTOTOXICITE PAR STRESS OXYDATIF ET MORT CELLULAIRE

Dans les situations de traumatisme sonore ou d’hypoxie-ischémie cochléaire, la synapse de la cellule ciliée peut subir des dommages cellulaires trop importants (Influx de calcium, dommages structuraux, dommages sur l’ADN, stress oxydant) qui entraînent l’impossibilité pour la synapse de se réparer et conduit à **l’apoptose de la cellule**.

Les effets ototoxiques des salicylés sont réversibles par retour à la normale de l’activité des récepteurs NMDA, puis re-expression AMPA dans les synapses intactes, mais **certaines molécules induisent des pertes auditives et des acouphènes irréversibles car leur mécanisme d’action entraîne des dommages amenant à la mort cellulaire, généralement par l’induction de stress oxydatif**.



Le cisplatine est un exemple de molécules particulièrement ototoxiques. C'est un puissant agent cytotoxique, utilisé comme anticancéreux, et source de nombreux effets secondaires en dehors du champ de l'audition. L'incidence de son ototoxicité est extrêmement élevée (estimée entre un tiers et presque la totalité des personnes exposées) selon la dose, la durée d'exposition, l'âge, la fonction rénale, et les interactions médicamenteuses. De tels effets sont importants, progressifs, bilatéraux et définitifs.

La concentration au pic (ou Cmax) ne serait pas le facteur principal concernant le risque de toxicité cochléaire, mais plutôt la durée d'exposition pendant laquelle la molécule n'est pas inactivée.

Le suivi des effets ototoxiques peut varier mais consiste principalement à la surveillance régulière des valeurs audiométriques au fur et à mesure de l'exposition, notamment d'un audiogramme et des otoémissions acoustiques provoquées (OAEs).

Lors de l'exposition, le cisplatine est distribué et accumulé dans la cochlée par passage systémique. **La molécule va entraîner la formation d'espèces oxygénées réactives (ROS) et générer un stress oxydant.** (62–65).

Il est à noter que ce sont ces effets cytotoxiques qui confèrent l'efficacité thérapeutique à cette molécule, la cochlée est un compartiment où le cisplatine s'accumule et provoque des effets collatéraux indésirables.

D'autres classes de molécules ayant des effets de type excitotoxiques et de stress oxydant ont été mises en évidence, c'est par exemple le cas des **antibiotiques aminoglycosides** qui entraînent une production de radicaux libres (66–69) et sont également hautement ototoxiques en dépit de leur utilité thérapeutique.

Parmi les substances non médicamenteuses, sont particulièrement concernés les **solvants aromatiques et les métaux lourds** dans l'environnement professionnel : le plomb (70) et ses sels inorganiques, le toluène, le styrène (71) et le trichloréthylène, le mercure, le monoxyde de carbone (hypoxémiant et excitotoxique) et le disulfure de carbone, certains nitriles... (72). Avec un moindre niveau de preuve sont concernés l'étain organique comme agent



phytotoxique, le germanium, le manganèse, le cadmium, l'arsenic, les hydrocarbures halogénés...

Ces substances provoquent toute *in fine* un mécanisme de type stress oxydant et font poser la question de **l'exposition environnementale comme facteur de risque** de survenue d'acouphènes.

L'ototoxicité se potentialise elle-même lors d'exposition à différents déclencheurs de manière conjointe. Dans le cas d'une exposition conjointe sonore et chimique, l'explication proposée pourrait être que l'ouverture des canaux MET des cellules ciliées facilitée par les niveaux sonores importants permettent aux molécules ototoxiques de pénétrer davantage à l'intérieur de la cellule pour y produire les radicaux libres. De plus, l'addition de deux sources de stress oxydant renforce le risque de survenue et l'intensité de celui-ci une fois que les systèmes de tampon de la cellule ont été dépassés. (73,74).

Enfin, les cellules de l'organe de Corti n'ont pas la capacité de se régénérer après la mort cellulaire car celles-ci sont à un stade de différenciation terminale. Elles n'ont pas non plus la capacité de proliférer *in vitro* ni *in vivo* (seules des lignées immortalisées sont étudiées) (75).

Conclusions :

- Les cellules de l'organe de Corti sont au stade de différenciation terminale et n'ont plus la capacité de se régénérer
- Les traumatismes sonores, l'hypoxie-ischémie cochléaire, et l'exposition à des molécules ototoxiques peut engendrer la mort définitive des cellules ciliées mais aussi des cellules de soutien et du ganglion spiral.
- La mort cellulaire peut survenir lors d'une excitotoxicité glutamatergique importante : un influx de calcium incontrôlé et/ou des espèces oxygénées réactives qui génèrent un stress important sur les membranes, l'ADN, et activent les voies de l'apoptose.



3.5 PRIVATION D'ENTREE SENSORIELLE : DEFINITION ET CAUSES

Dans les parties précédentes, il a été possible de mettre en évidence des premiers points d'ignition physiopathologique de l'acouphène, situés au niveau de la cochlée, dans la partie la plus périphérique du circuit auditif : par la diminution de la motilité des stéréocils, l'altération du fonctionnement normal des récepteurs glutamatergiques cochléaires, par lyse excitotoxique réversible et par mort cellulaire définitive, d'origine excitotoxique, cytotoxique, ou par stress oxydatif et activation des voies de l'apoptose. Ces différents mécanismes englobent l'iatrogénie médicamenteuse (salicylés, aminoglycosides, cytotoxiques...), les traumatismes sonores aigus ou répétés conduisant à des dommages sur les cellules ciliées, et les formes de perte auditive soudaines qui découlent d'hypoxie-ischémie au niveau cochléaire.

Ces scénarios ont en commun qu'ils aboutissent à **l'abolition partielle ou totale de la transmission d'informations nerveuses** vers le noyau cochléaire, de manière réversible ou définitive selon le mécanisme mis en cause et constituent une **privation d'entrée sensorielle** (appelée aussi **désafférentation** selon certains auteurs). **N'importe quel degré de perte auditive constitue une privation d'entrée sensorielle en soi**, et dans certains cas la privation prend une origine plus haute dans le circuit auditif.

Il existe une multitude d'autres sources de privation qui prennent origine dans l'oreille. Parmi elles :

La **presbyacousie**, une pathologie qui est une forme de perte de fonction auditive liée à l'âge. Elle est la cause de perte auditive la plus répandue ($\frac{1}{3}$ des plus de 65 ans) (76,77). Il n'existe pas une forme unique de presbyacousie mais plusieurs sous-types car celle-ci résulte de plusieurs mécanismes qui s'additionnent, notamment la **perte de fonction de cellules ciliées** et particulièrement dans les fréquences hautes de la base du limaçon, la **dégénérescence du ganglion spiral**, la dégénérescence des cellules responsables de la **composition ionique de l'endolymphe** qui assure la conduction de l'onde sonore ou par altération anatomique du conduit cochléaire contenant l'endolymphe et l'organe de Corti. Parmi les facteurs de risque de la presbyacousie, on peut citer l'exposition chronique à des niveaux sonores importants au



cours de la vie et/ou l'exposition à des agents ototoxiques, des maladies ou facteurs hormonaux et métaboliques comme l'administration de glucocorticoïdes au long cours ou d'hormones sexuelles.

Les pertes auditives non-neurosensorielles (qui épargnent le circuit auditif) comme les **bouchons de cérumen ou les otites de l'oreille moyenne** sont sources de privation d'entrée sensorielle, et l'acouphène associé disparaît normalement après guérison. Il est à noter qu'il peut exister dans ce contexte une utilisation d'antibiotiques ototoxiques qui peuvent également générer un acouphène.

Les pathologies ORL dans lesquelles il existe une composante dégénérative ou de dommages anatomiques sont les **barotraumatismes, cholestéatomes, ossifications du labyrinthe, neurinome de l'acoustique...** avec éventuellement des dommages sur les structures nerveuses.

Les pertes auditives soudaines liées à des infections virales, par névrite du nerf cochléaire, charge virale présente dans l'oreille interne, ou réponse antigénique qui réagit de manière croisée, la production de $TNF\alpha$ dans la réaction immunitaire est un élément défavorable à la survie des cellules de la cochlée, mais l'utilisation des corticoïdes dans la phase aiguë de la réaction, améliore le pronostic de récupération de l'audition (11). Il est suspecté que ces pertes auditives soudaines soient aussi associées à un terrain d'athérosclérose qui déclencherait un **accident ischémique** localisé dans la cochlée et ainsi conduire à la mort des cellules ciliées.

Parmi les autres sources de privation d'origine toxique ou médicamenteuse :

La quinine et ses dérivés, dont les fluoroquinolones, sont une famille de molécules ototoxiques qui causent une perte auditive réversible par **action sur la motilité des cellules ciliées** externes. Celles-ci altèrent sa capacité à se polariser/dépolariser de manière normale et perturbent la transduction électromécanique du son, en bloquant l'influx d'ion potassium K^+ dans la cellule et par extension en bloquant le courant à travers **les canaux MET** (K^+ dépendant), canaux situés aux jonctions entre les stéréocils. La quinine interfère également avec la **protéine Prestine** de manière compétitive sur son site de liaison anionique. Cette



protéine de membrane change de conformation selon les changements de polarité de la cellule et provoque la contraction de celle-ci, permettant l'amplification cochléaire. Il est possible d'observer l'abolition totale des otoémission acoustiques provoquées (DP-OAEs) car celles-ci sont dépendantes de la liaison horizontale des stéréocils des cellules ciliées externes et du bon fonctionnement des canaux MET. De plus, certains effets vasculaires peuvent être observés comme la **réduction du flux sanguin** cochléaire par vasoconstriction au niveau de la membrane basilaire, coagulation intravasculaire disséminée, thrombocytopénie... (78)

Avec l'utilisation des **diurétiques de l'anse**, on observe une réduction des potentiels endo-cochléaires par une **modification de la composition ionique de l'endolymphe** et de la **périlymphe** en altérant le fonctionnement de plusieurs pompes (Na^+/K^+ ATPases, Mg^{2+} ATPases...) et enzymes de la strie vasculaire. De plus, il existe au niveau des cellules ciliées une altération du métabolisme du glycogène. Ensuite, certains changements morphologiques et histologiques peuvent subvenir comme **l'altération de la barrière hémato-cochléaire**. Ainsi la périlymphe est davantage exposée aux autres molécules ototoxiques (situations de co-administration avec des antibiotiques par exemple). Et selon le moment d'administration et la concentration locale dans la cochlée, l'altération de cette barrière peut potentialiser ou au contraire faire fuir les molécules ototoxiques vers l'extérieur de la cochlée. En périphérie, l'activation du système rénine-angiotensine peut engendrer des **ischémies cochléaires par vasoconstriction**. Le furosémide étant à presque 100% lié aux protéines plasmatiques, l'hypoalbuminémie est de fait comme un facteur de risque d'ototoxicité quant à l'utilisation de cette famille de molécules (68,79)

Enfin, parmi les antibiotiques de la famille des **macrolides**, l'érythromycine et l'azithromycine induisent des pertes auditives bilatérales, des acouphènes, et des vertiges (par toxicité sur l'appareil vestibulaire), dont la réversibilité des effets ou non est individuelle (distribution et élimination de la molécule, potentialisation du risque de mort cellulaire par d'autres mécanismes parallèles...). On observe une abolition des OAEs, une altération des potentiels endo-cochléaires, avec une **modification de la composition ionique de l'endolymphe** par inhibition des flux normaux d'ions potassium K^+ par la strie vasculaire (de manière similaire aux diurétiques de l'anse). Ces effets sont réversibles après clairance mais peuvent être



observés comme définitifs si la drogue est injectée directement dans la périlymphe (forte exposition de l'oreille interne), suggérant que **c'est davantage l'accumulation dans le compartiment cochléaire qui est un facteur de risque d'effets ototoxiques importants et définitifs**. En effet, ces effets sont davantage observés chez des patients âgés avec des fonctions hépatiques ou rénales altérées, favorisant la diminution du métabolisme et la clairance des médicaments. De plus, les macrolides se potentialisent avec d'autres drogues ototoxiques (co-administration ou changement de molécule d'un macrolide vers un autre antibiotique alors que la molécule n'est pas totalement éliminée). (80)

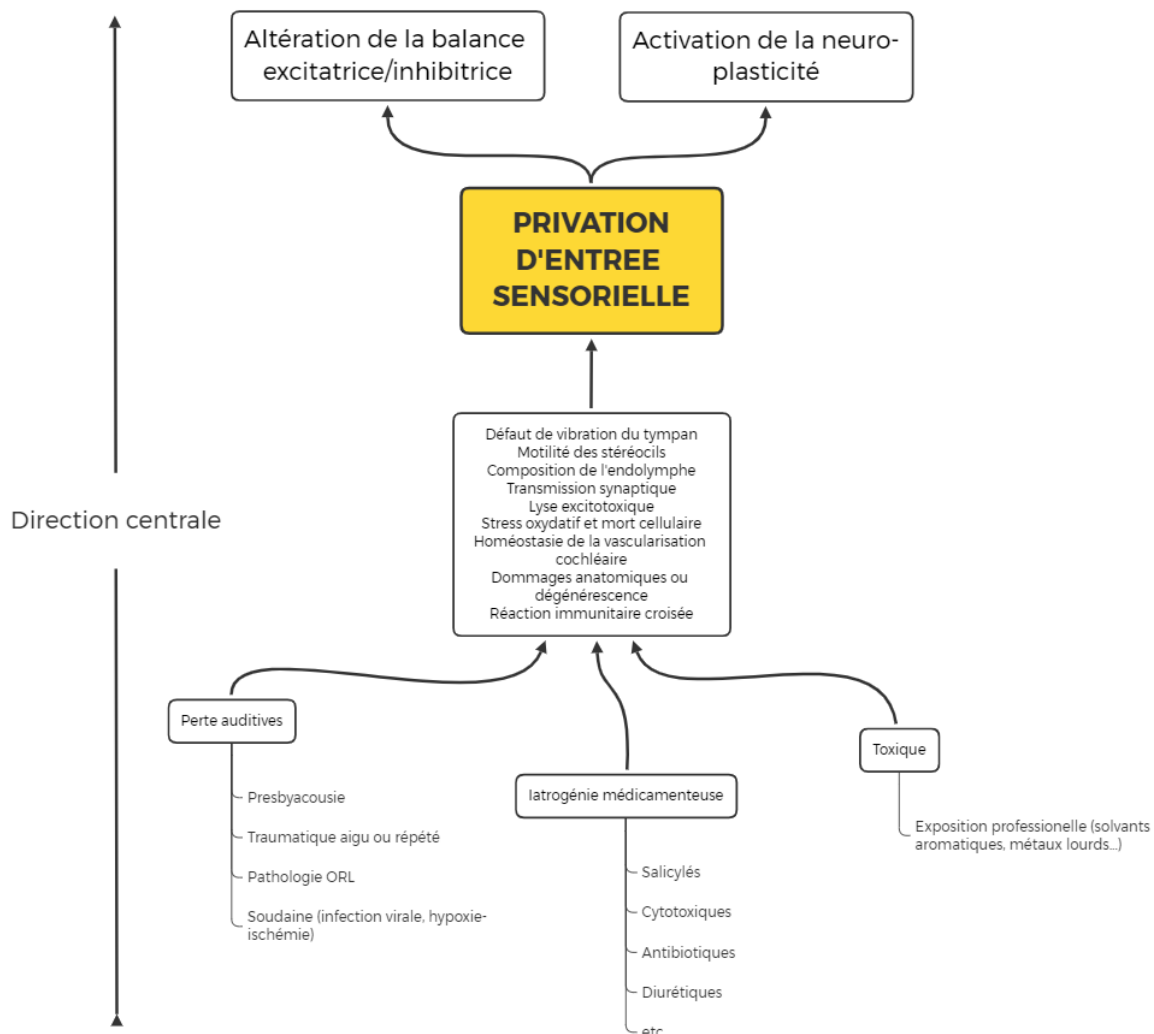


Figure 17: Privation d'entrée sensorielle. Illustration auteur



En conclusion, la privation d'entrée sensorielle est le concept-clé qui fait la conjonction de toutes les causes dans lesquelles le point d'ignition de l'acouphène provoque une diminution de la transmission d'informations nerveuses vers les structures suivantes dans le sens ascendant du circuit auditif (Figure 17).

La privation d'entrée sensorielle constitue donc un sous-groupe d'acouphènes pour toutes les étiologies qui s'y trouvent car des mécanismes communs prennent part au niveau central. A partir d'ici, la privation entraîne différents mécanismes de promotion et d'amplification qui forment progressivement l'acouphène, notamment **l'altération de la balance excitatrice/inhibitrice** et **l'activation de la neuroplasticité** (16) qui font l'objet des parties suivantes. L'altération de la balance est théoriquement réversible par le retour de l'entrée sensorielle, mais les changements plastiques initiés peuvent persister et devenir permanents.

Conclusions :

- Toute cause altérant au moins partiellement la capacité de l'oreille à transmettre une quantité d'informations nerveuse normale engendre un certain degré de privation d'entrée sensorielle vers les structures suivantes dans le sens ascendant du circuit auditif.
- La privation d'entrée sensorielle provoque l'altération de la balance excitatrice/inhibitrice et l'activation de la neuro-plasticité.



3.6 ALTERATION DE LA BALANCE EXCITATRICE/INHIBITRICE

La balance excitatrice/inhibitrice est un concept illustrant **l'équilibre des rapports de force entre l'excitation et l'inhibition nerveuse agissant dans le système**. C'est un équilibre excessivement complexe car il existe des synapses excitatrices (glutamatergiques, glutaminergiques, cholinergiques) et inhibitrices (GABAergiques, glycinergiques) en tout point du circuit auditif, et du système nerveux en général, par conséquent celui-ci est impossible à représenter. Néanmoins, dans le cas de l'acouphène, il est possible d'observer, sous forme de tendance et dans les structures centrales, la diminution de l'inhibition normale et l'augmentation de l'excitation sous forme spontanée, et ce dès la phase aigüe de l'acouphène avant que des mécanismes de consolidation neuro-plastiques soient mis en place.

La **privation d'entrée sensorielle** provoque une altération de la balance excitatrice/inhibitrice à travers deux altérations : d'une part car il existe une **modification du spectre d'activité nerveuse spontanée** des neurones et d'autre part, une **perte de l'activité inhibitrice d'interneurones GABA**.

Cette partie détaille les premiers mécanismes de promotion et d'amplification de l'acouphène, c'est à dire qui génèrent et maintiennent une perception sonore indépendamment de l'étiologie dès lors que les conditions initiales sont réunies (ici la privation d'entrée sensorielle).

3.6.1 Activité spontanée des neurones

Le système nerveux génère une activité électrophysiologique de manière **spontanée même en l'absence de stimulation**. Une de propriété intrinsèque des neurones est de générer des **potentiels d'action sans stimulus déclencheur préalable**, sous forme d'**activité nerveuse spontanée**.

Les mécanismes par lesquels des potentiels d'action peuvent se former de manière autonome sont complexes et encore non résolus. **L'activité nerveuse autonome existe d'ores et déjà dans le système nerveux immature** et semble jouer un **rôle important dans son développement et sa maturation**. En formant des réseaux entiers d'activité spontanée, un réseau de neurone organisé dans l'espace et le temps se constitue (81,82).



En l'absence de stimulation, **le ganglion spiral génère (de manière physiologique) des potentiels d'actions spontanés** selon la cinétique des synapses et des fibres concernées : les fibres qui relient les synapses riches en récepteurs NMDA possèdent un seuil d'activation élevé et par conséquent un niveau d'activité spontanée plus faible que les fibres reliées aux synapses riches en récepteurs AMPA qui possèdent un seuil d'activation plus faible et donc un niveau d'activité spontanée plus élevée, ces deux types de récepteurs ayant des cinétiques différentes.

Paradoxalement, lorsque l'entrée sensorielle est perdue et donc qu'il existe une diminution de l'activité nerveuse en périphérie, il existe également une activité plus importante qui se manifeste sous forme d'hyperactivité nerveuse spontanée au niveau des structures centrales.

Un premier postulat était que cette hyperactivité spontanée des neurones était la cause directe de l'acouphène, or ce serait davantage **la modification du spectre d'activité et le timing de survenue dans le réseau neuronal** qui serait la condition nécessaire et suffisante, avec pour hypothèse qu'une plus importante **synchronicité de l'activité spontanée entre les neurones, sous forme hyperactive, sous forme d'activité dite « en rafale » ou possiblement tout autre spectre anormal, sur de grands groupes de neurones de manière simultanée**, serait à l'origine de la perception erronée de l'acouphène.

En première conclusion, la privation d'entrée sensorielle entraîne la modification du spectre d'activité spontanée des neurones, sous forme de spectre anormal et/ou hyperactif, et la survenue d'épisodes synchrones entre groupes de neurone, ce qui serait un facteur important dans la genèse et le maintien de la perception de l'acouphène (16)

3.6.2 Déficit d'inhibition

Si l'on soumet des sujets sains et sans perte auditive à un silence complet proche de 0 dB dans une pièce insonorisée, il apparaît que la majorité des personnes interrogées peuvent percevoir un son qui s'apparente à un acouphène (16,83). Cette perception est vraisemblablement celle de l'activité nerveuse spontanée du circuit de l'audition qui continue d'être actif même en l'absence de stimulation, et rendu perceptible par la privation d'entrée sensorielle de



l'insonorisation de la pièce. Il est important de noter qu'il n'existe pas de « silence électrophysiologique » mais plutôt un niveau basal d'activité même en l'absence de stimulation extérieure.

Afin d'expliquer le paradoxe dans lequel la privation d'entrée sensorielle augmente l'activité spontanée, il est important de noter que les fibres auditives possèdent certaines synapses vouées à exciter le signal et d'autres à l'inhiber. Dans la physiopathologie de l'acouphène, il existe deux types d'inhibitions synaptiques importantes que sont **l'inhibition latérale** (16), et **l'inhibition par anticipation**. **Face à une privation d'entrée sensorielle, ces deux types d'inhibition sont perdus.**

Sur la Figure 18, l'inhibition latérale est représentée par **un neurone A inhibant un neurone B voisin dans la tonotopie** et de même rang lorsqu'il est excité dans le sens ascendant, ce qui signifie qu'en présence d'un son particulier, **l'activation d'un neurone inhibe la réponse d'un neurone voisin.**

C'est un type d'inhibition également retrouvé dans le système visuel. Cette « porte logique » physiologique permet de discriminer précisément les stimuli dans une large gamme (ici des longueurs d'ondes au niveau visuel et auditif) en renforçant la spécificité des neurones en réponse à des entrées différentes. Dans l'audition, **l'inhibition latérale participe à la tonotopie en supprimant l'excitation des neurones voisins par une activité non spécifique. Cette fonction se retrouve également dans les structures centrales du circuit auditif car la tonotopie est conservée de bout en bout.**

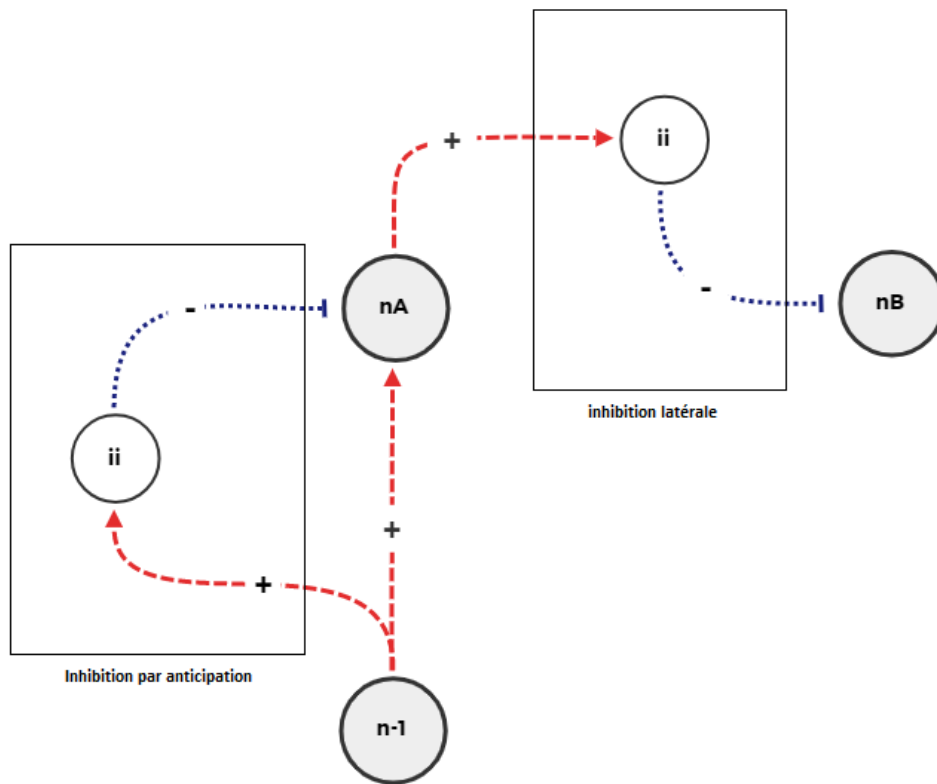


Figure 18: Schéma d'inhibition latérale et par anticipation

Illustration de l'auteur

L'inhibition par anticipation est un deuxième type d'inhibition impliqué dans la conservation de la tonotopie. Celle-ci est dirigée de manière contre-intuitive contre le neurone spécifique et non son voisin. Son rôle et l'implication de sa perte sont davantage détaillés dans la partie suivante car celle-ci est impliquée dans la neuroplasticité.

