

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
DE ROUEN

ANNEE UNIVERSITAIRE 2001/2002

**THESE POUR  
LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 21 mars 2002  
par

COULON Emmanuel

né le 02 avril 1976, à ROUEN

**LES ACOUPHENES  
OU L'IMPOSSIBLE SILENCE :  
ETIOLOGIE, PHYSIOPATHOLOGIE  
ET TENTATIVES DE TRAITEMENT**

Président du jury : Monsieur J. MARCHAND, Professeur

Membres du jury : Monsieur P. PROTAIS, Professeur

Monsieur B. PANNETIER, Praticien

## REMERCIEMENTS

A monsieur le Professeur J. MARCHAND, qui me fait l'honneur de présider cette thèse.

A monsieur le Professeur P. PROTAIS pour avoir accepté de participer au jury.

Au docteur B. PANNETIER, praticien hospitalier à ROUEN, pour m'avoir apporté son aide personnelle et professionnelle à la rédaction de cette thèse.

Au docteur R. PUJOL, praticien hospitalier et directeur de l'unité 254 à l'INSERM de MONTPELLIER, pour ses encouragements et son autorisation d'utiliser à des fins illustratives les dessins de son site Internet.

Au docteur R. DAUMAN, praticien hospitalier à BORDEAUX, pour la documentation qu'il a bien voulu me faire parvenir.

## **RESUME**

Les acouphènes chroniques perturbent la vie de millions de français quotidiennement et traduisent une souffrance de l'oreille interne. Souvent occultés par la médecine, rarement traités en première intention de manière efficace, les acouphènes demeurent et plongent les malades dans l'angoisse. Heureusement, utilisés judicieusement par des praticiens impliqués et motivés, certains traitements médicamenteux, les thérapies comportementales, et les prothèses auditives peuvent aider les patients acouphéniques à éviter le repli sur soi. Le pharmacien d'officine de par sa proximité doit s'impliquer dans la prévention et l'information des individus atteints d'acouphènes et remplir ainsi pleinement son rôle d'acteur de la santé publique.

## **MOTS CLES**

- Acouphènes
- Tinnitus
- T.R.T.
- Ototoxicité

# Introduction

## 1. Rappels sur le fonctionnement de l'oreille

### 1.1 L'audition

### 1.2 L'oreille externe

### 1.3 L'oreille moyenne

### 1.4 L'oreille interne

#### 1.4.1 Le labyrinthe

#### 1.4.2 La cochlée

##### 1.4.2.1 L'organisation physiologique

##### 1.4.2.2 Les liquides lymphatiques : endolymphe et périlymphe

##### 1.4.2.3 Les cellules ciliées et la transduction mécano-électrique

###### 1.4.2.3.1 Les cellules ciliées internes

###### 1.4.2.3.2 Les cellules ciliées externes

###### 1.4.2.3.3 La transduction mécano-électrique

### 1.5 Les voies auditives neuronales : organisation fonctionnelle

#### 1.5.1 La voie afférente primaire principale (voie auditive ascendante)

##### 1.5.1.1 Les neurones ganglionnaires de type I

##### 1.5.1.2 Les neurones ganglionnaires de type II

##### 1.5.1.3 Le noyau cochléaire

##### 1.5.1.4 Le complexe de l'olive supérieure

##### 1.5.1.5 Le lemnisque latéral

##### 1.5.1.6 Le colliculus inférieur

##### 1.5.1.7 Le thalamus et le cortex cérébral auditif

#### 1.5.2 La voie afférente non spécifique

#### 1.5.3 La voie efférente (voie auditive descendante)

#### 1.5.4 Les neuromédiateurs

##### 1.5.4.1 Les neurotransmetteurs afférents

##### 1.5.4.2 Les neuromédiateurs efférents

###### 1.5.4.2.1 L'acétylcholine

###### 1.5.4.2.2 L'acide gamma-amino-butyrique (GABA)

###### 1.5.4.2.3 Les autres neuromédiateurs

## 2. Les acouphènes : un symptôme fréquent et invalidant

### 2.1 Définition et incidence

## 2.2 Les classifications

2.2.1 Les acouphènes objectifs et subjectifs

2.2.2 La classification en fonction du site d'origine

## 2.3 La physiopathologie

2.3.1 L'altération du système de transmission

2.3.2 L'atteinte du système endolymphatique

2.3.3 L'atteinte de la micromécanique cochléaire

2.3.3.1 Le découplage entre la membrane tectoriale et les stéréocils

2.3.3.2 Les otoémissions spontanées

2.3.4 L'altération de la synapse

2.3.4.1 La toxicité du glutamate

2.3.4.2 Les efférences latérales

2.3.5 La plasticité synaptique

2.3.6 L'atteinte des relais centraux

## 2.4 Etude clinique

2.4.1 L'interrogatoire du médecin

2.4.1.1 Les manifestations des acouphènes

2.4.1.2 Les signes associés

2.4.1.3 Les antécédents

2.4.1.4 Le retentissement psychologique des acouphènes

2.4.2 L'examen clinique oto-rhino-laryngologique

2.4.3 Les examens complémentaires

2.4.3.1 L'audiométrie tonale liminaire

2.4.3.2 L'audiométrie vocale

2.4.3.3 Le tympanogramme

2.4.3.4 Les réflexes du muscle de l'étrier et du marteau

2.4.3.5 Les Potentiels Evoqués Auditifs du tronc cérébral (P.E.A.)

2.4.3.6 Les autres examens

## 2.5 Etiologies

2.5.1 L'oreille externe

2.5.1.1 Le bouchon de cérumen

2.5.1.2 L'otite externe

2.5.1.3 L'ostéome du conduit

- 2.5.2 L'oreille moyenne
  - 2.5.2.1 L'otite séreuse
  - 2.5.2.2 L'otite moyenne aiguë
  - 2.5.2.3 L'otite chronique cholestéatomateuse
  - 2.5.2.4 L'otospongiose
- 2.5.3 L'oreille interne
  - 2.5.3.1 La maladie de Ménière
  - 2.5.3.2 Les traumatismes de l'oreille
    - 2.5.3.2.1 La blessure de l'oreille moyenne
    - 2.5.3.2.2 Le barotraumatisme
    - 2.5.3.2.3 Les traumatismes crâniens
    - 2.5.3.2.4 La perforations du tympan par effet de souffle
    - 2.5.3.2.5 Le traumatisme acoustique
  - 2.5.3.3 La presbyacousie
  - 2.5.3.4 La surdité toxique et médicamenteuse
    - 2.5.3.4.1 Les aminoglycosides
    - 2.5.3.4.2 Les diurétiques de l'anse
    - 2.5.3.4.3 Les antinéoplasiques
    - 2.5.3.4.4 Les salicylés
    - 2.5.3.4.5 La quinine et ses dérivés
    - 2.5.3.4.6 Les gouttes auriculaires
    - 2.5.3.4.7 Les toxiques auriculaires
  - 2.5.3.5 La labyrinthite infectieuse
  - 2.5.3.6 Les surdités brusques ou fluctuantes
- 2.5.4 Les voies acoustiques
  - 2.5.4.1 Le neurinome de l'acoustique
  - 2.5.4.1 Les névrites
  - 2.5.4.2 La maladie de Paget
- 2.5.5 Les causes cervico-faciales
- 2.5.6 Les causes générales
- 2.5.7 Les acouphènes objectifs
  - 2.5.7.1 L'origine vasculaire
  - 2.5.7.2 L'origine mécanique

### **3. Les acouphènes : prise en charge et traitements**

#### 3.1 Les attentes et les résultats escomptés

- 3.1.1 La disparition des acouphènes
- 3.1.2 Le deuil de l'audition normale
- 3.1.3 L'habituation
- 3.1.4 La tolérance
- 3.1.5 La guérison

#### 3.2 Dialogue médical

- 3.2.1 Ecouter et questionner
- 3.2.2 Satisfaire le besoin de comprendre
- 3.2.3 Donner un objectif raisonnable à atteindre

#### 3.3 Prise en charge des acouphènes

- 3.3.1 Les traitements somatiques
  - 3.3.1.1 Les thérapeutiques locales
    - 3.3.1.1.1 Les bouchons de cérumen
    - 3.3.1.1.2 L'otite externe
    - 3.3.1.1.3 L'ostéome du conduit
    - 3.3.1.1.4 L'otite séreuse
    - 3.3.1.1.5 L'otite moyenne aiguë
    - 3.3.1.1.6 L'otite chronique cholestéatomateuse
    - 3.3.1.1.7 L'otospongiose
    - 3.3.1.1.8 La maladie de Ménière
  - 3.3.1.2 Les traitements médicamenteux
    - 3.3.1.2.1 Les anesthésiants
    - 3.3.1.2.2 Les anticonvulsivants
    - 3.3.1.2.3 Les anxiolytiques
    - 3.3.1.2.4 Les antidépresseurs
    - 3.3.1.2.5 Les anti-ischémiques
    - 3.3.1.2.6 L'homéopathie
    - 3.3.1.2.7 La mésothérapie
- 3.3.2 Les moyens physiques
  - 3.3.2.1 L'acupuncture
  - 3.3.2.2 L'ostéopathie
  - 3.3.2.3 Le caisson hyperbare
  - 3.3.2.4 Le masquage sonore
  - 3.3.2.5 La stimulation électrique

- 3.3.3 Les approches psychothérapeutiques
  - 3.3.3.1 Les thérapies cognitives et comportementales
  - 3.3.3.2 La T.R.T. et les générateurs de bruits blancs
    - 3.3.3.2.1 Les principes
    - 3.3.3.2.2 Les avantages et les inconvénients
    - 3.3.3.2.3 Résultats
  - 3.3.3.3 L'hypnose
- 3.3.4 La thérapie locale, dernier espoir ?

#### **4. Rôle du pharmacien**

#### **Conclusion**

#### **Annexe**

#### **Bibliographie**

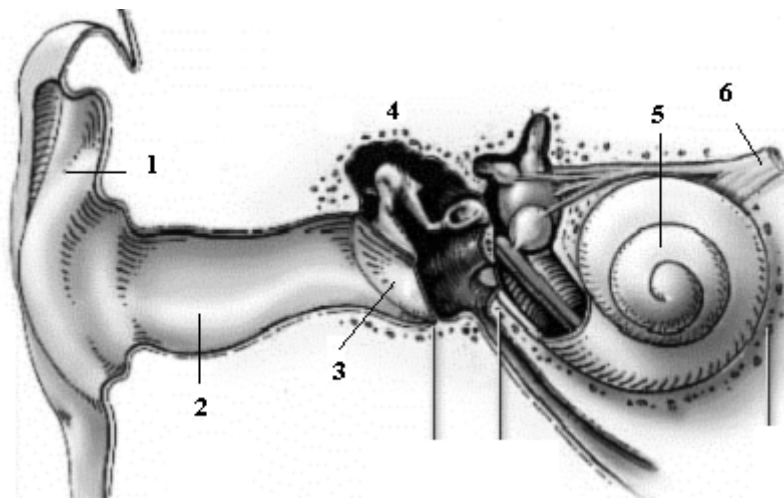


## 1. Rappels sur le fonctionnement de l'oreille

### 1.1 L'audition

L'oreille est un organe neurosensoriel à double fonction : d'une part elle joue un rôle prépondérant dans le maintien de l'équilibre du corps, et d'autre part, elle assure l'audition par transmission des ondes sonores produites par un émetteur depuis l'oreille externe (pavillon) jusque l'oreille interne (cochlée) puis vers le cortex cérébral

(Figure A).



- 1- Pavillon
- 2- Conduit auditif externe
- 3- Tympan
- 4- Chaîne des osselets
- 5- Limaçon
- 6- Nerf auditif

Figure A : L'oreille externe, moyenne et interne

Un émetteur produit des sons sous forme d'ondes sonores à la manière des ondes ondulant à la surface de l'eau. Cette propagation dans l'air est une succession de compressions et de décompressions se propageant jusqu'au récepteur. Grâce au pavillon, l'oreille collecte ces vibrations et transforme l'énergie sonore en message nerveux.

Le son représente la partie audible du spectre des variations acoustiques, de la même manière que les couleurs visibles du spectre de la lumière ne représentent qu'une petite partie de tout le spectre. L'audition d'un son prend en compte deux paramètres : la fréquence (exprimée en hertz, Hz) et la puissance (ou intensité) en décibels (dB). A mesure que la fréquence augmente, le son devient aigu. On parle d'ultrasons au-delà de 20000 Hertz. Au-dessous de 20 Hertz (sons graves), on parle d'infrasons.

L'oreille humaine moyenne ne peut percevoir les sons que si leur fréquence se situe entre 20 Hz et 20000 Hz, contrairement à d'autres espèces (chiens, chauves-souris, dauphins ...) dont les performances sont élargies. Le seuil de perception de l'oreille humaine dépend de la puissance du son et les fréquences les mieux perçues chez une personne saine sont situées entre 1000 et 4000 Hz (fréquences correspondant à la parole). Au-delà, le seuil de perception est moins élevé et la puissance du son doit être augmentée : par exemple la puissance minimale d'un son de 20 Hz sera de 70 dB, alors qu'un son de 4000 Hz sera audible à faible puissance (quelques décibels)

## 1.2 L'oreille externe

Elle est constituée d'un pavillon cartilagineux d'environ 70 millimètres sur 30 à l'âge adulte et comporte de nombreux replis. Sa forme rappelle les cornets acoustiques et permet ainsi de concentrer l'énergie sonore vers un point précis.

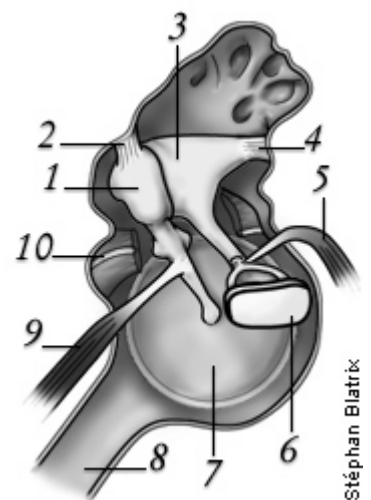
Elle se prolonge par le conduit auditif externe, cylindre tortueux de 25 à 30 millimètres de structure d'abord cartilagineuse puis osseuse (os temporal). Il est tapissé de peau et recouvert de liquide visqueux protecteur, sécrété par des glandes. Ce liquide, le cérumen, lubrifie le tympan, membrane souple et fine limitant l'accès vers l'oreille moyenne.

## 1.3 L'oreille moyenne

Elle est délimitée par la « caisse du tympan » (**Figure B**), ensemble fermé, rempli d'air, et dont la pression est ajustable. En effet, une « soupape de sécurité » existe au cas où la pression extérieure varierait, ce qui raidit le tympan et gêne l'audition. Les usagers des transports aériens connaissent bien ce problème ...

- 1- Marteau
- 2- Ligament du marteau
- 3- Enclume
- 4- Ligament de l'enclume
- 5- Muscle de l'étrier
- 6- Etrier
- 7- Tympan
- 8- Trompe d'Eustache
- 9- Muscle du marteau
- 10 - Corde du tympan (sectionnée)

Figure B : Caisse du tympan, vue transversale



Stéphane Blatrix

C'est la trompe d'Eustache qui joue le rôle de soupape : c'est un

canal osseux, permettant la communication depuis la caisse du tympan jusque l'arrière des fosses nasales.

Son rôle principal est d'établir un équilibre de pression de part et d'autre du tympan.

D'un côté de la caisse se trouve le tympan, qui vibre au contact des ondes sonores. C'est une fine et souple membrane, d'environ 1 centimètre de diamètre et de forme légèrement conique, qui transforme l'énergie vibratoire aérienne en énergie vibratoire mécanique. La partie inférieure est plus épaisse que la partie supérieure et mesure en moyenne 0,1 mm de largeur. Cette particularité explique pourquoi il peut tout aussi bien vibrer sur des sons graves, que sur des sons aigus.

Directement accolé sur la partie supérieure du tympan, se trouve le premier des trois osselets : le marteau. Les osselets sont les plus petits os du corps humain. L'étrier a la taille d'un demi-grain de riz ! Ils sont reliés entre eux par des espaces cartilagineux, maintenus par des ligaments. Le marteau étant solidaire du tympan, il reproduit à l'identique les vibrations de la membrane sur le deuxième osselet, l'enclume, dont il est solidaire par la tête. Enfin, le troisième osselet, l'étrier, en relation avec l'enclume par sa partie supérieure, repose sur la fenêtre ovale, porte d'entrée de l'oreille interne.

Tous les osselets sont reliés par des ligaments et deux muscles assurent leurs mouvements : l'un de ces muscles est accolé au marteau, l'autre sur l'étrier.

On peut leur attribuer différents rôles :

- Extension de la gamme dynamique de l'oreille
- Protection de l'oreille interne contre les fortes pressions sonores
- Amélioration de la localisation
- Diminution des résonances de l'oreille moyenne
- Régulation des pressions aériennes et liquidiennes de l'oreille moyenne et interne

Ils évitent, lors d'expositions sonores trop fortes, de détruire la chaîne de transmission. En effet, le muscle tenseur du tympan, situé sur le marteau, diminue les possibilités de vibrations du tympan lorsque celui-ci est exposé à de fortes pressions sonores. Le muscle de l'étrier intervient dans les mêmes conditions et empêche par réflexe la transmission de l'onde vers l'oreille interne. Ces deux muscles protecteurs ne peuvent être sollicités que pour des

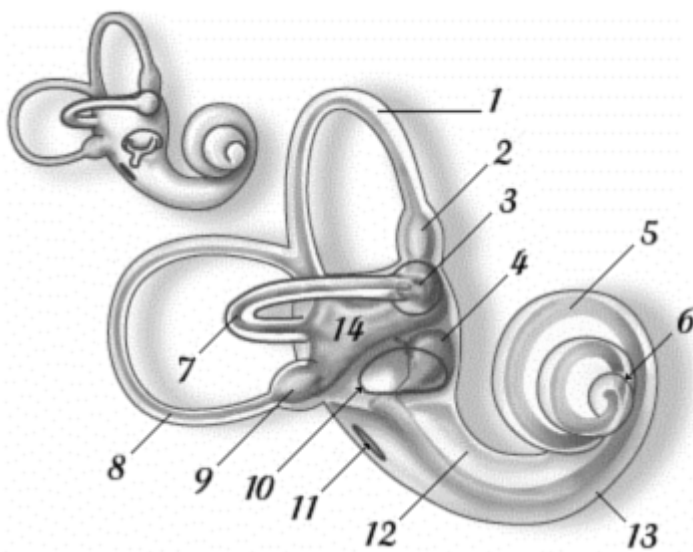
intensités sonores inférieures à 80 dB, ce qui limite la protection auditive lorsque la puissance sonore dépasse cette limite. De plus, des expositions répétées à de fortes pressions sonores détruisent l'oreille interne, la fatigue musculaire limitant la protection à long terme.

L'oreille moyenne a un rôle capital : celui de transmettre l'onde sonore en l'amplifiant au maximum. En effet, la fenêtre ovale étant 27 fois plus petite que le tympan, la chaîne des osselets concentre une forte pression vibratoire sur l'oreille interne, l'amplitude du gain étant fonction notamment de la fréquence.

#### 1.4 L'oreille interne (Figure C)

L'étrier agissant sur la fenêtre ovale transmet des vibrations mécaniques que l'oreille interne transforme en vibrations électriques.

L'oreille interne est un organe fragile qui se trouve à juste titre placé dans une cavité osseuse de forme complexe et de très petite taille (environ 20x10x7 millimètres). Elle est organisée en deux parties : le labyrinthe et le limaçon.

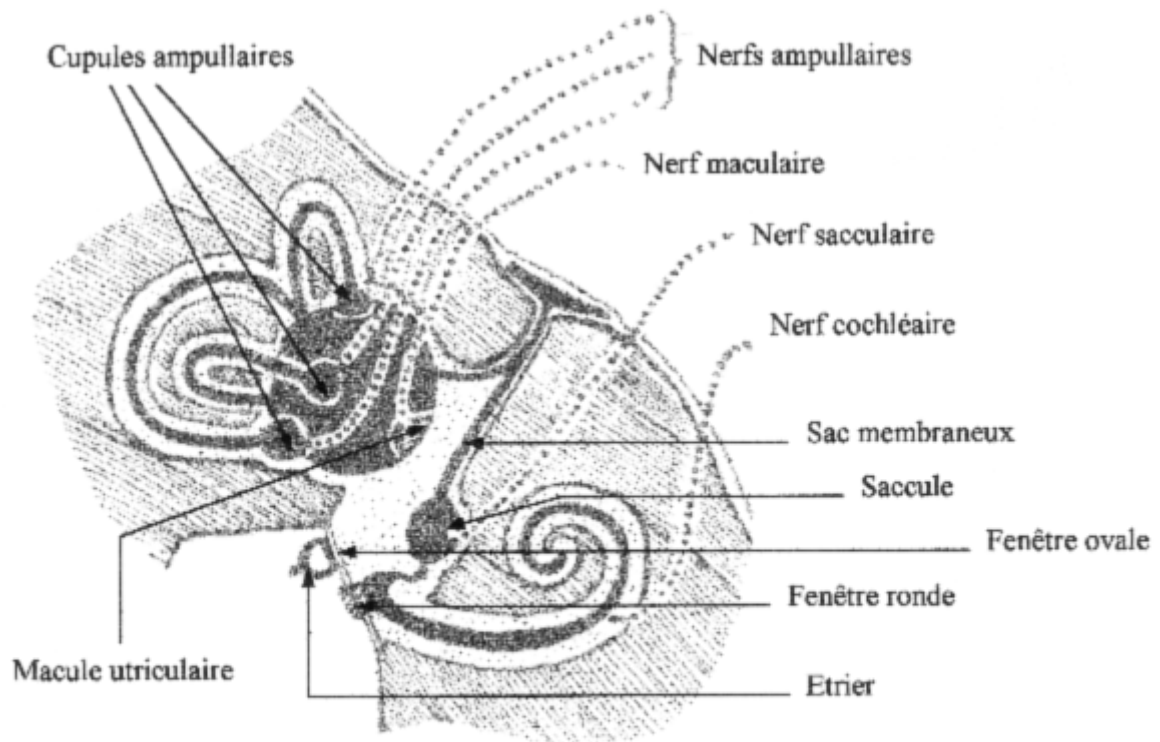


- 1- Canal antérieur
- 2- Ampoule du même canal
- 3- Ampoule du canal horizontal
- 4- Saccule
- 5- Canal cochléaire
- 6- Hélicotrême
- 7- Canal latéral horizontal
- 8- Canal postérieur
- 9- Ampoule du canal postérieur
- 10- Fenêtre ovale
- 11- Fenêtre ronde
- 12- Rampe vestibulaire
- 13- Rampe tympanique
- 14- Utricule

Figure C : La cochlée et le vestibule constituent l'oreille interne

##### 1.4.1 Le labyrinthe

Le labyrinthe se compose d'un vestibule, et de 3 ampoules d'où partent les canaux semi-circulaires. Un canal prolonge le vestibule au travers de l'os du rocher : c'est le canal endolymphatique. En plus d'alimenter le système en lymphe, il assure un maintien de la pression. Dans la partie inférieure, se trouve la fenêtre ovale (où vient s'encaster la platine de l'étrier) et la fenêtre ronde qui aboutit directement sur la « caisse du tympan ». Ces deux fenêtrures membraneuses obstruent l'ensemble de la cavité osseuse remplie de lymphe. A l'intérieur de la cavité osseuse, se trouve un sac membraneux qui épouse parfaitement la forme de la cavité. Les organes contenus dans ce sac sont donc protégés contre tout risque de choc. L'ensemble se décompose en deux grandes parties : l'une épousant la forme du vestibule, l'autre celle du limaçon. Tout au long de ce sac, se trouvent disposées des cellules sensibles de forme et de taille différente selon la localisation. Elles délivrent toutes une impulsion électrique à chaque étirement et ces influx nerveux sont véhiculés par 6 nerfs auditifs (**Figure D**) : les 3 nerfs ampullaires, le nerf sacculaire, le nerf maculaire, et le nerf cochléaire. L'ensemble forme le nerf auditif.



**Figure D : l'oreille interne et ses connexions nerveuses**  
 La machine à écouter – E.L.E.I.P.P. Ed Masson 1977

Quatre organes siègent à l'intérieur du sac membraneux, chacun d'entre eux ayant une fonction propre :

- La macule utriculaire est une petite masse gélatineuse, déformable, composée d'ostéolithes. C'est un système très sensible aux changements de position du corps par rapport à l'horizontale.

- Les cupules ampullaires, au nombre de trois. Comme la macule utriculaire, on retrouve des masses gélatineuses au niveau des cupules, sensibles elles aussi aux vibrations transmises.

- La macule sacculaire est également une masse gélatineuse comportant des cellules ciliées collées contre la paroi d'un sac : le saccule.

Ces trois organes sont relativement inertes, et ne réagissent que pour des fréquences relativement basses :

- Entre 0 et 5 Hz (tangage d'un bateau) pour la macule utriculaire
- Entre 5 et 30 Hz pour les cupules ampullaires
- Entre 30 et 1000 Hz pour la saccule.

Or la parole, la musique, les sons de la vie courante comportent des fréquences beaucoup plus élevées : l'oreille perçoit des fréquences allant jusque 20000 Hz.

C'est un quatrième organe qui joue ce rôle : la cochlée.