Comme l'inhibition latérale et celle par anticipation fonctionnent grâce à l'entrée sensorielle d'un neurone en périphérie, si des dommages sont appliqués dans la cochlée de manière sélective sur certaines cellules répondant à un intervalle de fréquences particulier de la cochlée, **le gain d'excitation et le déficit d'inhibition provoqués par la perte d'entrée sensorielle peuvent être transmis de bout en bout du circuit** (du noyau cochléaire vers le colliculi inférieur etc...) à travers les neurones spécifiques dans la tonotopie, c'est-à-dire reliés aux cellules ciliées endommagées (16,84).



Certaines fréquences provoquent plus d'inhibition que d'autres. En effet, l'entrée sensorielle des hautes fréquences a un pouvoir inhibiteur supérieur aux basses fréquences. En parallèle, la présence d'un acouphène est bien souvent concomitante à l'existence d'une perte auditive dans les fréquences hautes. La perte d'audition dans ces fréquences apparaît donc particulièrement dommageable car celles-ci auraient une plus forte propension à altérer la balance excitatrice/inhibitrice.

Ces différents modes d'inhibition synaptique sont à l'origine du phénomène **d'inhibition résiduelle**, qui veut que, à la suite d'une exposition sonore, la perception de l'acouphène peut disparaître ou s'atténuer pendant quelques secondes ou quelques minutes. Celle-ci peut se produire du même côté que la stimulation ou du côté opposé. Dans certaines situations, avec un arrangement correct de stimulations sonores par des fréquences voisines de la perte, ou dans le spectre perdu au-delà du seuil d'audition, **il est possible de réinjecter l'inhibition latérale et l'inhibition par anticipation et affaiblir la perception de l'acouphène en perturbant momentanément la balance excitatrice/inhibitrice.** Cela est actuellement une des **applications possibles de l'appareillage auditif.**

Il existe donc une diminution d'activité en périphérie par la privation d'entrée sensorielle et une augmentation d'activité spontanée au niveau central, au moins en partie provoquée par la perte d'inhibition sur les neurones en amont dans le circuit auditif.

Dans l'exemple des sujets sains soumis au silence complet, une fois levé l'effet d'inhibition du bruit ambiant (jusqu'à ~30db pour une pièce calme), l'activité spontanée des neurones se démasque et devient perceptible car normalement masquée par un niveau d'entrée sensorielle minimum.

Ces différents effets d'inhibition sont rendus possibles *via* la **présence d'interneurones inhibiteurs GABAergiques :**

Dans le modèle d'acouphènes induits par exposition aux **salicylés**, on constate une modification du spectre d'activité spontanée le long du circuit, du nerf VIII jusqu'au cortex auditif. Cette altération de la balance s'accompagne également d'une **absence d'inhibition GABAergique**, notamment jusque dans l'hippocampe où les salicylés n'ont pas/plus d'effet



sur les récepteurs au glutamate, mais réduisent la transmission par les récepteurs GABA-A de manière concentration dépendante. Dans les colliculi inférieurs (IC), le nombre de sites de liaison GABA-A et la quantité de GABA circulant sont diminués suite à l'augmentation de l'activité métabolique de l'enzyme GAD (*Glutamic Acid Decarboxylase*). Ce qui par conséquent, potentialise l'excitation des neurones (85,86). Il est intéressant de noter que le mécanisme d'action des salicylés sur les neurones GABA n'est pas résolu car la molécule n'est probablement pas directement à l'origine de ces changements, et que le déficit d'inhibition apparaîtrait seulement suite à l'action initiale sur les récepteurs glutamatergiques.

Dans des situations de **traumatisme sonore**, une augmentation de l'activité nerveuse (et de fait des potentiels évoqués) dans les structures auditives centrales est observable, en particulier dans le colliculus inférieur. Il existe des résultats suggérant une **perte d'inhibition GABA-Aa sur les neurones au niveau de ce même site** (87).

Chez les **sujets presbycousiques**, il existe également des résultats montrant une **perte de l'activité inhibitrice GABA dans le colliculus inférieur**, et dans le cortex (88–90). Il n'est pas clair si cette perte d'inhibition GABAergique est causée par des changements dans la recapture et la dégradation des neurotransmetteurs, par une diminution de la biosynthèse ou par une perte de fonction (91), **mais il existe une corrélation négative entre les niveaux de GABA circulant, la fonction auditive et l'âge**.

Les changements biologiques identifiés derrière la perte d'inhibition GABAergique seraient : une diminution du nombre de neurones utilisant le neurotransmetteur GABA, une diminution du niveau basal de neurotransmetteur GABA circulant sous forme libre, une diminution de la quantité de GABA libéré dans les synapses après stimuli, une diminution de l'activité ou de la synthèse de l'enzyme glutamate décarboxylase GAD (qui réalise la conversion du L-glutamate en GABA), des changements fonctionnels ou une diminution de la transcription du nombre de sites de liaisons GABA-B et GABA-A, et/ou une diminution du nombre d'extrémités pré-synaptiques (92,93).

En conclusion, il est observé que **le déficit d'inhibition GABAergique s'observe dans les situations de privation d'entrée sensorielle indépendamment de l'étiologie initiale**. De plus, l'inhibition latérale et l'inhibition par anticipation interviennent directement dans la



conservation de la tonotopie en renforçant la spécificité des neurones contre une éventuelle **activité non spécifique**, la perte de cette fonction entraîne des **changements d'ordre neuroplastiques transmis jusqu'au niveau de la tonotopie corticale**, détaillés dans la partie suivante.

En théorie, l'altération de cette balance excitatrice/inhibitrice est réversible par le regain de l'entrée sensorielle : en rétablissant l'inhibition latérale et l'inhibition par anticipation, il est possible d'observer l'inhibition résiduelle de la perception de l'acouphène, qui suggère que le mécanisme de promotion de celui-ci est momentanément affaibli. De tels effets sont observés en pratique chez les personnes traitées avec des prothèses auditives ou par des dispositifs de stimulation sonore (94), néanmoins, cette perspective reste insuffisante à elle seule car d'autres mécanismes de promotion, comme la neuro-plasticité, prennent part dans la génération de l'acouphène.

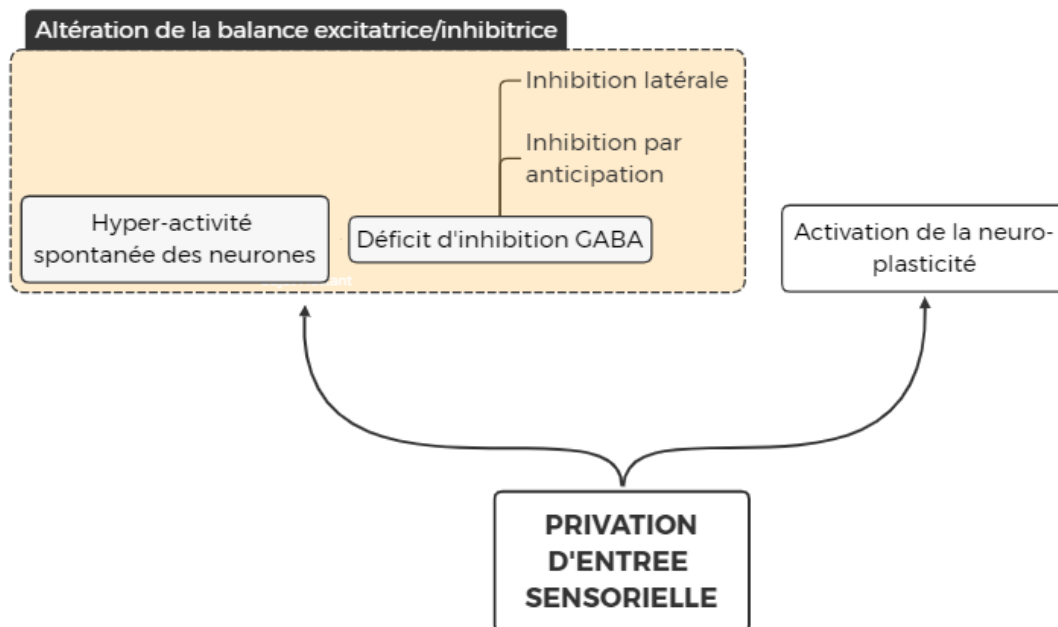


Figure 19 : Altération de la balance excitatrice/inhibitrice

Illustration auteur



Conclusion :

- L'activité nerveuse spontanée est une propriété intrinsèque des neurones qui génère des potentiels d'action en l'absence de stimulation.
- La privation d'entrée sensorielle entraîne une altération de la balance excitatrice/inhibitrice : à travers un déficit d'inhibition *via* les interneurons GABAergiques répondant normalement à l'activité des neurones recevant l'entrée sensorielle, qui encourage la modification du spectre normal d'activité nerveuse spontanée des neurones vers une forme hyperactive ou en rafale.
- L'activité nerveuse spontanée anormale peut être transmise de bout en bout dans les structures centrales et le déficit d'inhibition dérégule la conservation de la tonotopie.
- C'est davantage la synchronicité de l'activité spontanée sous forme de rafale et hyperactive au sein d'une large population de neurones qui génère et maintient la perception d'un acouphène.
- Le rétablissement de l'entrée sensorielle peut permettre dans certaines conditions de corriger l'altération de la balance excitatrice/inhibitrice, ou d'affaiblir la perception de l'acouphène si celle-ci réinjecte de l'inhibition (inhibition résiduelle).



3.7 NEUROPLASTICITE

La plasticité neuronale est la capacité du système nerveux à moduler l'activité nerveuse et sa conduction par des changements fonctionnels ou structuraux à différentes échelles, et de manière durable. Dès lors qu'une condition de déclenchement est présente, c'est un phénomène qui passe de l'état inactif (ou à l'équilibre) à l'état actif (apparition de la modulation positive ou négative), les modifications peuvent intervenir rapidement et persister durablement.

La neuroplasticité n'est pas pathologique par définition car elle intervient durant le développement du système nerveux auditif (95), mais elle est considérée comme telle dans le cas de l'acouphène : c'est-à-dire une **maladie neuro-plastique**. Il n'est pas clair si une maladie neuro-plastique apparaît à la suite d'un défaut de mise en place d'une modulation correcte ou si c'est une modulation correcte et effective qui génère un fonctionnement défaillant à plus large échelle.

Il est important de noter que les mécanismes neuro-plastiques opérant dans le cas d'un acouphène sont considérés comme **définitifs**, néanmoins des mécanismes de plasticité-inverse provoqués intentionnellement à visée thérapeutique sont à l'étude. Puisque ces mécanismes sont voués à être définitifs, **un acouphène peut persister malgré le retour de l'entrée sensorielle car des conditions de déclenchement spécifiques permettent la mise en place de changements durables**, ce peut être le cas d'un traumatisme auditif malgré une récupération.

Ainsi, le retour à la normale implique de supprimer la cause mais aussi de rétablir la circuiterie nerveuse qui a été modifiée durablement par des mécanismes de promotion et d'amplification neuro-plastiques. Cela concerne donc particulièrement les **acouphènes chronicisés**, ceux-ci présentent par ailleurs **le plus mauvais pronostic** de guérison spontanée et de réponse aux traitements expérimentaux.

Au niveau auditif, **les déclencheurs connus de la neuro-plasticité sont la privation d'entrée sensorielle, l'hyperstimulation** (excitation initiale du traumatisme sonore), **et certains**



facteurs moins connus comme la neuro-inflammation, la démyélinisation et des mécanismes auto-immuns.

La privation d'entrée sensorielle est le principal déclencheur d'activation de la neuro-plasticité, or, des personnes avec une privation partielle sont acouphéniques, et d'autres non, ce qui indique que la privation d'entrée sensorielle **ne déclenche pas de manière systématique** la plasticité chez certaines personnes et donc que d'autres facteurs interviennent soit au niveau auditif soit au niveau attentionnel. Il faut souligner qu'un audiogramme normal n'exclue pas automatiquement la privation d'entrée sensorielle comme élément déclencheur(96), car celle-ci peut être dans un intervalle restreint et **masquée par l'audition hors fréquence ou avoir été temporaire.**

L'hyperstimulation, à elle seule, peut également déclencher la neuro-plasticité, et explique dans une certaine mesure l'apparition d'acouphènes persistants après un unique épisode traumatique sans perte auditive. Dans le cas d'une hyperstimulation sonore où il s'ensuit bel et bien une perte auditive (une privation), il y a donc présence de deux **déclencheurs concomitants.**

Enfin, on retrouve des évidences d'activation de la neuroplasticité dans des situations de **neuro-inflammation, en cas de démyélinisation des axones et éventuellement de maladies auto-immunes.** Cette dernière catégorie de déclencheurs est moins connue. Il est également suspecté que certaines infections virales associées ou non à des pertes auditives soudaines puissent être concernées par ces déclencheurs.

Une fois déclenchée, **la neuroplasticité intervient à plusieurs échelles** (97) : il existe des modulations des voies de signalisation, transcriptions de gènes et synthèses de protéines spécifiques. La transmission synaptique peut être renforcée ou diminuée, axones et dendrites peuvent se développer ou être remaniés, et peuvent se mettre en place des processus de neurogénèse (différentiation de nouvelles cellules). À la suite d'une privation d'entrée sensorielle par exemple, l'activité anormale est transmise de bout en bout du système, et bien que ces structures soient normalement fonctionnelles, leur activité (synthèse d'ARN et protéines) va se modifier tour à tour jusqu'à affecter les régions les plus hautes qui intègrent l'information.



Ce chapitre décrit comment la neuroplasticité sous forme pathologique provoque trois changements majeurs dans la physiopathologie de l'acouphène. Ces changements sont **le remodelage de la tonotopie, la promotion d'une activité anormale et synchrone sur une population de neurones ou « synchronie neuronale », et le reroutage des informations** (16,98).

3.7.1 Remodelage de la tonotopie corticale

Dans cette sous partie, il est utile de rappeler qu'au niveau périphérique, lorsque l'entrée sensorielle d'un groupe de neurones est perdue, cela engendre un déficit d'inhibition et provoque la modification du spectre de l'activité spontanée (sous forme de rafale ou hyperactive) des neurones privés en direction du cortex auditif par les voies ascendantes (rappel de la partie 3.6).

Cette altération de la balance excitatrice/inhibitrice, avec l'addition de la mise en place de la neuro-plasticité, entraîne le remodelage de la tonotopie corticale (16,99).

L'inhibition latérale et l'inhibition par anticipation sont deux types d'inhibition intervenant dans la conservation de la tonotopie, qui sont perdues lorsqu'il existe un déficit de stimulation. De manière simplifiée, l'inhibition latérale renforce la spécificité des neurones en diminuant la probabilité d'activation des neurones voisins dans la tonotopie ; **l'inhibition par anticipation agit de manière contre-intuitive envers le neurone qui est spécifique, et la perte de cette même fonction perturbe la conservation de la tonotopie par des modifications neuro-plastiques.**

Afin de comprendre son fonctionnement, il faut rappeler la Figure 18, montrant que l'entrée sensorielle se transmet en direction centrale (neurone n-1 vers neurone nA), et que le neurone nA est capable d'inhibition latérale GABAergique sur un neurone de même rang nB fonctionnellement et/ou morphologiquement adjacent par un interneurone inhibiteur ii. **L'inhibition par anticipation est dirigée parallèlement vers le neurone spécifique qui s'apprête à être dépolarisé, également par un interneurone inhibiteur ii.**

La création d'un **courant d'hyperpolarisation concurrent à la dépolarisation** (notamment par des voies nerveuses rapides de gros diamètre, riches en nœuds de Ranvier et des synapses



riches en récepteurs à cinétique rapide) (100), diminue la probabilité de déclenchement d'un potentiel d'action et l'amplitude de celui-ci. La fenêtre d'activation possible pour franchir le seuil d'excitation est donc réduite, la somme d'excitation **doit donc être davantage concentrée dans le temps**, ce qui améliore la **précision temporelle** du neurone le long de la voie auditive ascendante et sa **spécificité dans la tonotopie**.

Pour introduire la partie suivante, on peut noter que comme le neurone est immédiatement « éteint » juste après sa dépolarisation, l'inhibition par anticipation exerce un effet préventif sur un éventuel « rétrocontrôle positif » entre les neurones, sous forme de potentialisation à long-terme. De plus, le système auditif possède une fréquence (quantité) d'entrée sensorielle très élevée et le *timing* est crucial pour le contrôle et l'équilibre de la plasticité dépendante du *timing* de stimulation.

L'inhibition latérale a pour fonction de diminuer la probabilité d'activation des neurones voisins alors que **l'inhibition par anticipation protège le neurone contre une activation non spécifique par les fibres horizontales rejoignant les neurones voisins**.

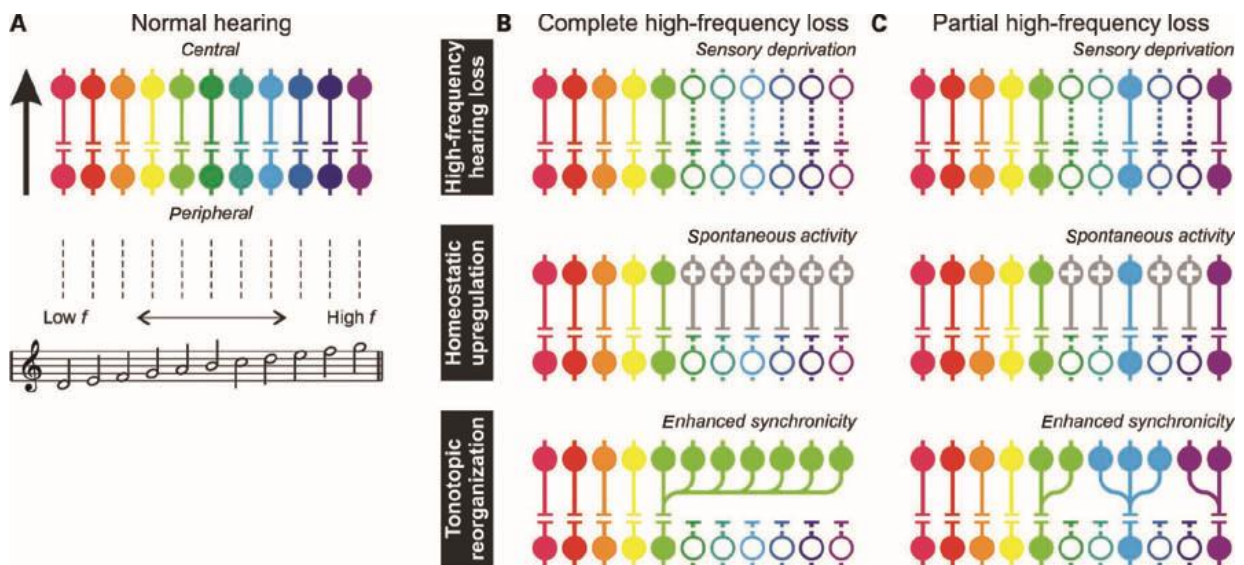


Figure 20 : Remodelage de la tonotopie
(101)

Sur la Figure 20, la tonotopie est représentée par une gamme de fréquences de gauche à droite par différentes couleurs et les voies ascendantes de bas en haut. En (A), l'entrée



sensorielle et la tonotopie sont correctement conservées. En (B) et (C), différentes privations d'entrée sensorielle sont représentées par des neurones de couleur absente (*sensory deprivation*), l'altération de la balance excitatrice/inhibitrice se produit et une activité spontanée anormale est générée au niveau central (*spontaneous activity*).

Les neurones de la région privée d'entrée sensorielle, lorsqu'ils sont privés d'inhibition par anticipation, expriment un spectre spontané anormalement élevé et vont **répondre préférentiellement à l'entrée sensorielle la plus proche dans la tonotopie** c'est-à-dire à celle des **fibres horizontales des neurones voisins encore actifs**.

En conséquence, **ceux-ci commencent à exprimer la fréquence spécifique du neurone voisin** à leur tour, et entraîne le remodelage de la tonotopie par une **sur-expression des fréquences voisines en bordure du spectre de fréquence de la privation** (102)

Finalement, les mécanismes de conservation de la tonotopie amènent à transmettre l'information d'une **tonotopie remodelée jusqu'au cortex auditif** (Figure 21). Ce remodelage est un point particulièrement important dans le sens où il provoque une différence entre information reçue au niveau cortical, et information normalement attendu par les structures hautes.