### 1.4.2 La cochlée

Son rôle est fondamental. En effet, non seulement elle assure la transmission des vibrations jusqu'aux cellules sensorielles grâce aux liquides lymphatiques (**Figure E**), mais en plus, elle garantit la traduction des signaux sous forme de messages véhiculés par le nerf, puis par les voies auditives sous forme de potentiels d'action.

- 1- Canal cochléaire
- 2- Rampe vestibulaire
- 3- Rampe tympanique
- 4- Ganglion spiral
- 5- Nerf cochléaire

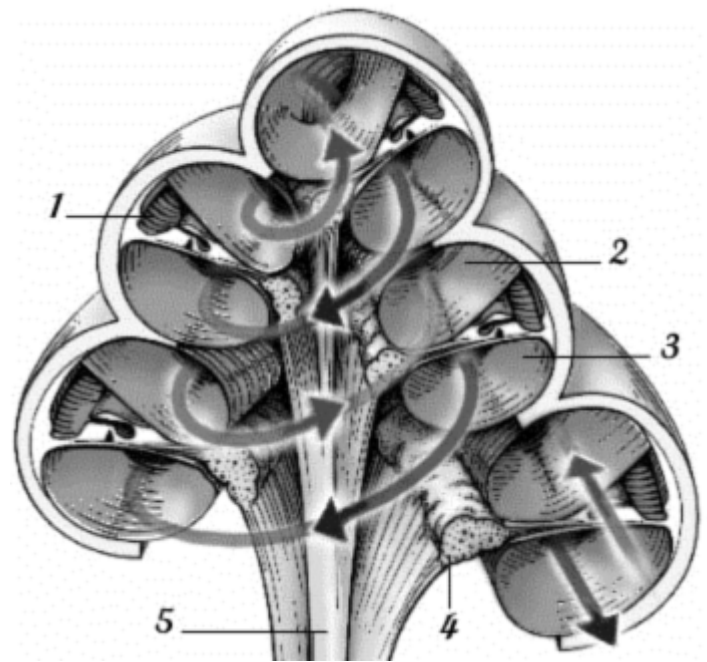


Figure E : La cochlée en vue transversale

#### 1.4.2.1 L'organisation physiologique (1)

Une coupe transversale de la cochlée permet de différencier 3 conduits : la rampe vestibulaire, la rampe tympanique, et le canal cochléaire. Les deux rampes communiquent au niveau de l'apex par un espace, l'hélicotrème, lequel se révèle être un amortisseur sonore.

Deux membranes séparent dans leur longueur les différents canaux :

- La membrane de Reissner, entre la rampe vestibulaire et le canal cochléaire
- La membrane basilaire, entre le canal cochléaire et la rampe tympanique

La membrane basilaire sert de support aux cellules assurant le codage de l'information (cellules ciliées externes et internes). Elle s'élargit en longueur et s'amincit en épaisseur depuis la base de la cochlée jusque l'apex. Cela n'a rien d'étonnant. En effet, l'onde sonore au cours de son cheminement dans le limaçon perd de l'amplitude. Cette spécificité compense donc la perte progressive d'énergie et évite ainsi une « image sonore » floue et intraduisible.

La membrane basilaire porte l'appareil sensoriel, l'organe spiral (ou de Corti) (**Figure F**).

- 1- Canal cochléaire
- 2- Rampe vestibulaire
- 3- Rampe tympanique
- 4- Membrane de reissner
- 5- Membrane basilaire
- 6- Membrane tectoriale
- 7- Strie vasculaire
- 8- Ganglion
- 9- Lame spirale osseuse

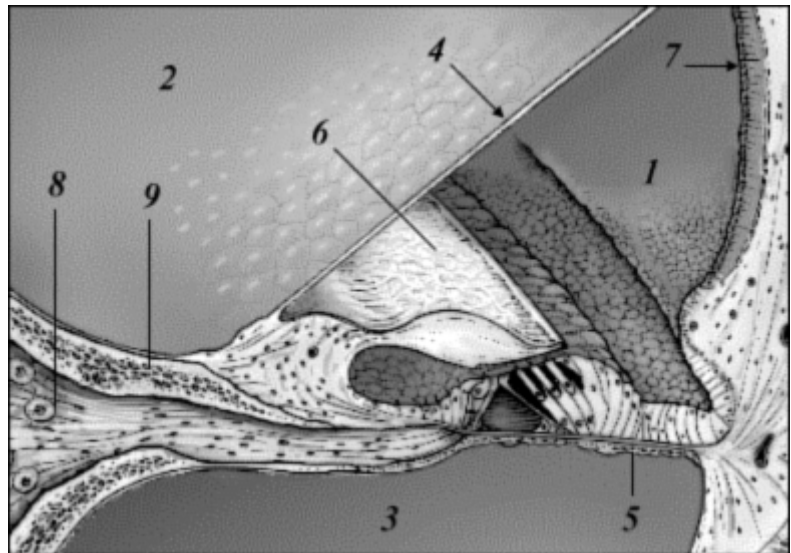


Figure F : L'organe de Corti

Ce dernier contient les cellules réceptrices ciliées, organisées en trois rangées externes et une rangée interne. L'ensemble est recouvert d'une masse fibreuse, la membrane tectoriale, solidaire du côté interne de la cochlée.

La partie située au-dessus de la membrane basilaire constitue la paroi latérale du conduit cochléaire. Sa richesse en capillaires sécrétant l'endolymphe lui a valu le nom de strie vasculaire.

Enfin, rappelons la présence de deux espaces de communication : la fenêtre ronde, qui s'ouvre sur la rampe tympanique, et la fenêtre ovale, sur la rampe vestibulaire, en arrière de l'étrier. L'ensemble de la cochlée baigne dans la lymphe, dont on distingue deux composants : l'endolymphe et la périlymphe.

#### 1.4.2.2 Les liquides lymphatiques : endolymphe et périlymphe

Leur rôle est double : ils transmettent le signal sonore mécanique depuis la fenêtre ovale jusqu'aux cellules ciliées et participent à la transformation de ce signal en un message nerveux par la mise en jeu de phénomènes moléculaires entre les liquides et les cellules ciliées.

L'endolymphe, situé dans le canal cochléaire est riche en ions potassium (161 mmol/l), pauvre en sodium (1mmol/l) et en calcium (0,02mmol/l). Ces données sont « inversées » pour la périlymphe qui baigne les rampes tympanique et vestibulaire (**Tableau I**).



L'origine des deux liquides diffère. La périlymphe est un filtrat du plasma (par les réseaux vasculaires capillaires) et du liquide céphalo-rachidien (par communication de l'aqueduc cochléaire). L'endolymphe est un filtrat de la périlymphe, naissant au niveau de la strie vasculaire. A ce niveau, le potentiel endocochléaire (+ 80 mV) est maintenu par une ATPase Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> qui diminue l'effet du transport passif de potassium de l'endolymphe vers le périlymphe.

	PERILYMPHE		ENDOLYMPHE	LIQUIDE CEPHALO -RACHIDIEN
	<i>Rampe tympanique</i>	<i>Rampe vestibulaire</i>		
Sodium (mmol/L)	148	141	1.3	149
Potassium (mmol/L)	4.2	6	157	3.1
Chlore (mmol/L)	119	121	132	129
Bicarbonates (mmol/L)	21	18	31	19
Calcium (mmol/L)	1.3	0.6	0.023	
Protéines (mg/dl)	178	242	38	24
PH	7.3	7.3	7.4	7.3
Potentiel (mV)	0	< 3	80	0

Tableau I : **Caractéristiques des liquides périlymphatique, endolympatique et céphalo-rachidien**

### 1.4.2.3 Les cellules ciliées et la transduction mécano-électrique

Les cellules ciliées sont ainsi nommées car elles présentent à leur surface plusieurs dizaines de stéréocils disposés en 3 rangées de taille différente. Ces cils sont le siège de la transduction mécano-électrique, c'est à dire de la transformation de la vibration sonore en message nerveux. On distingue deux types de cellules : les cellules ciliées internes et les cellules ciliées externes. L'espèce humaine compte environ 12500 cellules ciliées externes et 3500 cellules ciliées internes. Ce nombre est déterminé dès la 10<sup>ème</sup> semaine de gestation et n'évolue pas : toute cellule endommagée n'est pas physiologiquement réparée.

#### 1.4.2.3.1 Les cellules ciliées internes (**Figure G**)

Ces cellules ont une forme de poire, un noyau en position médiane et une membrane plasmique classique.

A la base se situent les complexes synaptiques où l'on observe les fibres afférentes (neurones de type I exclusivement), environ une dizaine par cellule, et les fibres efférentes faisant synapses avec les dendrites des fibres afférentes. Les stéréocils, de taille dégressive sont disposés en lignes droites.

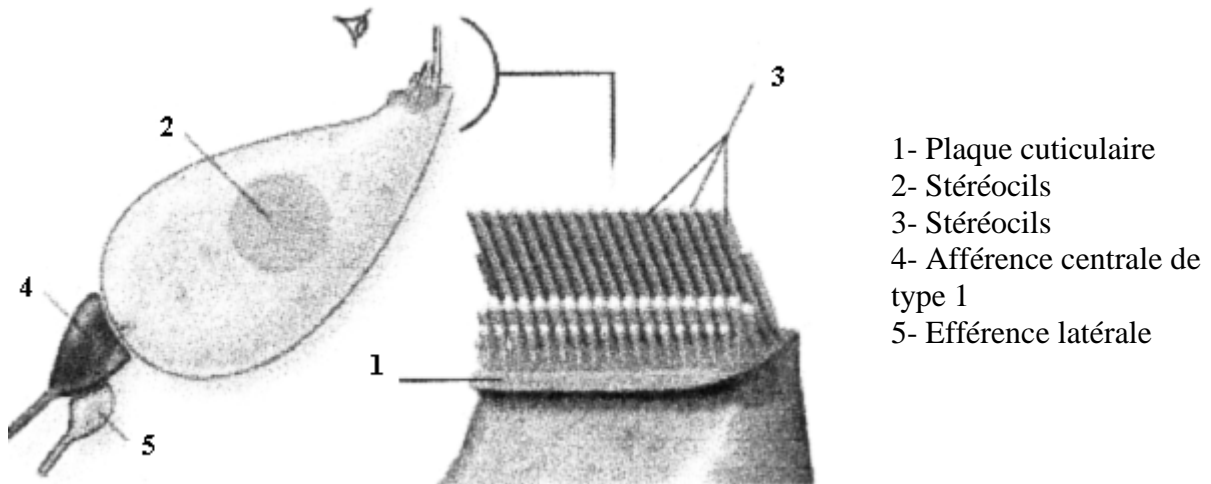


Figure G : Cellules ciliées internes (CCI)

#### 1.4.2.3.2 Les cellules ciliées externes (**Figure H**)

Leur forme est allongée, cylindrique et leur noyau est situé très bas. Au niveau basal on retrouve une synapse afférente d'un neurone de type II et une fibre efférente. Leur longueur varie en fonction de leur position tonotopique. En effet, les cellules codant les fréquences aiguës sont de petite taille (25 micromètres) et se situent à la base de la cochlée, ce qui est inversé pour les fréquences graves : les cellules sont situées à l'apex et sont de grande taille (environ 70 micromètres).

Contrairement aux cellules ciliées internes, les cellules ciliées externes présentent 3 rangées de stéréocils disposées en « W » qui sont en étroite relation avec la membrane tectoriale.

L'électromotilité des cellules ciliées externes a été découverte en 1985. Il s'agit d'un mécanisme rapide, ne dépendant ni du calcium ni de l'ATP (il ne consomme pas d'énergie). Il est lié au changement de conformation d'une protéine transmembranaire dont la conformation est modifiée de manière rythmique par la dépolarisation de la membrane et l'entrée de potassium ( $K^+$ ). L'électromotilité est elle-même contrôlée par le système efférent médian par la contraction lente calcium dépendante.

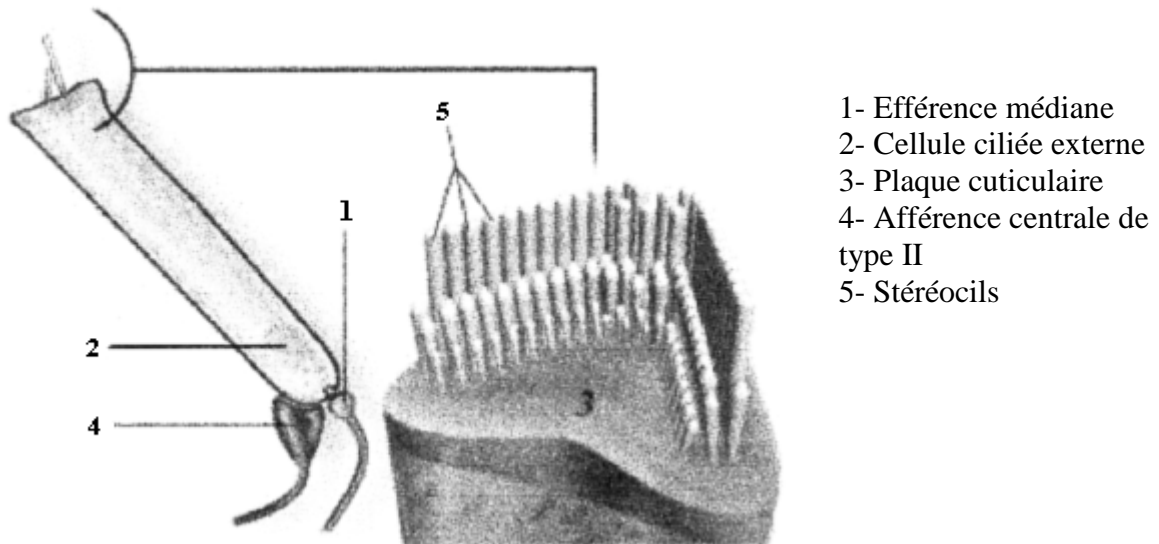


Figure H : Cellules ciliées externes (CCE)

#### .4.2.3.3 La transduction mécano-électrique (**Figure I**)

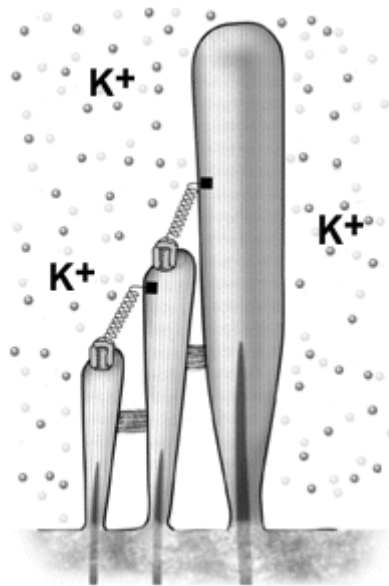
La transformation de l'influx sonore en message nerveux est couramment appelée transduction mécano-électrique. Lorsque des vibrations parviennent à la fenêtre ovale par l'intermédiaire de la chaîne des osselets, le périlymphe contenu dans la rampe vestibulaire vibre, met en mouvement la membrane vestibulaire et l'endolymphe du canal cochléaire. Ceci induit une déformation de la membrane basilaire, de la plaque tectoriale, et un fléchissement rythmique des stéréocils des cellules ciliées réceptrices.

Ces mouvements entraînent l'ouverture de canaux  $K^+$ . Les stéréocils baignent dans un liquide riche en  $K^+$ . Un courant d'ion  $K^+$  s'établit alors et provoque la dépolarisation de la cellule qui se propage jusqu'au niveau de la membrane cellulaire. Les canaux calcium ( $Ca^{2+}$ ) s'ouvrent et laissent entrer le calcium, entraînant la mise en mouvement de filaments d'actine de la plaque cuticulaire, et l'ouverture de canaux  $K^+$  vers la périlymphe, repolarisant la cellule. Ce signal est ensuite codé au niveau des terminaisons nerveuses afférentes grâce à la libération de neuromédiateurs.

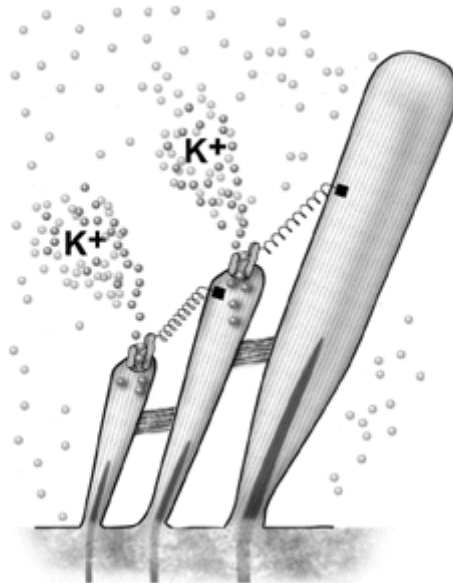
On sait aujourd'hui que la vibration de la membrane basilaire est toujours maximale pour une fréquence, en un point donné. En effet, comme nous l'avons décrit précédemment, la largeur et l'épaisseur de la membrane varient de la base à l'apex de la cochlée. Il semblerait donc que

le codage de la fréquence sonore soit directement dépendant de la position des cellules ciliées le long de la cochlée.

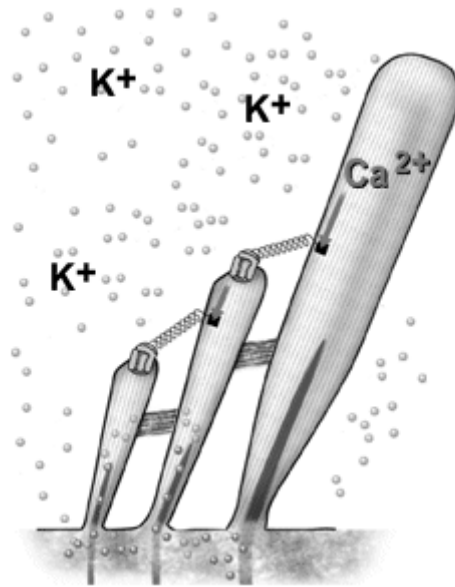
Mais la vibration de la membrane basilaire ne suffit pas à expliquer la sélectivité fréquentielle de la cochlée. En effet, les cellules ciliées externes semblent jouer un rôle d'amplificateur par leur mécanisme de contraction. Ceci influencerait considérablement les déplacements des structures et l'excitation des cellules ciliées internes d'un facteur 100 environ et affinerait d'autant la sensibilité et la sélectivité fréquentielles.



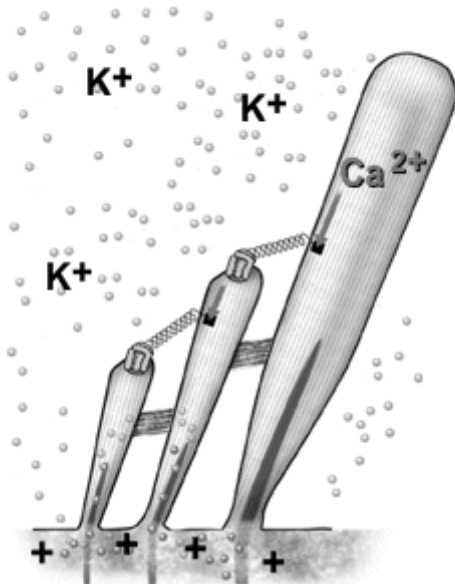
1- Les stéréocils sont au repos



2- Entrée de potassium et dépolarisation de la cellule



3- Entrée de calcium et mouvement des filaments d'actine



4- La membrane cellulaire est parcourue par un courant de dépolarisation, jusqu'à la synapse basale

Figure I : Les stéréocils, supports de la traduction mécano-électrique

### 1.5 Les voies auditives neuronales : organisation fonctionnelle (2)

Les voies auditives transmettent des informations codées jusqu'au cortex, où elles seront interprétées, confrontées à des données provenant d'autres systèmes sensitifs ou moteurs, et intégrés à l'activité cognitive du cerveau.

On ignore aujourd'hui le rôle exact des différents noyaux « relais » des voies auditives, notamment en ce qui concerne le traitement de l'information : s'agit-il d'un simple tri de l'information ou d'une véritable interprétation ?

Chaque cellule ciliée est doublement innervée, ce qui suggère un fonctionnement « en boucle » : les informations partent vers le système nerveux central par le nerf auditif (fibres afférentes), et reviennent une fois « traitées » par les fibres efférentes.

### **1.5.1 La voie afférente primaire principale (voie auditive ascendante)**

C'est elle qui constitue le nerf auditif. Elle achemine depuis les cellules ciliées externes et internes jusqu'au cortex, toutes les informations recueillies par l'oreille. L'énergie mécanique est transformée en énergie électrique sous forme de potentiels d'action dont la séquence forme un signal complexe qui sera décodé par les différents relais et le cortex.

On dénombre chez l'homme environ 35000 neurones auditifs primaires (neurones du ganglion spiral). Ils se divisent en deux grands types de cellules : type I et type II.

#### **1.5.1.1 Les neurones ganglionnaires de type I**

Les neurones ganglionnaires de type I sont connectés par des dendrites aux cellules ciliées internes. Ce sont de gros neurones, myélinisés, bipolaires, qui représentent 90 à 95% du système afférent. Une seule dendrite ne contacte qu'une seule cellule ciliée interne. Ces neurones ont une activité spontanée en l'absence de toute stimulation acoustique.

Quelle que soit l'activité spontanée de la fibre, lors d'une stimulation par un son pur de basse fréquence, la séquence des potentiels d'action n'est plus aléatoire, mais se trouve synchronisée avec la fréquence du son pur. Le nombre de potentiels d'action varie alors en fonction de l'intensité sonore jusqu'à une intensité maximale à partir de laquelle le taux de décharge est saturé.

On sait notamment que chaque fibre ne se dépolarise que pour une fréquence donnée. Les fibres codant pour les aigus se situant à la base, celles pour les graves à l'apex. Cette observation se limite à des puissances sonores inférieures à quelques dizaines de décibels. Au-delà, la dépolarisation se produit quelle que soit la « sensibilité tonale » de la fibre.

Pour les sons complexes, l'analyse par le cortex résulterait à la fois de la synchronisation des potentiels d'action des fibres nerveuses (pour les basses fréquences uniquement), mais aussi des fréquences caractéristiques des neurones ganglionnaires de type I.

### **1.5.1.2 Les neurones ganglionnaires de type II**

Ces neurones sont en contact avec les cellules ciliées externes. Ils sont de petite taille, non myélinisés et représentent 5 à 10% du système afférent. Les dendrites sont très ramifiées et contactent de nombreuses cellules ciliées externes.

Peu d'études permettent de connaître de manière approfondie le fonctionnement exact de ces fibres. Toutefois, il semblerait qu'elles informent le cortex sur l'état de contraction des cellules ciliées externes.

### **1.5.1.3 Le noyau cochléaire**

Les fibres issues du ganglion spiral se projettent vers un premier relais, le noyau cochléaire, point de départ des neurones auditifs « secondaires ». Ce noyau se divise en 3 parties :

- le noyau cochléaire antéroventral (NCAV),
- le noyau cochléaire postéroventral, (NCPV)
- le noyau cochléaire dorsal (NCD).

Les contacts synaptiques sont nombreux et très variés car de nombreuses cellules occupent le noyau cochléaire : cellules sphériques, cellules globulaires dans le NCAV, cellules étoilées, cellules pieuvres dans le NCPV, cellules fusiformes, géantes, petites, et granulaires dans le NCD.

La grande variété de cellules présente de nombreux types de réponse aux stimulations, contrairement aux fibres ganglionnaires de type I. En effet dans le premier cas que nous avons décrit plus haut, toutes les fibres ganglionnaires répondent à une stimulation par des potentiels d'action relativement semblables. Ce n'est pas le cas ici où les potentiels d'action varient considérablement selon que l'on s'intéresse à un type de cellule donné (histogramme en « dents de scie », « primaire », « primaire échancré » ...)

Chaque partie du noyau cochléaire reçoit des afférences axoniques bien particulières, en fonction de la fréquence caractéristique de chaque fibre (organisation tonotopique) et de l'activité spontanée.

Le rôle principal du noyau cochléaire est donc de recevoir des informations provenant de la cochlée, de traiter ces informations, de les modifier (des systèmes d'inhibition existent), et enfin de les distribuer vers les centres nerveux supérieurs. Pour cela, de nombreuses interconnexions existent entre les différentes parties du noyau et entre les deux noyaux cochléaires. Trois voies de sortie relient le noyau cochléaire aux centres supérieurs : L'une vers les trois noyaux de l'olive supérieure (strie acoustique ventrale), la seconde vers les noyaux péri-olivaires (strie acoustique ventrale), la dernière vers le lemnisque latéral et le colliculus inférieur (strie acoustique dorsale de Monakow).

A ce complexe enchevêtrement de fibres s'ajoute une importante collatéralisation des axones émis par les neurones du noyau cochléaire reliant souvent plusieurs noyaux distincts : noyaux dorsal et ventral du corps trapézoïde, noyaux du lemnisque latéral (olive supérieure)...

#### **1.5.1.4 Le complexe de l'olive supérieure**

Il est constitué de différents noyaux logés dans la partie ventrale du tronc cérébral entre le noyau cochléaire et la partie médiane.

Il reçoit des afférences du noyau cochléaire, et en émet vers le lemnisque latéral et le colliculus inférieur. En retour, il projette des efférences sur le noyau cochléaire et la cochlée (depuis les noyaux péri-olivaires).

Comme pour le noyau cochléaire, différents types de cellules cohabitent de manière tonotopique (selon leur fréquence caractéristique) et acheminent l'information électrique par des potentiels d'action de formes différentes.

Ce relais est le premier à faire converger les afférences droite et gauche des deux cochlées. Le complexe de l'olive supérieure pourrait, selon certaines études, jouer un rôle primordial dans la localisation d'une source sonore : ceci grâce à l'analyse d'indices de localisation tels que les disparités temporelles et les disparités d'intensité entre les deux oreilles.

#### **1.5.1.5 Le lemnisque latéral**

Il s'agit d'un faisceau de fibres nerveuses situé au sein du tronc cérébral.

Il se divise en deux noyaux (dorsal et ventral) et reçoit les afférences du noyau cochléaire et de l'olive supérieure qui se répartissent une nouvelle fois de manière tonotopique.



Les réponses aux stimulations varient en fonction des différents types de cellules du lemnisque latéral.

#### **1.5.1.6 Le colliculus inférieur**

Présent au niveau de la face dorsale du mésencéphale, c'est sa principale structure auditive. Pratiquement toutes les voies auditives ascendantes passent par ce relais : en effet les afférences sont multiples : noyau cochléaire, complexe de l'olive supérieure, lemnisque latéral. Les efférences sont principalement dirigées vers le thalamus.

#### **1.5.1.7 Le thalamus et le cortex cérébral auditif**

Recevant des afférences principalement du colliculus inférieur, le thalamus auditif, divisé en trois noyaux (le corps genouillé médian, la partie postérieure, et le noyau réticulé du thalamus) représente le dernier relais avant le cortex cérébral.

La majeure partie des voies afférentes au thalamus se projette sur le corps genouillé médian. Ce dernier donne alors naissance aux radiations auditives dirigées vers le cortex auditif où elles se projettent de manière tonotopique. Cette subdivision correspond à une représentation dans laquelle la cochlée serait en quelque sorte déroulée depuis la spire basale jusqu'à la cupule.

Les différentes aires auditives du cortex sont au nombre de six :

- aire corticale auditive antérieure,
- aire corticale auditive primaire,
- aire corticale auditive postérieure,
- aire corticale auditive postéro-ventrale,
- aire corticale auditive secondaire
- aire corticale auditive temporale.

Le cortex se divise en six couches (I à VI) ayant chacune une fonction propre. Les afférences ascendantes du thalamus se terminent dans la couche IV. Les efférences du cortex auditif vers le thalamus et le colliculus inférieur partent des couches profondes V et VI. Les couches plus superficielles II et III sont impliquées dans les connexions inter corticales que ce soit de façon homo latérale ou bilatérale (via le corps calleux).

Enfin, les aires auditives reçoivent également des afférences ascendantes ne provenant pas du thalamus spécifique mais du locus coeruleus, des noyaux du raphé, de l'hypothalamus, et du claustrum par la voie afférente non spécifique.

### 1.5.2 La voie afférente non spécifique

Le premier relais est identique à celui de la voie primaire, il est constitué par les noyaux cochléaires (tronc cérébral). Puis, depuis les noyaux bulbaires, des fibres rejoignent la voie réticulaire ascendante.

Dans la formation réticulée du tronc cérébral et du mésencéphale des relais sont effectués : C'est là que les informations auditives sont intégrées à toutes les autres modalités sensorielles pour participer au "tri sélectif" de la modalité "prioritaire" à un instant donné : c'est à dire que les voies réticulaires participent avec les systèmes d'éveil et des motivations à la sélection de l'information à traiter en priorité par le cerveau. Après la voie réticulée, la voie non-primaire aboutit au thalamus non spécifique, puis au cortex polysensoriel.

### 1.5.3 La voie efférente (voie auditive descendante)

Le contrôle en retour de l'information « montante » implique l'existence de voies auditives descendantes. Nous l'avons mentionné pour les projections en retour du complexe de l'olive supérieure sur le noyau cochléaire, du colliculus inférieur sur le noyau cochléaire et sur le complexe de l'olive supérieur.

Au niveau de la cochlée, les cellules ciliées internes et externes sont contactées par des neurones provenant respectivement de l'olive supérieure (neurones olivo-cochléaires), et du noyau ventro-médian du corps trapézoïde. Au niveau des cellules ciliées internes, le système efférent protège la synapse de la fibre afférente par rétrocontrôle, notamment en cas

d'accident ischémique ou traumatique. Dans le cas des cellules ciliées externes, le rôle du système efférent est de modérer l'électro-motilité des cellules.

Cas particulier des réflexes des muscles de l'oreille :

La contraction réflexe réduit la transmission de l'onde sonore au travers de la chaîne des osselets lorsque l'intensité sonore est trop intense. Le muscle du marteau dépend de motoneurones dont les axones se situent dans le nerf trijumeau (nerf V – nerf mandibulaire). C'est le nerf facial (nerf VII – nerf stapédien) qui véhicule les axones des motoneurones innervant

le muscle de l'étrier. Ces motoneurones sont en étroite collaboration avec les neurones auditifs primaires : en effet, la section du nerf auditif abolit ce réflexe.

#### **1.5.4 Les neuromédiateurs (Figures J et K)**

La transmission des informations nerveuses nécessite au niveau des synapses la présence de neuromédiateurs chimiques capables de propager le potentiel d'action le long des axones. Ces neuromédiateurs varient selon les cas.

##### **1.5.4.1 Les neurotransmetteurs afférents**

La majorité des études scientifiques s'accorde sur la présence de neuromédiateurs du type acide aminé excitateur (acide glutamique) au niveau des synapses afférentes aux cellules ciliées. Deux types de récepteurs ont été identifiés : les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-Aspartate) et les non-NMDA. Ces deux récepteurs sont à l'origine de dépolarisations à l'origine d'influx nerveux vers les centres supérieurs.

Si l'on est certain de la présence de glutamate au niveau des cellules ciliées internes, son rôle sur les cellules ciliées externes est plus controversé. En effet, peu de données fiables sont aujourd'hui disponibles concernant les synapses formées par les fibres ganglionnaires de type II.

Une grande concentration de glutamate et d'aspartate se trouve dans le noyau cochléaire, notamment dans la partie recevant de nombreuses fibres afférentes de la cochlée. De plus, les enzymes impliquées dans le métabolisme de ces deux molécules sont elles aussi présentes en

quantité. Enfin, il a été prouvé que des agonistes des deux acides aminés excitateurs produisent un effet similaire à une stimulation sonore.

Le glutamate est le principal suspect dans certaines pathologies de l'oreille, acouphènes, presbyacousie, ou ischémie vasculaire.

### 1.5.4.2 Les neuromédiateurs efférents

De nombreux neuromédiateurs participent au contrôle en retour du cortex sur l'audition et notamment l'acétylcholine et l'acide gamma-amino-butérique.

#### 1.5.4.2.1 L'acétylcholine

L'acétylcholine est le premier neuromédiateur identifié : il serait un médiateur d'afférences centrales provenant du complexe olivaire supérieur et du faisceau olivo-cochléaire vers les cellules ciliées internes et externes. Ces affirmations se révèlent d'autant plus vraisemblables que les enzymes de destruction (acétylcholinestérase) et de synthèse (choline acétyltransférase) se trouvent en grandes quantités au niveau du noyau cochléaire.

Les récepteurs membranaires sont principalement de type muscariniques même s'il existe quelques récepteurs de type nicotinique.

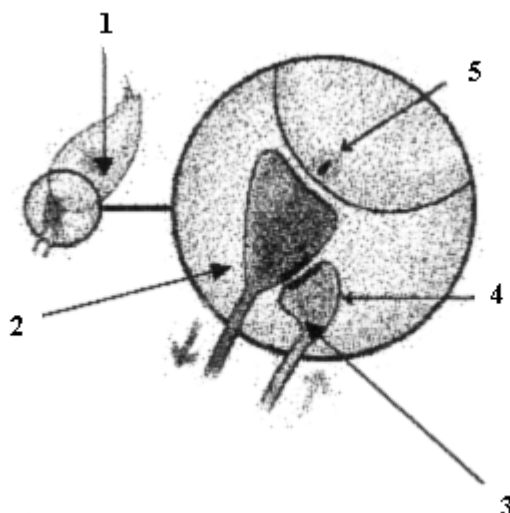
#### 1.5.4.2.2 L'acide gamma-amino-butérique (GABA)

Comme pour l'acétylcholine, la présence de GABA au niveau des fibres efférentes est confirmée par des travaux d'immunologie relevant la présence d'une enzyme de synthèse (la glutamate décarboxylase) et une enzyme de dégradation (la glutamate transférase) que l'on trouve toutes les deux dans le noyau cochléaire. Le GABA est un neuromédiateur inhibiteur présent sur les cellules ciliées internes et externes.

#### 1.5.4.2.3 Les autres neuromédiateurs

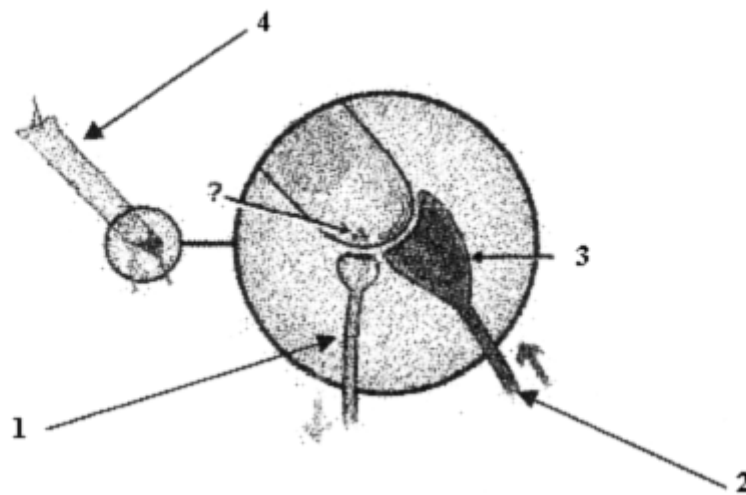
Parmi les plus importants, on compte la dopamine, des enképhalines, des peptides (dynorphines, la *Calcitonine Gene Related Protein...*). Certains comme la dopamine jouent un

rôle protecteur de la synapse entre cellule ciliée interne et fibre auditive.



- 1- Cellule ciliée interne
- 2- Afférence de type I
- 3- Efférence
- 4- Neuromédiateurs : Acétylcholine, GABA, Dopamine, Enképhalines, dynorphines, CGRP
- 5- Glutamate

Figure J : Neurotransmetteurs synaptiques des cellules ciliées internes



- 1- Afférence de type II
- 2- Efférence
- 3- Neuromédiateurs :

- Acetylcholine, GABA, CGRP
- 4- Cellule ciliée externe

Figure K : Neurotransmetteurs synaptiques des cellules ciliées externes

## 2. Les acouphènes : un symptôme fréquent et invalidant

### 2.1 Définition et incidence

L'origine du mot acouphène, terme français, vient du grec : de « akouein », entendre et « phainein », paraître. Cette définition équivaut au « tinnitus » anglo-saxon d'origine latine (de « tinnire », sonner, tinter).

Le terme d'acouphène peut être employé au singulier ou au pluriel de manière indifférente. On peut ainsi définir l'acouphène : Il s'agit de la perception personnelle et exclusive d'un son en dehors de toute stimulation sonore de l'appareil auditif.

L'acouphène est donc une perception sonore ressentie au niveau du cortex auditif. Ainsi, quelle que soit son origine, l'acouphène est toujours interprété, analysé, traité, au niveau du système nerveux central.

C'est en fait la résultante d'une activité aberrante produite en un ou plusieurs endroits sur les voies auditives, qui est interprétée de façon erronée comme une source sonore, par les centres supérieurs.

Beaucoup de patients acouphéniques se plaignent du manque de crédibilité qu'ils ont envers leur famille, leurs proches et parfois même leur médecin. En effet, l'inaudibilité par les proches de ces manifestations sonores diminue la crédibilité du malade. Néanmoins, l'acouphène doit absolument être différencié d'un problème psychiatrique (hallucinations, délires...) dont à la fois les symptômes et les manifestations s'en éloignent.

A tout moment de la vie, chaque être humain perçoit des acouphènes pendant un laps de temps très court. En France, aucune étude n'a pour le moment dénombré le nombre exact de patients acouphéniques. On estime qu'environ 15% de la population adulte a déjà perçu des acouphènes soit, en France, environ 4 millions d'individus (3). Il existe d'ailleurs peu d'études donnant des chiffres précis sur la prévalence de ce symptôme. L'une d'entre elles, d'origine anglaise a montré qu'environ 10% des adultes ont occasionnellement des acouphènes qui perdurent plus de 5 minutes, 5% ressentent une gêne moyenne ou sévère et 5% des troubles du sommeil. Ainsi, ils sont 7% à consulter leur médecin de famille pour les acouphènes contre 2,4% de consultation à l'hôpital. En France, 250000 personnes consultent inlassablement leur médecin.

La prévalence infantile n'a pas donné lieu à de nombreuses études : il existe en effet trop peu de données à ce sujet (4). L'incidence pédiatrique est d'environ 13%. Toutefois la majorité des cas concerne les enfants handicapés. Principalement, il s'agit d'enfants sourds dont les acouphènes sont très souvent intermittents, plus ou moins agressifs, et souvent bien supportés. En moyenne, les deux tiers des enfants présentant des signes de surdité partielle ont des acouphènes, contre 29% pour les enfants sourds profonds. Environ 3% des enfants seulement

se plaignent des acouphènes

Chez l'enfant, la cause est décelable facilement (otites, surdités congénitales...), ce qui n'est pas le cas chez l'adulte vieillissant.

Différents facteurs influencent l'apparition d'acouphènes, notamment l'âge et le milieu de vie.

La prévalence augmente régulièrement avec l'âge, jusque vers 70 ans. Elle est en effet de 4,3% entre 17 et 30 ans alors qu'entre 61 et 70 ans elle atteint 15,8% de la population (5).

La survenue des acouphènes est spontanée chez les personnes âgées alors qu'elle résulte généralement d'un traumatisme chez les jeunes (barotraumatisme).

Le bruit est un facteur de risque et notamment le bruit sur le lieu de travail. De nombreuses études ont montré que le travail en milieu bruyant augmente très nettement la prévalence de survenue des acouphènes (7,5% contre 20,7%) (3).

Une seule étude française concernant l'épidémiologie, la sémiologie et la personnalité des patients acouphéniques est actuellement disponible (6). Il s'agit d'un auto-questionnaire qui aborde l'anamnèse et la sémiologie des acouphènes (ancienneté, localisation, description sonore...), l'expérience médicale des patients, les antécédents familiaux, la vie sociale et personnelle des patients, l'impact psychologique à l'aide de tests validés, les informations démographiques et utilitaires (âge, sexe, habitat...) et enfin les croyances liées aux acouphènes. Deux appels télévisés à six mois d'intervalle ont permis le recueil de 370 puis 233 questionnaires.

*En voici les résultats :*

L'ensemble des patients présente un acouphène chronique depuis plusieurs mois, la survenue étant liée au stress (11%) ou à la contrariété (16%). Toutefois, 37% des personnes interrogées n'ont pas de souvenir précis en rapport avec la survenue des acouphènes.

Il existe une forte représentation des personnes âgées de 55 à 74 ans avec pour conséquence une forte représentation de retraités (58%), ce qui correspond aux résultats d'autres études.

Les sujets encore en activité sont cadres moyens ou supérieurs le plus souvent (Tableau II).

La localisation des acouphènes ne montre aucune prédominance significative d'un côté ou de l'autre (Tableau III). Ils sont permanents dans 75% des cas et lorsqu'ils sont intermittents ce n'est que pendant quelques heures.

L'étude a analysé notamment les termes utilisés pour caractériser la présence des acouphènes. Les plus fréquents sont les « sifflements », « bourdonnements », et « chuintements » (Tableau IV).

Pour la grande majorité des patients chroniques, les acouphènes sont nettement perceptibles (55%), pour d'autres très intenses (30%) (Tableau V).

Des fluctuations d'intensité sont rapportées dans 62% des cas. Elles sont prévisibles 2 fois sur

5 car liées à la contrariété, au stress, à la fatigue, au bruit ou au silence d'où la caractérisation des acouphènes par des adjectifs sans équivoque : fatiguant (40%), gênant (60%), obsédant (30%), énervant (40%), suicidaire (5 à 8%), ou insupportable (9 à 21%) (Tableau VI).

Les conséquences psychologiques des acouphènes sont variables : dégradation du sommeil (25 à 30%) et fatigue diurne (29 à 41%), irritabilité (31 à 41%), ou manque de concentration (32%) (Tableau VII).

L'expérience médicale révèle que 97% des patients ont consulté un médecin pour leur acouphène et que 60% ont renouvelé cette démarche auprès de trois autres médecins. Un tiers des personnes interrogées se disent insatisfaites de la prise en charge médicale malgré les traitements médicamenteux (76% des cas), ou parallèles : hypnose et acupuncture... (23%). Environ un quart des patients se dit soulagé.

Plus de la moitié des sujets (54 à 68%) souffrent d'autres problèmes auditifs : surdité légère ou forte (62 à 75% des cas), d'hyperacousie (13%). Les principaux problèmes de santé annexes des patients atteints d'acouphènes sont les vertiges (30%), l'hypertension artérielle (25%), le cholestérol (25%) (tableau VIII).

Dans 2 cas sur 3, il n'est pas retrouvé d'antécédents familiaux d'acouphènes.

Enfin, les croyances sur l'acouphène quant à son évolution s'orientent principalement vers la continuation dans le temps (68%), l'absence de traitement salutaire (54%), et la crainte de la surdité (34%) ou de l'aggravation de l'état (34%) (Tableau IX).

## 2.2 Les classifications

Il n'existe pas de classification officielle et reconnue par l'ensemble des scientifiques et des médecins. Les classifications les plus courantes sont de deux types : l'une divisant les acouphènes en fonction de leur manifestation (acouphènes objectifs ou subjectifs), l'autre classification définissant cause par cause l'origine probable des acouphènes.

### 2.2.1 Les acouphènes objectifs et subjectifs

Les acouphènes objectifs sont les plus rares mais aussi ceux dont l'origine est facilement identifiable. Ce sont en effet des sons pulsatiles produits par l'organisme, et perceptibles par un auditeur extérieur. Les perceptions sonores « entendues » ont une origine réelle et bien localisée. La cause est soit vasculaire, soit musculaire. Nous développerons plus tard les causes exactes des acouphènes objectifs. Ce type d'acouphènes représente environ 10% des cas d'acouphénie, les 90 % restant étant d'origine subjective.

Pour certains médecins, ces manifestations sonores n'entrent pas dans le cadre strict de la définition des acouphènes puisqu'elles ne sont pas exclusivement perceptibles par le malade. Les acouphènes d'origine subjective sont les plus fréquents, et surtout ceux dont la cause est la plus difficile à identifier. Le bruit perçu ne vient pas de l'organisme mais d'un ou plusieurs



dysfonctionnements pouvant se situer du conduit auditif externe jusqu'au cortex.

Dans ce cas, seul le malade est en mesure d'entendre les acouphènes.

### 2.2.2 La classification en fonction du site d'origine (7)

\* Origine otologique : Il s'agit d'acouphènes dont le site d'origine est soit l'oreille externe, moyenne ou interne, soit le nerf auditif. Dans ce cas généralement, les acouphènes s'accompagnent de surdité et parfois de vertiges

\* Origine centrale : Au niveau des relais des voies auditives centrales

\* Origine non otologique : vasculaire, cérébrale, cervicale, ou musculaire

\* Origine inconnue : lorsque aucune lésion, aucun autre symptôme, n'est décelé.

### 2.3 La physiopathologie

Les acouphènes peuvent être causés par un dysfonctionnement se situant en n'importe quel point du système auditif : depuis l'oreille externe jusqu'au cortex auditif (8).

L'une des hypothèses les plus probables est qu'il existe en un endroit particulier des voies auditives une décharge électrique synchrone de différentes fibres à l'origine des acouphènes subjectifs. En effet, sans stimulation extérieure, les fibres auditives se déchargent continuellement, mais de manière totalement aléatoire, ce que le cerveau n'interprète pas comme un son. Toutefois lors d'une stimulation sonore, les fibres se déchargent en même temps et « informent » le cerveau, grâce aux relais centraux, de l'apparition d'un son. Ainsi, toute pathologie renforçant la synchronisation pourrait être à l'origine d'acouphènes.

#### 2.3.1 L'altération du système de transmission

L'oreille moyenne et l'oreille externe transmettent l'influx sonore jusque l'oreille moyenne. Cette partie fragile de l'oreille est susceptible d'être atteinte par différents processus pathologiques se manifestant entre autres par des acouphènes.

Il peut s'agir :

- De la suppression du masquage physiologique lors des surdités de transmission
- De la modification de l'impédance de la chaîne tympano-ossiculaire (catarrhes tubaires : inflammation de la trompe d'Eustache)
- Du déphasage de l'onde sonore par modification de mobilité de la chaîne des osselets et de la fenêtre ovale entraînant une altération des mouvements liquidiens de l'oreille interne
- D'une pathologie inflammatoire de l'oreille interne (acouphènes objectifs par augmentation de la vascularisation locale)
- D'une pathologie musculo-ligamentaire : mal occlusion méniscale, clonies musculaires (acouphènes objectifs)

#### 2.3.2 L'atteinte du système endolymphatique

Les liquides de l'oreille interne contribuent à son bon fonctionnement. Ils transmettent par effet mécanique l'onde sonore tout le long de la cochlée et surtout de par leurs concentrations en électrolytes concourent à l'apparition de potentiels d'action au niveau des cellules ciliées. Des dysfonctionnements à ce niveau entraînent des modifications de l'ouïe et des acouphènes. Il peut s'agir :

- D'un dérèglement électrolytique (sodium, potassium, calcium) au niveau de l'endolymphe et d'une modification du potentiel endocochléaire normalement stabilisé à + 80 millivolts.
- De l'augmentation de la pression intra labyrinthique entraînant l'ouverture de canaux ioniques sur la membrane de Reissner. La fuite de courant provoquerait un signal sonore perçu comme un acouphène.

### 2.3.3 L'atteinte de la micromécanique cochléaire

#### 2.3.3.1 Le découplage entre la membrane tectoriale et les stéréocils

L'hypothèse repose sur l'existence d'un couplage entre la membrane tectoriale et les stéréocils des cellules ciliées. En temps normal, le couplage augmente la sélectivité et la sensibilité des cellules cochléaires. Mais en cas d'ototoxicité ou de surcharge sonore, les stéréocils « libérés » de la membrane tectoriale par effet mécanique pourraient se mobiliser spontanément et générer un bruit de 35 dB environ.

#### 2.3.3.2 Les otoémissions spontanées

Les cellules ciliées externes participent à la sélectivité et à la sensibilité fréquentielles grâce à des contractions mécaniques. Cette libération d'énergie peut être captée grâce à l'utilisation d'un microphone placé dans le conduit externe de l'oreille. Ce sont des otoémissions « spontanées » (lorsqu'elles sont enregistrées sans stimulation sonore) ou des otoémissions « provoquées », dans le cas inverse.

Leur découverte en 1978 par Kemp a suscité beaucoup d'espoir dans la recherche clinique sur les acouphènes. Leur origine a fait l'objet de nombreuses hypothèses. Les cellules ciliées externes pourraient se trouver à la limite d'un état oscillant que de nombreux facteurs (bruit, ischémie, ototoxicité, défaut du système efférent médian...) pourraient déclencher. Ainsi, des mouvements oscillants des cellules ciliées externes pourraient exciter des cellules ciliées internes donnant alors naissance à un son « intrinsèque ».

Toutefois, les otoémissions spontanées sont retrouvées dans 80% des cas chez des sujets sains, normaux entendant et ne sont pas perçues. Les cellules ciliées ne semblent donc pas intervenir dans la majorité des acouphènes.

#### 2.3.4 L'altération de la synapse

#### 2.3.4.1 La toxicité du glutamate

Le glutamate, principal neuromédiateur excitateur rapide du système nerveux central des mammifères (environ 40% des synapses excitatrices) semble jouer un rôle prépondérant dans la survenue d'altérations des synapses du système auditif. Le principal précurseur du glutamate est la glutamine, mais il est aussi synthétisé à partir de l'aspartate dans les cellules gliales par la glutamine synthétase.

Ce neuromédiateur est impliqué dans de nombreuses fonctions : la vision, le goût, et notamment l'audition. On le retrouve dans toute la cochlée et tout le long du nerf auditif (dans le noyau cochléaire), tout comme de nombreux autres neuromédiateurs : acétylcholine, GABA, dopamine, enképhalines...

Il est présent à la base des cellules ciliées internes et agit sur deux types de récepteurs synaptiques : le récepteur NMDA (N-Methyl-D-Aspartate) activé seulement par les fortes intensités sonores et le non-NMDA sur lequel le glutamate agit de manière prépondérante. Les récepteurs sont couplés à un canal sodium qu'ils ouvrent en présence de glutamate. Ce neurotransmetteur présente toutefois l'inconvénient d'être toxique pour les neurones lorsqu'il est libéré en trop grande quantité suite à des traumatismes sonores, des ischémies cochléaire ou en cas de presbyacousie (9,10).

Chez l'animal, on a découvert que de telles situations entraînent la surexpression des récepteurs NMDA impliquant l'apparition de réponses épileptiques traduites au niveau cérébral par des sons spontanés (acouphènes).

#### 2.3.4.2 Les efférences latérales

La fonction de l'innervation efférente latérale n'est pas encore bien connue contrairement à l'efférence médiane dont le rôle est de contrôler la contraction des cellules ciliées externes. De nombreux neuromédiateurs ont été découverts : l'acétylcholine, le GABA, mais aussi la dopamine (présente uniquement sur les efférences latérales). Ces médiateurs chimiques modulent l'activité des fibres auditives en inhibant leur activité : ils diminuent l'activité spontanée des fibres et augmentent le seuil de réponse à une stimulation sonore.