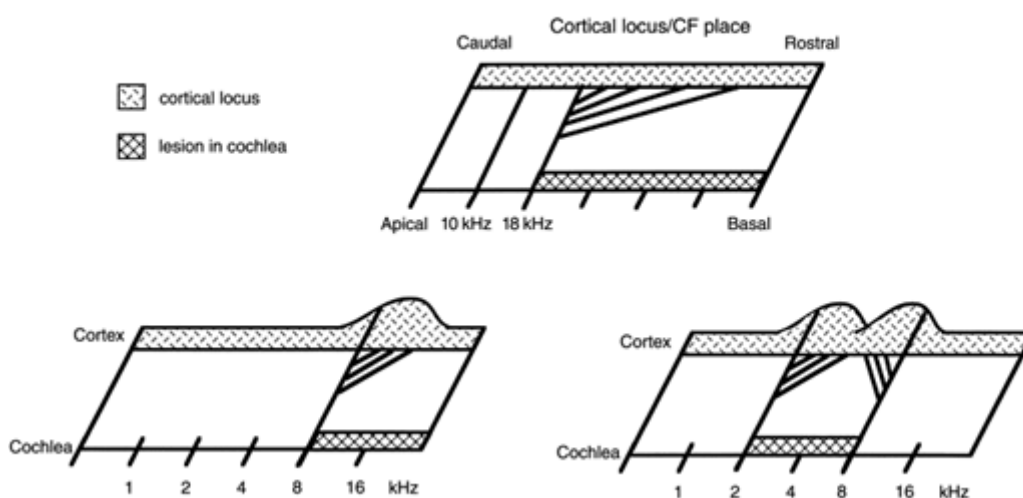


Figure 21: Sur-expression des fréquences bordures au niveau de la tonotopie corticale (102)



Une hypothèse qui avait été proposée est que la sur-représentation de ces fréquences bordures au niveau de la tonotopie corticale serait directement responsable de la perception de l'acouphène, or il n'existe pas de certitude sur la manière dont le remodelage de la tonotopie est perçu au niveau de la conscience. De plus, **les fréquences bordures sur-exprimées ne sont pas identiques à la fréquence perçue de l'acouphène.**

Si l'on réalise un test de *pitch-matching* sur un sujet acouphénique avec perte auditive, et que l'on soumet cette personne au son qui reproduit son acouphène, à une intensité au-delà de son seuil d'audition, on observe l'effet de l'inhibition résiduelle. Dans les faits, **plus le *pitch-match* est fidèle à la perception de l'acouphène, plus l'effet de l'inhibition résiduelle est marqué** (103). Or, si l'activité anormale et synchrone est belle et bien perturbée (ce qui affaiblit momentanément la perception de l'acouphène) c'est parce que l'inhibition est réinjectée par l'entrée sensorielle. Les fréquences bordures n'étant par définition pas comprises dans le spectre de la perte d'audition, elles sont donc logiquement différentes de l'acouphène.

Reformulé autrement, cela démontre également que **l'acouphène se situe dans une région où il existe un déficit d'inhibition par anticipation**, par conséquent ce peut-être ces mêmes neurones qui sont imputables à l'acouphène **bien qu'ils expriment, au niveau de la tonotopie corticale, une fréquence qui est différente de la fréquence perçue de l'acouphène.**

Néanmoins, on sait aujourd'hui que l'hyperactivité spontanée à elle seule ne suffit pas pour générer un acouphène et qu'une activité anormale et synchrone sur un large groupe de neurones est nécessaire. Une fois que les conditions sont réunies (privation d'entrée sensorielle, activité spontanée anormale, et perte d'inhibition par anticipation), il est possible que **l'activité spontanée du neurone en déficit d'inhibition rentre en phase synchrone avec une activité non spécifique voisine.**

Ici, la modification neuro-plastique est donc **la transmission horizontale d'une activité non spécifique créée par la perte de l'effet d'extinction par anticipation et la création ou le renforcement de connections latérales, qui seront reproduites jusqu'au niveau du cortex.** Le remodelage de la tonotopie corticale est également un élément factuel en faveur de l'hypothèse qu'il existe une **synchronicité *de novo*** (104).



Dans un deuxième temps, le remodelage de la tonotopie permet également de comprendre des résultats contre-intuitifs qui suggèrent que certains **individus acouphéniques avec un audiogramme sain** pourraient en réalité **masquer une privation d'entrée sensorielle** grâce à ce remodelage (et par conséquent en tirer un bénéfice). (96,105)

Pour démontrer cela, il faut utiliser un test audiométrique avec un filtre passe-bande, c'est-à-dire l'utilisation d'un bruit de fond pour permettre d'affiner la discrimination entre les fréquences sonores présentées à l'oreille. Un exemple de ce genre est le test TEN.

Premièrement, les acouphéniques à audiogramme sain comparés à des non-acouphéniques sains, vont présenter une élévation du seuil d'audition dans le spectre de l'acouphène, indiquant une perte d'entrée sensorielle dans la même région.

Deuxièmement, ces résultats sont observables grâce à l'utilisation du filtre acoustique qui empêche **l'audition hors fréquence** : s'il existe des dommages très ciblés au niveau des cellules ciliées et restreints en largeur de spectre, les cellules ciliées voisines, moins spécifiques mais très proches en fréquence, **vont transmettre l'information des fréquences bordures** suffisamment proches en spécificité et ainsi se représenter le son pur manquant.

Ces techniques acoustiques plus complexes permettent aujourd'hui de renforcer **la corrélation entre acouphène et privation d'entrée sensorielle même chez les individus à audiogramme sain**. Aujourd'hui, on suspecte qu'il existe une forme de « **perte auditive cachée** » face au constat que certains individus présentant des audiogrammes sains peuvent être porteurs de dommages à l'interface cochlée-ganglion spiral, avec une perte partielle de la quantité totale de synapse et éventuellement avec certaines fibres du ganglion spiral qui dégénèrent. Ce phénomène, appelé **synaptopathie cochléaire**, semble pouvoir se produire après des traumatismes sonores lorsque les dommages sont suffisamment importants sur les synapses de faible activité spontanée (c'est-à-dire riches en récepteurs NMDA) et donc empêchant la réparation synaptique, pouvant amener à la mort cellulaire. Comme ces mêmes synapses sont vitales pour l'audition dans les environnements bruyants, l'audiogramme avec filtre acoustique peut démontrer des signes de privation d'entrée sensorielle.



Conclusions :

- Lors d'une privation d'entrée sensorielle, le déficit d'inhibition par anticipation est un élément qui favorise le remodelage de la tonotopie corticale, car la propagation latérale de l'activité non spécifique des neurones voisins n'est plus empêchée.
- La tonotopie corticale est remodelée de telle manière que les fréquences en bordure de spectre de la privation soient sur-exprimées.
- Il n'existe pas de certitude sur le fait qu'un audiogramme classique, sain, permette d'éliminer la privation d'entrée sensorielle comme étiologie de l'acouphène, car le bénéfice des fréquences bordures permet l'audition hors-fréquence, ainsi les pertes auditives restreintes peuvent être masquées.
- L'inhibition résiduelle est d'autant plus marquée qu'elle correspond à la fréquence de l'acouphène, la réinjection de l'entrée sensorielle et de l'inhibition correspondante permet d'affaiblir temporairement la perception de celui-ci.

3.7.2 Synchronie neuronale

La deuxième conséquence de la neuroplasticité dans la physiopathologie de l'acouphène est la **promotion d'une activité anormale et synchrone au sein d'une large population de neurone**, aussi appelée **synchronie neuronale**, c'est un point majeur de la physiopathologie.

L'hypothèse est que l'expression synchrone d'une activité anormale entre les structures centrales jusque dans le cortex auditif, serait la **condition nécessaire** à l'existence et à la perception d'un acouphène. La synchronie neuronale est donc le mécanisme de promotion indispensable pour permettre à l'anomalie de se propager jusqu'aux régions les plus hautes.

Lorsque les déclencheurs de la neuroplasticité surviennent (privation d'entrée sensorielle, hyperstimulation, autres facteurs), il peut exister dans ces contextes une altération de la balance excitatrice/inhibitrice qui sera le socle d'une activité anormale qui tend à se propager, notamment *via* les fibres horizontales, qui forment une potentielle voie d'emprunt. Il existe donc un spectre d'activité spontané anormal (hyperactif, en rafale) en déficit d'inhibition, cela signifie que certaines synapses excitatrices voient leur activité augmentée et que certaines synapses inhibitrices ont une activité diminuée.

La neuroplasticité permet non seulement la **promotion de l'activité synchrone** mais aussi la **pérennisation dans le temps** de l'anomalie, ce qui signifie que le maintien du spectre **anormal** n'est plus dépendant du point d'ignition en périphérie, mais aussi que cette **phase de consolidation** fait appel à des **changements durables**.

3.7.2.1 Plasticité

Au niveau synaptique, il existe deux types de mécanismes plastiques qui vont modifier et adapter l'activité des neurones, ce sont la **plasticité homéostatique** et la **potentialisation/inhibition à long-terme**.

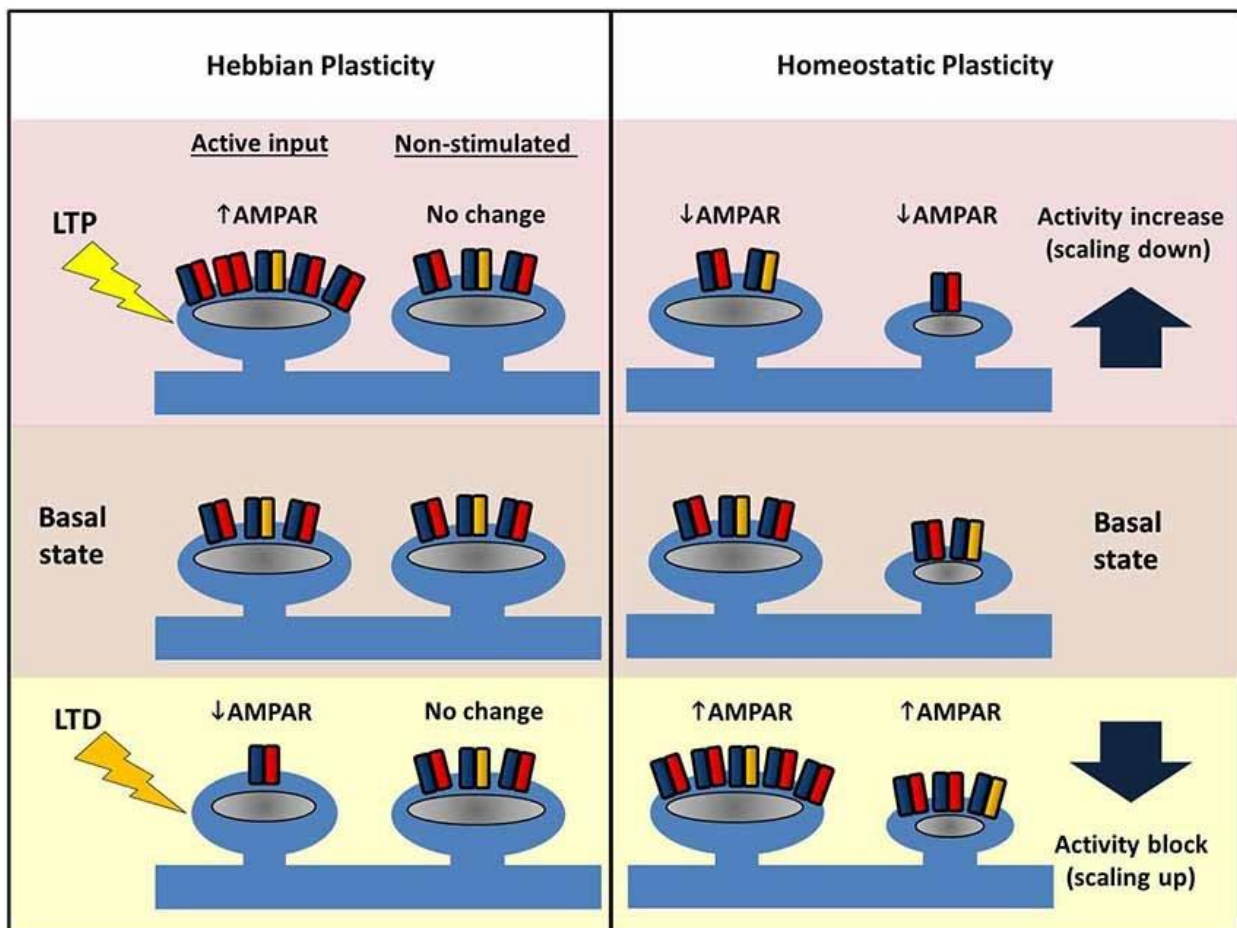


Figure 22 : Plasticité synaptique

Chater & Goda 2014 (106)



La plasticité homéostasique (dite anti-Hebbienne) (Figure 22, colonne droite) vise à maintenir un niveau de stimulation constant sur une échelle globale qui n'est pas limitée à une seule synapse. Lorsque le niveau de stimulation augmente, on observe une diminution de l'expression des récepteurs AMPA pour contrebalancer, et inversement, une augmentation de l'expression lorsque le niveau de stimulation diminue.

L'hypothèse est que, dans l'ordre de survenue, **la plasticité homéostasique diminue précocement l'activité inhibitrice GABA et augmente l'expression de récepteurs AMPA** dans les zones privées d'entrée sensorielle. Ainsi, ces zones soumises à la privation sont enrichies en récepteurs à cinétique rapide et à niveau **d'activité spontanée élevée afin de maintenir un niveau d'activité suffisant au niveau central**. Cette forme de plasticité synaptique précoce, dans le but de contrebalancer une diminution d'entrée sensorielle, pourrait être, **soit la cause sous-jacente à l'existence de l'activité spontanée anormale, soit être un facteur additionnel au déficit d'inhibition**.

La potentialisation/inhibition long-terme (dite Hebbienne) vise, quant à elle, à moduler l'activité de la synapse à la hausse ou la baisse, **de manière durable**. Dans une synapse glutamatergique (Figure 22, colonne gauche), l'activation du récepteur NMDA est normalement bloquée par l'ion magnésium intracellulaire. Or lorsqu'une certaine quantité de stimulation (par exocytose de glutamate) agit dans une fenêtre de temps précise, le magnésium est chassé et **l'entrée d'ions calcium dans la cellule initie une cascade de signalisation** (via une protéine kinase Ca^{2+} calmoduline-dépendante) conduisant à l'expression de récepteurs AMPA au niveau de la membrane, par exocytose et à l'augmentation de la conductance du récepteur par phosphorylation de celui-ci (107).

La membrane post-synaptique est donc **enrichie en récepteurs à cinétique rapide**, ce qui permet de **renforcer la capacité à générer des potentiels post-synaptiques excitateurs (EPSP)**, en facilitant l'entrée d'ions positifs et donc la dépolarisation du potentiel de membrane vers le seuil d'excitation. De manière simplifiée, **les EPSP sont précurseurs à la génération d'un potentiel d'action**. Un même neurone peut recevoir plusieurs potentiels post-synaptiques excitateurs et inhibiteurs qui s'additionnent dans l'espace et le temps (Figure 23).

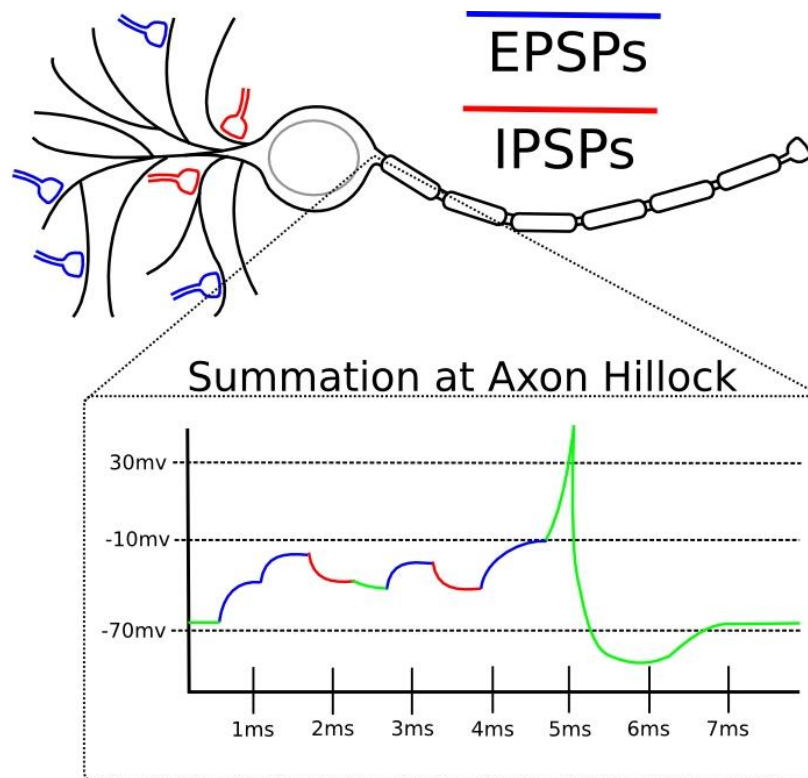


Figure 23: Addition des courants post-synaptiques excitateurs et inhibiteurs ; CNS tech lab

L'inhibition à long-terme (ou LTD) est le mécanisme inverse de la LTP, par lequel les récepteurs glutamatergiques superflus sont éliminés (déphosphorylation des récepteurs et endocytose de ceux-ci), lorsque que la stimulation est en décalage de phase ou ne permet pas une concentration en calcium suffisante, et de manière répétée, jusqu'à une éventuelle disparition des synapses les moins fonctionnelles.

Les synapses possèdent donc la capacité à **moduler à la hausse ou à la baisse l'amplitude de la transmission synaptique, et ce, de manière durable, en réponse à leur propre activité.**

Cette forme de plasticité est **dépendante du timing de stimulation (STDP : spike timing dependant plasticity)** (108) par rapport à la phase dans laquelle se trouve le potentiel de membrane, en effet, lors de la phase de repolarisation puis d'hyperpolarisation, l'entrée des ions Ca^{2+} nécessaires au déclenchement de la cascade de signalisation est empêchée, et donc de manière générale, **la potentialisation à long terme opère pour renforcer les potentiels pré-synaptiques générés juste avant le potentiel d'action et inversement.** De plus, comme la voie de signalisation est activée par l'augmentation du calcium intracellulaire, le glutamate



doit être lié aux récepteurs NMDA en même temps que la membrane est dépolarisée pour que le récepteur ait une perméabilité maximum aux ions Ca^{2+} .

Pour résumer, la plasticité homéostatique serait donc mise en place précocement (en tant que facteur causal ou additionnel au déficit d'inhibition). De manière plus tardive ou progressive, la potentialisation à long-terme viendrait **pérenniser** le spectre d'activité anormal dans les structures centrales et les rendre **indépendantes** les unes des autres, et ainsi participer à le **maintenir définitivement**. Ainsi, cette **phase de consolidation** serait un élément de transition vers une forme **chronique d'acouphènes**.

3.7.2.2 Promotion de l'activité synchrone

Pour que le potentiel d'action se génère, le potentiel de membrane doit être amené à son seuil de déclenchement par une somme d'excitation, c'est-à-dire de courants post-synaptiques excitateurs (EPSP) (Figure 23). **Dans le système auditif sain, l'activité excitatrice est davantage continue et lissée sur le temps**. Or, en cas de d'altération de la balance excitatrice/inhibitrice, on peut observer le **switch d'un spectre d'activité continue dans le temps vers un spectre d'activité hyperactif, en rafale (large concentration de potentiels d'action suivie de période d'accalmies) et synchrone**.

Sur la Figure 24 sont représentés différents spectres d'activité, en (a) les EPSP forment une rafale synchrone et provoquent l'activation d'un seul potentiel d'action. En (b) les EPSP sont concentrés en deux pics successifs mais qui restent insuffisants pour déclencher un potentiel d'action. En (c), deux pics d'excitation suffisamment puissants peuvent déclencher deux potentiels d'actions successifs.

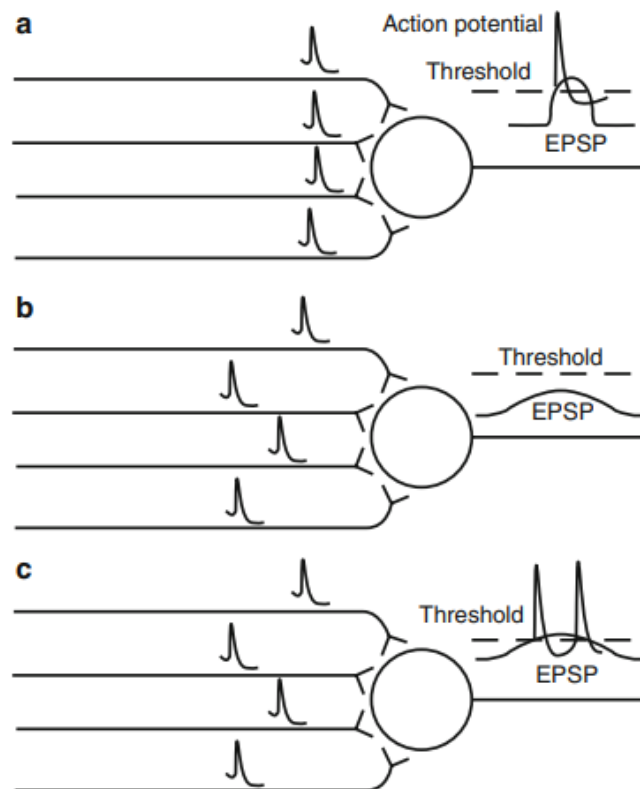


Figure 24 : Timing de survenue des EPSP dans la création d'un potentiel d'action et altération du spectre d'activité du neurone

Moller (16)

Lorsque survient une privation d'entrée sensorielle, il existe un déficit d'addition normale d'EPSP, qui empêche le déclenchement du potentiel d'action des interneurons inhibiteurs et crée un déficit d'inhibition (déficit d'IPSP). D'autre part, l'hyperactivité spontanée des neurones dans le sens central crée des EPSP à des *timings* anormaux. Un *switch* du scénario (a) vers (b) ou vers (c) peut également être observé en cas de démyélinisation. Certaines voies nerveuses perdent alors en conductance et l'addition des EPSP est décalée dans le temps (retardée).

La modification du spectre d'activité ouvre la possibilité d'exciter des cellules cibles qui ne l'étaient pas initialement dans une activité excitatrice lissée, même à quantité totale inchangée. La conséquence est que des synapses secondaires peuvent prendre part à des *timings* anormaux et déclencher un potentiel d'action, comme c'est le cas lorsqu'il existe une propagation latérale de l'activité non spécifique (remodelage de la tonotopie) voire *in fine* la



possibilité « **d'ouverture** » de **synapses dormantes** qui encourage le **reroutage des informations** (partie suivante).

L'activation de la plasticité dépendante du *timing* de stimulation entraîne par conséquent un **remodelage synaptique durable autour des potentiels post-synaptiques appartenant à un spectre anormal** :

- Par **LTP**, lorsque des spectres anormaux génèrent des potentiels d'action, cette potentialisation **facilite le neurone à calquer son activité sur ce spectre anormal**, celui-ci est donc transmis au neurone suivant qui est **susceptible à son tour de remodeler son activité**.
- Par **LTD**, lorsque l'addition des EPSP ne suffit plus à générer un potentiel d'action (Figure 24 scénario b) et **renforce davantage le déficit de stimulation**.

Lorsque dans une chaîne de plusieurs neurones qui sont liés les uns aux autres, l'hyperactivité spontanée des neurones est suffisamment marquée pour activer toute la chaîne de neurones, alors ils peuvent se calquer naturellement sur le même spectre voire entrer en « **synchronisation spontanée** » (16) ou « **verrouillage de phase synchrone** », c'est-à-dire qu'ils vont aligner et synchroniser entre eux leur *timings* d'addition d'EPSP, de déclenchement de potentiels d'action et de périodes réfractaires etc. **Cette synchronisation spontanée de novo, est à terme consolidée et pérennisée dans le temps par la LTP dépendante du timing de stimulation**.

Pour résumer, on estime que la « **recette** » de la **synchronie neuronale** est **l'addition des facteurs suivants** : l'activité spontanée anormale consécutive au déficit d'inhibition et de la plasticité homéostatique, plus la mise en place de la plasticité dépendante du timing de stimulation, le tout éventuellement relayé par les fibres horizontales (104).