Ce système constitue donc un adaptateur de gain permettant d'ajuster le seuil et la dynamique de réponse des fibres en fonction du niveau d'entrée.

Tout dysfonctionnement de ce système pourrait entraîner un emballement des fibres auditives, un éclatement des dendrites afférentes et favoriser ainsi l'apparition d'acouphènes (11).

#### 2.3.5 La plasticité synaptique

Un choc excito-toxique provoque la libération excessive de glutamate dans la fente synaptique et induit l'éclatement des terminaisons afférentes lorsque le système efférent de régulation (dopamine, acétylcholine, GABA...) est débordé. Dans la majorité des cas, ces

neurones ont la capacité de se régénérer en formant de nouveaux prolongements dendritiques avec les cellules ciliées internes. Parallèlement, on observe une modulation de l'expression des récepteurs NMDA dont le blocage par des antagonistes ralentit considérablement la repousse dendritique. A la base des cellules ciliées internes, de nouvelles connexions synaptiques se forment : des synapses entre cellules ciliées internes et fibres efférentes apparaissent. Le glutamate libéré par les cellules ciliées internes agit alors sur une synapse qui n'est plus contrôlée par le système efférent et qui de surcroît surexprime des récepteurs NMDA. La stimulation augmente le risque d'acouphènes et l'activation des fibres efférentes en retour. Cette double innervation à la base des cellules ciliées internes pourrait être à l'origine d'une boucle de rétroaction positive et permettre d'expliquer l'existence de certains acouphènes périphériques.

### 2.3.6 L'atteinte des relais centraux

La disparition des acouphènes ne peut être assurée par la section du nerf auditif. Ainsi, la complexité des acouphènes chroniques est due à la « centralisation » de ce phénomène. Une atteinte périphérique (cochlée) va pouvoir entraîner des phénomènes de plasticité neuronale centrale et pérenniser les acouphènes.

## 2.4 Etude clinique

L'étude clinique d'un patient souffrant d'acouphènes requiert de la part du médecin beaucoup de patience, de persévérance et un certain nombre de connaissances sur le sujet. La prise en charge est en effet complexe, consommatrice de temps, et un minimum de psychologie est nécessaire. Il faut rassurer, écouter et informer le malade sur son problème. Les objectifs du médecin sont donc :

- de tout mettre en œuvre afin de diminuer, voire éliminer la cause des acouphènes,
- de traiter les symptômes annexes qui accompagnent les acouphènes (nervosité, insomnies, dépression)
- de préparer le patient à tolérer psychologiquement ses acouphènes à l'aide notamment de prothèses auditives.

### 2.4.1 L'interrogatoire du médecin

Avant même d'entamer l'examen médical du patient, le médecin devra lui faire préciser certaines informations utiles à son diagnostic (7).

#### 2.4.1.1 Les manifestations des acouphènes

Le médecin questionnera le patient sur différents points :

La date d'apparition et les circonstances d'apparition

La nature des acouphènes : sifflements, bourdonnements, bruits particuliers

L'évolution depuis l'origine

L'uni ou la bilatéralité

La fréquence moyenne

Les variations de l'intensité en fonction du jour ou de la nuit, de la position du corps

L'influence des facteurs extérieurs (bruit, température...)

#### 2.4.1.2 Les signes associés

Les signes associées peuvent parfois révéler la vraie nature des acouphènes. Il peut s'agir de :

Surdité, vertiges

Douleur dans l'oreille, avec ou sans écoulement purulent

Hypoacousie, ou surdité

Hyperacousie (douleur à l'audition de bruit de puissance acceptable par la majorité)

Céphalées, migraines, douleurs cervicales

Bruits ou claquements dans les articulations temporo-mandibulaires

#### 2.4.1.3 les antécédents

Cette recherche a pour principal objectif d'éliminer certaines causes facilement identifiables.

Le médecin interrogera le patient sur :

Le mode de vie (exposition au bruit sur le lieu de travail : artificiers, métallurgistes, militaires...) et le lieu de vie : certains produits sont ototoxiques, comme la peinture au plomb, le mercure utilisé dans les amalgames dentaires

Les traitements médicamenteux en cours

Les traumatismes sonores ou barométriques récents ou anciens : un seul traumatisme sonore peut être à l'origine des acouphènes comme c'est le cas lors d'attentats, de concerts de musique ou à la chasse

Sa santé, notamment les patient souffrant d'hypertension chronique, de diabète, de cholestérol, de goutte ...

#### 2.4.1.4 Le retentissement psychologique des acouphènes

Cette phase est primordiale. Le médecin doit savoir quel impact social, quel niveau de gêne les acouphènes induisent. Il recherchera l'impact sur le sommeil (40% des acouphéniques prennent des hypnotiques), sur l'état physique, sur l'état psychique, et sur l'état de la concentration, notamment au travail ou pour la lecture.

#### 2.4.2 L'examen clinique oto-rhino-laryngologique

L'appareil auditif étant en cause, c'est par lui que les recherches débutent. En effet, après avoir nettoyé le conduit auditif, le médecin débutera son examen médical par une otoscopie (examen des conduits auditifs externes et du tympan).

Les autres examens sont :

L'auscultation vasculaire pour la recherche d'acouphènes subjectifs

Le bilan de la colonne cervicale,

L'examen du cavum,

L'évaluation des articulations temporo-mandibulaire

### 2.4.3 Les examens complémentaires (12)

#### 2.4.3.1 L'audiométrie tonale liminaire

L'audiométrie tonale liminaire est un examen indolore qui évalue la perte auditive en stimulant successivement les deux oreilles avec des sons purs et des fréquences par palier de une octave de 125 à 8000 Hz. Petit à petit on augmente l'intensité et l'on note le seuil de détection de chaque fréquence. Le recueil des informations forme une courbe représentant les seuils d'audibilité du patient en fonction de différentes fréquences proposées. Cet examen permet de comparer la perception du son aérien avec la perception crânienne (perception transmissionnelle et perceptionnelle).

En se renseignant ainsi sur chaque « trou » dans l'audiogramme, on peut plus facilement localiser la cause des acouphènes.

#### 2.4.3.2 L'audiométrie vocale

Contrairement à l'audiométrie tonale qui teste les sons « purs », l'audiométrie vocale teste chez le malade l'intelligibilité de la parole en fonction de la puissance, ce qui permet de déterminer le seuil de détectabilité (on entend le mot sans le reconnaître) ainsi que le seuil d'audibilité (le mot est reconnu comme tel mais non compris). En pratique, on utilise des mots mono ou dissyllabiques du vocabulaire courant et n'étant pas sujet à confusion. Le sujet étant muni d'un casque, on lui demande de répéter les mots épelés plus ou moins forts. La note finale correspond au pourcentage de mots reconnus en fonction de l'intensité.

#### 2.4.3.3 Le tympanogramme

Cet examen mesure l'inertie du tympan. On soumet le conduit auditif externe à des pressions variables et on enregistre en retour l'amplitude et la compliance du tympan. La courbe issue de cet examen constitue le tympanogramme. L'examen est indolore et permet de suspecter des infections de l'oreille moyenne (otite séreuse...) ou des dysfonctionnements de la trompe d'Eustache.

#### 2.4.3.4 Les réflexes du muscle de l'étrier et du marteau

L'oreille interne est protégée contre les traumatismes sonores grâce aux muscles présents dans l'oreille moyenne. Le nerf facial qui innerve ces muscles est stimulé lorsque l'influx sonore de basse fréquence (moins de 2000 Hz) devient dangereux pour l'oreille interne. Les muscles se contractent et l'impédance du système tympano-ossiculaire augmente. Le test consiste donc à relever le seuil du réflexe des muscles pour des stimulations de sons purs à 500, 1000 et 2000 Hz. Pour chaque fréquence, le seuil normal est aux alentours de 70 Hz.

#### 2.4.3.5 Les Potentiels Evoqués Auditifs du tronc cérébral (P.E.A.)

De pratique courante, cet examen recueille les phénomènes électrophysiologiques provenant des relais de la voie auditive suite à des stimulations sonores de 2000 à 4000 Hz. Ces ondes correspondent à l'activité du nerf auditif (pics I et II), du noyau cochléaire (pic III), du complexe olivaire supérieur (pic IV) et des tubercules quadrijumeaux inférieurs (V).

Des électrodes cutanées placées sur le vertex et les mastoïdes recueillent ces potentiels électriques qui sont ensuite amplifiés et intégrés. Cet examen coûteux ne devrait être réservé que pour les cas d'acouphènes survenant de manière unilatérale et dans le but de rechercher un neurinome de l'acoustique.

#### 2.4.3.6 Les autres examens

Beaucoup d'autres examens (moins spécifiques) peuvent être pratiqués :

Le bilan biologique : glycémie, bilan lipidique, et hormones thyroïdiennes

La tension artérielle

L'acoumétrie (Tests de Weber et de Rinne) :

L'acoumétrie fait appel à l'utilisation de diapasons calibrés en fréquence en différentes octaves. Ces deux tests utilisent la stimulation en conduction osseuse et en conduction aérienne ou les deux successivement dans le but de déterminer deux types de surdité :

\* La surdité de transmission, définie comme une anomalie de fonctionnement de l'oreille externe ou de l'oreille moyenne

\* La surdité de perception, définie comme un dysfonctionnement de l'oreille interne

Ces examens fondamentaux représentent la base du diagnostic topographique des surdités.

Les tests d'équilibre : s'il existe des antécédents de vertiges, le test de la marche aveugle (si des vertiges sont associés aux acouphènes) peut s'avérer utile.

Le scanner

L'IRM : L'imagerie par résonance magnétique de l'angle ponto-cerebelleux ne doit être envisagée qu'en dernier recours, lorsque tous les examens pratiqués se sont révélés négatifs, c'est à dire lorsque le diagnostic semble privilégier un neurinome, une otospongiose

cochléaire, une hypertension intra-crânienne à faible pression, une boucle vasculaire comprimant le VIII<sup>ème</sup> nerf.

Les radiographies cervicales, dentaires, les dopplers vertébrobasilaires sont inutiles dans les acouphènes non pulsés.

## 2.5 Etiologies

### 2.5.1 L'oreille externe

Toute obstruction du conduit auditif externe, aussi minime soit-elle, peut engendrer des acouphènes et donner la sensation d'oreille bouchée. C'est le cas bien entendu des bouchons de cérumen, de l'otite externe, et de l'ostéome du conduit.

#### 2.5.1.1 Le bouchon de cérumen

Le cérumen est sécrété par les glandes tapissant le conduit auditif externe de l'oreille. Son rôle principal est de lubrifier le tympan afin qu'il assure son rôle de propagateur de vibrations, de manière optimale.

Un manque d'hygiène ou l'utilisation des cotons-tiges de manière inadéquate, provoque facilement une accumulation de cérumen au niveau du tympan et empêche ainsi son bon fonctionnement, induisant des acouphènes subjectifs.

#### 2.5.1.2 L'otite externe

Cette maladie est fréquente chez les enfants, souvent contractée à la piscine, et ne cause que très rarement des acouphènes chez les personnes âgées. Elle se manifeste de manière bilatérale par une inflammation, des démangeaisons, de la fièvre et une obstruction du conduit auditif externe avec perte plus ou moins importante de l'audition. Parallèlement, la vasodilatation qui en résulte augmente l'effet des acouphènes dits « objectifs ».

Elle peut-être d'origine bactérienne, mycosique ou secondaire à la présence d'un corps étranger (cause fréquente chez les enfants).

#### 2.5.1.3 L'ostéome du conduit

C'est une tumeur bénigne, formée de tissu osseux qui bouche le conduit auditif. L'ostéome se développe localement et très lentement. Il s'accompagne parfois d'acouphènes car les débris s'accumulent entre l'ostéome et le tympan, ce qui retentit sur le bon fonctionnement de la chaîne des osselets.

### 2.5.2 L'oreille moyenne

#### 2.5.2.1 L'otite séreuse



Elle se manifeste par une inflammation de l'oreille moyenne avec présence de liquide sans infection clinique. Très fréquente chez l'enfant entre 2 et 4 ans, elle est favorisée par un climat hivernal, le tabagisme parental et la vie en collectivité.

On observe une perte d'audition bilatérale par audiogramme de l'ordre de 20 à 40 dB et des douleurs très localisées, souvent absentes. L'obstruction de la trompe d'Eustache est à l'origine de la maladie et entraîne une inflammation dont l'évolution est spontanée et s'éteint généralement en quelques semaines. Toutefois, des séquelles peuvent survenir suite à l'otite, et toucher l'oreille interne. Des vertiges ou une atteinte cochléaire (acouphènes) peuvent apparaître.

#### 2.5.2.2 L'otite moyenne aiguë

On estime qu'elle touche environ 75% des enfants avant l'âge de deux ans, et que le pic d'incidence se situe entre six mois et trois ans. Elle est due, elle aussi, à un dysfonctionnement de la trompe d'Eustache, avec apparition d'une inflammation, de pus, et d'infection à *Streptococcus pneumoniae* (30-40% des cas), *Haemophilus influenzae* (20-30%), *Staphylococcus*, *Escherichia coli*, de rhino virus, virus respiratoire syncytial ...

Toutefois, elle ne donne pas aussi souvent des symptômes acouphéniques, comme l'otite séreuse, et ne diminue que très peu l'audition.

La récurrence est le risque majeur d'une otite mal traitée. En effet, la chronicité de l'infection risque de détruire progressivement le tympan, les osselets et l'oreille interne, entraînant acouphènes, vertiges et de possibles septicémies. De plus, les poussées infectieuses entraînent des complications des organes proches : nerf facial et crâne.

#### 2.5.2.3 L'otite chronique cholestéatomateuse

L'otite chronique cholestéatomateuse se caractérise par l'apparition d'un cholestéatome, formation cutanée bénigne de l'oreille moyenne, entraînant une infection osseuse (avec écoulement purulent) et de graves complications (paralysie faciale, labyrinthite, méningite, abcès du cerveau). Les signes sont souvent modérés au début (hypoacousie, otorrhée) et empêchent un diagnostic précoce. L'otite chronique cholestéatomateuse est une maladie très fréquemment récidivante.

#### 2.5.2.4 L'otospongiose

L'otospongiose (du grec « ous », oreille et « spongia », éponge) se caractérise par un remaniement osseux, avec extension de la paroi interne de la caisse du tympan, entraînant le blocage de la platine de l'étrier et la libération d'enzymes dans les liquides labyrinthiques, à l'origine d'une destruction progressive des cellules ciliées, composants fondamentaux de la cochlée (13).

L'otospongiose est une maladie génétique, autosomique dominante, qui dans 80% des cas, est responsable d'acouphènes. Elle atteint environ 10% de la population aux Etats-Unis, avec une prévalence plus importante chez les femmes au moment de la puberté ou de la grossesse (environ deux fois plus que chez les hommes). Il semblerait qu'elle soit favorisée par la synthèse des hormones féminines, dont la concentration augmente considérablement lors de la grossesse et de la puberté. Dans la majorité des cas elle se déclare entre 20 et 50 ans, avec un pic entre 30 et 40 ans.

Cliniquement, le patient se plaint de surdité souvent bilatérale (70% des cas), d'acouphènes, et de vertiges.

A l'examen, les tympanes sont normaux. Seule l'audiométrie permet de préciser la maladie et d'en distinguer trois formes :

\* Otospongiose cochléaire : l'atteinte ne concerne que l'oreille interne et la surdité qui accompagne les acouphènes se situe à une fréquence d'environ 2000 Hz.

\* Otospongiose transmissionnelle : l'atteinte ne concerne que l'étrier. Le réflexe stapédien est absent. Cette forme est accessible à la chirurgie dans 98% des cas avec retour de l'audition normale dans les jours qui suivent.

\* Formes mixtes : Elles associent surdité de transmission et surdité de perception (liée à une atteinte de l'oreille interne).

### 2.5.3 L'oreille interne

L'atteinte de l'oreille interne représente de loin la grande majorité des causes de survenue des acouphènes. L'étiologie est en effet très variée.

#### 2.5.3.1 La maladie de Ménière

La maladie de Ménière se définit par l'association de quatre symptômes survenant simultanément ou non :

- des bourdonnements ou des sifflements de tonalité grave
- des crises de vertiges
- une surdité fluctuante des fréquences graves s'installant progressivement
- une sensation de plénitude auriculaire

Environ 5% des personnes souffrant de vertiges seraient atteints de la maladie de Ménière (12,14). Elle touche autant les hommes que les femmes avec un pic d'incidence vers 50 ans. Jusqu'à l'adolescence, elle est une cause plus rare de vertiges.

Cliniquement, c'est l'augmentation de la pression de l'endolymphe à l'intérieur du canal cochléaire (hydrops), puis des canaux circulaires, qui serait responsable des symptômes. Les causes sont mal connues et de multiples raisons sont invoquées : infection virale, pathologie

vasculaire, ou allergie. Il semble également que le stress soit un facteur déclenchant : souvent les malades s'enferment dans un cercle vicieux stress, crise, stress...

Dans la majorité des cas, des acouphènes unilatéraux précèdent la crise de vertiges et s'accompagnent d'une sensation de plénitude de l'oreille, d'instabilité et d'angoisse auxquels s'ajoutent nausées, vomissements et sueurs froides.

Les vertiges durent de quelques minutes à quelques heures et laissent la malade dans un état d'épuisement très important. A aucun moment de la crise, le malade ne perd conscience. Entre ces crises, la surdité unilatérale (ou bilatérale dans 30% des cas) s'installe progressivement, affectant d'abord les fréquences graves, avec des périodes de rémission. Elle s'aggrave avec le temps et la perte d'audition touche petit à petit l'ensemble du spectre auditif, tant sur les fréquences graves que sur les fréquences aiguës. A cela il faut ajouter une intolérance paradoxale aux bruits de la vie quotidienne (hyperacousie), qui rend incompréhensible la parole humaine, par distorsion auditives des son perçus.

L'évolution de la maladie est incertaine et imprévisible. Dans 70% des cas, les vertiges s'estompent progressivement avec l'âge, pour disparaître au bout de cinq ans. La baisse d'audition évolue irrémédiablement vers une surdité presque totale et les acouphènes perdurent.

#### 2.5.3.2 Les traumatismes de l'oreille

Les traumatismes acoustiques sont avec les traumatismes crâniens les principales causes de surdité chez l'adulte jeune. Mais selon les cas les lésions, qu'elles atteignent l'oreille moyenne ou l'oreille interne, n'ont pas la même gravité : les traumatismes de l'oreille interne sont de véritables urgences thérapeutiques (15). Dans le milieu du travail, la mécanisation industrielle est source de surdités professionnelles, de même que dans certains loisirs. Les moyens de prévention et de protection ne manquent pas, mais ne sont pas toujours appliqués pour diverses raisons.

##### 2.5.3.2.1 La blessure de l'oreille moyenne

Il s'agit de lésions engendrées par l'emploi d'instruments utilisés pour nettoyer les oreilles ou rechercher un corps étranger (cotons-tiges, aiguilles à tricoter, allumettes) et dont l'usage inapproprié entraîne des lésions graves de l'oreille moyenne et parfois même de l'oreille interne.

##### 2.5.3.2.2 Le barotraumatisme

L'hyperpression engendrée par la descente en plongée sous-marine ou le vol en avion peut provoquer des acouphènes, des vertiges et une surdité transitoire. Le barotraumatisme

représente environ 80% des accidents de plongée sportive. Les paliers de décompressions sont efficaces lors des remontées de plongée sous-marine car ils évitent des changements de pressions trop rapides au niveau du tympan.

Le blocage de trompe auditive (trompe d'Eustache) à l'origine des symptômes, s'accompagne dans 50% des cas d'une atteinte de l'oreille interne. Lors de longues plongées répétées et profondes, surviennent des lésions centrées principalement sur l'oreille interne (10% des cas). L'évolution est favorable en l'absence d'épanchement. Dans le cas inverse, des séances d'aérosolthérapie manosonique favorisent la guérison.

#### 2.5.3.2.3 Les traumatismes crâniens

Les traumatismes crâniens avec fracture du rocher (4 à 6% des cas) atteignent dans 60% des cas des adultes de moins de 30 ans. Qu'elles soient frontales, transversales ou mixtes, les fractures engendrent souvent des lésions de l'oreille interne et moyenne potentiellement irréversibles. Le nerf facial est touché dans 20 à 50% des cas. Une surdité apparaît dans 7 à 50% des cas.

#### 2.5.3.2.4 La perforation du tympan par effet de souffle

Beaucoup de chocs sont à l'origine de telles blessures, c'est le cas de la chute d'un surfeur sur l'eau, d'une gifle « trop violente », ou de l'impact d'un ballon sur l'oreille. Le plus souvent, il s'agit d'explosions dont les conséquences sont non négligeables : lésions tympaniques, dérangement ossiculaire et atteinte de l'oreille interne. Même si le tympan est détruit, l'audition peut être restaurée malgré la présence d'une surdité sur les fréquences 4000 Hz et voisines.

#### 2.5.3.2.5 Le traumatisme acoustique

Le bruit peut se définir comme une sensation auditive désagréable et gênante. Trois éléments le définissent : le niveau sonore, la fréquence et la durée. Selon certains médecins ORL, le bruit serait à l'origine de plus de 80% des acouphènes. En 1992, une enquête française a montré que 26% des 17-18 ans présentait une perte sensible d'audition à la fréquence 4000 Hertz. En grande Bretagne ce pourcentage atteint 28%, aux Etats-Unis 31%.

Tous les bruits de la vie courante sont susceptibles de provoquer des dommages de l'oreille interne (tableau X).

Les structures de l'organe de Corti vont être plus ou moins altérées en fonction de la durée d'exposition et de l'intensité des stimulations (supérieures à 90 dB). En effet, une courte exposition à 130 dB (réacteurs d'avion) provoque les mêmes blessures auditives qu'une exposition de quelques heures à 100 dB (en boîte de nuit). L'exposition prolongée à de fortes pressions sonores cause une destruction excitotoxique des synapses des cellules ciliées

internes et une atteinte de la première rangée de cellule ciliées externes. C'est la libération excessive de glutamate sous l'effet de la surcharge sonore qui induit cette toxicité auditive. Normalement, un neurone glutaminergique libère peu de glutamate. Les systèmes régulateurs (cellules gliales) évitent l'emballement du système en capturant le glutamate libéré et en le recyclant. En cas d'ischémie ou de surstimulation sonore importante, l'accumulation de glutamate s'accroît dans la synapse et sature la capacité de régulation des cellules gliales. La libération massive de glutamate provoque l'ouverture simultanée des canaux sodium et calcium. L'excès intracellulaire de calcium induit des lésions cellulaires entraînant la mort neuronale. La production simultanée de radicaux libres détruit les processus respiratoires de la cellule. Deux types de lésions apparaissent : soit l'éclatement de la synapse (processus réversible), soit la mort neuronale (apoptose). Dans le premier cas, les acouphènes sont temporaires car les cellules se régénèrent, dans le second cas, ils sont chroniques. Les mécanismes de réparation dépendent d'une part de l'atteinte mais aussi d'autres facteurs tels que la santé et l'âge du malade.

Au niveau des cellules ciliées externes, suivant le niveau du bruit, son caractère impulsif et la durée d'exposition, les dommages causés vont être :

- Soit bénins : il apparaît une désorganisation des cils, avec fissures, cassures et plus ou moins disparition. La réparation est possible en quelques jours.
- Soit graves et définitifs : le métabolisme de la cellule est atteint et la cellule disparaît

Lors de fortes expositions répétées à des bruits impulsifs (pétards, armes à feu...), en plus des dommages cités ci-dessus, s'ajoutent des lésions mécaniques de la membrane basilaire : le canal cochléaire perd de son étanchéité et la fonction cochléaire peut être complètement abolie.

Le bruit produit des effets multiples sur l'organisme au niveau de l'audition mais aussi à d'autres niveaux. En effet une exposition soutenue au bruit perturbe le système nerveux en augmentant la fatigue du sujet exposé. D'autres effets s'ajoutent tels, la nervosité, l'irritabilité, la perte de vigilance, d'attention, les difficultés de concentration et de mémoire. D'une manière générale, la plupart de nos appareils physiologiques sont perturbés par le bruit et notamment les systèmes endocrinien et immunitaires. Au niveau de l'oreille, le bruit entraîne une fatigue auditive.

Les surdités professionnelles sont fréquemment rencontrées. Elles se définissent comme étant des altérations irréversibles de l'oreille interne consécutives à l'exposition prolongée à des bruits résultant de l'exercice d'une profession. Ces surdités évoluent irrémédiablement par paliers et touchent les fréquences proches de 4000 Hz (perte de 30 dB environ), puis évolue vers 2000 Hz, 1000 Hz et 8000 Hz. La gêne est alors très importante. La surdité est alors sévère puis profonde. L'arrêt de l'exposition au bruit ne règle pas le problème : dans de

nombreux cas, l'aggravation se poursuit de manière inéluctable

Plusieurs facteurs favorisent ces surdités :

- L'intensité du bruit supérieure à 80 dB (métiers à risque : métiers du métal, conducteurs de poids lourds, travaux de voirie ...)
- La fréquence élevée
- La durée d'exposition
- Les sons discontinus
- L'âge supérieur à 40 ans
- Les lésions préexistantes (les surdités de perception constituent un facteur de risque alors que les surdités de transmission protègent l'oreille interne)
- La susceptibilité individuelle

Cette baisse d'audition s'accompagne très fréquemment de bourdonnements d'oreilles.

La prévention repose essentiellement sur diverses mesures d'entreprise dont la réduction de l'intensité des bruits à leur source, l'isolement et l'insonorisation des ateliers bruyants, la surveillance médicale des personnes exposées et la protection individuelle (port de casque...).

La surdité professionnelle est reconnue comme étant une maladie professionnelle et elle est indemnisée à ce titre.

Parmi les autres causes pouvant endommager l'oreille, on peut citer l'emploi d'armes à feu sans protections (chasseurs), le port de baladeurs, les explosions (attentats)...

Face aux agressions sonores dont nous sommes tous, volontairement ou non les cibles, l'oreille possède un moyen de « défense » contrôlé par le système nerveux autonome : les muscles de l'oreille moyenne, lesquelles se trouvent sollicités de manière réflexe, lors d'une « surcharge » sonore. C'est le nerf facial qui en est le nerf moteur. Toutefois, comme nous l'avons déjà vu précédemment, ce réflexe n'est pas toujours suffisant car pour des fréquences supérieures à 1000 Hz et une forte intensité, la protection physiologique est très largement diminuée.

#### 2.5.3.3 La presbyacousie

Toutes les cellules ciliées disparaissent petit à petit et ne se régénèrent pas. Ce capital de départ diminue d'autant plus vite que l'oreille est agressée : en effet la perte auditive est fonction des drogues ototoxiques, des agressions sonores et des traumatismes accumulés au cours de la vie.

Cette modification de l'ouïe, caractérisée par une diminution de perception bilatérale et symétrique est observée chez les personnes âgées mais peut toucher précocement l'adulte

jeune. Ce vieillissement est aussi dû à des facteurs héréditaires, métaboliques, nutritionnels, et vasculaires.

La baisse d'audition, particulièrement ressentie dans le bruit, évolue vers une perte d'audition progressive dans les aigus. Dans 10 à 20% des cas, la presbyacousie s'accompagne d'acouphènes bilatéraux, souvent de faible intensité et bien tolérés. Ces sujets sont plus fragiles et donc plus vulnérables à toute attaque agressive sur l'oreille (bruit, toxiques...). La presbyacousie ne se guérit pas et se compense très mal.

#### 2.5.3.4 La surdité toxique et médicamenteuse

La prise d'un médicament n'est jamais sans risque pour celui qui le prend. Le pharmacien doit connaître les effets indésirables des produits qu'il vend quotidiennement même si cela ne représente qu'une petite partie des médicaments de l'officine. Certains sont d'usage courant...

L'ototoxicité est définie comme une perturbation acoustique transitoire ou définitive induite par la prise de substances médicamenteuses. Les risques sont augmentés lors de traitements longs, répétés, chez des sujets fragiles (insuffisant rénaux ou ayant des antécédents otologiques), et lors de traitements multiples associant divers médicaments ototoxiques. Il est indispensable de distinguer deux catégories : Dans l'une, on trouve tous les médicaments ne perturbant le fonctionnement de l'oreille que lorsqu'ils sont administrés à dose normale, exagérée ou sur une trop longue période (salicylates, diurétiques de l'anse, dérivés de la quinine...). L'effet est donc temporaire et souvent de faible incidence. Dans l'autre catégorie, se trouvent tous les médicaments dont l'incidence toxique sur l'oreille interne est potentiellement irréversible (aminoglycosides, cisplatine et dérivés). Une liste non exhaustive des médicaments toxiques pour l'oreille interne se trouve à l'annexe.

##### 2.5.3.4.1 Les aminoglycosides

Les antibiotiques de la famille des aminoglycosides sont bactéricides et ne sont employés pratiquement que par voie parentérale. Ils combattent les infections en inhibant la synthèse protéique des bactéries par fixation sur les ribosomes 30S. Leur spectre est large : entérobactéries, *Listeria*, *Corynebacterium diphteriae*, *Bacillus anthracis*, *Pastorella multocida* ...

Les aminoglycosides possèdent un potentiel toxique large avec des effets musculaires ou allergiques rares mais graves. Les reins (par lesquels ils sont majoritairement éliminés sous forme inchangée) et l'oreille interne sont les principales cibles toxiques (16,17).

Pour cette dernière, la toxicité vestibulaire (vertiges, ataxie, nystagmus) précède l'atteinte cochléaire qui se manifeste au cours du traitement, parfois même plusieurs jours après. Elle apparaît de manière brutale par une perte de l'acuité auditive uni ou bilatérale, souvent

irréversible et inappareillable.

La streptomycine (STREPTOMYCINE® Diamant), la gentamicine (GENTALLINE®) et la tobramycine (NEBCINE®) ont une toxicité à prédominance vestibulaire. La kanamycine (KAMYCINE®), et l'amikacine (AMIKLIN®) ont un tropisme cochléaire.

L'incidence des effets secondaires peut atteindre 10 et jusqu'à 20% des cas en présence de facteurs de risque :

- doses quotidiennes élevées
- traitement de plus de 10 jours
- administration antérieure d'aminoglycosides
- administration d'autres drogues ototoxiques : furosémide, acide ethacrynique
- insuffisance rénale
- âge avancé
- atteintes auditives antérieures

La toxicité des aminoglycosides est d'autant plus importante que leur diffusion dans les liquides lymphatiques (endolymph et périlymphe) est rapide d'où des concentrations élevées pendant des temps prolongés (les demi-vies sont d'environ 12 heures dans le périlymphe).

Les lésions histologiques sont aujourd'hui bien documentées : destruction des cellules ciliées de l'oreille interne (maximale au niveau de la base du limaçon). Le mécanisme est mal connu mais il semblerait que la fixation des aminoglycosides au niveau des membranes des cellules sensorielles puis leur incorporation irréversible dans la cellule trouble la fixation du calcium, altère les mitochondries, le réticulum endoplasmique, ainsi que tout le métabolisme cellulaire. Les études pharmacologiques ont montré l'importance du pic sérique lors de traitements par les aminoglycosides. Le pouvoir ototoxique de ces antibiotiques devient préoccupant pour des pics supérieures à 10-12 milligrammes par litre pour la gentamicine (GENTALLINE?), la sisomicine (SISOLLINE®), la tobramycine (NEBCINE®), la netilmicine (NETROMICINE®) et la dibécacine (DEDEKACYL®), alors qu'il faut atteindre 30 à 40 milligrammes par litre pour l'amikacine (AMIKLIN®).

L'origine de la toxicité provient aussi de l'accumulation des aminoglycosides dans l'organisme, d'où l'insistance depuis quelques années sur l'analyse de l'aire sous la courbe, reflétant mieux le risque encouru.

Afin d'éviter tout risque d'ototoxicité, il faut respecter certaines règles précises :

- Eviter les doses unitaires trop élevées et préférer les injections discontinues à 12 heures d'intervalle
- Eviter les traitements de plus de 10 jours
- Eviter l'association à d'autres médicaments ototoxiques (diurétiques de l'anse...)
- Privilégier au maximum la voie intramusculaire afin d'assurer des taux sériques constants



Actuellement il semblerait que la netilmicine (NETROMICINE®) soit l'aminoglycoside le moins ototoxique aux doses habituellement utilisées, grâce notamment à une élimination plus rapide par rapport aux autres antibiotiques de la même famille (18). Ainsi, chez les patients âgés, soumis à une autre thérapeutique (diurétiques, anticancéreux), ou ayant une insuffisance rénale, la netilmicine semble être l'aminoglycoside de choix.

Le tableau XI liste les aminoglycosides en fonction de leur toxicité sur l'oreille interne (15).

#### 2.5.3.4.2 Les diurétiques de l'anse

Ils sont traditionnellement utilisés pour combattre l'hypertension artérielle, les œdèmes rénaux, cérébraux et hépatiques, ainsi que l'insuffisance cardiaque. Leur mécanisme d'action est principalement orienté vers les reins : ils inhibent la réabsorption rénale de sodium, de potassium et de chlore et augmentent leur élimination urinaire. De même, ils agissent de manière identique au niveau de la strie vasculaire, et induisent une ototoxicité réversible le plus souvent. La strie vasculaire maintient un gradient de concentration à l'origine du potentiel endocochléaire. L'administration d'un diurétique en intra-veineux va tendre à baisser le potentiel endocochléaire maintenu par la strie vasculaire grâce à une pompe ATP- sodium/potassium dépendante. L'usage concomitant d'autres substances ototoxiques compromet le caractère temporaire de la toxicité (19).

Le principal diurétique de l'anse utilisé est le furosémide (LASILIX?).

Les doses cliniques utilisées sont très variables : de 20 à 300 mg par dose selon les cas.

La demi-vie est d'environ 1 heure et elle est augmentée en cas d'insuffisance rénale.

Le furosémide est très fortement lié aux protéines plasmatiques. Cette particularité pharmacologique renforce sa toxicité en cas d'insuffisance rénale par l'augmentation de la quantité de furosémide « libre ».

Les effets ototoxiques (surdité, vertiges et/ou acouphènes) et la récupération des facultés auditives dépendent de différents facteurs :

- la voie d'administration
- la vitesse de perfusion
- l'état des reins du patient
- l'âge
- les substances associées

La voie intraveineuse est d'autant plus toxique que la dose est forte et perfusée rapidement :

Une perfusion de furosémide à 25 mg par minute induit des baisses d'acuité auditive chez 65% des patients. Lorsque la perfusion est de 15 mg par minute chez des sujets insuffisants rénaux, les effets auditifs sont faibles. C'est pourquoi, on préconise une perfusion IV maximale de 4 mg par minute avec un maximum sérique de 50 microgrammes par millilitre. Certains auteurs ont décrit qu'une dose de 500 mg de furosémide en IV sur 3 minutes cause

une perte auditive pendant 4 heures chez son patient, alors qu'une dose de 240 mg chez ce même sujet passée en 5 minutes ne cause aucun effet délétère.

Dans la majorité des cas, l'effet ototoxique se manifeste par des pertes dans les fréquences moyennes. Enfin, la prise de furosémide par voie orale ne provoque que très rarement des effets ototoxiques, même chez les sujets insuffisants rénaux.

#### 2.5.3.4.3 Les antinéoplasiques

L'anticancéreux le plus toxique est sans aucun doute le cisplatine (CISPLATYL®) (20).

D'autres se révèlent potentiellement dangereux : la vincristine (ONCOVIN®), la vindésine (ELDISINE®), le paclitaxel (TAXOL®).

Le cisplatine est un agent anti-cancéreux alkylant dérivé du platine. Il inhibe la synthèse de l'ADN par formation de ponts entre les chaînes et entraîne des lésions irréversibles sur les cellules cancéreuses.

Les acouphènes sont une conséquence fréquente de l'usage du cisplatine. Ce dernier agirait en inhibant l'activité de l'adénylate cyclase des tissus de la cochlée et en augmentant l'activité spontanée dans le système nerveux auditif. Les dommages subis par l'oreille interne sont semblables à ceux causés par les aminoglycosides. En effet, des expérimentations animales ont montré que le traitement avec le cisplatine entraînait d'abord des lésions au niveau basal, puis, si le traitement se prolonge, au niveau apical de la cochlée. Les symptômes révélant une ototoxicité sont l'otalgie, la perte d'acuité auditive sur les fréquences aiguës (de 6 à 8000 Hz) de façon bilatérale. Lorsque le traitement se prolonge, une baisse d'audition sur les fréquences basses peut néanmoins survenir (destruction de cellules apicales).

Dans 2 à 36% des cas des acouphènes persistent quelques heures à quelques jours mais risquent d'être permanents lorsque la baisse d'audition est profonde.

La dose maximale de cisplatine est de 3 à 4 mg/kg. La perfusion en bolus augmente les risques d'ototoxicité, de même que l'insuffisance rénale. Il est donc toujours préférable d'étaler les doses dans le temps et de perfuser lentement.

Les dérivés tels que la carboplastine (PARAPLATINE®) sont beaucoup moins ototoxiques.

#### 2.5.3.4.4 Les salicylés

Les salicylates administrés par voie orale sont absorbés d'autant plus rapidement que l'estomac est vide. Dans le cas inverse, la demie vie est doublée. Dans l'organisme, les salicylates pénètrent rapidement dans la périlymphe et la concentration s'établit à environ un quart à un tiers de celle du sang.

Les salicylés sont à l'origine de baisse d'audition de 10 à 40 décibels. La régression des symptômes apparaît généralement 2 à 4 jours après la fin du traitement (20).

Les origines de la toxicité sont variées : hémorragies congestives des canaux semi-circulaires

et de l'organe de Corti, vasoconstriction généralisée des capillaires de la strie vasculaire avec œdème des cellules endothéliales, destruction des cellules ciliées externes, et altération des potentiels d'action. La strie vasculaire synthétise des prostaglandines vasodilatatrices. Les salicylés diminuant leur libération augmentent la toxicité locale.

#### 2.5.3.4.5 La quinine et ses dérivés

La quinine et ses dérivés sont aussi susceptibles de provoquer des acouphènes, des vertiges et d'autres symptômes dont l'ensemble caractérise le cinchonisme. En effet, un traitement mal dosé ou prolongé peut produire des symptômes variés tels que perte auditive, acouphènes, vertiges, nausées, vomissements orientant le diagnostic vers le cinchonisme. Il est excessivement rare que les acouphènes perdurent après l'arrêt du traitement. Toutefois, quelques cas ont été recensés avec des substances comme :

HEXAQUINE\* (Quinine)

LONGACOR\* (Quinidine)

SERECOR\* (Hydroquinidine)

QUINIMAX\* (Alcaloïdes du quinquina)

#### 2.5.3.4.6 Les gouttes auriculaires

Il est bon de rappeler que les gouttes auriculaires ne doivent être administrées que sur prescription médicale et en aucun cas en automédication. En effet, certains médicaments (antiseptiques type chlorhexidine, glycopeptides, aminosides, excipients..) peuvent passer dans l'oreille interne et détruire définitivement l'oreille interne entraînant alors des troubles de l'audition et des vertiges.

Ces gouttes ne doivent donc en aucun cas être administrées en cas de lésions du tympan.

ANTIBIOSYNALAR® : Néomycine, Polymyxine B, Fluocinolone

COLICORT® : Colistine, Tétracycline, Prednisolone

PANOTILE® : Néomycine, Polymyxine B, Fludrocortisone, Lidocaïne

POLYDEXA® : Néomycine, Polymyxine B, Dexaméthasone

CORTICETINE® : Framycétine, Dexaméthasone

#### 2.5.3.4.7 Les toxiques auriculaires

D'autres toxiques non médicamenteux peuvent également engendrer des acouphènes s'ils sont ingérés en trop grande quantité. L'arsenic, certains métaux comme par exemple le plomb encore présent dans les peintures anciennes, le mercure aujourd'hui retiré des thermomètres mais toujours présent dans certains amalgames dentaires sont trois toxiques puissants qui provoquent l'anoxie cellulaire à l'origine d'acouphènes.

Parmi les gaz, le monoxyde de carbone, inodore, provient d'une combustion incomplète à l'origine d'accidents mortels. Il provoque une anoxie cellulaire par compétition très défavorable avec l'oxygène au niveau de son site de fixation sur l'hémoglobine.

Enfin, les produits de la vie courante tels que le tabac et l'alcool, augmentent la tension artérielle et, en plus d'une agression cardiaque, altèrent le système auditif.

Dans tous les cas, une ischémie de quelques minutes au niveau de l'oreille interne suffit parfois à détruire définitivement l'oreille sans guérison possible.

#### 2.5.3.5 La labyrinthite infectieuse

La labyrinthite infectieuse est une inflammation du labyrinthe, la cavité de l'oreille responsable de l'équilibre. La cause la plus fréquente est due à une infection d'origine virale (suite à une grippe ou une maladie comme les oreillons) ou bactérienne.

La maladie débute souvent par des sensations de vertiges intenses qui peuvent perdurer jusqu'à une semaine. La maladie est rarement dangereuse et dure généralement entre deux et huit semaines.

Les symptômes sont variés : vertiges, étourdissements, parfois des nausées, des vomissements, des mouvements involontaires des globes oculaires (nystagmus), des sifflements dans les oreilles et une diminution de l'acuité auditive (hypoacousie).

La labyrinthite virale guérit spontanément la plupart du temps, avec ou sans séquelles.

L'utilisation des médicaments pour soulager le vertige est utile, mais leur champ d'intervention se limite aux symptômes.

La labyrinthite infectieuse demande un traitement médical rapide (antibiotique ou chirurgical) pour éviter la possibilité de complications graves (surdité définitive ou méningite).

Rester au lit en bougeant la tête le moins possible diminue la sensation de vertiges.

#### 2.5.3.6 Les surdités brusques ou fluctuantes

Dans la grande majorité des cas, la surdité est associée à des acouphènes. Toutefois, il existe de nombreux sujets travaillant dans le bruit ou appartenant à la catégorie des séniors qui présentent une diminution de l'acuité auditive, mais pas d'acouphènes (21).

L'acouphène est la cause et non la conséquence du déficit auditif. En effet, le déficit auditif ne suffit pas à lui seul à déclencher des acouphènes. Des facteurs extérieurs sont nécessaires (des événements stressants notamment), impliquant une interaction forte entre systèmes auditif et émotionnel (système limbique).

Ainsi, les centres auditifs supérieurs détectent l'acouphène et rendent possible le développement d'un réflexe conditionné dont la vigueur régulera l'importance de la gêne aux acouphènes.

On peut penser que les centres auditifs sont ainsi capables de déceler un déficit auditif

d'origine cochléaire et de réagir en produisant un bruit, l'acouphène.

Récemment, une équipe anglaise de Cambridge a étudié la corrélation entre la nuisance psychologique et le degré de perte auditive chez les sujets atteints d'acouphènes. Le constat est simple : plus le degré d'atteinte auditive est grand (surdité modérée ou sévère), plus la qualité de vie est diminuée : obsession des acouphènes, anxiété, dépression.

#### 2.5.4 Les voies acoustiques

L'étiologie des acouphènes provient de n'importe quel point du système auditif. Les voies afférentes de l'oreille interne vers le cortex en font partie.

##### 2.5.4.1 Le neurinome de l'acoustique

Le neurinome du VIIIème nerf est la plus grande crainte étiologique des acouphènes (12,22). Elle représente environ 10% des cas de tumeurs cérébrales. Il s'agit d'une petite tumeur, bénigne puisque non cancéreuse, présente au niveau du conduit auditif interne sur la partie distale du nerf. Cette affection touche entre 0,7 et 1 personne sur 100000 par an, et représente près de 5% des surdités unilatérales de perception et 1% des surdités brusques. Le neurinome se développe aux dépens des cellules entourant la gaine nerveuse (cellules de Schwann). Il semblerait que l'incidence augmente lorsque le patient souffre déjà de fibromatose (dégénérescence du nerf vestibulaire). La croissance de la tumeur est très lente (environ 1,5 millimètre par an) et se confirme suite aux plaintes de perte progressive et unilatérale de l'audition. En effet, la croissance du neurinome comprime le nerf auditif (accolé au nerf vestibulaire) et empêche une bonne transmission des informations vers le cerveau, ainsi qu'une vascularisation suffisante. S'il n'est pas détecté suffisamment tôt, le neurinome peut aussi toucher le nerf facial (IIIème nerf crânien) et provoquer une paralysie faciale.

On confirme le diagnostic lorsqu'il y a :

- Une apparition d'une surdité unilatérale progressive ou brusque
- Des acouphènes aigus et unilatéraux
- Une diminution des sensations tactiles de la joue
- Une réduction du réflexe cornéen
- Des céphalées et vertiges (symptômes rares)

Le médecin confirmera le diagnostic par différents examens : audiométrie tonale, vocale, étude du réflexe stapédien, Potentiels Evoqués Auditifs, scanner, et IRM (Imagerie par Résonance Magnétique).

La disparition du neurinome n'étant pas spontanée, le recours à la microchirurgie est souvent nécessaire même si dans certains cas elle aboutit à la surdité totale du côté opéré.

##### 2.5.4.1 Les névrites

Souvent il s'agit d'un zona touchant le nerf trijumeau. Les nerfs sont l'objet d'un syndrome inflammatoire. Dans ce cas, la maladie s'accompagne d'un syndrome vestibulaire (vertiges) d'un nystagmus (mouvements incontrôlés des globes oculaires), et parfois de surdité. Les névrites du système cochléaire peuvent être associées à une méningite.

#### 2.5.4.2 La maladie de Paget

Cette maladie se caractérise par une accélération du remodelage osseux entraînant des douleurs et un risque de complications osseuses, articulaires ou neurologiques. Parmi les symptômes de la maladie, on trouve des douleurs osseuses, des déformations du crâne (« signe du chapeau »), du tibia (« en lame de sabre »), des troubles vasomoteurs, et notamment des acouphènes. Le diagnostic est principalement radiologique et confirmé par le dosage des phosphatases alcalines.

Les complications sont rares et ne mettent jamais en danger la vie des malades. Il s'agit principalement d'arthropathies et de fractures des os pagétiques devenus très fragiles.

Des complications nerveuses peuvent apparaître, notamment sous forme de phénomènes compressifs vasculaires ou nerveux. La surdité bilatérale apparaît lorsque l'os du rocher est atteint.

#### 2.5.5 Les causes cervico-faciales

Parmi ces causes on note :

- une plaie du cou
- une affection rhino-sinusienne
- une arthrose cervicale

Sur la présence d'un acouphène unilatéral avec une desaxation dento-maxillaire, des craquements, des antécédents de soins dentaires ou d'orthodontie dans l'enfance, la suspicion d'un dysfonctionnement temporo-mandibulaire est évoqué. Le diagnostic est renforcé si le patient fait part de douleurs péri-auriculaire notamment lors de l'examen clinique.

#### 2.5.6 Les causes générales

L'oreille est un organe fragile. Toute agression externe peut être susceptible d'engendrer des acouphènes. C'est pourquoi les maladies chroniques peuvent intervenir dans la survenue de tels symptômes.

Les causes les plus fréquentes sont :

- l'hypertension artérielle. Elle touche 8 millions de français et comme les acouphènes, elle se déclare généralement dans la seconde moitié de la vie.
- l'hypotension orthostatique : L'acouphène soudain et transitoire du matin pourrait être une conséquence

- l'insuffisance vertébro-basilaire
- l'anémie : le manque de fer prive l'organisme d'hémoglobine et peut favoriser des hypoxies sur les organes sensibles
- le diabète : l'agressivité du sucre et de ses produits de dégradation sur les cellules rénales et visuelles ne fait plus de doute. Les cellules de la cochlée peuvent aussi être touchées.
- l'hyperlipidémie : A l'origine de nombreuses pathologies cardiaques (insuffisance cardiaque, infarctus, hypertension), l'hyperlipidémie touche indirectement l'oreille interne
- l'hyper-uricémie
- les maladies psychiques préexistantes, et notamment les dépressions, dont la composante somatique se déclare sous la forme d'acouphènes.
- les troubles de la coagulation
- les maladies inflammatoires...

### 2.5.7 Les acouphènes objectifs

Leur fréquence est d'environ 5 à 10 % des sujets acouphéniques (7). Toutefois, il ne s'agit pas à proprement parler d'acouphènes. En effet, la définition des acouphènes ne tient pas compte des stimulations sonores externes à l'oreille. Or, dans le cas présent, il s'agit bien de stimulus externes, dont l'origine est facilement identifiée : ce sont des acouphènes à origine vasculaire ou mécanique.

C'est le caractère pulsatile qui différenciera les deux familles.

#### 2.5.7.1 L'origine vasculaire

Il s'agit soit de vibrations produites par le passage turbulent du sang dans un vaisseau suffisamment proche d'une paroi crânienne pour être transmise à la cochlée par voie osseuse, soit de battements artériels hyperkinétiques proches de l'oreille.

La fréquence cardiaque module la fréquence et l'amplitude des acouphènes. Toutefois, l'effet est moins ressenti lorsque l'origine vasculaire est veineuse et non artérielle.

Dans tous les cas une compression veineuse stoppe les acouphènes.

Lors des explorations fonctionnelles, on découvre soit

- une sténose de la carotide,
- des plicatures ou des fistules artério-veineuses,
- un chemodectome tympanique ou tympano-jugulaire, à l'origine d'une surdité de transmission,
- une malformation congénitale induisant des trajets vasculaires aberrants dans la caisse du tympan,
- une compression de la jugulaire cervicale,
- une tumeur du glomus carotidien,

- un anévrisme carotidien,
- des fistules artério-veineuses (souvent post traumatiques)

Le diagnostic clinique s'établit sur le caractère pulsatile de l'acouphène, rythmé par les battements cardiaques. L'écho-doppler et l'angiographie confirment le diagnostic.

#### 2.5.7.2 L'origine mécanique

Ils sont apparentés le plus souvent à des bruits semblables à des clics. Il peut s'agir de :

- Béance anormale de la trompe d'Eustache (les acouphènes sont synchrones à la respiration)
- Contractions téτανiformes des muscles de l'étrier et du marteau, provoquant grésillements et claquements dont l'intensité varie selon la position de la tête.
- Myoclonus palatal : une contraction rigide des muscles derrière les dents
- Claquement des parois de la trompe d'Eustache
- Compression du VIIIème nerf
- Raideur des mâchoires
- Dysfonctionnement temporo-mandibulaire



### 3. Les acouphènes : prise en charge et traitements

La prise en charge des acouphènes est difficile pour diverses raisons : la vraie complexité, la mise en échec fréquente du thérapeute, la mauvaise réputation au sein du corps médical mais aussi du public, enfin le peu d'examen spécifiques à ce symptôme (23). Même s'il n'existe pas de traitement miracle soulageant vite et définitivement les patients atteints d'acouphènes chroniques, la médecine ne s'avoue heureusement pas totalement impuissante : en effet, deux axes de traitements coexistent. D'un côté la thérapeutique médicamenteuse, avec ses échecs et ses espoirs, de l'autre la prise en charge psychologique (les acouphènes s'accompagnent souvent d'anxiété ou de dépression).