Ainsi, on observe *in vivo* la promotion d'une activité anormale et synchrone le long des structures centrales du circuit auditif lorsqu'il y a présence d'un acouphène :

Au niveau du **noyau cochléaire dorsal (DCN)**, il existe une hyperactivité spontanée, une altération de la plasticité dépendante du *timing* de stimulation, la mise en place de la LTP à saturation, la présence d'un spectre en rafale et une augmentation globale de la synchronicité,



notamment au niveau des cellules fusiformes qui reçoivent les informations en provenance du nerf cochléaire et transmettent vers les colliculi inférieurs(109–111). Au niveau des synapses inhibitrices qui génèrent des IPSP vers les cellules fusiformes (et notamment l'inhibition par anticipation), on peut observer la mise en place de la LTD lorsque les neurones sont privés d'entrée sensorielle en périphérie (112). Le DCN reçoit également des informations du **système somatosensoriel** (notamment mouvements de la tête et du cou) et les cellules fusiformes bénéficient d'un large réseau d'interneurones inhibiteurs qui modulent l'entrée sensorielle depuis ces deux systèmes. En cas d'activation de la neuro-plasticité, l'activité anormale peut « ouvrir » des synapses normalement inactives. Dans le cas des acouphènes dits somatosensoriels, il existe une possibilité que la promotion d'une activité anormale puisse encourager un **reroutage des informations** (voir partie suivante).

Au niveau des colliculus inférieurs (IC), on observe également une hyperactivité spontanée, un déficit d'inhibition latérale GABA ainsi qu'un spectre anormal en rafale, et une synchronicité de celui-ci au sein de plusieurs groupes de neurones, ainsi qu'une LTD sur les synapses inhibitrices (112). Ces changements sont davantage représentés au niveau des fréquences privées d'entrée sensorielle et sont directement **dépendants de l'activité du DCN avant neuro-plasticité**. Un fait remarquable est que l'ablation du DCN permet effectivement de supprimer l'activité anormale dans l'IC **seulement si celle-ci intervient dans une phase précoce**. Dans les semaines qui suivent, la mise en place de la neuroplasticité permet de **pérenniser le spectre anormal** au sein des structures auditives en amont et ainsi rendre **l'hyperactivité des colliculi indépendantes du DCN** (113,114).

Au niveau du noyau géniculé médial du thalamus (MGN) on observe l'hyperactivité spontanée, le spectre anormal en rafale, et la synchronicité (115). Les parties dorsales et médiales du thalamus sont reliées à **l'amygdale** (système limbique). Dans cette région intervient également un **reroutage des informations** qui prend effet suite à l'ouverture de synapses inactives.

Entre le thalamus et le cortex, cette activité synchrone, anormale, en rafale s'exprime sous forme d'oscillations, qui peuvent être mesurées et comparées par rapport à l'état sain. Pour décrire plus précisément ce *switch* d'activité, on constate chez les acouphéniques un spectre



d'activité composé d'une superposition d'activité très faible (privation) et à la fois de rafales d'hyperactivité importante (activité spontanée). Cette dérégulation du rythme oscillatoire normal s'appelle dysrythmie thalamo-corticale (voir partie 3.8.1 dédiée à cette dysrythmie).

Conclusions :

- La plasticité homéostatique est un facteur causal ou additionnel à l'altération précoce de la balance excitatrice/inhibitrice.
- L'altération de la balance excitatrice/inhibitrice provoque la modification de l'addition des courants post-synaptiques et donc le *switch* d'un spectre d'activité lissée qui prend désormais une forme davantage en rafale (hyperactivité entrecoupée de périodes d'accalmies).
- Le spectre d'activité spontanée anormal peut déclencher une synchronicité spontanée le long des structures centrales. Cette synchronicité est consolidée par la potentialisation à long-terme et l'expression de ce spectre est rendue indépendante du point d'ignition en périphérie.

3.7.3 Reroutage des informations

Le reroutage des informations est la capacité du système nerveux à modifier le cheminement des informations d'une fonction redondante entre deux voies nerveuses comme mécanisme de préservation de celle-ci.

En effet, lorsqu'une fonction du système nerveux est perdue par perte d'innervation ou diminution de l'entrée sensorielle, il est possible de reconstituer celle-ci par le **remaniement de synapses existantes** et la modulation de leur activité, par le **développement de nouvelles synapses**, ou par **sollicitation des fibres nerveuses collatérales** qui sont capables d'assurer ladite fonction. Ainsi, le cheminement des informations nerveuses est différent de l'état initial mais effectif. Par ailleurs, un reroutage peut apparaître à partir d'un circuit intact s'il existe une **levée d'inhibition de synapses inactives** qui viennent modifier le cheminement des informations par activation de la neuroplasticité.

Dans le cas de l'acouphène, il existe des évidences qui démontrent que l'entrée d'informations est reroutée.



Le circuit auditif n'étant pas un circuit fermé et hermétique, il existe des régions d'interactions avec d'autres systèmes appelées **points d'interactions multi-modales** (116), par exemple (Figure 11) :

Au niveau du **noyau cochléaire (dorsal et ventral)** avec le **système somatosensoriel** par les sous divisions **ophtalmiques** et **mandibulaires** du noyau trigéminal, ainsi que la région C2 de la racine dorsale du nerf spinal qui relie la **peau** autour des oreilles et le cuir chevelu. Cela concerne les acouphènes dits somatosensoriels, modulés par les mouvements de la tête et du cou, en lien avec la jonction temporo-mandibulaire ou modulés par le regard (*gaze-evoked*).

Au niveau du **colliculus inférieur** en sa partie externe **ICX** et sa partie dorsale **DC** avec le **système somatosensoriel** (par le ganglion trigéminal et le noyau caudal du nerf V, partie dorsale de la moelle épinière). Les parties du colliculus inférieur ICX et DC projettent vers la partie médiale et dorsale du thalamus. Certaines formes de migraines peuvent provoquer des acouphènes par ce point d'interaction lorsque le système trigémino-vasculaire est activé.

Avec le **système limbique par l'amygdale** *via* la voie primaire depuis le cortex auditif primaire (voie haute corticale) ou par la voie non-primaire (voie basse sous-corticale) depuis le thalamus dorsal et médial.

De manière normale, **la voie primaire** (pour cortex auditif primaire A1) a pour origine la partie centrale du colliculus inférieur (ICC) et passe par la partie ventrale du corps géniculé médial (**MGB**) situé au niveau du **thalamus**, puis rejoint le **cortex auditif primaire (A1)**, puis les cortex associatifs et rejoint finalement l'amygdale qui se projette en retour au niveau cortical. Or, **la voie non-primaire** est une voie qui possède un **accès direct sous-cortical à l'amygdale (voie basse)** depuis la partie dorsale et médiale du noyau géniculé médial du thalamus, lui-même relié aux parties externes ICX et dorsale DC du colliculus inférieur.

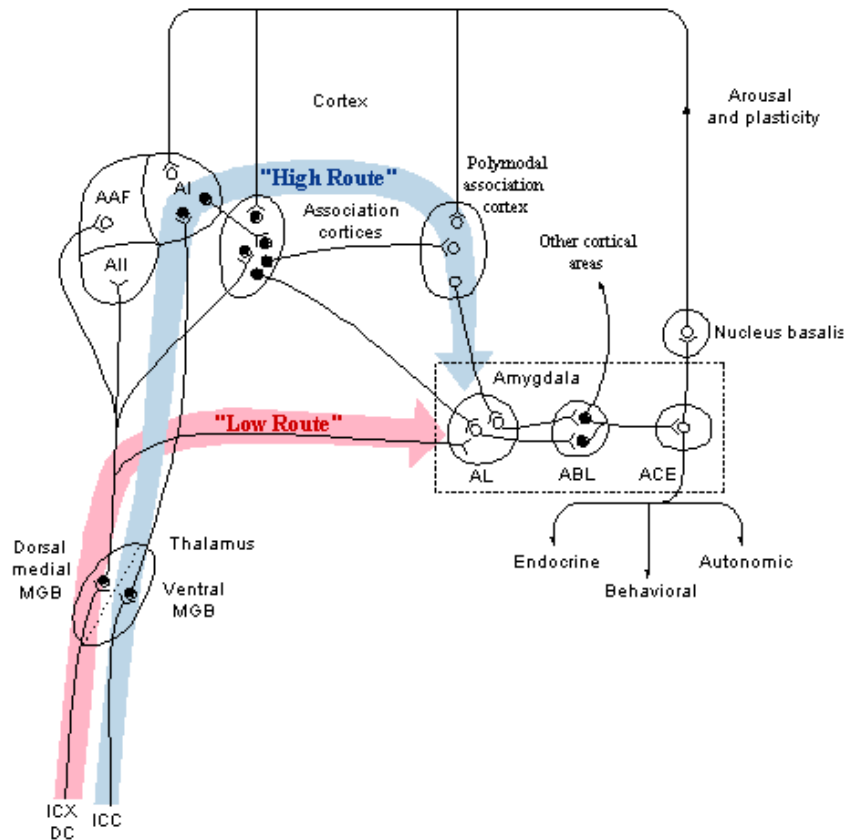


Figure 25: Reroutage des informations vers l'amygdale par la voie non-primaire (low route) ; Moller 2003

La voie primaire est donc une voie spécifique du système auditif qui cible le cortex auditif primaire, et la voie non-primaire (cortex auditifs secondaires et associatifs) possède un accès direct sous-cortical vers le système limbique et peut recevoir des informations du système somatosensoriel.

La voie non-primaire est normalement active pendant le développement et s'inactive à l'âge adulte (117). En effet, on observe que la stimulation du système somatosensoriel chez l'enfant permet de moduler la perception sonore par cette même voie. En revanche, cet effet tend à disparaître plus tardivement. Chez certains acouphéniques (dits « somatosensoriels »), il est possible d'observer que la stimulation du système somatosensoriel provoque un **effet de modulation sur la perception de l'acouphène** (118). Il existe donc un sous-groupe d'acouphéniques chez qui **la voie non-primaire se réactive et joue un rôle dans la perception de l'acouphène**.



Dans le **sous-groupe « acouphène associé aux troubles psychiatriques »**, l'anxiété, la dépression, les troubles de l'audition à composante émotionnelle comme la phonophobie et la misophonie qui sont des symptômes engendrés par le handicap lié, sont générés car il existe une activation concomitante du système limbique. Les techniques d'imagerie récentes démontrent effectivement une participation active des structures limbiques avec des changements fonctionnels, toutes causes d'acouphènes confondues, sans pouvoir préciser le lien de cause à effet. Il existe une possibilité que le spectre anormal des neurones soit lié à une **activation de l'amygdale** dans ce sous-groupe par **activation de la voie non-primaire (voie basse)**, qui agit comme une liaison directe sous-corticale vers le système limbique.

De plus, l'existence de modulations par les mouvements de la tête et du cou, de la mâchoire, des mouvements des yeux dans le **sous-groupe somatosensoriel** et ***gaze-evoked*** (modulés par le regard) démontre également **la réactivation de cette voie sous-corticale depuis la partie dorsale du colliculus**.

Conclusions :

- Il existe des interactions multi-modales avec le système somato-sensoriel au niveau des colliculi inférieurs et du noyau cochléaire, et le système limbique au niveau de la partie médiale et dorsale du thalamus.
- La voie primaire est une voie directe vers le cortex auditif primaire depuis les colliculi. La voie non-primaire est une voie moins spécifique, qui reçoit des informations du système somatosensoriel, et se projette vers le cortex auditif secondaire et associatif. Elle possède un accès direct sous cortical (voie basse) à l'amygdale (système limbique).
- La neuro plasticité peut ouvrir des synapses dormantes et encourager le reroutage des informations.
- Les modulations de l'acouphène observées dans le sous-groupe somatosensoriel et *gaze-evoked*, ainsi que l'activation de l'amygdale dans le sous-groupe psychiatrique pourrait être le signe d'une réactivation tardive de la voie non-primaire, après la phase de développement, *via* un reroutage d'informations.

Enfin, pour synthétiser l'ensemble du chapitre sur la neuroplasticité, les conclusions des différentes sous-parties figurent sur le schéma suivant (Figure 26).

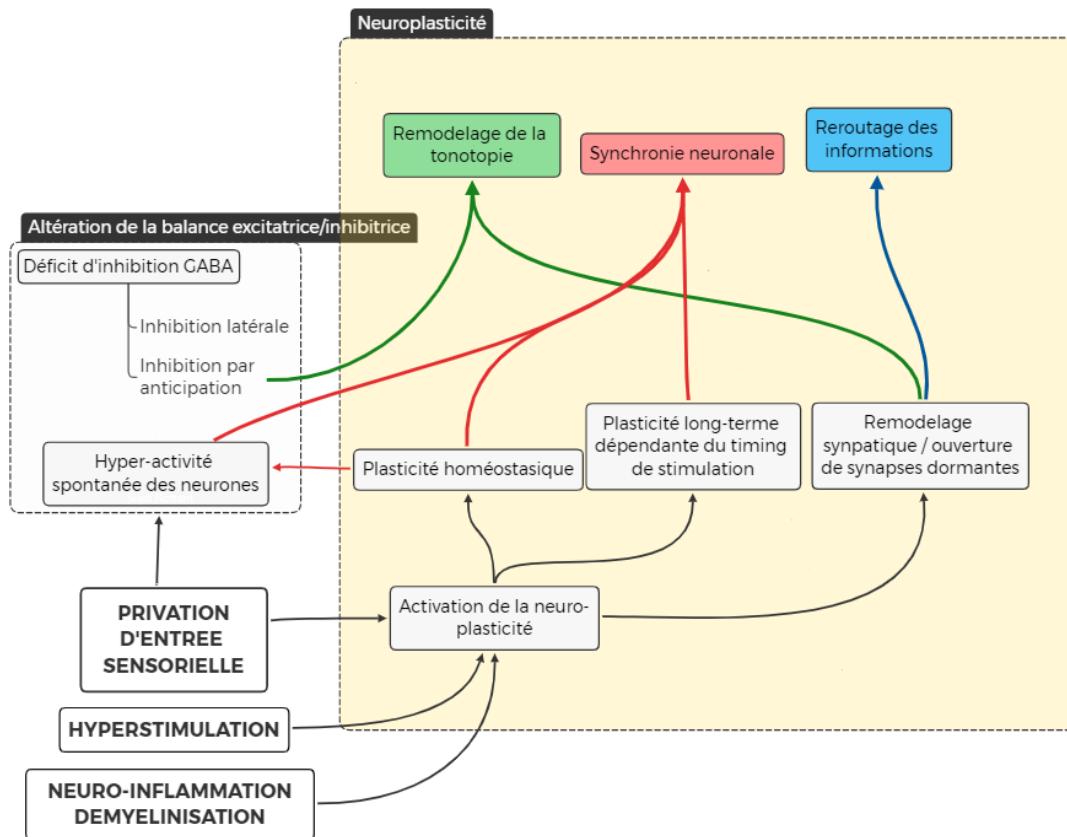


Figure 26: Neuroplasticité

Illustration auteur



3.8 INTEGRATION DU GAIN CENTRAL VERS LES STRUCTURES HAUTES

Dans les parties précédentes ont été décrit certains mécanismes mis en place de manière précoces et tardifs au sein du circuit auditif. Dans la génération de l'acouphène, l'anomalie générée est un spectre d'activité spontanée anormale et synchrone, centralisé, consolidé par des réarrangements fonctionnels et morphologiques, que certains auteurs nomment **gain central**.

Pour que l'acouphène soit perceptible de manière consciente, **le gain central doit être intégré à un réseau complexe de structures les plus hautes** du cerveau et éventuellement générer un handicap en parallèle.

La physiopathologie de l'acouphène peut désormais se structurer en deux parties distinctes : une **partie sensorielle** (partie centrale et périphérique et circuit auditif) et une **partie d'un réseau global** (réseau complexe d'une perception consciente) (Figure 27). Le réseau global représente le **plus haut niveau d'intégration** de l'information auditive, composé de plusieurs structures responsables de l'identification du son, de sa perception consciente, de l'attention qui lui est portée et de la réaction émotionnelle, ainsi que de sa mise en mémoire et de sa réactivation... ces différents éléments sont répartis globalement dans toutes les régions cérébrales, et organisés dans un réseau complexe très riche en interactions.

Plusieurs mécanismes sont proposées pour expliquer comment le gain central s'insère dans le réseau global (93), et l'hypothèse la plus aboutie décrit que le gain central s'insère dans le réseau global par un **défaut de prédiction** qui engendre des **défauts de filtrages successifs**, puis active des régions où l'information sonore est **encodée en mémoire à long-terme** pour retrouver l'information correspondante à l'acouphène.

Les différentes interactions entre le circuit auditif et le réseau global peuvent être ascendantes (interaction **bottom-up**) ou descendantes (interaction **top-down**) :

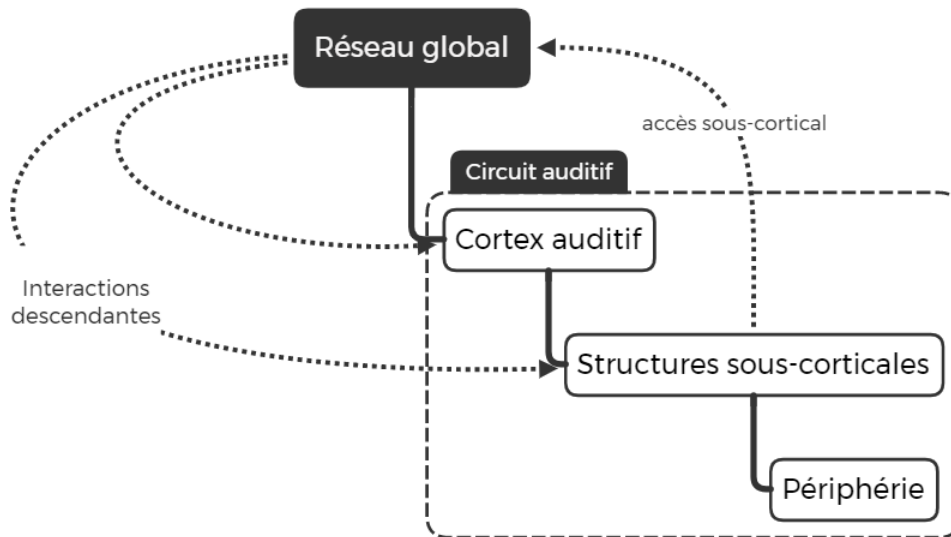


Figure 27: Partie globale et locale

Illustration de l'auteur

Dans le sens *bottom-up*, le gain central est relayé jusqu'au cortex auditif puis et/ou au réseau global de manière directe, ce peut être le cas s'il existe un reroutage des informations directement vers l'amygdale (qui appartient au réseau global) *via* la voie basse depuis le thalamus. Dans ce cas, l'information ascendante à la capacité d'activer anormalement et de manière cohérente de larges réseaux de neurones, répartis sur de longues distances et cette activation génère une perception consciente de l'acouphène.

Dans le sens *top-down*, il peut exister un **déficit de filtrage sensoriel (*sensory gating*)** depuis les structures hautes du réseau global qui autorise le gain central à progresser vers le haut. Cela signifie que le réseau global exerce une participation active pour générer l'acouphène bien que le gain central soit situé davantage en périphérie.

La meilleure façon de se représenter l'acouphène est donc comme une anomalie issue de la confrontation entre information reçue (ascendante) et information attendue (descendante).



3.8.1 Dysrythmie thalamo-corticale

Afin de caractériser le gain central, on observe que lorsqu'une large population de neurones exprime un spectre d'activité de manière synchrone, **la dépolarisation simultanée et les périodes d'accalmie peuvent être mesurées sous forme d'oscillations** sur un électroencéphalogramme. La fréquence à laquelle les pics d'activité (dépolarisation synchrone) sont générés peut être mesurée en Hertz. Selon le niveau d'activité, il existe donc des oscillations de type basse, moyenne, ou haute fréquence.

Les fréquences basses comportent les ondes delta (0.5-4 Hz) mesurables lors du sommeil profond, d'un état d'anesthésie ou de coma, et les **ondes thêta** (4-7Hz) qui correspondent au sommeil léger.

Les fréquences moyennes comportent les **ondes alpha** (8-13 Hz), mesurées dans les régions sensorielles à l'état éveillé au repos, et les ondes bêta (13-30 Hz) apparaissant lorsque l'individu porte attention à un stimulus externe ou interne.

Les fréquences hautes correspondent à une **activité gamma** (>30 Hz), traduisant un niveau d'activité important de la part des neurones, pendant l'exécution d'une tâche lors de la phase d'éveil ou durant le sommeil paradoxal.

Lors de l'éveil sans stimulation, le thalamus exprime un spectre d'activité alpha autour de 10 Hz vers le cortex, qui exprime donc à son tour l'activité alpha par synchronicité. **De manière simplement résumée, l'activité thalamo-corticale est donc de fréquence alpha (moyenne) pendant l'éveil au repos.**

Normalement, lorsqu'un stimulus auditif se présente, l'activité thalamo-corticale s'intensifie momentanément et exprime une activité gamma. En comparant l'activité d'un sujet sain et d'un acouphénique, **on constate que l'activité thalamo-corticale est anormale :**

Premièrement, en cas de privation d'entrée sensorielle, les régions thalamo-corticales correspondantes dans la tonotopie vont exprimer un **spectre en rafale thêta**. Il y a donc une réduction des fréquences moyennes alpha correspondantes à un niveau d'activité basal, vers une **augmentation des fréquences basses** correspondant à un **état davantage inactif**, proche du sommeil. Cela concorde avec l'idée qu'il existe une **privation d'entrée sensorielle**.



Du fait de la diminution d'activité, l'inhibition latérale est en déficit et **l'activité gamma des régions bordures se propage horizontalement** (remodelage de la tonotopie). Or, tandis que l'activité gamma est vouée à s'exprimer temporairement pour un stimulus donné, **celle-ci persiste de manière spontanée (donc en l'absence de stimulus)**. Cette activité gamma située en bordure amène cette région de la tonotopie à s'étendre par neuroplasticité.

La génération et la perception de l'acouphène sont donc étroitement liées à cette **double augmentation thêta/gamma, aux dépens de l'activité alpha qui diminue (activité lissée qui tend désormais vers les extrêmes)**. Cette modification du spectre d'activité entre le thalamus et le cortex auditif par rapport à l'état sain se nomme **dysrythmie thalamo-corticale**. Ceci modifie profondément le schéma d'activation des structures hautes avec lesquelles le circuit auditif interagit normalement.

L'augmentation thêta/gamma se traduit notamment par des interactions anormales avec les régions temporales (**amygdale et hippocampe**), au niveau du **cortex préfrontal ventro-médial (vmPFC)** et du **cortex cingulaire** adjacent. Les techniques d'imagerie permettent aujourd'hui de lier directement l'intrusivité de l'acouphène au degré de dysrythmie dans ces régions.

Un questionnement en suspens concernant le remodelage de la tonotopie est comment la surexpression des régions bordures à la privation d'entrée sensorielles exprimant une activité gamma peuvent-elles générer un acouphène si celui-ci n'en fait pas parti ? et comment l'acouphène est-il nerveusement codé ?

Une réponse proposée serait due à une forme de remodelage peu intuitif qui postule que **l'activité gamma des bordures vient se nicher sous forme de rafales au sein d'une plus large activité thêta qui agit comme un véhicule vers les structures hautes**. Lorsque l'activité non spécifique s'exprime sous forme gamma au niveau des bordures, celle-ci réinjecte l'inhibition latérale proche du centre, ce qui redonnerait au moins partiellement de la spécificité au centre de la tonotopie tout en continuant de se propager. **En remontant le circuit, des rafales d'activité gamma spontanées se forment nichées au sein du spectre thêta dans la zone au centre** (Figure 28).