La gêne engendrée par la survenue des acouphènes dépend de ses caractéristiques (hauteur, intensité, permanence...) mais aussi de facteurs propres au patient acouphénique : en effet, deux personnes percevant des acouphènes de même intensité, de même fréquence et dont la baisse des performances auditives sont identiques, peuvent ressentir une gêne totalement différente, l'un ne supportant pas du tout ses acouphènes, et l'autre n'y faisant pas attention. Lors de la survenue d'acouphènes, il est possible de détecter deux phases successives : la première est la détection de l'acouphène, la seconde est la perception de l'acouphène.

Détection de l'activité neuronale à l'origine des acouphènes :

Dans notre environnement perceptible, les sons jouent un rôle essentiel.

Les animaux qui vivent dans la crainte d'attaques de prédateurs ont une audition sensible et spécifique. Ainsi ils peuvent détecter des bruits très faibles et à la moindre alerte tenter d'y échapper. Ces signaux provoquent des réactions d'anxiété, c'est le réflexe de survie.

Nous réagissons de la même manière au son d'un klaxon en relevant automatiquement le pied du trottoir. C'est le même réflexe conditionné. Quand un son a une signification particulière, l'appel de son nom par exemple, nous répondons de manière réflexe. En pleine nuit, même pendant le sommeil, des sons de faible intensité mais ayant une signification émotive (pleurs de son enfant par exemple) peuvent être détectés par les fibres subconscientes au niveau du cortex et mobiliser le système limbique (centre des émotions), et du système sympathique (mise en alerte des fonctions cérébrales, cardiaques, et pulmonaires) : les muscles se tendent, le cœur et le souffle s'accélèrent...

Ainsi, chaque son entendu ou appris à une signification propre auquel lui est attaché une « valeur émotive ». Toutefois, les acouphènes font partie des sons n'ayant aucune signification liée à l'apprentissage. Ce nouveau signal n'a aucun modèle en mémoire... et la réponse en retour de l'organisme est une augmentation de l'anxiété qui s'installe petit à petit.

L'influence principale des acouphènes est souvent d'induire un comportement de peur, perçu comme une menace. Ainsi, ces patients focalisent-ils toute leur attention sur l'acouphène et ne

peuvent s'en détourner : la réponse conditionnée aux acouphènes induit la détresse et le stress, dus à la perte de ce qu'était avant « l'environnement stable ».

Pour de nombreux patients, la crainte extrême des acouphènes se manifeste par des états phobiques, semblables à celui de la crainte des souris, des araignées, des endroits exigus. Ce sentiment est entretenu par le manque d'information des médecins : « on ne peut rien faire... », « il n'y a aucun traitement à l'heure actuelle... », « revenez dans trois mois... » etc. Toutes ces phrases prononcées par les médecins démontrent le désarroi sur la marche à suivre face aux patients.

Perception des acouphènes et tolérance :

Une fois l'acouphène détecté, le signal auditif est intégré et un sens lui est attribué. C'est à ce niveau qu'apparaissent les relations entre système auditif, limbique et préfrontaux. En effet, les patients acouphéniques ressentent beaucoup plus leurs acouphènes lorsque le stress, la colère ou la fatigue les envahit. Ainsi, des acouphènes bien tolérés pendant plusieurs années peuvent se révéler invivables suite au décès d'un proche, d'une rupture, d'un licenciement... Le médecin a donc un rôle primordial à ce stade, où le malade attend beaucoup de lui : être rassuré, compris, et ... «guéri ».

### 3.1 Les attentes et les résultats escomptés (24)

#### 3.1.1 La disparition des acouphènes

Cet objectif idéal, formulé par tous les patients (surtout parmi les plus jeunes) peut être rapidement atteint lorsque la pathologie sous-jacente se corrige facilement par la chirurgie (otospongiose, otite séreuse) ou par des traitements à visée locale (antibiothérapie).

Mais dans la majorité des cas, la disparition totale des acouphènes ne doit pas être envisagée dans un avenir proche. La fréquence de la disparition des acouphènes est de plus difficile à apprécier car absence d'acouphènes signifie aussi absence de consultation médicale.

#### 3.1.2 Le deuil de l'audition normale (acceptation de l'acouphène)

Classiquement, quatre phases se suivent depuis la prise de conscience jusqu'à l'acceptation : Le patient commence par prendre conscience de la durée dans le temps de ses acouphènes, du caractère potentiellement irréversible de celui-ci ainsi que de la perte de l'audition normale. La seconde étape marque le refus et l'interrogation suivie d'une étape de dépression avec modification du comportement à l'égard des proches. Enfin la quatrième phase est celle de l'acceptation : la vie sera comme avant malgré l'atteinte auditive.

#### 3.1.3 L'habituation

Même si elle est préconisée depuis toujours, l'habituation est un mécanisme naturel et salvateur en matière d'acouphènes. En effet, tout au long des voies auditives, des filtres sélectionnent les bruits extérieurs de manière inconsciente et automatique. Si ces bruits sont neutres, ils sont perçus comme sans informations importantes et sont mis de côté. Si au contraire il a une signification affective, alors les filtres disparaissent et tout le système nerveux devient en alerte. L'habituation consiste donc à rétablir ces filtres.

Toutefois, l'habituation pourra être ralentie si l'acouphène continue d'être considéré comme une menace ou par le mauvais usage de psychotropes et notamment les anxiolytiques ou les hypnotiques.

#### 3.1.4 La tolérance

La tolérance s'installe à plus ou moins longue échéance selon les malades. On considère que la tolérance est bonne lorsque l'acouphène ne constitue plus un élément intrusif dans la vie des patients, qu'il n'influence plus le comportement social, et que les croyances négatives à l'égard des acouphènes sont parties.

Toutefois, même si la tolérance est obtenue rapidement, elle peut être sujet à variations, d'où la nécessité d'une aide psychologique dans les premiers temps.

#### 3.1.5 La guérison

Elle est difficilement quantifiable. Tout comme la disparition rapide des acouphènes, elle reste très aléatoire et, lorsqu'elle survient, elle n'est pas à l'origine de nouvelles consultations médicales.

Peut-on parler de guérison lorsque la tolérance ou l'habituation est maximale ?

La réponse est « oui » lorsque le patient se sent soulagé et que son obsession envers l'acouphène a disparu.

### 3.2 Dialogue médical

Bien souvent, l'acouphène rend le médecin perplexe : les acouphènes ne passionnent pas les chercheurs, les données objectives manquent, et en plus il n'existe pas de consensus sur la manière d'évaluer les résultats des études consacrées à ce sujet (25).

#### 3.2.1 Ecouter et questionner

L'intérêt apporté par la discussion est bénéfique tant pour le médecin que pour le patient.

L'écoute par le médecin s'avère être primordiale : en effet, le malade éprouve le besoin de raconter tout son parcours (les praticiens consultés, les examens prescrits, les traitements proposés...) Bien souvent d'ailleurs l'intensité et la longueur de l'exposé sont proportionnelles à la souffrance morale. De son côté, le médecin doit faire préciser certains points utiles à son

diagnostic tout en évitant toute interruption trop brutale de l'exposé.

Les questions doivent trouver une réponse juste, claire et informative. En voici quelques unes accompagnées de réponse adéquates.

? D'où vient ce bruit ?

Le bruit ne vient pas des oreilles mais du cerveau. Le message transmis au cerveau n'est pas correctement fabriqué, il est incomplet et le cerveau en prend conscience en fabricant un bruit, l'acouphène.

? Le bruit va-t-il disparaître ?

Puisqu'il provient du cerveau, le bruit ne peut disparaître totalement que dans de très rares cas (2 à 3%). La seule manière de faire disparaître ce bruit serait d'opérer le cerveau. Or c'est aujourd'hui inconcevable car les centres de l'audition sont situés à proximité d'autres centres fondamentaux tels que le langage ou la motricité.

Toutefois, le cerveau a la capacité de s'habituer à ce bruit. Ce processus est spontané mais se déroule sur des périodes plus ou moins longues et plus ou moins complètement selon les personnes. Un certain nombre de personnes ne va jamais consulter car, seules, elles se sont habituées. En général, ce processus ne s'est pas fait ou a été ralenti à causes d'absence d'informations rassurantes.

? Les acouphènes disparaîtront-ils si on sectionne mon nerf auditif ?

Hélas non. Malgré plusieurs tentatives, il est aujourd'hui convenu que la section du nerf auditif ne résout pas tous les problèmes. L'hypothèse est la suivante : L'acouphène est initialement originaire de l'oreille interne (acouphène périphérique) et fait souvent suite à un dysfonctionnement des cellules ciliées internes (presbyacousie, traumatisme sonore, toxicité médicamenteuse) entraînant des décharges des fibres nerveuses (nerf auditif) dont le contrôle n'est plus assuré par les centres supérieurs. Ce sont ces décharges qui seraient à l'origine des acouphènes. Si dans un premier temps les décharges désordonnées n'atteignent que le nerf auditif, dans un deuxième temps ce n'est plus vrai. Les décharges se produisent après les relais centraux sur les fibres conduisant l'information auditive au cerveau. L'acouphène se « centralise » et n'est alors plus chirurgicalement opérable par la section du nerf auditif puisque les décharges se produisent en amont.

? Cela va-t-il s'aggraver ?

La réponse est « non ». L'aggravation des symptômes est principalement liée aux effets extérieurs : réponse inquiète du médecin, perte d'un être cher, conflit familial ou professionnel, émotion intense...

? Vais-je devenir sourd ?

La réponse est non. Aucune étude scientifique n'a aujourd'hui pu prouver que les patients acouphéniques avaient plus de chance d'être sourd que n'importe quel autre individu. Toutefois, il est certain que la baisse d'acuité auditive peut parfois accompagner les acouphènes. Néanmoins, cela ne présage en aucun cas d'une quelconque gravité à long terme.

### 2.3.2 Satisfaire le besoin de comprendre

Savoir pourquoi et comment les acouphènes sont apparus est la première étape vers la guérison. Les patients doivent comprendre que si les acouphènes sont un phénomène sonore, ce n'est pas de l'oreille qu'ils proviennent, mais bien du cerveau. Ce modèle est d'autant plus difficile à faire comprendre que les patients ont entendu parler de « cellules mortes dans l'oreille interne » ou de « troubles vasculaire de l'oreille ».

### 2.3.3 Donner un objectif raisonnable à atteindre

Pour le patient, le principal objectif est de faire disparaître totalement l'acouphène car il est souvent convaincu qu'il n'existe que deux solutions : soit l'acouphène disparaît et la vie sera à nouveau comme avant, soit l'acouphène reste et la souffrance avec. Le praticien devra convaincre le patient qu'il existe d'autres solutions.

A plus ou moins longue échéance l'évolution des acouphènes peut s'orienter selon trois directions :

? L'acouphène disparaît : Ceci représente semble-t-il environ 10% des cas.

? L'acouphène reste comme il est : Il est pénible et perturbe la vie sociale et psychique.

? L'acouphène ne disparaît pas mais ne dérange plus : C'est la plus probable des solutions, même si elle est très éloignée des espoirs de guérison totale du patient.

Le cerveau s'est habitué à l'acouphène et l'attention qui lui est portée n'est plus aussi importante.

L'illustration à l'aide d'exemples simple est recommandée : Une femme vivant en ville près d'une rue bruyante part en vacances dans un lieu calme. La nuit, ne trouvant pas le sommeil du fait du silence, elle dut ouvrir la fenêtre afin de s'endormir avec le bruit de la rue. Elle était tellement habituée au bruit qu'elle devait fuir le silence pour s'endormir !

L'objectif à atteindre est donc de faire en sorte que l'acouphène ne représente plus une menace et que sa présence ne perturbe plus l'environnement du patient.

L'habituation est un phénomène spontané dont l'apparition est très variable dans le temps.

### 3.3 Prise en charge des acouphènes

La prise en charge des patients atteints d'acouphènes est multidisciplinaire : elle allie le traitement somatique à l'aide de drogues chimiques, le traitement psychologique et dans certains cas l'utilisation de prothèses auditives. Tout d'abord il s'agit dans la mesure du possible de faire disparaître les acouphènes, lorsque l'étiologie est découverte. C'est la traitement de la cause. On utilise soit la chirurgie, soit des moyens médicaux.

Ensuite, tout le traitement doit être orienté vers une amélioration de la qualité de vie des patients, notamment par la prise en charge des comorbidités et des conséquences des acouphènes : insomnie, anxiété, dépression.

Enfin, favoriser l'habituation et empêcher tout processus allant à son encontre sont des mesures plus spécifiques aux acouphènes.

#### 3.3.1 Les traitements somatiques

Les pathologies diverses pouvant induire des acouphènes peuvent être facilement guéries dans certains cas par des soins appropriés, qu'ils soient de nature chimique ou chirurgicale. Mais ces interventions ne suffisent pas toujours à faire disparaître les acouphènes.

Peu de spécialités pharmaceutiques ont une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour les acouphènes, mais dans la pratique courante, de nombreuses spécialités sont utilisées, certaines avec de bons résultats.

On peut établir trois classes de remèdes :

Ceux dont les résultats sont prouvés mais dont l'action est de courte durée et la maniabilité malaisée. C'est le cas du courant électrique continu et de la Lidocaïne®.

La seconde classe compte tous les traitements logiques dont la prescription est justifiée par la notion de modèles physiopathologiques : les agents vasculaires agissent lorsque la cause des acouphènes vient d'une ischémie.

Enfin la dernière classe regroupe tous les traitements n'ayant pas fait l'objet d'études cliniques contrôlées mais dont la prescription est régie par les habitudes médicales individuelles.

##### 3.3.1.1 Les thérapeutiques locales

###### 3.3.1.1.1 Les bouchons de cérumen

Les bouchons de cérumen témoignent souvent d'une mauvaise utilisation des coton-tiges dont l'emploi inadéquate amène à la formation de bouchons mous et jaunâtres.

Le coton-tige ne doit jamais être utilisé dans le conduit auditif mais seulement au niveau du

pourtour du méat de l'oreille. Il est souvent source d'accidents, notamment de perforations tympaniques. C'est pourquoi son utilisation doit toujours se faire sous contrôle de la vue. En cas de bouchon dur, on recommande des bains de MERCRYL LAURYLE® pendant 10 minutes ou, si c'est insuffisant, l'utilisation de solvant de cérumen (CERULYSE®) ou de solution de bicarbonate de soude à 10% pendant 48 heures à raison de quelques gouttes 2 à 3 fois par jour. L'utilisation de poires en caoutchouc et d'eau chaude (37°C) en jets modérés est une autre alternative.

Dans tous les cas, il s'agit de respecter certaines règles :

? Ne pas faire de lavage sur une oreille pathologique (otite...)

? Ne pas faire un lavage sans être sûr de la présence de bouchon de cérumen

? Eviter de retirer un bouchon solidement enchâssé (il peut s'agir d'un cholestéatome)

? Eviter de nettoyer l'oreille à l'aide d'objets coupant tels épingles à nourrice, cure-dents, aiguilles à tricoter

La disparition des acouphènes liés au bouchon de cérumen va dépendre dans la majorité des cas de la manière dont le bouchon sera extrait.

#### 3.3.1.1.2 L'otite externe

Mêlant inflammation et infection bactérienne ou mycosique, l'otite externe mineure se soigne facilement par des gouttes auriculaires antibiotiques et antiinflammatoires (CORTICETINE®, ANTIBIOSYNALAR®, POLYDEXA®) ou par traitement antimycosique (FUNGIZONE®). Lorsque la cause de l'otite est liée à la présence d'un objet dans le conduit auditif, il est impératif de consulter un spécialiste et de ne rien tenter par soi-même sous peine de risquer une perforation tympanique.

#### 3.3.1.1.3 L'ostéome du conduit

Le traitement consiste à recalibrer le conduit lorsque celui-ci devient trop étroit.

#### 3.3.1.1.4 L'otite séreuse

L'otite séreuse a généralement une évolution spontanément favorable en quelques semaines. Dans certains cas, il est préférable d'intervenir afin d'éviter la survenue d'otites à répétition. Dans ce cas, on place chirurgicalement un drain transtympanique (yoyo ou diabololo) dont le rôle est d'aérer la caisse du tympan et de faciliter la desobstruction de la trompe d'Eustache. Le diabololo est maintenu en place de quelques semaines à quelques années.

#### 3.3.1.1.5 Otite moyenne aiguë

Souvent secondaire à une rhinopharyngite, l'otite moyenne aiguë doit être soignée rapidement afin d'éviter tout risque de récurrence. Il faut donc desobstruer les voies nasales à l'aide de vasoconstricteur, diminuer la douleur par des antalgiques per os, faire une paracentèse en cas d'otorrhée spontanée hyperalgique et choisir une antibiothérapie adaptée pendant 8 à 10 jours. Dans le meilleur des cas, l'otorrhée permet de faire une recherche du germe en cause et diminue les échecs ou les risques de résistance. Dans la pratique, lors de la première otite, l'amoxicilline (CLAMOXYL®) est l'antibiotique de choix. S'il s'agit d'une récurrence, le germe en cause produit des bêta-lactamases et il est alors préférable de recourir à des antibiotiques plus puissants (AUGMENTIN®, CEFAPEROS®, PEDIAZOLE® ou BACTRIM®)

#### 3.3.1.1.6 L'otite chronique cholestéatomateuse

Le traitement est chirurgical et toujours précédé par un traitement antibiotique et anti-inflammatoire.

#### 3.3.1.1.7 L'otospongiose

Le traitement est chirurgical. Il consiste en une ablation partielle ou totale de l'étrier (stapédectomie) et de son remplacement par une prothèse. Les résultats sont excellents dans 95 à 98% des cas. Dans 1 à 2% des cas, on observe une aggravation par atteinte labyrinthique d'où la contre-indication d'une opération sur une oreille quand l'autre est totalement sourde. L'action de la chirurgie sur l'évolution des bourdonnements d'oreille est totalement imprévisible.

#### 3.3.1.1.8 La maladie de Ménière

L'objectif principal est de limiter voire supprimer totalement la survenue des crises paroxystiques de vertiges. Pour cela, on dispose de traitements symptomatiques et de la chirurgie, souvent utilisée en dernier recours.

Les médicaments combattant les crises de vertige (SERC®, TANGANIL®, SIBELIUM®, AGYRAX®) ont une action centrée sur le labyrinthe. Lors de crises, on peut les utiliser par voie intraveineuse.

Le traitement chirurgical est proposé lorsque les vertiges ne sont pas contrôlés par la thérapie classique. Selon que l'audition est encore fonctionnelle ou non, le chirurgien choisira entre la décompression du sac endolymphatique et la section du nerf vestibulaire.

### 3.3.1.2 Les traitements médicamenteux (24)

#### 3.3.1.2.1 Les anesthésiants



La lidocaïne est un anesthésique local régulateur des troubles cardiaques par effet stabilisant de membrane sur les canaux sodiques : elle ralentit les échanges ioniques, diminue la vitesse de dépolarisation, augmente la durée de période réfractaire et enfin réduit la fréquence de dépolarisation des fibres. C'est au milieu des années 1930 que l'on observa pour la première fois les effets des anesthésiques locaux sur les acouphènes. Ces effets bénéfiques furent prouvés dans les années 60 lors de tentatives de traitement de la maladie de Ménière par voie intraveineuse. Mais son action immédiate, sa courte demi-vie (10 minutes) et ses effets secondaires peu anodins en font un traitement inutilisable par cette voie. En plus d'une organisation matérielle lourde (hospitalisation, surveillance de l'électrocardiogramme), les complications cardiaques (bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, hypotension) et neurologiques ne sont pas absentes. La dose toxique est d'environ 300 mg. L'amélioration est obtenue dans 65 à 80% des cas, mais pour une très courte durée : 20 minutes seulement.

Aux doses utilisables, les substituts oraux (Tocaïnide) ne sont pas utilisables car l'emploi de fortes doses augmente les effets secondaires (intolérance cutanée, vertiges, sudation profonde).

L'efficacité de la lidocaïne, malgré son manque de maniabilité, a prouvé la possibilité d'une action rapide d'une substance sur les acouphènes.

#### 3.3.1.2.2 Les anticonvulsivants

Les anticonvulsivants agissent en diminuant la transmission synaptique au niveau des cellules nerveuses.

La carbamazépine a longtemps été utilisée dans les études cliniques mais le risque hématologique encouru est trop important pour en faire un traitement de choix. Le Clonazepam (RIVOTRIL®) est une benzodiazépine anticonvulsivante dont la maniabilité est largement plus grande : bonne tolérance, effets sédatifs limités, facilité d'emploi. Avant de prescrire un tel médicament, il faut rassurer le patient en lui expliquant pourquoi il lui est prescrit un anticonvulsivant : l'analogie des acouphènes avec l'épilepsie explique l'emploi de ces médicaments.

La forme goutte buvable est la plus maniable. La posologie varie de 5 à 8 gouttes le soir pendant au minimum deux mois et demi avec pour objectif à moyen terme de diminuer très progressivement le traitement jusque l'arrêt total.

#### 3.3.1.2.3 Les anxiolytiques

Ils constituent une part importante de la thérapeutique antiacouphénique. La famille la plus représentative est celle des benzodiazépines qui agissent comme anxiolytiques, sédatifs,

anticonvulsivants, myorelaxants en renforçant l'activité des neurones inhibiteurs dans le cerveau.

Les récepteurs aux benzodiazépines sont en étroite relation avec le récepteur au GABA (acide gamma-amino-butyrique). Ce neuromédiateur inhibiteur provoque une ouverture des canaux chlore. La perméabilité au chlore de la membrane des cellules nerveuses est augmentée, ce qui atténue l'action de stimuli dépolarisants. Les benzodiazépines augmentent l'activité du GABA.

Chacune peut être utilisée pour diverses raisons : maniabilité et effets secondaires minimes (Bromazépam : LEXOMIL®), l'Alprazolam (XANAX®), préparation du sommeil pour les myorelaxants (Tétrazépam : MYOLASTAN®) avant d'utiliser pour la nuit l'effet hypnotique du Clonazepam (RIVOTRIL®).

Avant tout traitement, le rappel de la décroissance progressive des doses doit être expliqué au patient. Un traitement à long terme risquerait en effet de diminuer les chances d'habituation.

#### 3.3.1.2.4 Les antidépresseurs

Les antidépresseurs font partie de l'arsenal thérapeutique utile, dans certains cas, pour lutter contre les acouphènes et/ou la dépression associée. Cette maladie est la plus fréquente en psychiatrie, puisqu'elle touche 10 à 20% de la population avec une prédominance féminine. Les tentatives de suicides dans les cas les plus graves concernent environ 10 à 20% des cas. La dépression augmente les symptômes physiques ressentis : fatigue, insomnies, irritabilité, douleurs... avec pour conséquence directe une majoration des acouphènes. De plus elle augmente la demande de soins par son effet néfaste sur la compliance et l'observance du traitement des malades.

Le traitement par les antidépresseurs ne doit être prescrit qu'après une analyse fine des symptômes, une évaluation de l'intensité des troubles, à l'aide de la psychométrie (échelle mesurant insomnie, irritabilité...)

Il existe d'ailleurs aujourd'hui des questionnaires d'évaluation qui permettent de quantifier le handicap des acouphènes sur la vie sociale des malades :

- Tinnitus Effects Questionnaire (Hallam, 1988)
- Iowa Tinnitus Handicap Questionnaire (Kuk, 1990)

Un autre questionnaire, validé par une équipe du laboratoire du CNRS de Lyon est centré non plus sur le handicap mais plutôt sur la mesure de la détresse psychologique:

- Tinnitus Reaction Questionnaire

Ce dernier questionnaire se base sur quatre facteurs : la détresse générale, la situation de travail ou de loisirs, la détresse sévère et la qualité de vie. Un score global est établi.

Les possibilités thérapeutiques se divisent en deux parties :

La psychothérapie semble efficace à long terme sur la souffrance endurée par le patient, notamment avec des techniques de biofeedback, de thérapies cognitives. Mais peu de cas sont rapportés dans la littérature.

La chimiothérapie est la seconde thérapeutique efficace. Une étude portant sur 92 sujets acouphoniques sévères et chroniques avec des symptômes dépressifs plus ou moins marqués, a révélé la supériorité de la Nortriptyline versus placebo à la fois sur la dépression, et sur l'intensité des acouphènes. Le traitement initial à 25 mg par jour était augmenté progressivement à 100 mg par jour. Malgré l'effet placebo important, cette étude illustre l'impact positif de la prise en charge des patients souffrant de dépression (26).

#### 3.3.1.2.5 Les anti-ischémiques

Peu de vasodilatateurs vendus en France ont aujourd'hui l'autorisation de mise sur le marché dans l'indication des acouphènes. C'est le cas du VASTAREL® (trimétazidine). Sa prise unitaire doit se faire au moment des repas, deux à trois fois par jour.