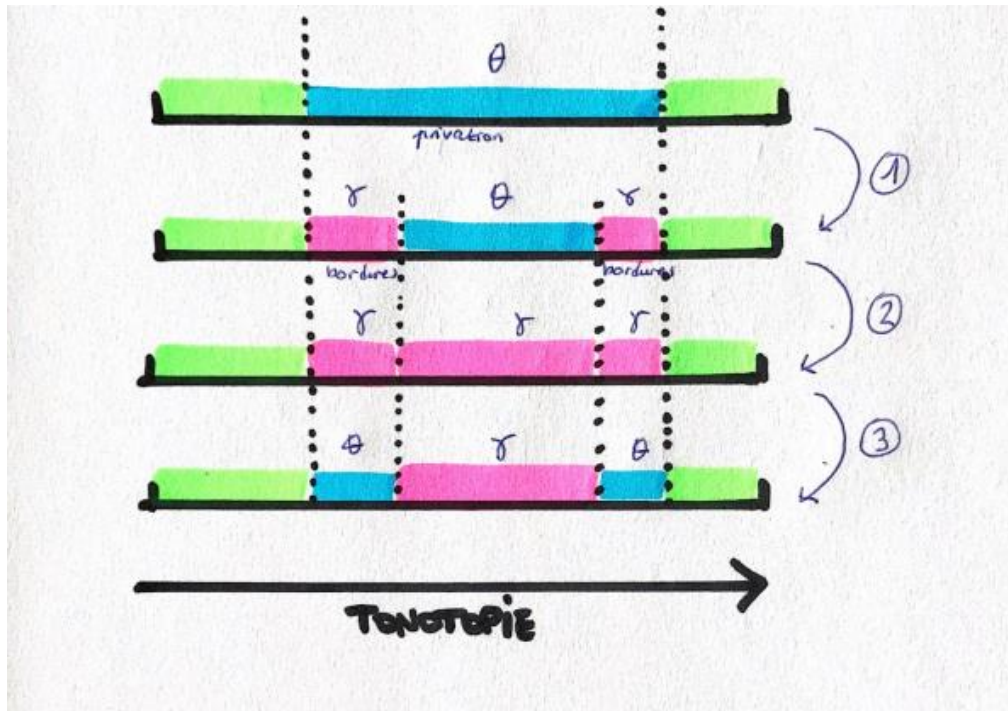


Figure 28: Niches d'activité gamma

1 : l'activité spontanée gamma apparaît sur les bordures du spectre de la privation ; 2 : L'activité gamma spontanée se propage jusqu'au centre ; 3 : L'activité gamma centrale réinjecte localement l'inhibition latérale et force les neurones voisins à réadopter leur tonotopie d'origine, exprimant ainsi une activité thêta. Cela forme des niches d'activité gamma spontanée dissimulées au centre du spectre de privation, qui correspondent à l'acouphène.

Illustration auteur

De manière prévisible, en stimulant électriquement les régions exprimant ce spectre thêta inactif, il est possible de réintroduire l'inhibition latérale au centre et de perturber la mise en place de niches d'activité gamma persistantes et spontanées. Inversement, on peut observer que les intervalles thêta diminuent pendant l'inhibition résiduelle.

Cette activité gamma/thêta nichée et persistante n'est probablement pas directement liée à la perception de l'acouphène dans le sens où elle correspond à une anomalie qui déclenche le défaut de prédiction. L'activité gamma est surtout corrélée à **l'intensité perçue de l'acouphène**, il existe une corrélation directe entre l'amplitude de la dysrythmie et l'intensité perçue, puisque c'est celle-ci qui permet de passer les différents filtres et de pénétrer jusqu'aux structures qui vont suivre.



3.8.2 Défaut de filtrage fronto-striatal (modèle de la douleur)

Au niveau central, il existe un spectre d'activité anormal et synchrone des neurones, réparti sur la distance qui sépare le point initial et le cortex auditif, cette anomalie est éventuellement consolidée par des changements fonctionnels et morphologiques durables, sur la tonotopie corticale et par le reroutage d'informations avec le système somatosensoriel et limbique. Ces modifications caractérisent un gain au niveau central qui se traduit par la dysrythmie thalamo-corticale.

En ce sens, **l'acouphène partage une physiopathologie remarquablement similaire aux douleurs neuropathiques centrales (16,119) :**

Tout d'abord, en ce qui concerne la douleur, il **n'existe aucun signe objectif à part le témoignage patient, la mesure sur échelles**, et éventuellement des techniques d'imageries poussées qui constatent une activité anormale dans certaines régions. De plus, **l'effet placebo** est particulièrement marqué grâce à la participation active des structures limbique et voies descendantes depuis le cortex préfrontal.

Il existe également un **handicap lié** important en réponse à **l'intrusivité** (ici intensité, durée, et perception émotionnelle) de la douleur, sur la santé mentale, le sommeil et la concentration, provoqué par notamment une **activation du système limbique par le thalamus dorsal** (*via* le tractus spinothalamique), de plus la douleur peut exister sous forme **aigue ou chronique** ce qui implique également des mécanismes de consolidation.

En termes de traitements, les analgésiques possèdent une bonne efficacité lorsque la douleur est située en périphérie mais moins lorsque celle-ci est centralisée. Dans l'acouphène, les traitements qui visent à cibler l'activité centrale des neurones (lamotrigine, clonazepam, benzodiazépines...) présentent une efficacité partielle, et limitée sur certains sous-groupes, parfois assez proches d'un effet placebo et vraisemblablement trop peu spécifique de l'anomalie de l'acouphène.

Les douleurs neuropathiques sont également générées par une **activité anormale dans une population de neurones** (de la moelle épinière et du cerveau), **en l'absence de stimulation**. Ce sont donc des sensations dites fantômes non activées par les récepteurs en périphéries. La



perception douloureuse peut même être **anormalement perçue dans l'espace** (cas du membre fantôme) bien que l'anomalie soit d'origine centrale, faisant directement écho à **l'implication d'une tonotopie**.

La douleur centralisée requiert également l'activation d'une **neuroplasticité prenant activement part à la génération et au maintien des symptômes**, qui dans le cas du membre fantôme, survient suite à **une privation d'entrée sensorielle**. La neuroplasticité engendre un **spectre d'activité anormal** et le **reroutage d'informations douloureuses**. En effet, lorsqu'une douleur centralisée est perçue comme supportable ou non supportables, différentes régions sont activées dans ce deuxième cas.

Dans l'acouphène, on estime qu'il existe une forme saine et une forme plastique pathologique (deux formes). La douleur, davantage documentée, comprend également l'existence de **différentes formes plastiques** au niveau des neurones de la moelle épinière, avec notamment un état d'hyper-excitabilité et d'éventuels remodelages morphologiques qui la consolident.

Dans les douleurs neuropathiques, on constate également qu'il peut exister une **sensibilisation périphérique et/ou centrale** qui entraîne une hyper-réactivité des neurones en réponse à un stimulus.

En périphérie, cela peut s'expliquer par le système sympathique sécrétant de l'adrénaline qui sensibilise directement les récepteurs sensitifs en l'absence de stimulation : c'est notamment le cas des cellules ciliées et il est suspecté que ceci soit une cause **d'acouphènes dans la maladie de Ménière**.

L'hyperacousie, comorbidité qui provoque une intolérance qualifiée de douloureuse lorsque présenté à des stimuli pourtant inférieurs à 90dB, est également due à un phénomène de sensibilisation. Il existe un gain central (120,121), non pas sur l'activité spontanée, mais sur **l'activité provoquée en réponse à un stimulus**, vraisemblablement par combinaison de plasticité homéostatique et de reroutage d'informations vers le système limbique, qui augmentent le signal reçu au niveau des cellules ciliées, dont également des fibres afférentes nociceptives.



Au niveau central, la sensibilisation s'initie par l'activité de neurones à large variabilité de spectre d'activité (*wide dynamic range neurons*) de la partie dorsale de la moelle épinière. Ces neurones possèdent la faculté de recevoir l'entrée sensorielle de plusieurs systèmes et d'opérer un **filtrage sensoriel (*gate-control*)**, c'est-à-dire de moduler la priorité entre plusieurs flux entrants grâce à un interneurone inhibiteur ou un réseau de ceux-ci (dont l'action peut combiner simultanément inhibition par anticipation et latérale). Ils jouent un rôle majeur dans la sensibilisation centrale douloureuse, une fois soumis à la neuroplasticité, en augmentant l'excitabilité des neurones, et en reroutant les informations vers des synapses dormantes. Ces neurones à large variabilité sont semblables aux cellules fusiformes du noyau cochléaire et aux neurones des colliculi. **Le noyau réticulé du thalamus (TRN)** est un neurone intervenant dans le filtrage sensoriel vers le thalamus.

Dans la douleur centralisée, il existe également l'équivalent de l'activation d'une « **voie primaire douloureuse** » (tractus latéral spinothalamique latéral ciblant le **thalamus ventral**) et d'une « **voie non-primaire douloureuse** » (tractus médial de la voie spinothalamique ciblant le thalamus **dorsal et médial** rejoignant l'**amygdale par l'accès direct sous-cortical**).

La douleur peut également être **modulée par des interactions avec d'autres systèmes**, notamment par les nocicepteurs cutanés *via* des fibres qui possèdent une action inhibitrice sur les cellules qui reçoivent normalement l'influx douloureux. L'électrostimulation apporte une action inhibitrice sur les cellules de la moelle épinière et peuvent même exercer en théorie un pouvoir plastique. Dans l'acouphène, l'électrostimulation est étudiée sur le nerf médian du poignet, sur les muscles du cou, le joint temporo mandibulaire, ou les voies ophtalmique. Plusieurs types de modulations sont envisagées comme la stimulation électrique autour de l'oreille, qui stimule les cellules de la peau qui activent des axones prenant part à la partie C2 de la moelle épinière dorsale et terminant dans le noyau cochléaire (DCN et VCN), et pour certains d'entre eux, dans la voie non primaire ; ou *via* le nerf vague qui présente des bénéfices prometteurs dans l'épilepsie, la dépression, la douleur... notamment car celui-ci est composé en majorité de fibres afférentes cholinergiques avec un fort pouvoir plastique.

Enfin, la **dysrythmie thalamo-corticale** est également un mécanisme intervenant dans la physiopathologie douloureuse chronique.



La comparaison entre acouphène et douleur centralisée est d'autant plus pertinente que ces deux problématiques partagent un défaut d'interaction *top-down* similaire : **le défaut de filtrage sensoriel fronto-striatal** (122) (ou ***gate-control* fronto-striatal**). Ce système de filtrage repose sur deux structures clés : le **cortex préfrontal ventro-médial (vmPFC)** et le **Noyau accubens (NAc)**.

Dans le sens ascendant, le thalamus rejoint vmPFC/NAc soit par la voie corticale, soit par la voie sous-corticale. Dans le sens descendant, **vmPFC/NAc** exerce une **interaction *top/down* sur le thalamus**, *via* le noyau réticulaire du thalamus (**TRN**). Cette interaction consiste à **filtrer l'information selon sa pertinence (dont psychoaffective)** (Figure 29).

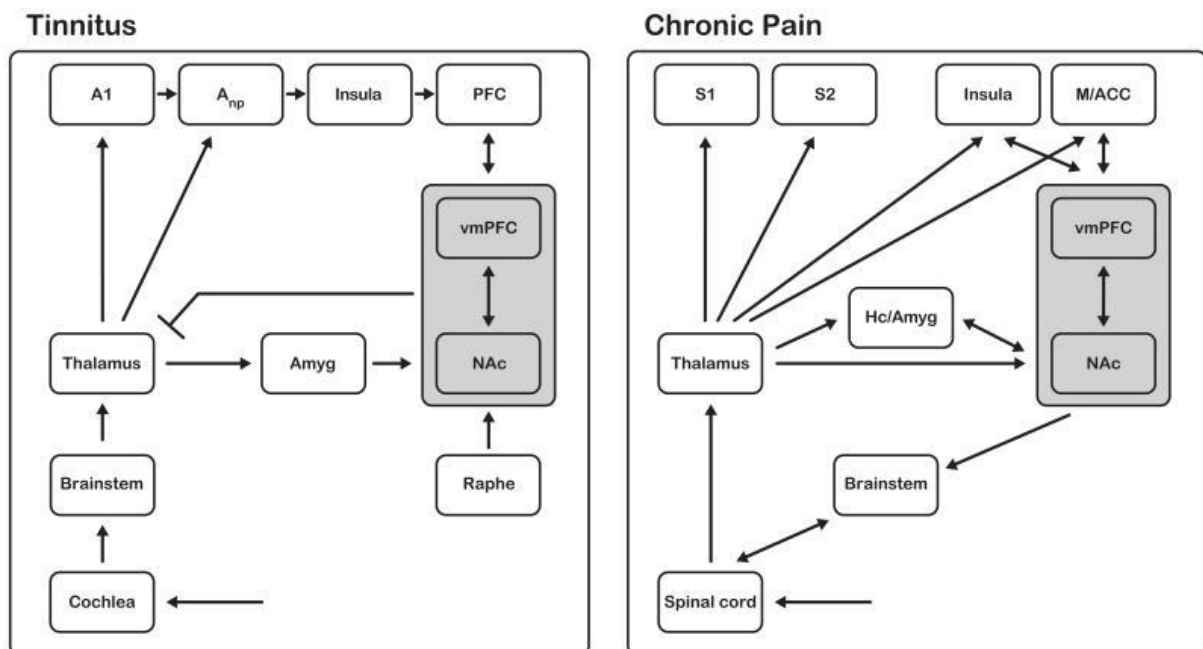


Figure 29: Filtrage fronto-striatal

A gauche, le circuit correspond à l'acouphène (Tinnitus) et la douleur chronique à droite (Chronic pain). A1,Anp,S1,S2 correspondent à leur régions corticales sensorielles respectives. Rauschecker (122)

La boucle fronto-striatale vmPFC/NAc exerce un filtrage en limitant le flux d'informations entrant dans le sens ascendant selon la valeur subjective, ou la signification affective qui lui est portée (positive, neutre, négative). **Les flux entrants ascendants redondants et non pertinents sont censés être limités par une inhibition *top-down* depuis la boucle vmPFC-**



NAc-noyau réticulé du thalamus (TRN) qui possède la capacité de filtrer de manière efficace, et fréquence-spécifique les neurones du thalamus.

Dans le meilleur des cas, l'acouphène est considéré comme neutre mais peut être évalué négativement si l'acouphénique entre dans une projection mentale catastrophique ou un conditionnement aversif envers l'acouphène selon son degré d'intrusivité. Comme dans la douleur chronique, il est suspecté qu'il existe un **défaut de filtrage persistant** de ces informations négatives parvenant aux structures hautes.

Ce défaut de filtrage peut exister du fait de dommages sur les connexions entre les différents neurones dans la boucle fronto-striatal, et/ou par un défaut d'activation de vmPFC/NAc, dans le sens ou le caractère non pertinent de l'information n'est pas correctement attribué malgré son existence. Ce défaut de filtrage engendre un auto-entretien dans lequel l'anomalie se perpétue. De tels défauts d'attribution sont considérés comme des **processus d'apprentissage anormaux** dans lesquels le circuit fronto-striatal est impliqué. **Le défaut de filtrage est directement issu de la dysrythmie, dont les fréquences thêtas et gamma possèdent la capacité à désactiver ce filtrage pour rejoindre d'autres structures.** Par ailleurs, l'amplitude des oscillations gamma est directement liée de manière quantitative à l'erreur de prédiction par vmPFC.

L'activité du filtrage fronto-striatal est largement dépendante de **l'activité dopaminergique (aire tegmentaire ventrale VTA et noyau accubens NAc)** et **sérotoninergique** (noyaux du raphé). La modulation chimique de ces circuits possède par ailleurs la capacité de moduler la douleur et certaines molécules sont à l'essai pour l'acouphène. En parallèle, le rôle de ces neurotransmetteurs a été largement démontré comme impliqués dans les troubles psychiatriques, qui peuvent être associés à l'acouphène, sans attester de relation de cause à effet, par exemple, on peut constater une réduction des niveaux de sérotonine circulant chez les hyperacousiques. Il existe également des résultats sur le fait que certains gènes codant pour le système sérotoninergique (en particulier les récepteurs) puissent être des facteurs de risque de l'acouphène (16), concluant à une possible variabilité et susceptibilité entre individus, et renforçant l'idée que l'acouphène partage une physiopathologie étroite avec la douleur et les troubles psychiatriques.



L'hypothèse proposée la plus aboutie est que lorsque survient le défaut de filtrage fronto-striatal, survient en réalité une **erreur de codage prédictif par vmPFC**. Le codage prédictif ou prédiction sensorielle, constitue **un modèle sensoriel familial** par lequel le cerveau va engager différentes régions pour répondre à une situation familière et pertinente ou non.

Lorsque l'information auditive parvient à la boucle fronto-striatal, **vmPFC est la structure qui régit le modèle sensoriel auquel la comparaison intervient**. C'est un système passif d'identification d'informations **basé sur la récompense dopaminergique par l'aire tegmentaire ventrale (VTA) et le noyau accubens (NAc)**. La région vmPFC possède des fonctions de régulation avec le système nerveux autonome, la régulation des émotions, et génère de la réactivité durant un stress physiologique. Si l'information est connue et attendue comme prévisible, redondante ou de faible importance, ne nécessitant pas d'attention particulière, alors la récompense dopaminergique s'effectue selon un degré auquel la prédiction est meilleure qu'attendue, et l'information est « mise de côté », par le **filtrage fronto-striatal**. Cela permet également à la conscience de ne pas être distraite par une information auditive non pertinente. Dans le cas de la douleur, cela signifie qu'il existe un déficit d'habituation car l'information douloureuse redondante n'est jamais filtrée, et donc qu'une douleur continue n'entraîne pas de tolérance progressive par ajustement du modèle sensoriel.

3.8.3 Défaut de filtrage parahippocampal

En revanche, si l'information auditive est inattendue et qu'elle échappe d'autant plus au modèle de prédiction, ou qu'elle génère une **aversion (activation par l'amygdale)**, alors **vmPFC** ne reçoit pas de récompense dopaminergique et **étiquette l'information comme pertinente et nécessitant davantage d'attention et d'informations venant des structures hautes**.

La boucle fronto-striatale n'est donc pas activée et l'information pertinente active la **partie dorsale du cortex cingulaire antérieur (dACC) et l'insula**. Ici **l'amygdale joue donc un rôle direct** dans l'attribution à l'information de la pertinence ou non car celle-ci a la capacité d'activer l'insula.



Le système dACC/Insula permet de répondre à des stimuli non anticipés c'est-à-dire **déviants du codage prédictif, en cherchant plus d'informations**. La comparaison de l'information entrante jugée pertinente (déviante) et des représentations basées sur la mémoire et les projections futures permet à l'attention de se focaliser et éventuellement de mettre en œuvre des réactions adaptées. Il est intéressant de noter que si l'activation dACC/Insula permet d'augmenter la vigilance, la perception douloureuse est également augmentée lorsque celle-ci est anticipée.

Il existerait donc une vigilance passive et constante sur l'acouphène, par une **erreur de prédiction persistante**, qui peut être générée subjectivement par l'acouphénique du fait de son handicap lié, c'est donc un lien de causalité dans les deux sens qui génère un déficit d'habituation : comme la douleur génère une sensation négative, davantage d'attention et d'anticipation lui est portée, ce qui génère d'autant plus de sensation négatives en retour etc.

Lorsque le système dACC-Insula est activé, l'acouphène est un élément notable d'attention, l'insula est responsable de la détection des sons, de leur entrée dans la perception consciente attentive, et de la discrimination du son entre le caractère familier ou non, puis l'information chemine vers le **parahippocampe**.

Le parahippocampe est une « porte » qui fait office de **filtrage sensoriel avant l'entrée dans l'hippocampe**, en triant les informations auditives nouvelles ou les informations redondantes ou de faible importance. Ici, il existe donc un **deuxième défaut de filtrage qui est parahippocampal**.

Il est intéressant de constater qu'il existe un **basculement de l'activité normale de vmPFC et du parahippocampe vers des oscillations basses fréquences**, directement corrélées à la perception acouphénique. La réintroduction de l'activité gamma dans le parahippocampe peut permettre de moduler l'acouphène à la baisse. Concrètement, les ondes thêta (dysrythmie) traversent vmPFC et le parahippocampe en agissant comme un signal manquant anormal, déviant du modèle de prédiction, qui induit l'inactivation de ces structures afin de rechercher l'information manquante.



3.8.4 Système limbique et consolidation

Il est très probable que **la perception émotionnelle subjective joue un rôle causal, et/ou aggravant dans la consolidation par l'hippocampe** (Figure 30), lorsqu'il existe un basculement d'une perception sonore « neutre » qui autoriserait le filtrage fronto-striatal de s'effectuer, vers une projection catastrophique (peur que l'acouphène soit définitif, peur de devenir sourd...) qui étiquette l'information sonore comme nouvelle, intrusive, préoccupante, voire hostile, par **l'activation de l'amygdale et du système dopaminergique striatal par VTA.**

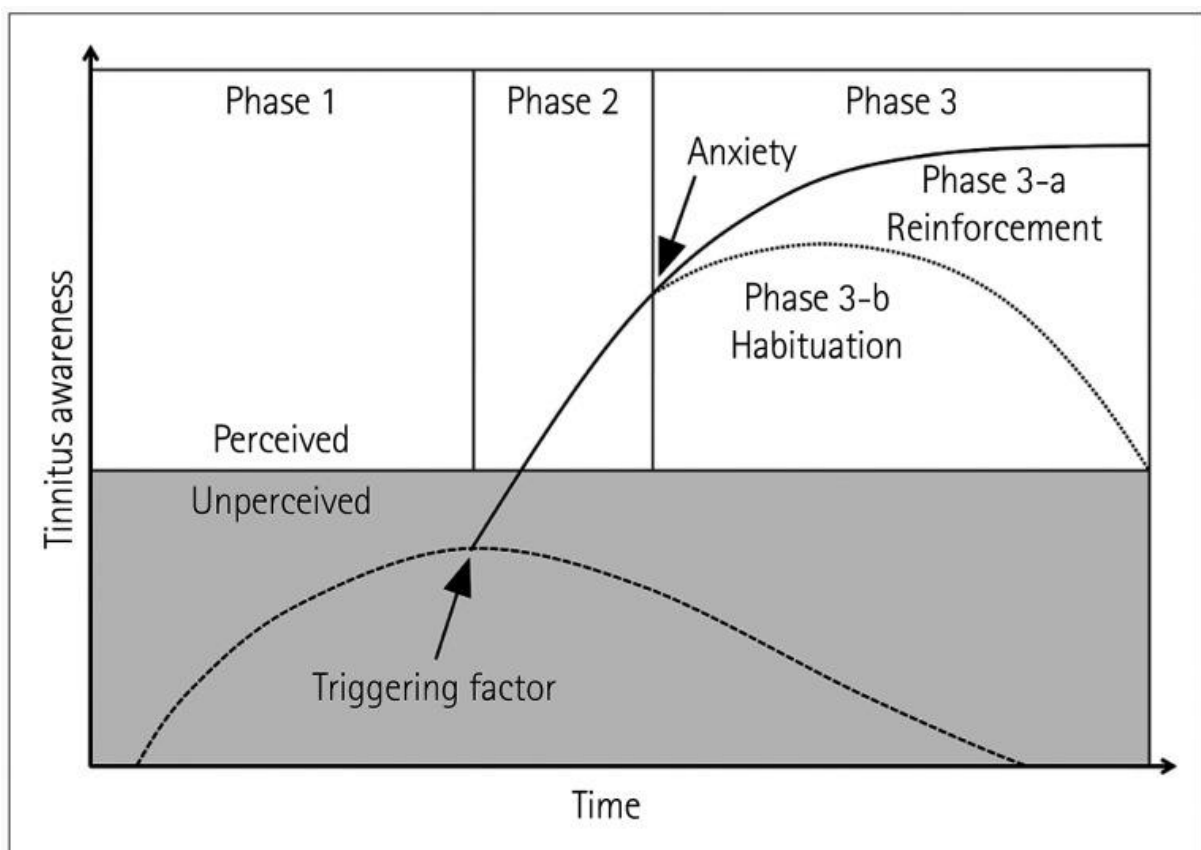


Figure 30: Activation de l'amygdale et consolidation

L'attention portée à l'acouphène au cours du temps est représentée par la courbe, en dessous d'un certain seuil (de filtrage sensoriel) l'acouphène n'est pas perçu. Au-delà, l'anxiété créée par l'acouphène lui-même engendre l'activation dACC/Insula et participe à consolider la perception par un cercle vicieux. Il est supposé que réduire le handicap lié puisse limiter le risque de consolidation.