Une étude multicentrique en double insu contrôlée par placebo a été réalisée dans 13 centres hospitaliers, le but étant de cibler le type d'acouphènes susceptibles d'être efficacement traités (27). 290 patients, hommes et femmes ont participé à l'essai jusqu'à la fin. Ils présentaient des acouphènes subjectifs isolés ou associés à une hypoacousie, uni ou bilatéraux, d'étiologie diverse.

Les patients ont été répartis en deux groupes recevant soit 20 milligrammes de trimétazidine, soit un placebo à la posologie de trois comprimés par jour durant deux mois. L'évaluation a porté sur l'intensité et la périodicité des acouphènes, l'anxiété, les vertiges et la gêne auditive dans le bruit. L'exploration audiométrique comportait des examens tels que l'audiométrie tonale et vocale. Enfin l'évaluation de l'acouphène a été faite par recherche de la fréquence et de l'intensité (par méthode comparative type Fowler ou par masquage).

Evolution des symptômes après deux mois :

L'intensité clinique, la périodicité et la gêne auditive dans le bruit diminuent toutes sous trimétazidine de manière significative par rapport au placebo. La relation vécu-acouphène et le score d'anxiété régressent significativement après deux mois de traitement. Toutefois, la trimétazidine ne donne pas de meilleurs résultats que le placebo dans l'évaluation des vertiges.

Après ces deux mois, il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes en ce qui concerne la perte auditive moyenne, le seuil d'intelligibilité et le pourcentage de discrimination.

Toutefois la mesure de l'intensité de l'acouphène semble varier significativement avec la trimétazidine et ce, quelle que soit la méthode employée (méthode de Fowler ou masquage).

Deux autres critères ont été retenus pour cette étude : l'ancienneté des acouphènes et l'origine probable.

Parmi les autres anti-ischémiques ayant l'A.M.M. pour les acouphènes on compte :

? La vincamine (VINCA®)

Le VIDAL® donne cette indication : « proposé pour améliorer certains symptômes au cours du déficit intellectuel pathologique du sujet âgé (vertiges, bourdonnements d'oreilles ...) »

Deux dosages existent : VINCA 20 mg ® (deux ou trois comprimés par jour en prise unitaire au moment des repas) et VINCA 30 mg Retard (une gélule deux fois par jour aux repas).

? Le Ginkgo biloba (TANAKAN®)

Le Ginkgo biloba est un arbre originaire d'extrême-orient dont les principes actifs extraits des feuilles sont des flavonoïdes et des terpénoïdes (Ginkgolide B). Ces derniers ont une action vasorégulatrice sur les artères, les capillaires, les veines et sont de véritables vasodilatateurs cérébraux et périphériques. Ils inhibent notamment le facteur d'activation plaquettaire et freinent la coagulation du sang. Ainsi, ils améliorent l'irrigation des tissus par augmentation des circulations veineuses, artérielles et capillaires. Les effets secondaires sont rares : épistaxis, saignements des gencives...

Le TANAKAN® est souvent utilisé contre les acouphènes d'origine ischémique.

D'après le VIDAL®, il peut être « proposé dans certains symptômes vertigineux et (ou) acouphènes, certaines baisses de l'acuité auditive d'origine ischémique présumée » à la posologie de trois comprimés par jour, ou trois doses quotidiennes en trois prises.

Tous les autres anti-ischémiques, couramment utilisés contre les acouphènes n'ont pas l'A.M.M. En voici la liste et l'indication thérapeutique proposée :

? Cinnarizine, acéfylline heptaminol (SUREPTIL®) :

proposé dans les troubles cochléo-vestibulaires de mécanisme ischémique

? Dihydroergocristine, lomifylline (CERVILANE®) :

proposé dans les troubles liés au vieillissement cochléo-vestibulaire (de mécanisme vraisemblablement ischémique)

? Vinburnine (CERVOXAN®),

? Piribédil (TRIVASTAL®),

? Nicergoline (SERMION®),

? Dihydroergotoxine (HYDERGINE®),

? Moxysylyte (CARLYTENE®),

? Codécarboxylate de papvérine (ALBATRAN®),

? Raubasine, dihydroergocristine (ISKEDYL®) ,

? Piribédil (TRIVASTAL®) :

utilisé dans les sensations d'étourdissement du sujet âgé

? Piracétam (NOOTROPYL®) :

amélioration symptomatique des vertiges

? Raubasine, almitrine (DUXIL®) :

proposé dans les troubles cochléo-vestibulaire d'origine ischémique

? Naftidrofuryl (PRAXYLENE®)

Son action favorable sur la micro-circulation cérébrale en fait un médicament potentiellement bénéfique lors d'acouphènes récents. Une étude récente sur 3547 sujets révéla après deux mois de traitement à raison de deux gélules de naftidrofuryl 200 milligrammes par jour que ce traitement était bénéfique : il augmente la microperfusion cérébrale et cochléaire par son action vasodilatatrice et augmente la pression partielle en oxygène (28).

#### 3.3.1.2.6 L'homéopathie

Cette médecine consiste à traiter les individus malades à partir de souches diluées dont les effets de la teinture mère chez un sujet sain seraient ceux que l'on cherche à combattre. Ces souches sont d'autant plus actives qu'elles sont diluées. On les conseille à la posologie de 4 granules 3 à 4 fois par jour à des dilutions faibles : 5 à 9 CH.

? Baryta carbonica

? China

? Coffea cruda

? Dulcamara

? Iris versicolor

? Rhododendron

? Silicea

? Viscum album

#### 3.3.1.2.7 La mésothérapie

La mésothérapie est une technique qui consiste à injecter par la voie intradermique des médicaments à l'aide de fines aiguilles. L'avantage de cette technique est la résorption très lente, et l'absence de premier passage hépatique. Les injections sont à base de xylocaïne, procaine ou de vasodilatateurs. Le mésothérapeute injecte ces substances sur tout le pourtour de l'oreille. Le taux de réussite est très aléatoire et souvent inconstant, même si certains praticiens avancent des chiffres de 10 à 15% de réussite.

### 3.3.2 Les moyens physiques

### 3.3.2.1 L'acupuncture

Cette médecine traditionnelle chinoise repose sur le rétablissement de la circulation harmonieuse de l'énergie dans le corps et se présente comme une alternative possible à la thérapeutique occidentale. L'énergie (QI) au sein du corps circule au sein de canaux appelés « méridiens ». En cas de stress, de variations climatiques, d'émotions fortes, de facteurs environnementaux défavorables, le flux d'énergie peut en être perturbé. Le déséquilibre s'installe et apparaît sous forme de maux.

Le champ d'action de l'acupuncture est large : fatigue, faiblesse, migraines, problèmes respiratoires, circulatoires, locomoteurs, urinaires, oculaire, cutané, auditif, douleurs...

Dans le cas d'une personne souffrant d'acouphènes, l'acupuncteur va s'intéresser à l'acouphénique et non aux acouphènes. En pratique, le praticien utilise des aiguilles fines qu'il place judicieusement au niveau de méridiens et en différents points du corps. Les meilleurs résultats sont obtenus dans les premiers jours, les premières semaines.

Un minimum de dix séances (5 fois par semaine) répété six mois après semble donner de bons résultats.

Toutefois il n'existe pas d'études scientifiques fiables attestant la valeur thérapeutique de cette médecine. Même dans les cas d'acouphènes sévères, l'acupuncture ne donne pas de meilleurs résultats qu'un placebo (29,30). Certains médecins acupuncteurs avancent des chiffres non vérifiés aujourd'hui : 20% de guérison totale, 20% d'amélioration.

### 3.3.2.2 L'ostéopathie

Cette thérapie manuelle créée au milieu du siècle dernier par A. Taylor Still vise à rétablir le mouvement et l'équilibre des différents tissus de l'organisme. Deux lois fondamentales régissent cette discipline :

? Il existe une intégrité de structure : tous les tissus sont liés les uns aux autres quels qu'ils soient

? L'organisme possède un système de maintien de son homéostasie

Ces deux notions se résument par la célèbre phrase : « la structure gouverne la fonction ».

Par différents tests de mobilité articulaires (vertébral et périphérique), viscéral et crânien, l'ostéopathe évalue l'état des différents systèmes du corps humain et leurs interrelations pour découvrir la ou les causes du problème du patient et restaurer ainsi un état harmonique.

L'acouphénie y trouve sa place puisque la théorie veut que toute lésion structurelle perturbe une ou plusieurs des fonctions physiologiques : c'est le cas par exemple de la compression d'une artère vertébrale par une vertèbre cervicale. L'oreille est alors moins bien irriguée en sang et une ischémie se développe au dépens des cellules cochléaires.

Les critères à retenir lors d'acouphènes pouvant être traités par ostéopathie sont :

? Une modification des acouphènes lors du changement de position de la tête

? L'unilatéralité du phénomène acouphénique

? Des acouphènes juvéniles avec performances auditives normales

Dans ce cas on peut envisager environ 12% de succès

### 3.3.2.3 Le caisson hyperbare

Cette technique est efficace lorsque les acouphènes sont récents et font suite à une surdité brusque, un traumatisme sonore, une hémorragie endocochléaire, ou un œdème de la membrane basilaire. Le patient respire dans une chambre pressurisée un mélange de 93% d'oxygène et 7% de gaz carbonique. L'oxygène peut ainsi pénétrer profondément les tissus indépendamment d'une irrigation sanguine déficiente.

Une étude allemande a été tentée en 1996 sur 1000 patients atteints d'acouphènes récents (moins de 3 mois) pour lesquels les méthodes thérapeutiques classiques n'aboutissaient pas à de bons résultats. Le traitement consistait en une séance quotidienne de 90 minutes sous une pression d'oxygène de 2,5 bars. Les performances auditives ainsi que l'intensité des acouphènes étaient mesurées avant et après traitement. Les résultats sur l'audition et les acouphènes furent analogues : 30% d'amélioration très nette, 20% des patients retrouvèrent une audition normale ou une nette amélioration des acouphènes (31).

Il est essentiel toutefois de pratiquer cette technique le plus rapidement possible après l'épisode de surdité brusque. Le résultat en dépend. Parallèlement, des perfusions de piracétam (NOOTROPYL®) peuvent être associées. Repos physique, psychique et interdiction de fumer sont de rigueur en attendant une amélioration.

En France hélas, peu d'hôpitaux sont équipés de ce genre d'appareil qui mobilise souvent beaucoup de personnel pour des résultats souvent décevants.

Une seule contre-indication s'oppose à l'utilisation du caisson hyperbare : l'otospongiose opérée.

### 3.3.2.4 Le masquage sonore

L'acouphène peut être perçu comme une source stressante chez certains patients d'où l'idée de masquer ce bruit par un autre bruit moins intrusif : le grésillement du poste de radio entre deux fréquences par exemple.

C'est à la suite de cette observation que des médecins ont préconisé il y a une dizaine d'années le port de prothèse auditive masquant totalement l'acouphène par un son dont la fréquence varie de 1500 à 8000 Hz et de 45 à 90 dB. Les masqueurs, sous forme de prothèses auditives génèrent une bande de bruit qui détourne l'attention des acouphènes. Ce bruit,

contrairement aux acouphènes est une source extérieure, modulable par le patient, et surtout sans valeur affective.

Toutefois, cette méthode s'avère contre-productive. En effet, dès que l'on retire le masqueur, l'acouphène revient : l'accoutumance recherchée ne peut pas se produire en l'absence de perception. Peut-on imaginer soigner sa phobie des araignées simplement en les évitant ?

### 3.3.2.5 La stimulation électrique

L'électro-stimulation transcutanée (E.S.T.) est une méthode connue depuis le début du XIXème siècle et ne s'avère pas spécifique aux acouphènes. Elle consiste simplement à faire passer un courant entre deux électrodes fixées sur la peau.

Cette méthode est utilisée :

- ? En chirurgie dans les douleurs post-opératoires,
- ? En ORL dans les névralgies faciales, les obstructions nasales, les sinusites,
- ? En rhumatologie dans l'arthrite, l'arthrose, les lombalgies, les sciatiques,
- ? En neurologie dans les douleurs des moignons, la section des nerfs, les neuropathies, la migraine, les séquelles de zona,
- ? En traumatologie dans les claquages, les entorses, les torticolis,
- ? En neuropsychiatrie en cas d'anxiété, d'insomnies,
- ? En cardiologie dans l'hypertension, la tachycardie, les artérites.

Un courant continu de quelques milliampères est appliqué sur le promontoire (saillie osseuse de la caisse du tympan). Cette méthode (appelée « implantation cochléaire ») est efficace mais présente des inconvénients non négligeables : tant que dure la stimulation, les acouphènes disparaissent. Mais le milieu se comporte comme un bac à électrolytes et le passage du courant continu perturbe la répartition ionique de part et d'autre des membranes.

L'utilisation de courant électrique intermittent peut être tenté, souvent avec succès, en cas de cophose (surdité totale). Une électrode est placée au niveau tympanique ou bien en surface à proximité des deux oreilles.

En 1982, Denis MARIDAT présentait une thèse en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en médecine sous le titre « Contribution au traitement des acouphènes par l'électrostimulation transcutanée ». L'auteur concluait : « sur 100 malades de notre série, 41 ont été soulagés par L'E.S.T. ». Le mécanisme et le lieu d'action de l'E.S.T. demeurent encore inconnues.

### 3.3.3 Les approches psychothérapeutiques



Toutes les approches psychothérapeutiques s'appuient sur l'explication, qui est la première démarche que doit assurer le praticien. Notamment, il lui faut expliquer le rôle de l'audition dans l'alerte, les mécanismes de genèse des acouphènes, la boucle de l'attention auditive (« plus je tends l'oreille et plus je perçois des acouphènes »), prouver l'absence de facteurs de risque (tumeurs, lésions...).

### 3.3.3.1 Les thérapies cognitives et comportementales

Les voies auditives sont en étroite relation anatomique avec la région génératrice des émotions (système limbique) et le système nerveux autonome, impliqué dans les réactions d'alerte.

La tolérance des acouphènes dépend étroitement de ces connexions. Dans les cas extrêmes, les patients se replient sur eux-mêmes, évitent les sorties et leur attention reste sans cesse fixée sur les acouphènes (25).

La thérapie se déroule sur plusieurs séances et se divise en deux étapes : l'étape cognitive consiste à informer le patient sur le symptôme, lui donner des notions sur l'audition et sur les acouphènes, lui montrer le décalage entre la plainte qu'il exprime et l'intensité des acouphènes. La phase comportementale propose des alternatives au réflexe conditionné par des techniques de relaxation et des moyens pour gérer le stress et les situations angoissantes lorsque l'acouphène est trop présent.

### 3.3.3.2 La Tinnitus Retraining Therapy (T.R.T.) et les générateurs de bruits blancs

#### 3.3.3.2.1 Les principes

L'habituation à l'acouphène est un phénomène spontané. En effet, d'une manière générale l'organisme est capable de s'habituer à un signal externe, qu'il soit tactile, visuel ou sonore. Si celui-ci ne représente pas de caractère de danger, il est intégré, classé comme source non-dangereuse et mis de côté non sans être toujours perceptible.

Ainsi, si nous sommes conscients au départ du bruit de la pluie qui commence à tomber, très vite nous cessons de « l'entendre ». On entend plus le bruit mais si on l'écoute, il continue à être perceptible.

La Tinnitus Retraining Therapy (T.R.T.) repose en grande partie sur la capacité d'une personne à s'habituer à un signal et à faire en sorte que ce signal soit si bien intégré au subconscient qu'il n'atteint pas la perception consciente.

Le but thérapeutique de cette méthode est donc pour le patient d'atteindre un état d'accoutumance suffisamment avancé pour ne plus être dérangé par ses acouphènes.

Au milieu des années 80, le Professeur Jastreboff créait un modèle neuro-physiologique des acouphènes qui postulait que le système limbique jouait un rôle essentiel dans la perception des acouphènes. C'est ainsi qu'est née la T.R.T.

La T.R.T. ou « thérapie acoustique d'habituation » est une méthode destinée à ré-entraîner le système auditif afin de ne plus entendre les acouphènes. Elle a deux composantes : l'une psychologique et l'autre prothétique.

La première vise à changer l'état d'esprit du patient vis à vis des acouphènes. La seconde utilise un générateur de bruit blanc qui réduit progressivement l'hypersensibilité du cerveau.

La composante psychologique de la thérapie acoustique d'habituation :

? Innocenter l'acouphène :

Beaucoup de patients se plaignent de leurs acouphènes parce qu'ils sont dérangeants, notamment la nuit en les réveillant. Or si l'acouphène est bien présent lors du réveil nocturne, il n'est pas contrairement aux idées reçues à l'origine de ce réveil car ne venant pas de l'extérieur. En effet un système de barrière entre le cerveau conscient et inconscient empêche le passage d'influx nerveux correspondant à l'acouphène. Mais lorsque l'on se réveille, la barrière se lève et l'acouphène est à nouveau perçu.

L'acouphène est aussi fréquemment accusé d'être à l'origine de la baisse d'acuité auditive. Or c'est bien le contraire qui a lieu : l'acouphène est produit par le cerveau parce qu'il y a déficience auditive, d'où l'intérêt certain des prothèses auditives dans les cas de surdité avérés.

? Apaiser les craintes :

Nombreux sont les patients à remarquer des augmentations d'intensité de leurs acouphènes de manière totalement imprévisible. Ces variations augmentent le stress et enferment les malades dans un cercle vicieux. La réponse du médecin est essentielle et doit être rassurante.

L'acouphène est d'autant plus perçu que l'attention qui lui est donnée est grande : en cas de stress, d'angoisses, de mal-être, autant de symptômes « gérés » par le système limbique.

La surdité apparente est à l'origine de nombreuses appréhensions qu'il faut apaiser rapidement. En effet, la surdité tire son origine de la cochlée. Or les acouphènes sont produits non pas par la cochlée (même si elle est souvent à l'origine du dysfonctionnement) mais par le cerveau.

? Déconditionner l'individu :

L'audition est un sens constamment en alerte. Chaque bruit entendu est évalué par le cerveau

puis filtré selon son importance. Chez certains patients, les acouphènes représentent une telle menace que toute l'attention y est portée de manière continue. C'est ce conditionnement qu'il faut enrayer.

Composante acoustique de la thérapie acoustique d'habituation :

Le cerveau analyse l'acouphène par rapport au niveau de référence. L'attention portée sur les acouphènes est d'autant plus importante que le niveau de référence est faible. Ainsi l'objectif de la thérapie est de déconditionner le cerveau en réduisant l'écart entre la perception des acouphènes et le niveau sonore de référence, d'où l'idée d'utiliser un générateur de bruit sur 18 à 24 mois consécutifs.

Le Tableau XII illustre ces remarques : Dans le silence le contraste entre les deux niveaux est grand. Il est réduit lorsqu'un bruit de fond est maintenu.

L'introduction du bruit de fond ne masque pas l'acouphène mais en diminue son intensité. Le bruit seul ne suffit pas à déconditionner le sujet. En effet l'aide acoustique a une faible efficacité si elle n'est pas alliée avec la composante psychologique.

Tableau XII : Contraste entre perception des acouphènes et niveau de référence

Quelques règles essentielles doivent être suivies :

? Eviter le silence total systématiquement même en cas d'hyperacousie associée.

? Ne pas masquer totalement l'acouphène avec le générateur de bruit même en cas de variations d'intensité. Le masquage sonore total aboutit à l'effet inverse de celui que l'on recherche : masquer l'acouphène empêche de s'y habituer car on ne peut s'y habituer que si l'on continue de l'entendre.

? Le son apporté au cerveau doit être le même dans les deux oreilles. Dans le cas contraire, il risque de s'installer un déséquilibre.

? Le niveau sonore doit être choisi consciencieusement. Trop puissant il empêche le cerveau de s'habituer. Trop faible, il retarde l'habituation car il est inefficace.

Modalités pratiques :

Dans la pratique, il est possible d'utiliser deux types de prothèses : Les générateurs de bruits blancs et les prothèses auditives.

Les générateurs de bruits blancs produisent un son à peine perceptible en large bande (contenant toutes les fréquences audibles). Il est recommandé de garder l'appareil 6 heures par jour à une intensité légèrement inférieure à celle de l'acouphène sans jamais le masquer (32).

La puissance sonore dépend de la symptomatologie et doit être adaptée à chaque malade par

le médecin. Le but est d'intervenir sur la plasticité du système nerveux grâce à une modification du seuil auditif.

Les prothèses auditives s'adressent aux patients dont l'acuité auditive est faible : Environ 85% des patients atteints d'acouphènes sont victime d'une hypoacousie sur une certaine bande de fréquence (souvent vers 4000 Hz). Le fait de moins bien entendre, de « tendre l'oreille », renforce naturellement l'attention portée sur les acouphènes. Ces prothèses ne sont pas toujours bien supportées ni acceptées mais en aucun cas elles augmentent l'acouphène.

Le niveau sonore dépend de la symptomatologie :

? L'acouphène est isolé : deux générateurs de bruit blanc sont installés de manière symétrique

? L'acouphène s'accompagne de déficience auditive : deux aides amplificatrices sont nécessaires. La préférence ira aux aides numériques pour la qualité de vie qu'elles procurent malgré leur coût prohibitif et la faible prise en charge.

? L'acouphène s'accompagne d'hyperacousie avec ou sans déficience acoustique. On procède en deux temps :

Pendant 4 à 6 mois, on préconise le port de deux générateurs de bruit blanc à faible niveau afin de désensibiliser le système nerveux central. En effet d'après le Professeur Jastreboff, l'hyperacousie entraîne une amplification de la sensibilité aux bruits et retarde l'habituation.

Dans un deuxième temps, lorsque l'hyperacousie a diminué deux situations se présentent : l'acouphène est isolé ou s'accompagne de surdité. Dans le premier cas, on passe au générateur de bruit blanc en optimisant la puissance sans jamais masquer l'acouphène. Dans le second cas, on procède à une amplification sur les deux oreilles à l'aide de prothèses auditives adaptées.

#### 3.3.3.2.2 Les avantages et les inconvénients

Pour la première fois dans l'histoire des acouphènes, il a été possible de démontrer que l'on pouvait s'habituer à la présence des acouphènes et que cette habitude était une forme de guérison.

Toutefois, il est très difficile de prouver que cette méthode est efficace car elle ne repose que sur le pouvoir de perception propre à chacun : nous sommes seuls à pouvoir exprimer ce que nous ressentons. L'interprétation des résultats est donc très subjective.

#### 3.3.3.2.3 Résultats

Une récente étude anglaise a analysé les résultats de tests effectués sur des patients acouphéniques (33) : Il s'agissait de connaître le pourcentage de patients ayant subi un programme de T.R.T. et dont les symptômes étaient améliorés, notamment la perception des acouphènes, et leur impact sur la vie sociale. Cinq classes de patients étaient définies selon

l'atteinte auditive auxquelles était corrélé un traitement particulier avec accompagnement psychologique, port de prothèses auditives, et utilisation de générateur de bruits blancs. 483 patients participaient à cette étude, 224 sont restés jusqu'à la fin. En moyenne, le « traitement » a duré 27,7 mois (soit plus de 2 ans) avec des extrêmes à 6 et 96 mois (8 ans). Le maximum est atteint par des sujets handicapés : présentant à la fois des acouphènes et un déficit auditif.

Après 6 mois de « traitement », 70% des personnes interrogées présentent une baisse d'au moins 40% des symptômes mesurés : contrariété, retentissement et perception des acouphènes, facteurs de la vie sociale (concentration, repos, travail, vie social, sport ou activités familiales).

A la dernière visite, variable dans le temps selon les cas, le pourcentage atteint 83%.

Une autre étude révèle qu'après un an de T.R.T., 70% des patients présentant des acouphènes et 90% des patients acouphéniques et déficients auditifs présentent des améliorations significatives.

La T.R.T. ne guérit pas. Son objectif est de faire en sorte que les acouphènes ne perturbent plus la vie de ceux qui en souffrent.

#### 3.3.3.3 L'hypnose (34,35)

L'hypnose, selon deux études anglaises récentes ne semble pas donner de résultats meilleurs que la thérapie d'habituation. En effet, après trois sessions d'hypnose étalées sur trois mois, les auteurs de l'étude rapportent un taux d'amélioration de 68% de l'impact des acouphènes sur la vie sociale. Toutefois, les bénéfices obtenus concernent principalement des sujets dont l'acuité auditive n'est pas ou peu altérée.

#### 3.3.4 La thérapie locale, dernier espoir ?

La grande majorité des acouphènes sont secondaires à une libération excessive de glutamate. Comme nous l'avons déjà signalé, le glutamate régule l'activité du nerf auditif. Dans certaines pathologies (presbyacousie, ischémie, traumatisme acoustique), le dérèglement synonyme d'hyperactivité des fibres du nerf auditif serait à l'origine des acouphènes. Or de tels phénomènes induisent une expression accrue des récepteurs post-synaptiques au glutamate (récepteurs NMDA) provoquant un emballement sensiblement voisin de celui qui est présent chez un épileptique. Ainsi, il est raisonnable de penser qu'une thérapie locale centrée sur le glutamate ouvrirait des perspectives thérapeutiques non négligeables. En effet jusqu'à ce jour, l'action des molécules régulatrices de l'activité cérébrale s'accompagne toujours d'effets secondaires importants lorsqu'elles sont administrées par voie générale. L'exemple le plus connu étant l'effet délétère des antiglutamates sur la mémoire et l'apprentissage. Depuis

quelques années, l'arrivée de cathéters permettant d'accéder directement sur la fenêtre ronde augmente les chances de réussite et diminue l'incidence des effets secondaires (36,37).