Guillon (123)



En prenant le problème à l'envers, il serait envisageable d'expliquer que, dans une certaine mesure, des acouphènes puissent apparaître, de manière spontanée sans aucun incident au niveau auditif, pendant des périodes d'anxiété importante ou d'épisode dépressif caractérisé, car le réseau limbique serait déjà soumis à une activation importante ou anormale. Ce lien de cause à effet qui fonctionne dans les deux sens est donc particulièrement marqué dans le **sous-groupe psychiatrique**, et cela implique qu'il existe des facteurs de risque et une susceptibilité individuelle. Il est subodoré qu'acouphène, douleur et troubles anxieux aient des mécaniques en commun dans les régions de l'amygdale, vmPFC, dACC, et Insula. Par ailleurs, bien que les acouphènes ne soient pas des hallucinations auditives, ces deux phénomènes ont pour point commun le défaut de filtrage parahippocampal et l'activation de l'insula.

S'il n'existe pas de certitude sur le fait qu'un acouphène chronicisé puisse disparaître, la diminution progressive de l'anxiété apporte le potentiel de pouvoir réinjecter le filtrage fronto-striatal *via* le noyau réticulé du thalamus (TRN) au moins pendant certaines périodes de la journée, ce qui signifie que même des acouphènes intrusifs peuvent être « oubliés » lorsque l'attention ne lui est plus portée. Cette perspective, qu'on appelle **l'habituation**, peut être facilitée grâce aux thérapies non médicamenteuses et au masquage sonore dans la phase aiguë.

Pour conclure sur le handicap lié à l'acouphène, la perception « problématique » de l'acouphène est provoquée par l'activation du système Amygdale-Insula. Cette activation peut théoriquement intervenir grâce au reroutage des informations depuis la voie non-primaire. Une fois le système limbique en jeu, des mécanismes de consolidation et d'auto-entretien peuvent se mettre en place.

3.8.5 Hippocampe et lobe temporal médial

Puisque l'information n'est pas filtrée au niveau parahippocampal, l'information chemine par l'hippocampe qui possède deux rôles dans l'acouphène, **la sollicitation du lobe temporal médial responsable de l'encodage en mémoire à long-terme des informations auditives** et la mise en place d'une **plasticité top-down** vers les cortex auditifs (dont secondaires et associatifs)



Pour qu'une **aire corticale s'étende**, il faut d'abord qu'il y ait la **stimulation sonore** correspondante et **l'activation du système dopaminergique du VTA**, puis la plasticité peut se mettre en place au niveau du cortex. Cet encodage intervient grâce à la plasticité à long-terme dans le sens *top-down* vers les cortex auditifs primaires et secondaires, **activés par le circuit dopaminergique de VTA vers l'hippocampe**. Cet apprentissage est en réalité une mal-adaptation plastique. Une stimulation entre 10-50 Hz sur VTA possède la capacité d'activer dACC *via* le système dopaminergique, de manière fréquence dépendante. Un spectre d'activité gamma de plus de 30 Hz, spontanée et persistant possède en théorie le potentiel pour **activer à lui seul l'apprentissage par plasticité si le défaut de codage prédictif est présent**. **Les oscillations gamma (>30 Hz), soumises à l'étiquetage pertinent dACC/Insula**, engendrent grâce à leur activité importante, l'activation dopaminergique nécessaire à la plasticité

Lorsque le spectre thalamo-cortical anormal (jugé pertinent par erreur de prédiction, et non filtré) est **consolidé dans le sens *top-down***, cela remodèle non seulement la **tonotopie** (et permet le bénéfice des fréquences bordures) mais **modifie donc l'équilibre allostasique** qui constitue probablement une des formes de consolidation les plus tardives et les plus difficiles à traiter. L'allostasie est définie par un nouvel état d'homéostasie à l'équilibre, c'est notamment le cas pour les régions cérébrales qui peuvent se permettre une relative variabilité de fonctionnement sans que cela compromette leur existence, comme dans le cas du système auditif, où l'allostasie est sous contrôle du dACC et du parahippocampe. Il est supposé que le nouvel équilibre allostatique soit bel et bien **l'étiquetage pertinent perpétuel de l'information manquante**, autrement dit, le fait d'aller puiser l'information manquante dans le lobe temporal médial deviendrait la nouvelle norme.

Résumé simplement, dans l'acouphène, **il existe une relation quantitative entre dysrythmie thalamo-corticale, erreur de prédiction persistante, et mise en place de la plasticité *top-down* depuis les circuits dopaminergiques**.

Lorsqu'une personne saine est placée dans le silence, celle-ci peut percevoir ce qui s'apparente à un acouphène du fait du démasquage de l'activité spontanée des neurones.



Le fait qu'un son soit perçu révèle que celui-ci n'est pas filtré. Le silence fait diminuer l'activité et alimente l'erreur de prédiction, l'information manquante (l'activité spontanée) est retrouvée à partir du système dACC/Insula-Hippocampe. **L'hippocampe puise l'information dans la mémoire à long-terme encodée dans le lobe temporal médial** et l'augmentation de la pertinence de l'information matérialise cette activité spontanée comme un son perceptible.

Ce *mismatch* entre l'activité corticale reçue et l'information attendue depuis le modèle de prédiction, peut être illustré par le fait que les douleurs fantômes n'existent que chez ceux qui perdent un membre après la naissance, comme l'acouphène n'existe que chez ceux qui perdent l'audition après la naissance (124).

Donc, pour qu'une représentation sonore fictive existe, il faut qu'elle ait été au préalable encodée en mémoire. **L'acouphène serait donc une sensation fantôme perpétuellement retrouvée depuis la mémoire à long-terme du lobe temporal médial, à cause du défaut de prédiction persistant et de son incapacité à « se mettre à jour » à cause d'un apprentissage plastique incorrect (du point de vue de l'acouphène).** (Figure 31).

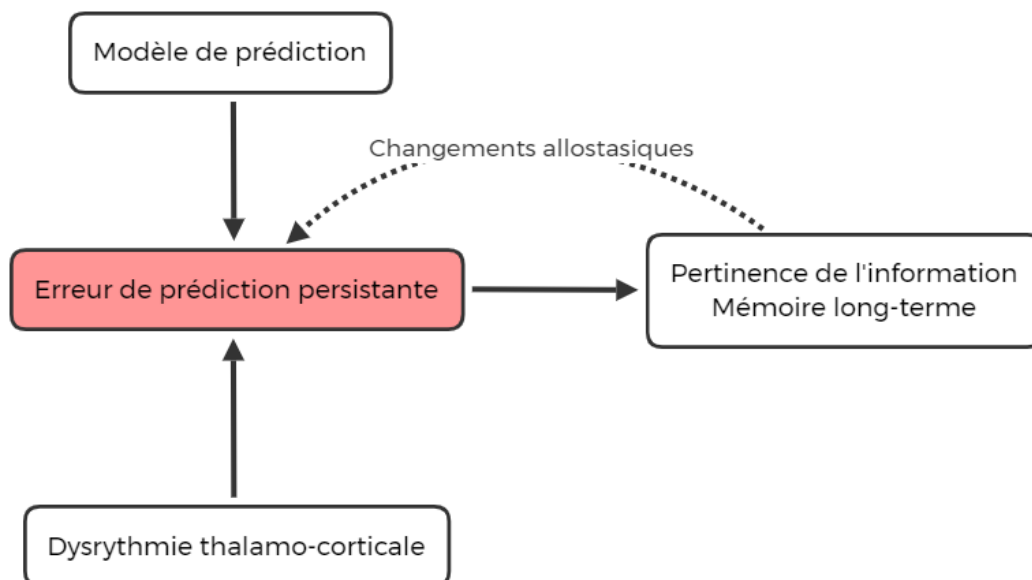


Figure 31: Caractérisation de l'anomalie
Illustration auteur



A très long terme, il n'existe pas d'élément en faveur d'une diminution de l'activation du système dACC/Insula/parahippocampe puisque sa capacité d'activation en réponse à la dysrythmie et sa connectivité semble se renforcer d'année en années, basés sur les observations d'acouphéniques chroniques depuis plusieurs années, soutenant l'idée d'un trouble de l'apprentissage plastique.

Finalement, pour que l'acouphène soit intégré à un niveau de perception consciente durant l'éveil, l'information est relayée dans un réseau plus large, au niveau du **cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC)** (aire de Brodmann 10), au **réseau cortex cingulaire antérieur (ACC)-vmPFC** et au réseau **cortex cingulaire postérieur (PCC)-Precuneus** (Figure 32). Ces régions doivent être obligatoirement fonctionnelles pour qu'une perception sonore consciente soit possible, et découvertes grâce aux recherches sur les états végétatifs.

Conclusions :

- L'activité anormale et synchrone (ou gain central) se manifeste sous forme d'une dysrythmie thalamo-corticale
- Cette dysrythmie ne correspond pas au modèle de prédiction sensoriel attendu au niveau du cortex préfrontal ventro-médial (vmPFC), et entraîne un défaut de filtrage fronto-striatal dans le sens *top-down*.
- Le cortex dorsal cingulaire antérieur (dACC) et l'insula étiquettent cette information comme pertinente. Par cette action, le système limbique joue une part active dans la consolidation.
- Le parahippocampe est également en défaut de filtrage et sert d'accès vers l'hippocampe qui entraîne des changements allostasiques qui perpétuent l'erreur de prédiction par un apprentissage plastique incorrect (du point de vue de l'acouphène), et sollicite la mémoire auditive à long-terme du lobe temporal médial pour retrouver l'information manquante.

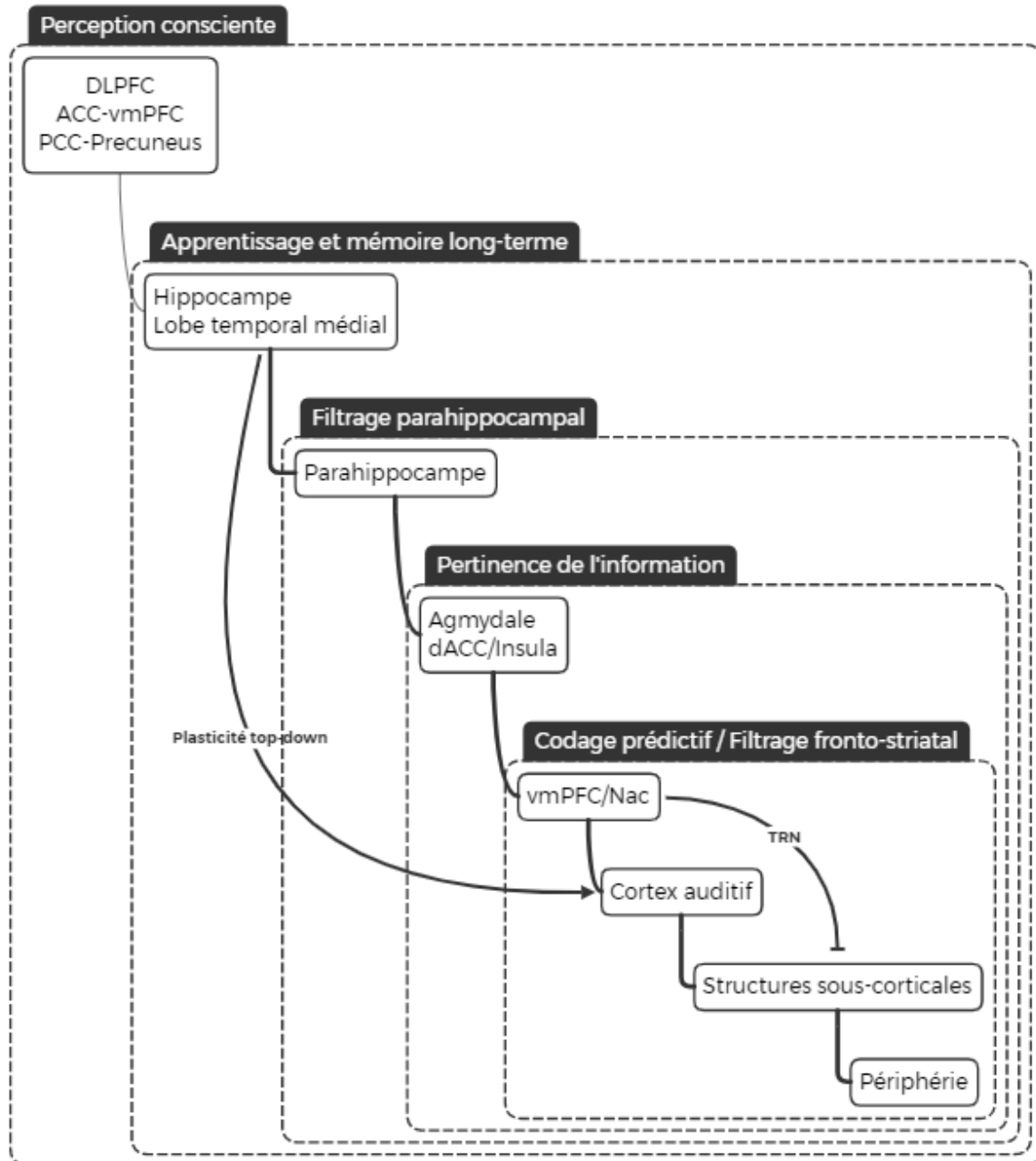


Figure 32: Intégration au réseau global

Illustration auteur



4 CONCLUSION

4.1 SYNTHÈSE

En conclusion finale de ce travail, il est maintenant possible de synthétiser les informations à partir du postulat de départ du modèle physiopathologique, à savoir :

Que pour toutes les étiologies, l'existence, la perception et l'aversion de l'acouphène est contenue dans un **circuit déterminé** qui est composé de l'organe périphérique cochléaire, des structures auditives centrales (noyau cochléaire, colliculi inférieur, corps géniculé médial du thalamus, cortex auditif...), du système limbique, et d'un réseau plus global d'une perception consciente (vmPFC/Nac, dACC/Insula, parahippocampe/hippocampe, lobe temporal médial, DLPFC, Precuneus...)

Qu'il existe un ou plusieurs éléments déclencheurs à une ou plusieurs localisations de ce circuit, nommés **sites ou points d'ignition**, qui traduisent une altération fonctionnelle de la capacité vibratoire du tympan, de la transmission sonore dans l'oreille moyenne, de l'état des cellules ciliées et de la motilité de leurs stéréocils, de la composition ionique adéquate des fluides de la cochlée, de la vascularisation correcte de l'oreille interne, et du bon fonctionnement des synapses avec le ganglion spiral.

Ces altérations sont initialement créées par des pathologies ORL (infectieuses ou non), l'exposition traumatique (aigüe ou répétée) à des niveaux sonores intenses, par l'exposition à des molécules ou produits ototoxiques. Par ailleurs, l'exposition simultanée à différents facteurs de risques d'ototoxicité potentialise le risque de survenue et la gravité d'évènements de ce type.

Les pertes auditives acquises (perte auditives soudaines, traumatiques, presbyacousie) constituent le groupe le plus important dans la genèse d'un acouphène, avec la mise en évidence de pertes auditives restreintes et masquées chez les acouphéniques à audiogramme sain.

La privation d'entrée sensorielle est donc le plus gros déclencheur d'acouphène suivi de l'hyperstimulation (associé ou non à la privation) par traumatismes sonores ou exposition à



des excitotoxiques... D'autres facteurs moins connus comme la neuro-inflammation ou des mécanismes auto-immuns croisés, suspectés pour certaines maladies infectieuses peuvent aussi être déclencheurs.

Certains acouphènes peuvent être générés par une activation du système somatosensoriel qui possède des interactions avec le circuit auditif. Cela peut être le cas lorsqu'ils sont associés aux migraines, modulés par le mouvement de la tête et du cou (ou suite à un traumatisme sur cette région), modulés par le mouvement des yeux, associés à une étiologie dentaire ou articulaire au niveau de la jonction temporo-mandibulaire.

Enfin, Il existe également probablement une susceptibilité individuelle et des facteurs de risques génétiques quant à l'implication du système limbique et de ses circuits dopaminergiques et sérotoninergiques, qui faciliteraient la survenue d'acouphène.

Puis en deuxième temps, des mécanismes de promotion et d'amplification permettent le maintien de l'anomalie initiale au niveau central : le déficit d'inhibition GABAergique entraîne le remodelage de la tonotopie par la propagation latérale d'une activité non spécifique. Le déficit d'inhibition et la plasticité homéostatique encouragent un spectre d'activité spontanée anormale et synchrone le long du circuit auditif.

L'acouphène peut se chroniciser par l'activation de la neuroplasticité qui consolide ce spectre anormal et synchrone, par plasticité synaptique à long-terme, rendant chaque structure indépendante dans l'expression de ce spectre et désolidarise ainsi l'acouphène du point d'ignition en périphérie.

De plus, la neuroplasticité peut ouvrir des synapses dormantes et engendrer le reroutage d'informations par la voie non primaire (qui traite les informations du système somatosensoriel) et active le système limbique par un accès direct sous-cortical.

Cette activité anormale et synchrone se manifeste sous forme de dysrythmie thalamo-corticale qui engendre une erreur de prédiction au niveau du cortex préfrontal ventro-médial (vmPFC) qui ne remplit pas sa fonction de filtrage. En ce sens, les acouphènes partagent une physiopathologie remarquablement similaire aux douleurs neuropathiques centralisées.



Puisque l'information n'est pas filtrée, elle est étiquetée comme pertinente par le cortex dorsal cingulaire antérieur (dACC) et l'insula, ce qui autorise l'information manquante à être puisée au niveau du lobe temporal médial responsable de l'encodage à long terme des informations auditives nécessaires à l'interprétation de ce défaut de prédiction.

Ici, le système limbique joue un rôle crucial dans l'activation de l'insula et participe à consolider l'acouphène.

Enfin, pour résumer, l'acouphène est une erreur de prédiction issue de la confrontation entre l'information reçue (dysrythmie thalamo-corticale) et l'information attendue (modèle de prédiction) qui persiste à la suite de changements allostasiques.

4.2 PERSPECTIVES DE PREVENTION ET TRAITEMENT

Bien que le modèle physiopathologique soit à ce jour non résolu en totalité, il offre une approche intéressante dans la tentative de prévenir et traiter les acouphènes :

En premier temps, la prévention des pertes auditives et des traumatismes notamment grâce aux protections anti-bruit apparaît comme l'approche de première intention (particulièrement dans certains environnements professionnels ou festifs, voir Annexe 1), puis le traitement des pathologies ORL détectées et susceptibles d'engendrer l'acouphène.

L'utilisation d'agonistes glutamatergiques NMDA peut être envisagée pour protéger les synapses de l'excitotoxicité AMPA en diminuant leur expression, et faciliter la récupération en cas de lyse, inversement, des antagonistes glutamatergiques AMPA avec une forte affinité peuvent déloger le glutamate en cours de libération dans les synapses et constituer un traitement d'urgence. La problématique étant de pouvoir trouver des molécules suffisamment spécifiques de l'un ou l'autre type de récepteurs selon la situation car l'antagonisme des récepteurs NMDA peut retarder la récupération.

Dans les situations relatives à la mort cellulaire, l'utilisation prudente des agents cytotoxiques (information du patient, surveillance et réévaluation de la balance bénéfice/risque) est déjà une pratique courante mais beaucoup moins pour d'autres classes de molécules (diurétiques, antibiotiques, anti inflammatoires...) qui sont pourtant bien plus utilisées et dont l'impact est



difficile à estimer. Etudier davantage certaines associations médicamenteuses et les facteurs de risques individuels peut permettre de limiter le risque de survenue d'acouphène, limiter également au maximum l'exposition professionnelle aux solvants et aux métaux lourds ototoxiques.

L'utilisation d'agents anti-apoptotiques, anti-oxydants et neuroprotecteurs dans la prévention et le traitement d'urgence de la mort cellulaire est une piste en cours d'étude. De plus, la réaction en chaîne apoptotique ne repose pas uniquement sur l'action des radicaux libres mais aussi de l'influx de calcium incontrôlé. L'utilisation d'inhibiteurs calciques (au niveau local) peut donc être une synergie à explorer.

Afin de rétablir l'entrée sensorielle, l'appareillage est une solution existante qui peut, dans un nombre limité de cas, traiter l'acouphène par un arrangement correct de stimulation, c'est-à-dire compenser l'augmentation du seuil de perception auditif, ou permettre de réinjecter suffisamment d'inhibition pour rétablir l'altération de la balance excitatrice/inhibitrice. Une forme plus poussée d'appareillage consiste à utiliser des implants cochléaires pour stimuler directement l'oreille interne si cela est encore possible.

Pour aller plus loin, certaines recherches innovantes tentent de réimplanter des cellules ciliées saines et de réparer les synapses définitivement endommagées, notamment par la différenciation de cellules souches.

Les pertes auditives soudaines supposées liées à des facteurs de risques cardiovasculaires, des infections virales ou des réactions immunitaires croisées, nécessitent une approche probabiliste par l'utilisation de vasodilatateurs, corticostéroïdes et d'agents neuroprotecteurs. Par exemple, les inhibiteurs de TNF-alpha sont une piste à l'étude quant aux possibilités de limiter le risque de neuro-inflammation et de déclenchement de la neuroplasticité.

Un cas d'acouphène non évoqué précédemment est celui des acouphènes causés par compression du nerf cochléaire par le compartiment vasculaire, qui peut être traité avec succès par une technique chirurgicale appelée décompression microvasculaire (MVD).



Ensuite, pour traiter le déficit d'inhibition et limiter l'activité spontanée, des classes de molécules comme les benzodiazépines, antiépileptiques, cannabinoïdes, inhibiteurs calciques, antagonistes-glutamatergiques, anesthésiques (et d'autres molécules plus exotiques comme la toxine botulique) peuvent être testées avec succès sur des modèles *in vitro* mais avec des résultats insuffisants *in vivo*. Néanmoins il existe des sous-groupes de patients répondeurs et certains médicaments peuvent être utilisés lorsqu'il existe des comorbidités psychiatriques.

Si les déclencheurs de la neuro-plasticité ne peuvent être prévenus, il peut être théoriquement envisageable de pouvoir empêcher la saturation de la potentialisation à long-terme par des antagonistes glutamatergiques ou des inhibiteurs calcique, à condition que cela intervienne dans la phase de consolidation. De plus, des thérapies innovantes de plasticité inverse sont étudiées avec un relatif succès sur des modèles animaux, en combinant une entrée sensorielle et la stimulation du nerf vague qui possède un pouvoir plastique. En théorie, l'utilisation conjointe de neurotransmetteurs peut être utile pour faciliter la plasticité. Comme la tonotopie est remodelable, des techniques de réapprentissage acoustiques peuvent être envisagées pour corriger le remodelage de la tonotopie.

Dans les cas d'acouphènes somatosensoriels, l'exploration et le traitement d'une éventuelle cause relative à la zone de la tête et du cou, du joint temporo-mandibulaire, et au niveau de la dentition est recommandée. Dans les migraines, le traitement repose sur l'inactivation du système trigémino-vasculaire. Comme il existe un reroutage d'informations, la neuromodulation avec par exemple l'utilisation de stimulateurs électriques transcutanés pour provoquer le filtrage sensoriel des neurones à large variabilité de spectre d'activité (noyau cochléaire, colliculi...) peut éventuellement encourager le retour du filtrage sensoriel à différentes étapes.

Ensuite, comme les circuits dopaminergiques et sérotoninergiques sont directement impliqués dans le défaut de filtrage sensoriel, des agonistes/antagonistes dopaminergiques et sérotoninergiques sont étudiés, également avec des résultats mitigés. Il faut à nouveau prendre en compte malgré tout l'existence de sous-groupes répondeurs et/ou qui possèdent des comorbidités associés qui rendent l'utilisation de ces molécules plus intéressantes que



chez d'autres acouphéniques, d'autant plus que certains gènes correspondant au système sérotoninergique peuvent être des biomarqueurs de patients répondeurs.

L'activation du système limbique doit impérativement être prévenue et traitée par une approche psychiatrique et psychologique afin de limiter une éventuelle projection catastrophique qui initierait une phase de consolidation auto-entretenu par l'expérience négative de l'acouphène. Cela peut se faire par la délivrance d'une information rassurante, l'utilisation d'un masquage sonore (particulièrement dans les moments de silence et pour l'endormissement), l'hypnose, l'acupuncture, la sophrologie, la méditation, les thérapies cognitivo-comportementales (qui possèdent un certain pouvoir de réinjection du filtrage sensoriel), et enfin la sensation d'être correctement pris en charge médicalement. Si une aversion profonde est créée envers l'acouphène alors son étiquetage d'information pertinente par l'insula est probablement inévitable et la persistance de l'erreur de prédiction peut s'initier.

Pour cette raison, il est crucial que le traitement de l'acouphène nécessite une approche multifactorielle à travers le traitement de l'anomalie physiologique mais aussi le traitement des mécanismes attentionnels, sans quoi l'acouphène peut se maintenir ou se consolider faute d'approche adéquate.

Enfin, si les médicaments n'apportent pas encore de traitement efficace sur une large population d'acouphéniques, il n'est pas exclu que ceux-ci auront une synergie d'action avec les nouvelles techniques innovantes comme la neuromodulation bi-modale (auditive et transcutanée), la plasticité inverse, mais aussi des techniques ciblées comme la stimulation magnétiques transcrâniennes (rTMS) qui apporte l'espoir de pouvoir corriger directement les conséquences de la dysrythmie thalamo-corticale.

En ce qui concerne la détection, la mesure, le suivi et l'évaluation de l'acouphène subjectif, l'IRM et le neuro-bio-feedback sont deux technologies déjà maîtrisées qui sont amenées à être des supports futurs, lorsque les techniques utilisées en recherches seront simplifiées et exportées vers le grand public.



5 BIBLIOGRAPHIE

1. Eardrum - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 18 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/eardrum>
2. Pujol. cochlea.eu. [cité 18 mai 2023]. Cochlea.eu organe de corti. Disponible sur: <http://www.cochlea.eu>
3. Clark MA, Douglas M, Choi J. 36.4 Hearing and Vestibular Sensation - Biology 2e | OpenStax [Internet]. OpenStax; 2018 [cité 19 avr 2024]. Disponible sur: <https://openstax.org/books/biology-2e/pages/36-4-hearing-and-vestibular-sensation>
4. Human ear - Hearing, Cochlea, Organ of Corti | Britannica [Internet]. [cité 19 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.britannica.com/science/ear/Organ-of-Corti>
5. Pujol. Cochlea.eu CCE amplification cochléaire [Internet]. [cité 18 mai 2023]. Disponible sur: <http://www.cochlea.eu>
6. Audition - Oreille - Cochlée [Internet]. [cité 19 avr 2024]. Disponible sur: <http://www.cochlea.eu>
7. Audiogram [Internet]. [cité 22 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.sfu.ca/sonic-studio-webdav/handbook/Audiogram.html>
8. Karl. An Overview of OAEs and Normative Data for DPOAEs [Internet]. The Hearing Review. 2013 [cité 22 avr 2024]. Disponible sur: <https://hearingreview.com/hearing-loss/hearing-disorders/apd/an-overview-of-oaes-and-normative-data-for-dpoaes>
9. Oron Y, Roth Y, Levine RA. Sudden brief unilateral tapering tinnitus: prevalence and properties. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol*. déc 2011;32(9):1409-14.
10. Levine RA, Lerner Y. Sudden Brief Unilateral Tapering Tinnitus (SBUTT) Is Closely Related to the Lateral Pterygoid Muscle. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol*. 1 juill 2021;42(6):e795-7.
11. Chen X, Fu Y yao, Zhang T yu. Role of viral infection in sudden hearing loss. *J Int Med Res*. juill 2019;47(7):2865-72.
12. Møller AR. Epidemiology of Tinnitus in Adults. In: Møller AR, Langguth B, De Ridder D, Kleinjung T, éditeurs. *Textbook of Tinnitus* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2011 [cité 21 oct 2022]. p. 29-37. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-60761-145-5_5
13. Nondahl DM, Cruickshanks KJ, Huang GH, Klein BEK, Klein R, Javier Nieto F, et al. Tinnitus and its risk factors in the Beaver Dam Offspring Study. *Int J Audiol*. mai 2011;50(5):313-20.
14. McCormack A, Edmondson-Jones M, Somerset S, Hall D. A systematic review of the reporting of tinnitus prevalence and severity. *Hear Res*. 1 juill 2016;337:70-9.
15. Biswas R, Lugo A, Akeroyd MA, Schlee W, Gallus S, Hall DA. Tinnitus prevalence in Europe: a multi-country cross-sectional population study. *Lancet Reg Health - Eur*. 1 janv 2022;12:100250.
16. Moller A. Textbook of tinnitus [Internet]. 2011. Disponible sur: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-60761-145-5>



17. Shargorodsky J, Curhan GC, Farwell WR. Prevalence and Characteristics of Tinnitus among US Adults. *Am J Med.* 1 août 2010;123(8):711-8.
18. Schubert NMA, Rosmalen JGM, van Dijk P, Pyott SJ. A retrospective cross-sectional study on tinnitus prevalence and disease associations in the Dutch population-based cohort Lifelines. *Hear Res.* 1 nov 2021;411:108355.
19. Biswas R, Genitsaridi E, Trpchevska N, Lugo A, Schlee W, Cederroth CR, et al. Low Evidence for Tinnitus Risk Factors: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Assoc Res Otolaryngol.* 15 nov 2022;24(1):81-94.
20. Kim HJ, Lee HJ, An SY, Sim S, Park B, Kim SW, et al. Analysis of the Prevalence and Associated Risk Factors of Tinnitus in Adults. *PLoS ONE.* 28 mai 2015;10(5):e0127578.
21. Cheng YF, Xirasagar S, Kuo NW, Lin HC. Tinnitus and risk of attempted suicide: A one year follow-up study. *J Affect Disord.* 1 févr 2023;322:141-5.
22. Trochidis I, Lugo A, Borroni E, Cederroth CR, Cima R, Kikidis D, et al. Systematic Review on Healthcare and Societal Costs of Tinnitus. *Int J Environ Res Public Health.* 26 juin 2021;18(13):6881.
23. Tziridis K, Friedrich J, Brüeggemann P, Mazurek B, Schulze H. Estimation of Tinnitus-Related Socioeconomic Costs in Germany. *Int J Environ Res Public Health.* 22 août 2022;19(16):10455.
24. Kopp P. Le coût social des drogues en France. :10.
25. Treating and Curing Tinnitus Is Part of Our National Commitment to Veterans | American Tinnitus Association [Internet]. 2014 [cité 18 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ata.org/treating-and-curing-tinnitus-is-part-of-our-national-commitment-to-veterans/>
26. McFerran DJ, Stockdale D, Holme R, Large CH, Baguley DM. Why Is There No Cure for Tinnitus? *Front Neurosci.* 6 août 2019;13:802.
27. Jackson R, Vijendren A, Phillips J. Objective Measures of Tinnitus: a Systematic Review. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol.* févr 2019;40(2):154-63.
28. Nascimento I da P, Almeida AA, Diniz J, Martins ML, Freitas TMMWC de, Rosa MRD da. Tinnitus evaluation: relationship between pitch matching and loudness, visual analog scale and tinnitus handicap inventory. *Braz J Otorhinolaryngol.* oct 2019;85(5):611-6.
29. Zeman F, Koller M, Figueiredo R, Aazevedo A, Rates M, Coelho C, et al. Tinnitus handicap inventory for evaluating treatment effects: which changes are clinically relevant? *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* août 2011;145(2):282-7.
30. Del Bo L, Forti S, Ambrosetti U, Costanzo S, Mauro D, Ugazio G, et al. Tinnitus aurium in persons with normal hearing: 55 years later. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* sept 2008;139(3):391-4.
31. Kaltenbach JA. Tinnitus: Models and mechanisms. *Hear Res.* juin 2011;276(1-2):52-60.
32. Hallam R, Rachman S, HINCHCLIFFE R. Psychological Aspects of Tinnitus. In 1984. p. 31-53.
33. Jastreboff PJ. Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception. *Neurosci Res.* 1 août 1990;8(4):221-54.
34. McKenna L, Handscomb L, Hoare DJ, Hall DA. A Scientific Cognitive-Behavioral Model of Tinnitus: Novel Conceptualizations of Tinnitus Distress. *Front Neurol.* 6 oct 2014;5:196.



35. Cognitive Behavioral Therapy Versus Tinnitus Retraining Therapy | American Tinnitus Association [Internet]. 2023 [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://www.ata.org/cognitive-behavioral-therapy-versus-tinnitus-retraining-therapy/>
36. Neurophysiologie de l'audition - PDF Free Download [Internet]. [cité 24 avr 2024]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/87218072-Neurophysiologie-de-l-audition.html>
37. McFadden D, Plattsmier HS. Aspirin abolishes spontaneous oto-acoustic emissions. *J Acoust Soc Am*. août 1984;76(2):443-8.
38. Wier CC, Pasanen EG, McFadden D. Partial dissociation of spontaneous otoacoustic emissions and distortion products during aspirin use in humans. *J Acoust Soc Am*. juill 1988;84(1):230-7.
39. Long GR, Tubis A. Modification of spontaneous and evoked otoacoustic emissions and associated psychoacoustic microstructure by aspirin consumption. *J Acoust Soc Am*. oct 1988;84(4):1343-53.
40. von der Behrens W. Animal Models of Subjective Tinnitus. *Neural Plast*. 2014;2014:741452.
41. Guitton MJ, Caston J, Ruel J, Johnson RM, Pujol R, Puel JL. Salicylate Induces Tinnitus through Activation of Cochlear NMDA Receptors. *J Neurosci*. 1 mai 2003;23(9):3944-52.
42. Guitton M, Puel JL. Cochlear NMDA receptors and tinnitus. *Audiol Med* [Internet]. 1 janv 2004 [cité 25 avr 2024]; Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/16513860410027394>
43. Alvan G, Berninger E, Gustafsson LL, Karlsson KK, Paintaud G, Wakelkamp M. Concentration–Response Relationship of Hearing Impairment Caused by Quinine and Salicylate: Pharmacological Similarities but Different Molecular Mechanisms. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017;120(1):5-13.
44. Jung TT, Rhee CK, Lee CS, Park YS, Choi DC. Ototoxicity of salicylate, nonsteroidal antiinflammatory drugs, and quinine. *Otolaryngol Clin North Am*. oct 1993;26(5):791-810.
45. Escoubet B, Amsallem P, Ferrary E, Tran Ba Huy P. Prostaglandin synthesis by the cochlea of the guinea pig. Influence of aspirin, gentamicin, and acoustic stimulation. *Prostaglandins*. avr 1985;29(4):589-99.
46. Jastreboff PJ, Sasaki CT. Salicylate-induced changes in spontaneous activity of single units in the inferior colliculus of the guinea pig. *J Acoust Soc Am*. nov 1986;80(5):1384-91.
47. Ochi K, Eggermont JJ. Effects of salicylate on neural activity in cat primary auditory cortex. *Hear Res*. mai 1996;95(1-2):63-76.
48. Chen GD, Jastreboff PJ. Salicylate-induced abnormal activity in the inferior colliculus of rats. *Hear Res*. févr 1995;82(2):158-78.
49. de Siqueira DVF, Strazza PS, Benites NM, Leão RM. Salicylate activates KATP channels and reduces spontaneous firing in glycinergic cartwheel neurons in the dorsal cochlear nucleus of rats. *Eur J Pharmacol*. 5 juill 2022;926:175026.
50. Cazals Y. Auditory sensori-neural alterations induced by salicylate. *Prog Neurobiol*. déc 2000;62(6):583-631.
51. Nouvian R, Beutner D, Parsons TD, Moser T. Structure and Function of the Hair Cell Ribbon Synapse. *J Membr Biol*. janv 2006;209(2-3):153-65.



52. Rutherford MA, von Gersdorff H, Goutman JD. Encoding sound in the cochlea: from receptor potential to afferent discharge. *J Physiol*. 2021;599(10):2527-57.
53. Sanchez JT, Ghelani S, Otto-Meyer S. From development to disease: Diverse functions of NMDA-type glutamate receptors in the lower auditory pathway. *Neuroscience*. 29 janv 2015;285:248-59.
54. Puel JL. Chemical synaptic transmission in the cochlea. *Prog Neurobiol*. déc 1995;47(6):449-76.
55. Matsubara A, Laake JH, Davanger S, Usami S, Ottersen OP. Organization of AMPA Receptor Subunits at a Glutamate Synapse: A Quantitative Immunogold Analysis of Hair Cell Synapses in the Rat Organ of Corti. *J Neurosci*. 15 juill 1996;16(14):4457-67.
56. Bing D, Lee SC, Campanelli D, Xiong H, Matsumoto M, Panford-Walsh R, et al. Cochlear NMDA receptors as a therapeutic target of noise-induced tinnitus. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol*. 2015;35(5):1905-23.
57. Cui W, Wang H, Cheng Y, Ma X, Lei Y, Ruan X, et al. Long-term treatment with salicylate enables NMDA receptors and impairs AMPA receptors in C57BL/6J mice inner hair cell ribbon synapse. *Mol Med Rep*. janv 2019;19(1):51-8.
58. Ding D, Qi W, Jiang H, Salvi R. Excitotoxic damage to auditory nerve afferents and spiral ganglion neurons is correlated with developmental upregulation of AMPA and KA receptors. *Hear Res*. 1 nov 2021;411:108358.
59. Pujol R, Puel JL. Excitotoxicity, Synaptic Repair, and Functional Recovery in the Mammalian Cochlea: A Review of Recent Findings. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;884(1):249-54.
60. d'Aldin CG, Ruel J, Assié R, Pujol R, Puel JL. Implication of nmda type glutamate receptors in neural regeneration and neofunction of synapses after excitotoxic injury in the guinea pig cochlea. *Int J Dev Neurosci*. 1 juill 1997;15(4):619-29.
61. Puel JL, d'Aldin C, Ruel J, Ladrech S, Pujol R. Synaptic repair mechanisms responsible for functional recovery in various cochlear pathologies. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. mars 1997;117(2):214-8.
62. Tang Q, Wang X, Jin H, Mi Y, Liu L, Dong M, et al. Cisplatin-induced ototoxicity: Updates on molecular mechanisms and otoprotective strategies. *Eur J Pharm Biopharm*. 1 juin 2021;163:60-71.
63. Paken J, Govender CD, Pillay M, Sewram V. A Review of Cisplatin-Associated Ototoxicity. *Semin Hear*. mai 2019;40(2):108-21.
64. Sheth S, Mukherjee D, Rybak LP, Ramkumar V. Mechanisms of Cisplatin-Induced Ototoxicity and Otoprotection. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2017 [cité 9 janv 2023];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2017.00338>
65. Devarajan P, Savoca M, Castaneda MP, Park MS, Esteban-Cruciani N, Kalinec G, et al. Cisplatin-induced apoptosis in auditory cells: role of death receptor and mitochondrial pathways. *Hear Res*. 1 déc 2002;174(1):45-54.
66. Matsui JI, Gale JE, Warchol ME. Critical signaling events during the aminoglycoside-induced death of sensory hair cells in vitro. *J Neurobiol*. nov 2004;61(2):250-66.



67. Fu X, Wan P, Li P, Wang J, Guo S, Zhang Y, et al. Mechanism and Prevention of Ototoxicity Induced by Aminoglycosides. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2021 [cité 21 janv 2023];15. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2021.692762>
68. An overview of pharmacotherapy-induced ototoxicity [Internet]. [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/20786204.2013.10874377?needAccess=true&role=button>
69. Campo P, Morata TC, Hong O. Chemical exposure and hearing loss. *Dis--Mon DM*. avr 2013;59(4):119-38.
70. Jamesdaniel S, Rosati R, Westrick J, Ruden DM. Chronic lead exposure induces cochlear oxidative stress and potentiates noise-induced hearing loss. *Toxicol Lett*. août 2018;292:175-80.
71. Campo P, Maguin K. Solvent-induced hearing loss: mechanisms and prevention strategy. *Int J Occup Med Environ Health*. 2007;20(3):265-70.
72. Nies E. Ototoxic Substances at the Workplace: a Brief Update. *Arch Ind Hyg Toxicol*. 1 juin 2012;63(2):147-52.
73. Li H, Steyger P. Synergistic ototoxicity due to noise exposure and aminoglycoside antibiotics. *Noise Health*. 2009;11(42):26-32.
74. Steyger PS. Synergistic Ototoxicity of Noise and Chemical Ototoxins. *Perspect Hear Hear Disord Res Diagn*. nov 2008;12(2):48-54.
75. Kwan T, White PM, Segil N. Development and regeneration of the inner ear. *Ann N Y Acad Sci*. juill 2009;1170:28-33.
76. Wang J, Puel JL. Presbycusis: An Update on Cochlear Mechanisms and Therapies. *J Clin Med*. 14 janv 2020;9(1):218.
77. Cheslock M, De Jesus O. Presbycusis. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 21 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559220/>
78. Jozefowicz-Korczynska M, Pajor A, Lucas Grzelczyk W. The Ototoxicity of Antimalarial Drugs—A State of the Art Review. *Front Neurol* [Internet]. 2021 [cité 22 janv 2023];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.661740>
79. Ding D, Liu H, Qi W, Jiang H, Li Y, Wu X, et al. Ototoxic effects and mechanisms of loop diuretics. *J Otol*. déc 2016;11(4):145-56.
80. Rybak LP, Ramkumar V, Mukherjea D. Ototoxicity of Non-aminoglycoside Antibiotics. *Front Neurol* [Internet]. 2021 [cité 3 févr 2023];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.652674>
81. Blankenship AG, Feller MB. Mechanisms underlying spontaneous patterned activity in developing neural circuits. *Nat Rev Neurosci*. janv 2010;11(1):18-29.
82. Mazzoni A, Broccard FD, Garcia-Perez E, Bonifazi P, Ruaro ME, Torre V. On the Dynamics of the Spontaneous Activity in Neuronal Networks. *Sporns O, éditeur. PLoS ONE*. 9 mai 2007;2(5):e439.
83. Tucker DA, Phillips SL, Ruth RA, Clayton WA, Royster E, Todd AD. The effect of silence on tinnitus perception. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. janv 2005;132(1):20-4.



84. Wang J, Ding D, Salvi RJ. Functional reorganization in chinchilla inferior colliculus associated with chronic and acute cochlear damage. *Hear Res.* juin 2002;168(1-2):238-49.
85. Bauer CA, Brozoski TJ, Holder TM, Caspary DM. Effects of chronic salicylate on GABAergic activity in rat inferior colliculus. *Hear Res.* 1 sept 2000;147(1):175-82.
86. Zou QZ, Shang XL. Effect of salicylate on the large GABAergic neurons in the inferior colliculus of rats. *Acta Neurol Belg.* déc 2012;112(4):367-74.
87. Szczepaniak WS, Møller AR. Evidence of decreased GABAergic influence on temporal integration in the inferior colliculus following acute noise exposure: a study of evoked potentials in the rat. *Neurosci Lett.* 18 août 1995;196(1-2):77-80.
88. Caspary DM, Raza A, Lawhorn Armour BA, Pippin J, Arnerić SP. Immunocytochemical and neurochemical evidence for age-related loss of GABA in the inferior colliculus: implications for neural presbycusis. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* juill 1990;10(7):2363-72.
89. Dobri SGJ, Ross B. Total GABA level in human auditory cortex is associated with speech-in-noise understanding in older age. *NeuroImage.* 15 janv 2021;225:117474.
90. Gao F, Wang G, Ma W, Ren F, Li M, Dong Y, et al. Decreased auditory GABA+ concentrations in presbycusis demonstrated by edited magnetic resonance spectroscopy. *NeuroImage.* 1 févr 2015;106:311-6.
91. Raza A, Milbrandt JC, Arneric SP, Caspary DM. Age-related changes in brainstem auditory neurotransmitters: measures of GABA and acetylcholine function. *Hear Res.* 15 juin 1994;77(1-2):221-30.
92. Caspary DM, Milbrandt JC, Helfert RH. Central auditory aging: GABA changes in the inferior colliculus. *Exp Gerontol.* 1995;30(3-4):349-60.
93. Tinnitus: Does Gain Explain? - ScienceDirect [Internet]. [cité 9 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452219300478>
94. Souliere CR, Kileny PR, Zwolan TA, Kemink JL. Tinnitus suppression following cochlear implantation. A multifactorial investigation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* déc 1992;118(12):1291-7.
95. Persic D, Thomas ME, Pelekanos V, Ryugo DK, Takesian AE, Krumbholz K, et al. Regulation of auditory plasticity during critical periods and following hearing loss. *Hear Res.* nov 2020;397:107976.
96. Weisz N, Hartmann T, Dohrmann K, Schlee W, Norena A. High-frequency tinnitus without hearing loss does not mean absence of deafferentation. *Hear Res.* déc 2006;222(1-2):108-14.
97. Puderbaugh M, Emmady PD. Neuroplasticity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 17 déc 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557811/>
98. Saunders JC. The Role of Central Nervous System Plasticity in Tinnitus. *J Commun Disord.* 2007;40(4):313-34.
99. Mühlnickel W, Elbert T, Taub E, Flor H. Reorganization of auditory cortex in tinnitus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 18 août 1998;95(17):10340-3.
100. Roberts MT, Seeman SC, Golding NL. A mechanistic understanding of the role of feedforward inhibition in the mammalian sound localization circuitry. *Neuron.* 5 juin 2013;78(5):923-35.



101. Langers DRM, de Kleine E, van Dijk P. Tinnitus does not require macroscopic tonotopic map reorganization. *Front Syst Neurosci* [Internet]. 1 févr 2012 [cité 21 mars 2024];6. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnsys.2012.00002>
102. Rauschecker JP. Auditory cortical plasticity: a comparison with other sensory systems. *Trends Neurosci*. 1 févr 1999;22(2):74-80.
103. Residual Inhibition Functions Overlap Tinnitus Spectra and the Region of Auditory Threshold Shift - PMC [Internet]. [cité 1 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2580805/>
104. Eggermont JJ. Correlated neural activity as the driving force for functional changes in auditory cortex. *Hear Res*. 1 juill 2007;229(1):69-80.
105. Epp B, Hots J, Verhey JL, Schaette R. Increased intensity discrimination thresholds in tinnitus subjects with a normal audiogram. *J Acoust Soc Am*. 7 août 2012;132(3):EL196-201.
106. ResearchGate [Internet]. [cité 19 avr 2024]. Figure 4: Comparing Hebbian and homeostatic plasticity. During Hebbian... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Comparing-Hebbian-and-homeostatic-plasticity-During-Hebbian-forms-of-plasticity-synapses_fig3_269715788
107. Lüscher C, Malenka RC. NMDA Receptor-Dependent Long-Term Potentiation and Long-Term Depression (LTP/LTD). *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 6 janv 2012;4(6):a005710.
108. Dan Y, Poo M ming. Spike Timing-Dependent Plasticity of Neural Circuits. *Neuron*. 30 sept 2004;44(1):23-30.
109. Wu C, Martel DT, Shore SE. Increased Synchrony and Bursting of Dorsal Cochlear Nucleus Fusiform Cells Correlate with Tinnitus. *J Neurosci*. 10 févr 2016;36(6):2068-73.
110. Saturation of long-term potentiation in the dorsal cochlear nucleus and its pharmacological reversal in an experimental model of tinnitus - ScienceDirect [Internet]. [cité 24 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014488617300456>
111. Kaltenbach JA, Afman CE. Hyperactivity in the dorsal cochlear nucleus after intense sound exposure and its resemblance to tone-evoked activity: a physiological model for tinnitus. *Hear Res*. févr 2000;140(1-2):165-72.
112. Wang H, Brozoski TJ, Caspary DM. Inhibitory neurotransmission in animal models of tinnitus: maladaptive plasticity. *Hear Res*. sept 2011;279(1-2):111-7.
113. Berger JI, Coomber B. Tinnitus-Related Changes in the Inferior Colliculus. *Front Neurol*. 30 mars 2015;6:61.
114. Mulders WH a. M, Robertson D. Hyperactivity in the auditory midbrain after acoustic trauma: dependence on cochlear activity. *Neuroscience*. 1 déc 2009;164(2):733-46.
115. Kalappa BI, Brozoski TJ, Turner JG, Caspary DM. Single unit hyperactivity and bursting in the auditory thalamus of awake rats directly correlates with behavioural evidence of tinnitus. *J Physiol*. 15 nov 2014;592(Pt 22):5065-78.
116. Cross-modal interactions of auditory and somatic inputs in the brainstem and midbrain and their imbalance in tinnitus and deafness - PMC [Internet]. [cité 22 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2760229/>



117. Møller AR, Rollins PR. The non-classical auditory pathways are involved in hearing in children but not in adults. *Neurosci Lett*. 8 févr 2002;319(1):41-4.
118. Møller AR, Møller MB, Yokota M. Some forms of tinnitus may involve the extralemniscal auditory pathway. *The Laryngoscope*. 1992;102(10):1165-71.
119. Walton KD, Llinás RR. Central Pain as a Thalamocortical Dysrhythmia: A Thalamic Efference Disconnection? In: Kruger L, Light AR, éditeurs. *Translational Pain Research: From Mouse to Man* [Internet]. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2010 [cité 19 mai 2024]. (Frontiers in Neuroscience). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK57255/>
120. ENT & Audiology News [Internet]. [cité 18 mai 2024]. Physiological mechanisms of hyperacusis: an update. Disponible sur: <https://www.entandaudiologynews.com/features/audiology-features/post/physiological-mechanisms-of-hyperacusis-an-update>
121. Auerbach BD, Rodrigues PV, Salvi RJ. Central Gain Control in Tinnitus and Hyperacusis. *Front Neurol*. 24 oct 2014;5:206.
122. Rauschecker JP, May ES, Maudoux A, Ploner M. Frontostriatal Gating of Tinnitus and Chronic Pain. *Trends Cogn Sci*. oct 2015;19(10):567-78.
123. Han BI, Lee HW, Ryu S, Kim JS. Tinnitus Update. *J Clin Neurol Seoul Korea*. janv 2021;17(1):1-10.
124. Eggermont JJ, Kral A. Somatic memory and gain increase as preconditions for tinnitus: Insights from congenital deafness. *Hear Res*. 1 mars 2016;333:37-48.



6 ANNEXES

6.1 ECHELLE DE DB ET RECOMMANDATIONS D'EXPOSITION

Intensité en dB	Exposition quotidienne max	Exemple	Tolérance
0	>8h		Seuil d'audibilité
10		Respiration	
20			
30		Chuchotement	
40		Bibliothèque	Effets extra auditifs en exposition constante à long terme : troubles du sommeil, concentration, maladies cardiovasculaires...
50		Réfrigérateur	
60		Conversation	Inconfort et fatigue auditive réversibles
70		Rue fréquentée	
80	>8h	Restaurant bruyant	Seuil de risque pour l'audition
85	8h	Cinéma	
90	2h	Passage train en gare	
95	1h		
100	15 min	Discothèque et concerts*	Risque important
105	<5min		
110	<1min	Marteau piqueur (<1m)	Seuil de douleur
115			
120	<10s	Coup de feu Sirène	
130	<1s	Décollage d'avion	
140		Explosion	



*La réglementation française impose aux discothèques et concerts une limite de 102 dB.

En pratique :

- Le passage de 80 à 85 dB marque le seuil des 8h d'exposition maximale, à partir duquel il convient d'envisager une protection auditive (casque ou bouchons) en cas d'exposition plus importante et/ou régulière, cela concerne particulièrement les professionnels exposés au bruit.
- Entre 100 et 110 dB, la personne exposée doit envisager de rapidement s'isoler du bruit à l'aide de protections auditives ou en s'éloignant de la source, en théorie s'éloigner de 10m permet d'atténuer 20 dB.
- Ne pas s'exposer à des bruits de plus de 110dB sans protection auditive.
- Pour estimer l'intensité sonore environnante :
 - ~ 90 dB : Il devient nécessaire d'élever la voix pour tenir une conversation = environnement à risque en cas d'exposition prolongée.
 - ~ 100 dB : Il est nécessaire de crier = environnement à risque nécessitant de s'isoler rapidement.
 - ~ 105 dB : Il devient impossible de s'entendre = environnement délétère pour l'audition, s'isoler immédiatement.



6.2 QUESTIONNAIRE THI

INVENTAIRE DU HANDICAP ACOUPHÉNIQUE (THI)

Questionnaire à télécharger
sur notre site professionnel
www.starkeyfrancepro.com

Nom du patient : _____ Date: _____

NOTE : l'objectif de ce questionnaire est de connaître la nature et l'importance des difficultés que provoquent vos acouphènes. Il est important de répondre à chaque question et de n'en oublier aucune.

1. Avez-vous des problèmes de concentration à cause de vos acouphènes ?	Oui	Parfois	Non
2. La puissance de vos acouphènes rend-elle la compréhension d'autres personnes difficile ?	Oui	Parfois	Non
3. Vos acouphènes vous rendent-ils agressif/ve ?	Oui	Parfois	Non
4. Vos acouphènes sont-ils source de confusion ?	Oui	Parfois	Non
5. Vous sentez-vous désespéré(e) à cause de vos acouphènes ?	Oui	Parfois	Non
6. Vous plaignez-vous souvent de vos acouphènes ?	Oui	Parfois	Non
7. Le soir, avez-vous du mal à trouver le sommeil à cause de vos acouphènes ?	Oui	Parfois	Non
8. Avez-vous la sensation de ne pas pouvoir « échapper » à vos acouphènes ?	Oui	Parfois	Non
9. Vos acouphènes vous empêchent-ils de profiter de vos sorties (au restaurant, au cinéma, etc.) ?	Oui	Parfois	Non
10. Vos acouphènes sont-ils source de frustration ?	Oui	Parfois	Non
11. Vos acouphènes vous donnent-ils l'impression d'être gravement malade ?	Oui	Parfois	Non
12. Vos acouphènes vous donnent-ils l'impression de vous empêcher de profiter de la vie ?	Oui	Parfois	Non
13. Vos acouphènes pèsent-ils sur vos responsabilités professionnelles ou personnelles ?	Oui	Parfois	Non
14. Êtes-vous souvent irritable à cause de vos acouphènes ?	Oui	Parfois	Non
15. Avez-vous du mal à lire à cause de vos acouphènes ?	Oui	Parfois	Non
16. Vos acouphènes vous contrarient-ils ?	Oui	Parfois	Non
17. Pensez-vous que vos acouphènes ont introduit du stress dans vos relations familiales ou amicales ?	Oui	Parfois	Non
18. Avez-vous du mal à vous concentrer sur autre chose que vos acouphènes ?	Oui	Parfois	Non
19. Avez-vous l'impression d'être impuissant(e) face à vos acouphènes ?	Oui	Parfois	Non
20. Vous sentez-vous souvent fatigué(e) à cause de vos acouphènes ?	Oui	Parfois	Non
21. Vous sentez-vous déprimé(e) à cause de vos acouphènes ?	Oui	Parfois	Non
22. Vos acouphènes vous rendent-ils anxieux/se ?	Oui	Parfois	Non
23. Ressentez-vous un sentiment de lassitude face à vos acouphènes ?	Oui	Parfois	Non
24. Vos acouphènes s'aggravent-ils lorsque vous êtes stressé(e) ?	Oui	Parfois	Non
25. Vos acouphènes vous rendent-ils peu sûr(e) de vous ?	Oui	Parfois	Non

RÉSULTATS UNIQUEMENT
À USAGE CLINIQUE

Total par colonne

x4	x2	x0
	+	+
Score Total		=

Pour interpréter ce résultat, référez-vous à l'échelle
d'évaluation de l'impact des acouphènes au verso.



HISTORIQUE DES ACOUPHÈNES

- Depuis combien de temps avez-vous des acouphènes ? _____
- Où entendez-vous les acouphènes ?
☐ Oreille droite ☐ Oreille gauche ☐ Dans la tête
☐ Les deux oreilles ☐ Ailleurs
- Quand avez-vous entendu vos acouphènes pour la 1^{re} fois ? _____
- Un incident particulier est-il à l'origine de vos acouphènes ?
☐ Non
☐ Oui, précisez : _____
- Pouvez-vous qualifier vos acouphènes, par exemple sifflement, pulsation, criquets, bourdonnement, etc... _____
- Vos acouphènes sont-ils ? (une seule réponse)
☐ Permanents ☐ Fluctuants ☐ Ne sais pas
- Avez-vous été exposé au bruit (loisirs et/ou travail) ? Si oui, précisez : _____
- Y a-t-il un moment de la journée où vos acouphènes sont les plus ennuyeux ?
☐ Matin ☐ Après-midi ☐ Soirée
- Depuis le début de vos acouphènes, avez-vous éprouvé d'autre(s) problème(s) ? (cochez la ou les cases)
☐ Perte auditive ☐ Vertige ☐ Infection de l'oreille
☐ Trouble de l'équilibre ☐ Pression dans l'oreille
- Souffrez-vous d'autre(s) trouble(s) :
☐ Migraine ☐ Vertige ☐ Douleur cervicale
☐ Syndrome douloureux ☐ Problème temporo-mandibulaire ☐ Maladie de Ménière
☐ Autre problème de santé ou maladie ? Si oui précisez : _____
- Existe-t-il des facteurs qui vous semblent modifier vos acouphènes ? (cochez les cases correspondantes)
☐ Stress ☐ Médicament ☐ Sommeil
☐ Période du jour ☐ Nourriture ☐ Environnement d'écoute
☐ Alcool ☐ Mouvement du cou ou/et de la tête. (ex : serrer les dents, bouger la mandibule en arrière)
☐ La caféine
- Laquelle de vos activités est la plus perturbée par vos acouphènes ? (une seule réponse) :
☐ Sommeil ☐ Audition ☐ Concentration
☐ Bien-être ☐ Autre, précisez : _____
- Etes-vous sensible aux sons forts : ☐ Oui ☐ Non
- Avez-vous essayé un traitement ou plusieurs ? Si oui, le(s)quel(s) et cela vous a-t-il aidé ? _____

RÉSUMÉ DE L'ÉVALUATION DES ACOUPHÈNES :

Le patient a-t-il une perte auditive : _____
 Score de l'évaluation de l'impact des acouphènes : _____
 Une consultation est-elle nécessaire ? _____
 Recommandation de traitement : _____

ÉCHELLE D'ÉVALUATION DE L'IMPACT DES ACOUPHÈNES

NIVEAU	SCORE	DESCRIPTION
1	0-16	Léger : seulement entendus dans les environnements calmes ; très facilement masqués. Pas d'incidence sur le sommeil et les activités quotidiennes.
2	18-36	Faible : facilement masqués par l'environnement sonore et facilement oubliés pendant les activités quotidiennes. Peuvent parfois troubler le sommeil mais pas les activités.
3	38-56	Moyen : peuvent être perçus même en présence d'un environnement sonore modérément bruyant. Les activités quotidiennes peuvent toujours être exécutées.
4	58-76	Sévère : presque toujours entendus et rarement masqués. Entraîne des perturbations dans le sommeil et peut diminuer la capacité à effectuer les activités quotidiennes. Conséquences néfastes sur les activités calmes.
5	78-100	Catastrophique : toujours entendus, sommeil perturbé, difficultés avec n'importe quelle activité.

McCombe, A., Siqueira, D., Coles, R., McKenna, L., McKinnon, C. & Windle-Taylor, P. (2001). Guidelines for the grading of tinnitus severity: the results of a working group commissioned by the British Association of Otolaryngologists, Head and Neck Surgeons, 999. Clin. Otolaryngol 26, 388-393.

© 2013 Starkey. Tous droits réservés. 81055-007 1/13 FORM2612-00-EE-XX



6.3 QUESTIONNAIRE TFI

TINNITUS FUNCTIONAL INDEX

Today's Date _____ Your Name _____
 Month / Day / Year Please Print

Please read each question below carefully. To answer a question, select **ONE** of the numbers that is listed for that question, and draw a **CIRCLE** around it like this: (10%) or (1).

I	Over the PAST WEEK...
1. What percentage of your time awake were you consciously AWARE OF your tinnitus? Never aware ► 0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100% ◄ Always aware	
2. How STRONG or LOUD was your tinnitus? Not at all strong or loud ► 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ◄ Extremely strong or loud	
3. What percentage of your time awake were you ANNOYED by your tinnitus? None of the time ► 0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100% ◄ All of the time	
SC	Over the PAST WEEK...
4. Did you feel IN CONTROL in regard to your tinnitus? Very much in control ► 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ◄ Never in control	
5. How easy was it for you to COPE with your tinnitus? Very easy to cope ► 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ◄ Impossible to cope	
6. How easy was it for you to IGNORE your tinnitus? Very easy to ignore ► 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ◄ Impossible to ignore	
C	Over the PAST WEEK...
7. Your ability to CONCENTRATE ? Did not interfere ► 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ◄ Completely interfered	
8. Your ability to THINK CLEARLY ? Did not interfere ► 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ◄ Completely interfered	
9. Your ability to FOCUS ATTENTION on other things besides your tinnitus? Did not interfere ► 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ◄ Completely interfered	
SL	Over the PAST WEEK...
10. How often did your tinnitus make it difficult to FALL ASLEEP or STAY ASLEEP ? Never had difficulty ► 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ◄ Always had difficulty	
11. How often did your tinnitus cause you difficulty in getting AS MUCH SLEEP as you needed? Never had difficulty ► 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ◄ Always had difficulty	
12. How much of the time did your tinnitus keep you from SLEEPING as DEEPLY or as PEACEFULLY as you would have liked? None of the time ► 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ◄ All of the time	



Please read each question below carefully. To answer a question, select **ONE** of the numbers that is listed for that question, and draw a **CIRCLE** around it like this: **10%** or **1**.

A	Over the PAST WEEK, how much has your tinnitus interfered with...	<i>Did not interfere</i>	<i>Completely interfered</i>
	13. Your ability to HEAR CLEARLY ?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
	14. Your ability to UNDERSTAND PEOPLE who are talking?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
	15. Your ability to FOLLOW CONVERSATIONS in a group or at meetings?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
R	Over the PAST WEEK, how much has your tinnitus interfered with...	<i>Did not interfere</i>	<i>Completely interfered</i>
	16. Your QUIET RESTING ACTIVITIES ?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
	17. Your ability to RELAX ?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
	18. Your ability to enjoy " PEACE AND QUIET "?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Q	Over the PAST WEEK, how much has your tinnitus interfered with...	<i>Did not interfere</i>	<i>Completely interfered</i>
	19. Your enjoyment of SOCIAL ACTIVITIES ?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
	20. Your ENJOYMENT OF LIFE ?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
	21. Your RELATIONSHIPS with family, friends and other people?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
	22. How often did your tinnitus cause you to have difficulty performing your WORK OR OTHER TASKS , such as home maintenance, school work, or caring for children or others? <i>Never had difficulty</i> ► 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ◄ <i>Always had difficulty</i>		
E	Over the PAST WEEK...		
	23. How ANXIOUS or WORRIED has your tinnitus made you feel? <i>Not at all anxious or worried</i> ► 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ◄ <i>Extremely anxious or worried</i>		
	24. How BOTHERED or UPSET have you been because of your tinnitus? <i>Not at all bothered or upset</i> ► 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ◄ <i>Extremely bothered or upset</i>		
	25. How DEPRESSED were you because of your tinnitus? <i>Not at all depressed</i> ► 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ◄ <i>Extremely depressed</i>		



INSTRUCTIONS FOR SCORING THE TINNITUS FUNCTIONAL INDEX (TFI)

1. PREPARATION FOR SCORING:

- A. **Two items to be transformed:** Items #1 and #3 require a simple transformation from a percentage scale to a 0-10 scale, achieved by dividing the values circled by the respondent by 10. The examiner should write the transformed value in the margin beside the relevant item, preferably using ink of a different color than that used by the respondent.
- B. **Ambiguous items:** Because respondents differ in regard to how clearly they circle or mark their answers on the 0-10 scale for each item, the examiner should review every item to resolve any ambiguities. It is helpful if examiners note their decision about each answer in the margin beside the given item, using the differently-colored ink. Some commonly-occurring ambiguities and how to handle them are as follows:
- (1) **More than one value marked on the 0-10 scale for a given item**—Typically done by respondents whose tinnitus undergoes large variations over time. The clinic or the examiner should settle on a consistent procedure for all such responses, such as (a) averaging the multiple values indicated for a given item, or (b) marking the item "cannot code", thus removing that item from consideration in the overall TFI score. (The latter choice reduces the information available for calculating the respondent's overall score, and may be desirable only in extremely variable cases where the respondent's reliability is questionable.)
 - (2) **Respondent marks a value between the 0-10 values on the item scale**— Again, the clinic or the examiner should settle on a consistent procedure for handling all such ambiguous responses in the same way, such as (a) noting a value of 3.5 in the margin, for a respondent who marked the scale between 3 and 4, or (b) collapsing the intermediate value either to the right (to 4) or to the left (to 3).
 - (3) **Respondent does not make any response to a given item**—The clinic or examiner should decide beforehand how they will indicate missing values, and that notation (e.g. "NA" for "No Answer") should be entered in the margin. If the data will be entered into a computer database, a standard missing value such as "99" can be entered in the margin beside the relevant item. Of course, care must be taken to exclude "99" values if the examiner performs a manual calculation of the overall TFI score.
- C. **Unambiguous items:** To facilitate rapid scanning and summing of all valid answers to obtain the respondent's overall TFI score, all of the unambiguous values indicated by the respondent should also be noted in the margin, each such value beside its corresponding item. The examiner can then quickly generate a valid score for the overall TFI.

2. CALCULATION OF OVERALL TFI SCORE:

- (1) Sum all valid answers from both TFI pages (maximum possible score = 250 if the respondent were to rate all 25 TFI items at the maximum value of 10).
- (2) Divide by the number of questions for which that respondent provided valid answers (yields the respondent's mean item score for all items having valid answers).
- (3) Multiply by 10 (provides that respondent's overall TFI score within 0-100 range).

CAUTION—Overall TFI score is **not valid** if respondent **omits 7 or more** items. To be valid as a measure of tinnitus severity, the respondent must answer **at least 19 items** (76% of items).



3. CALCULATION OF SUBSCALE SCORES

The 8 subscales address 8 important domains of negative tinnitus impact as indicated below. Each subscale has a brief title (in capital letters) and a 1- or 2-letter abbreviation (e.g. I for Intrusive, SC for Sense of Control):

<u>SUBSCALE NAME (and conceptual content)</u>	<u>ITEMS IN SUBSCALE</u>
I: INTRUSIVE (unpleasantness, intrusiveness, persistence)	#1, #2, #3
SC: SENSE OF CONTROL (reduced sense of control)	#4, #5, #6
C: COGNITIVE (cognitive interference)	#7, #8, #9
SL: SLEEP (sleep disturbance)	#10, #11, #12
A: AUDITORY (auditory difficulties attributed to tinnitus)	#13, #14, #15
R: RELAXATION (interference with relaxation)	#16, #17, #18
Q: QUALITY OF LIFE (QOL) (quality of life reduced)	#19, #20, #21, #22
E: EMOTIONAL (emotional distress)	#23, #24, #25

Each of the 8 subscales consists of 3 items except for the Quality of life subscale, which consists of 4 items (SEE ITEMS LIST ABOVE). For valid subscale scores, no more than 1 item should be omitted. Computation of subscale scores is as follows:

- 1) Sum all of that respondent's valid answers for a given subscale.
- 2) Divide by the number of valid answers that were provided by that respondent for that subscale.
- 3) Multiply by 10. For the respondent in question, this procedure generates a subscale score in the range 0-100 for each valid subscale.

CAUTION—Do not attempt to compute a respondent's overall TFI score by combining that respondent's valid subscale scores, as the valid subscales may encompass a total number of items that is different from the number of items accepted as valid for the overall TFI score.



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.



RESUME :

L'acouphène subjectif est une perception sonore en l'absence de stimulation.

C'est un symptôme d'une prévalence importante, qui comprend des formes aiguës et chroniques pouvant engendrer des troubles psychiatriques et un handicap important. Les étiologies de l'acouphène sont multiples et parfois inconnues, souvent associées aux pertes auditives, traumatismes sonores, et aux effets indésirables de certains médicaments ou substances ototoxiques. Il n'existe pas de traitement efficace à ce jour car la physiopathologie de l'acouphène est complexe et mal résolue, avec une multitude de sous-types d'étiologies et comorbidités variés.

L'acouphène est une anomalie causée par un ou plusieurs points d'origines qui peuvent se situer en périphérie (tympan, cochlée...) et maintenue au niveau central par des mécanismes de promotion.

La privation d'entrée sensorielle (perte auditive) engendre une altération de la balance excitatrice/inhibitrice du circuit auditif, par un déficit d'inhibition des neurones, et par l'augmentation de leur activité spontanée (en l'absence de stimulation) qui entre en phase synchrone le long des structures centrales.

Ce spectre d'activité anormal et synchrone sur une large population de neurones est éventuellement consolidé (chronicisé) par des réarrangements neuroplastiques : plasticité synaptique à long-terme, remodelage de la tonotopie corticale, reroutage d'informations via le système limbique et somatosensoriel.

Enfin, ce spectre anormal et synchrone peut être observé sous forme d'une dysrythmie thalamo-corticale qui entraîne, par une erreur de prédiction persistante et de changements dans l'équilibre allostasique, un déficit de filtrages successifs, qui sollicite la mémoire à long terme pour retrouver l'information auditive manquante.

La résolution de la physiopathologie apporte des espoirs quant à la prévention des acouphènes, le traitement précoce des formes aiguës, ainsi que des techniques innovantes dans les formes chroniques définitives.

MOTS CLEFS :

Acouphène, physiopathologie, circuit auditif, privation, tonotopie, neuroplasticité, activité spontanée, déficit d'inhibition, filtrage, dysrythmie, limbique.