En effet, la voie transtympanique utilisée chez l'animal semble donner des résultats encourageants avec les bloqueurs des récepteurs NMDA, ou des molécules anti-glutamate actuellement utilisées chez les sujets porteurs de maladies dégénératives (sclérose latérale amyotrophique, maladie d'alzheimer...) ou épileptiques. D'autres molécules sont en cours d'étude. Il s'agit principalement de substances libérées par les terminaisons efférentes (enképhalines, dopamine, GABA).

#### 4. Rôle du pharmacien face aux acouphènes

Acteur de santé publique, le pharmacien d'officine a toute sa place dans la prévention des acouphènes : Il est en effet parfois confronté avant le médecin à des situations critiques où son jugement et ses connaissances sont mis à l'épreuve. La prévention est double : il faut prévenir l'apparition des acouphènes chez les sujets à risque mais aussi apporter de l'aide à ceux déjà atteints.

La prévention exige, comme pour les médecins, que les pharmaciens soient instruits et motivés. Elle s'adresse principalement aux jeunes (risques du baladeur, des boîtes de nuit), aux professions à risque (métallurgie, militaire...), et aux patients dont les traitements comportent des risques de toxicité auditive (notamment chez les insuffisants rénaux).

Face à un acouphène récemment apparu, le pharmacien ne doit pas faire perdre de temps au patient venu l'informer de son problème. Quelques questions précises permettent de vérifier la gravité du symptôme :

- Depuis quand cela est-il apparu ?
- Y a-t-il des douleurs auriculaires ?
- Y a-t-il des vertiges ?
- Y a-t-il d'autres symptômes (fièvre, fatigue, douleurs musculaires...)?
- Quels sont les traitements en cours ?

Dans la majorité des cas, le pharmacien n'a pas le choix : il doit au plus vite orienter le patient vers un médecin ORL qui l'examinera. Même à ce stade, il est primordial de rassurer le patient.

Lorsque l'acouphène est installé, la conduite à tenir repose sur des règles à suivre en priorité :

Pratiquer une hygiène sonore : Eviter les lieux bruyants ou se protéger de manière efficace lors de l'exposition (boules Quies®, bouchons en mousse...)

Eviter les endroits « trop » silencieux afin que toute l'attention ne se porte pas sur les acouphènes

Réduire le niveau de stress : c'est un facteur bien connu qui aggrave la santé cardiovasculaire et immunitaire.

Utiliser des techniques de relaxation : yoga, biofeedback, hypnose ...

Faire de l'exercice : l'hypertension et l'artériosclérose pouvant être en cause dans la survenue des acouphènes, il est certain que la pratique régulière d'exercices à visée cardiovasculaire sera bénéfique.

Modifier ses habitudes alimentaires : Réduire le sel. Il augmente la tension artérielle et provoque une rétention des fluides avec une augmentation des flux sanguins au niveau de

l'oreille à l'origine d'acouphènes. Eviter les plats trop gras, riches en cholestérol, qui aggravent les risques d'artériosclérose (viandes grasses, jaunes d'œufs, charcuteries, beurre, huiles hydrogénées). Préférer les huiles d'olive, de tournesol (riches en graisses insaturées et en acides linoléique).

Connaître le pouvoir allergisant de certains aliments, à l'origine de bourdonnements d'oreille, notamment le chocolat, le lait, certains fromages, les produits à base de soja, les avocats, les bananes très mûres, les agrumes. Eviter les excitants : l'alcool, le café, le thé.



## **Conclusion**

Il n'est plus aujourd'hui acceptable pour les patients acouphéniques de s'entendre dire : « vivez avec vos acouphènes, car on ne peut rien y faire ». Des traitements existent, même si tous ne donnent pas des résultats extraordinaires. Le simple fait d'insister sur l'absence totale de solution augmente le risque pénible d'impact des acouphènes sur la vie quotidienne.

Aujourd'hui, les nombreux traitements proposés même s'ils ne font pas toujours disparaître les acouphènes permettent de vivre de manière plus sereine. De plus la technologie à venir semble prometteuse et la disparition totale des acouphènes n'est plus aujourd'hui une illusion.

La prise en charge des acouphènes mérite certainement l'attention des professionnels, même s'il s'agit d'un problème complexe, même si le symptôme paraît modeste, même si la prise en charge sollicite beaucoup d'adaptabilité du médecin. Le seul témoignage d'empathie, la seule information aident grandement le patient à progresser vers la voie de l'habituation.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- (1) J.M. ARAN, A. DAUCER, J.M. DOLMAZON, R. PUJOL, P. TRAN BA HUY  
Physiologie de la cochlée  
Série Audition. Editions INSERM/SFA, 1988
- (2) E.M. ROUILLER  
Organisation fonctionnelle des voies auditives  
Série Audition. Editions INSERM/SFA, 1992
- (3) R. DAUMAN  
Acouphènes : mécanismes et approche clinique  
Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 1997, 20-180-A-10
- (4) L. PODOSHIN, J. BEN-DAVID, M. FRADIS  
Tinnitus in children, still a neglected problem  
Int Tinnitus J, 1995 – 1(2), 155-157
- (5) L. PODOSHIN, J. BEN-DAVID, C.B. TESZLER  
Pediatric and geriatric tinnitus  
Int Tinnitus J, 1997 – 3(2), 101-103
- (6) R. SIMEON, E. VORMES, R. DAUMAN, B. FRACHET  
Etude de 603 patients acouphéniques chroniques au moyen d'un autoquestionnaire.  
Epidémiologie, sémiologie de l'acouphène et personnalité des patients.  
Les cahiers d'Oto-Rhino-Laryngologie, de Chirurgie Cervico-Faciale et d'Audiophonie,  
2001 – (36), 79-88
- (7) N. JULIEN, O. STERKERS  
Les acouphènes  
La vie médicale, 1990 – (16), 661-667
- (8) P. TRAN BA HUY  
Classification physiologique des acouphènes  
Les acouphènes. Compte rendu de la journée de FMC du 24 janvier 1998.  
Hôpital Lariboisière, Paris, 1998, 7-8
- (9) R. PUJOL  
Rôle des neuromédiateurs. Implications thérapeutiques.  
Les acouphènes, compte rendu de la journée de FMC du 24 janvier 1998  
Hôpital Lariboisière, Paris, 1998, 8-9
- (10) J.L. PUEL, C. D'ALDIN, R. PUJOL  
Pharmacologie de la synapse glutamatergique de la cochlée  
Rencontres IPSEN en ORL  
Irvinn Editions, Paris 1997- 1, 39-53
- (11) J.L. PUEL, P. BONFILS  
Synapses cochléaires et acouphènes  
Acouphènes et hyperacousie  
Ed. Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie, de Chirurgie de la Face et du Cou,  
2001, 95-107
- (12) B. GUYOT  
La maladie de Ménière  
Tinnitissimo n°20, avril 1998, 10-13

- (13) A. ATTARD  
Acouphènes et otospongiose  
Tinnitissimo n°19, janvier 1998, 7-9
- (14) H. THAI VAN, B. FRAYSSE, O. DEGUINE  
Exploration et diagnostic des surdités  
La revue du praticien, 2000 – 50(2), 139-145
- (15) J.L PONCET, M. KOSSOWSKI, P. VERSAILLE  
Traumatic and occupational deafness  
La revue du praticien, 2000 – 50(2), 156-160
- (17) P. TRAN BA HUY , C. MANUAL  
Ototoxicité des aminosides  
Journée de l'hôpital Claude Bernard, Ed. J.MODAÏ, 1982, 103-116
- (18) P.VEYSSIER  
Aminoglycosides – antibiotiques, agents antibactériens, et antifongiques  
Ed. Ellipses, 1999, 465-490
- (19) A.M. LERNER  
Etude contrôlée comparant l'efficacité, la toxicité cochléaire et la néphrotoxicité entre la tobramicine et la nétilmicine.  
The Lancet, 1983 – 1(8334), 1123-1126
- (20) L.P. RYBACK  
Ototoxicity of loop diuretics  
Otolaryngologic clinics of north America, 1993 – 26(5), 829-844
- (21) L.P. RYBACK, G.J. MATZ  
Auditory and vestibular effects of toxins  
Otolaryngology Head and Neck Surgery, 1986 – 4, 3161-3172
- (22) R. DAUMAN  
Acouphènes et surdité  
La revue du praticien, 2000 – 50(2), 165-168
- (23) P. TRAN BA HUY, P. HERMAN  
Neurinome de l'acoustique  
Universités francophones aupelf/uref  
Ed. ellipses, 1996, 185-192
- (24) B. GEOFFRAY  
Acouphènes : prise en charge du patient  
Le concours médical, 16 mai 1998, 1313-1318
- (25) B. FRACHET, R. DAUMAN  
La prise en charge des acouphènes  
Les cahiers d'ORL, 36(2), 61-70
- (26) B. FRACHET, R. DAUMAN  
Que peut-on faire face au patient souffrant d'acouphènes ?  
Les cahiers d'ORL, 36(2) , 71-78
- (27) M. SULLIVAN, W. KATON, J. RUSSO, R. DOBIE, C. SAKAI  
A randomized trial of nortriptyline for severe tinnitus.  
Effects on depression, disability and tinnitus symptoms.  
Arch intern med, 1993 – (153), 2251-2259

- (28) A. MORGON, Y. LACOMME  
Etude multicentrique a double insu contre placebo de la Trimétazidine dans les acouphènes  
JFORL, 1998 – 47(3), 180-185
- (29) G. LELIEVRE KIEPPERLE-SAYA  
Les bourdonnements d'oreille dans la pratique courante : étude du Gévatan 200  
La vie médicale, 1990 – (18), 767-773
- (30) J. PARK, A.R. WHITE, E. ERNST  
Efficacy of acupuncture as a treatment for tinnitus : a systematic review ?  
Otolaryngology Head and Neck Surgery, 2000 – 126(4), 489-492
- (31) O.J. VILHOLM, K. MOLLER, K. JORGENSEN  
Effects of traditionnal chinese acupuncture on sevre tinnitus : a double-blind, placebo-  
controlled, clinical investigation with open therapeutic control.  
British Journal of Audiology, 1998 – 32(3), 197-204
- (32) J.M. PRIEUR  
Thérapie des acouphènes par l'oxygène hyperbare  
Tinnitissimo n°16, avril 1997, 11
- (33) M. DEMIAZ  
Comment utiliser votre générateur de bruit blanc ?  
Tinnitissimo n°21, juillet 1998, 7-8
- (34) J.B. SHELDRAKE, J.W.P. HAZELL, R.L. GRAHAM  
Results of tinnitus retraining therapy  
The Tinnitus and Hyperacusis Centre  
Sixth International Tinnitus Seminar, 1999, 292-296
- (35) J.D. MASON, D.R. ROGERSON  
Client centered hypnotherapy for tinnitus : who is likely to benefit ?  
American journal of clinic hypnotherapy, 1995 – 37(4), 294-299
- (36) J.D. MASON, D.R. ROGERSON, J.D. BUTLER  
Client centered hypnotherapy in the management of tinnitus. Is it better than counselling ?  
Journal of laryngology and otology, 1996 – 110(2), 117-120
- (37) A. DUMONCEAU  
Acouphènes : des recherches pharmacologiques par voies locales prometteuses  
Un entretien avec J.L. PUEL et le Professeur R. PUJOL  
Le quotidien du médecin, 2000 – (6631), 18
- (38) E. OSTREICHER, W. ARNOLD, K. EHRENBERGER, D. FELIX  
New approachs for inner ear therapy with glutamate antagonists  
Acta Otolaryngologica, 1999 –119(2), 174-178

# ANNEXE

## Médicaments ototoxiques délivrés en pharmacie

(Source : [BIAM : www.biam.fr](http://www.biam.fr))

Abréviations

Bo : Bourdonnements d'oreille

Ac : Acouphènes

Ta : Toxicité auditive

Da : Diminution d'acuité auditive

Cv : Atteinte cochléo-vestibulaire

Co : Atteinte cochléaire

ACTONEL 30 mg comprimés pellicullés	Risédrone	Ac
ACTRON comprimés effervescents	Aspirine et caféine	Bo Da
AFEBRYL comprimés effervescents	Aspirine	Bo Da
ALEVE 220 mg comprimés pelliculés	Naproxène	Ac Co
ALGO-NEVRITON comprimés	Aspirine	Bo Da
ALKA-SELTZER 324 mg comprimés effervescents	Aspirine	Bo Da
ALPRESS LP Comprimés osmotiques	Prazosine	Ac
AMBISOME 50 mg pour perfusion (Hôp)	Amphotéricine B	Bo Da
AMIKLIN pour perfusion (Hôp)	Amikacine	Ta Cv
ANTIBIO-SYNALAR sol auriculaire	Fluocinolone, Polymyxine B, Néomycine	Ta
ANTIGRIPIPE A L'Aspirine ETAT GRIPPAL comprimés	Aspirine et caféine	Bo Da
APRANAX Comprimés	Naproxène	Ac
APRANAX Suppositoires	Naproxène	Ac
APRANAX sachets	Naproxène	Ac
ARTOTEC comprimé gastro-résistant	diclofénac, misoprostol	Bo
ASASANTINE L.P. 200 mg/25 mg gélules à libération prolongée	Aspirine	Bo Da
ASPEGIC poudre pour solution buvable	Aspirine (sel)	Bo Da
ASPIRINE DU RHONE 500 mg comprimés	Aspirine	Bo Da
ASPIRINE LAFRAN 500 mg comprimés	Aspirine	Bo Da
ASPIRINE NICHOLAS 500 mg comprimés	Aspirine	Bo Da
ASPIRINE OBERLIN 500 mg vit C comprimés	Aspirine	Bo Da
ASPIRINE PH8 500 mg comprimés gastro-résistants	Aspirine	Bo Da
ASPIRINE PROTECT 300 mg comprimés gastro-résistants	Aspirine	Bo Da
ASPIRINE UPSA gélules	Aspirine	Bo Da
ASPIRINE VITAMINEE B1 C DEROL comprimés	Aspirine	Bo Da
ASPIRISUCRE 400 mg comprimés à croquer	Aspirine	Bo Da
ASPRO comprimés	Aspirine	Bo Da
ASPROACCEL comprimés effervescents sécables	Aspirine	Bo Da
AZADOSE 600 mg comprimés pelliculés	Azithromycine	Co
AXEPIM poudre pour usage parentéral (Hôp)	Céfépime	Ac
BIOCLATE UI poudre et solvant pour solution injectable (Hôp)	Octocog alpha	Da
BIPROFENID 150 mg comprimés sécables	Kétoprofène	Ac
BREXIN 20 mg comprimés	Piroxicam	Bo Da
BUPIVACAINE B. BRAUN solution injectable (Hôp)	Bupivacaine	Bo
BUTAZOLIDINE comprimés enrobés	Phénylbutazone	Bo
BUTAZOLIDINE 250 mg suppositoires	Phénylbutazone	Bo
CARBOCAINE solution injectable	Mépipvacaine	Bo
CARDENSIEL mg comprimés pelliculés	Bisoprolol (hémiflumarate)	Co
CARDIOCOR comprimés pelliculés	Bisoprolol (hémiflumarate)	Co
CARDIOQUINE 166 mg comprimé sécable	Quinidine	Bo Da

CARDIOSOLUPSAN poudre pour solution buvable	Carbasalate calcique	Bo Da
CATALGINE poudre orale	Aspirine (sel)	Bo Da
CATALGINE comprimés à croquer	Aspirine (sel)	Bo Da
CEFAPYRINE 500 mg poudre pour solution buvable	Aspirine	Bo Da
CELEBREX gélules	Celecoxib	Ac
CEPHALGAN poudre effervescente pour solution buvable	Aspirine	Bo Ac Da
CEPHYL comprimés	Aspirine et caféine	Bo Da
BUPIVACAINE (chlorate) ET ADRENALINE sol inj (Hôp)	Bupivacaïne	Bo
LIDOCAINE (chlorate) SANS CONSERVATEUR sol inj	Lidocaïne	Bo
PROCAINE (chlorate) solution injectable	Procaïne	Bo
CHRONO-INDOCID 75 mg gélules	Indométacine	Da
CISPLATINE lyoph pr us parentéral (Hôp)	Cisplatine	Bo Ta Da
CISPLATYL poudre et solution injectable (Hôp)	Cisplatine	Bo Ta Da
CLARAGINE 500 mg comprimés effervescents	Aspirine	Bo Da
COLICORT pulvérisation auriculaire	Colistine, Tétracycline, prednisolone	Ta
COLIMYCINE poudre et solution pour usage parentéral	Colistine	Ta
COMPRALGYL comprimés	Aspirine	Bo Da
CO-RENITEC comprimés sécables	Enalapril, hydrochlorothiazide	Ac
CORTICETINE sol pour instillation auriculaire	Framycétine, dexaméthasone	Ta
COSOPT collyre en solution	Dorzolamide, timolol	Ac
CYCLADOL 20 mg comprimés effervescents	Piroxicam	Bo Da
CYCLADOL 20 mg comprimés sécables	Pirixicam	Bo Da
DATAMICINE solution injectable (Hôp)	Gentamicine	Ta Cv
DEBEKACYL 25 mg/1 ml solution injectable	Dibékacine	Cv
DEFERAL 500 mg poudre et solvant pour solution injectable	Déféroxamine	Ac
DESOCORT 0.1 pour instillation auriculaire	Prednisolone, chlorhexidine	Ta
DETOXALGINE cp efferv	Aspirine, acide ascorbique, glucuronamide	Bo Da
DOLCIDIUM suppositoires	Indométacine	Ac Da
DOLOBIS 250 mg comprimés	Diflunisal	Bo
DURANEST solution injectable (Hôp)	Etidocaïne	Bo
ELOXATINE 5 mg/ml poudre pour solution pour perfusion (Hôp)	Oxaliplatine	Ta
ELDISINE 1mg lyophylisat injectable	Vindésine	Co
FELDENE gélules	Piroxicam	Bo Da
FELDENE 20 mg IM solution injectable	Piroxicam	Bo Da
FELDENE 20 mg suppositoires	Piroxicam	Bo Da
FELDENE DISPERSIBLE 20 mg comprimés sécables	Piroxicam	Bo Da
FLECTOR 50 mg granulés pour solution buvable	Diclofénac	Bo
FLEXIROX gélules	Piroxicam	Bo Da
FLEXIROX 20 mg poudre effervescente en sachet	Piroxicam	Bo Da
FRAMYXONE sol auriculaire	Dexaméthasone, framycétine, Polymyxine B	Ta
FUNGIZONE 50 mg poudre pour solution injectable (Hôp)	Amphotéricine B	Bo
GENTABILLES billes pour usage chirurgical (Hôp)	Gentamicine	Ta Cv
GENTALLINE solution injectable	Gentamicine	Ta Cv
INDOCID suppositoires	Indométacine	Da
INDOCID gélules	Indométacine	Da
INDOCID suspension buvable	Indométacine	Da Co
ISEPALLINE solution injectable IV-IM (Hôp)	Isépamicine	Ac Ta
INTRONA solution injectable	Interferon alpha	Co
KARDEGIC Poudre pour solution buvable en sachet	Acétylsalicylate de lysine	Bo Da
KETOPROFENE comprimés pelliculés	Kétoprofène	Ac
KETOPROFENE suppositoires	Kétoprofène	Ac
KETOPROFENE gélules	Kétoprofène	Ac
KETUM comprimés pelliculés	Kétoprofène	Ac
LARIAM 250 mg comprimés quadrisécables	Méfloquine	Ac
LASILIX SPECIAL solution injectable (Hôp)	Furosémide	Da

LASILIX 500 mg comprimés sécables	Furosémide	Co
LIORESAL 10 mg comprimés sécables	Baclofène	Ac
LOGIMAX 5 mg/47.5 mg comprimés pelliculés	Féلودipine, métoprolol	Ac
LONGACOR 165 mg gélule	Quinidine	Bo Da
MARCAINE solution injectable (Hôp)	Bupivacaïne	Bo
MESOCAINE solution injectable	Lidocaïne	Bo
METASPIRINE comprimés	Aspirine, caféine	Bo Da
MIGPRIV poudre	Acéthylsalicylate de lysine, métopropramide	Bo Ac Da
MINIPRESS comprimés	Prazosine	Ac
MINTEZOL comprimés	Tiabendazol	Ac
MINTEZOL suspension buvable	Tiabendazol	Ac
MOBIC comprimés sécables	Meloxicam	Ac
MOBIC suppositoires	Meloxicam	Ac
NALGESIC 300 mg comprimés pelliculés	Fénoprophène	Ac Da
NAPROSYNE comprimés	Naproxène	Bo Da Co
NAXY granulés pour suspension buvable	Clarithromycine	Ac Da
NAXY comprimé enrobé	Clarithromycine	Ac Da
NEBCINE solution injectable	Tobramycine	Ta Cv
NETROMICINE 100 mg/1 ml solution injectable	Netilmicine	Ta Cv
NIVAQUINE comprimés	Chloroquine	Ac
NIVAQUINE sirop	Chloroquine	Ac
NIVAQUINE solution injectable	Chloroquine	Ac
NOROXINE 400 mg comprimé enrobé	Norfloxacine	Ac
NOVACETOL comprimés	Aspirine, paracetamol, caféine	Bo Da
OLCAM gélules	Piroxicam	Bo Da
ONCOVIN 1mg solution injectable	Vincristine	Co
ORTHOCLONE OKT3 1 mg/ml solution injectable (Hôp)	Muromonab CD3	Ta
PANOTILE sol auriculaire	Néomycine, Polymyxine B, Fludrocortisone, lidocaïne	Ta
PARAPLATINE solution injectable pr perfusion (Hôp)	Carboplatine	Ac Ta
PLAQUENIL 200 mg comprimés enrobés	Hydrochloroquine	Ac
POLYDEXA solution auriculaire	Néomycine, Polymixine B, Dexaméthasone	Ta
POLYPIRINE gélules	Aspirine, acide citrique, caféine, reine des prés	Bo Da
PROCAINE BIOSTABILEX 2 pour cent solution injectable	Procaïne	Bo
PRODILANTIN 75 mg/ml solution injectable (Hôp)	Fosphénytoïne	Ac Co
PROFENID comprimés pelliculés	Kétoprophène	Ac
PROFENID poudre pour solution injectable (IV) (Hôp)	Kétoprophène	Ac
PROFENID suppositoires	Kétoprophène	Ac
PROFENID gélules	Kétoprophène	Ac
PROGRAF gélules	Tacrolimus	Co
PROGRAF solution injectable (Hôp)	Tacrolimus	Co
PROXALYOC 20 mg lyophilisat oral	Piroxicam	Bo Da
QUINIDURULE LP 200 mg comprimé pelliculé	Quinidine	Bo Da
QUINIMAX comprimés pelliculés sécables	Quinimax	Ac Da
QUINIMAX solution injectable	Quinimax	Ac Da
QUINISEDINE comprimés enrobés	Quinine, aubépine	Ac
RECOMBINATE poudre pour solution inj (Hôp)	Facteur VIII recombinant	Da
RENITEC comprimés sécables	Enalapril	Ac
RENITEC 5 mg comprimés sécables	Enalapril	Ac
RHONAL 500 mg comprimés sécables	Aspirine	Bo Da
ROACCUTANE capsules molles	Isotrétinoïne	Da
RUMICINE comprimés enrobés	Aspirine, chlophéniramine, caféine	Bo Da
SALAZOPYRINE 500 mg comprimés	Sulfasalazine	Ac
SALIPRAN 2 g poudre orale en sachets	Bénorilate	Bo Da
SAVARINE comprimés pelliculés	Chloroquine, proguanil	Ac
SEDASPIR comprimés	Aspirine, codéine, caféine	Bo Da

SEPTOPAL 4.5 mg bille pour usage chirurgical	Gentamicine	Cv
SERECOR 300 mg gélule à libération prolongée	Hydroquinidine	Bo Da
SISOLLINE 100 mg solution injectable	Sisomicine	Ta Cv
SOFRAMYCINE 100 mg poudre pour usage endosinusal	Framycétine	Ta
SOLUPSAN comprimés effervescents	Carbasalate calcique	Bo Da
TARGOCID lyophilisat et solution pr usage parentéral (Hôp)	Teicoplanine	Ac Da
TAVANIC comprimés pelliculés	Levofloxacin	Co
TAXOL 6 mg/ml solution à diluer pour perfusion (Hôp)	Paclitaxel	Ac Ta
TEGRETOL suspension buvable	Carbamazépine	Ta
TEGRETOL comprimés sécables	Carbamazépine	Ta
TEGRETOL comprimés pelliculés sécables	Carbamazépine	Ta
TIENAM poudre pr perfusion (Hôp)	Imipénème, cilastatine	Da
VANCOCINE pour solution injectable (I.V) (Hôp)	Vancomycine	Ta
VEGADEINE ADULTES suppositoires	Aspirine, codéine, paracétamol	Bo Da
VESANOID 10mg capsules (Hôp)	Tréтиноïne	Co
VINCRISTINE (1mg/ml) pour perfusion (Hôp)	Vincristine	Co
VIOXX comprimés	Rofécoxib	Ac
VOLTARENE suppositoires adultes et enfants	Diclofénac	Bo
VOLTARENE comprimés enrobés gastrorésistants	Diclofénac	Bo
VOLTARENE solution injectable	Diclofénac	Bo
XYLOCAINE solution injectable	Lidocaïne	Bo
ZECLAR poudre pour solution pour perfusion (Hôp)	Clarithromycine	Ac Da
ZECLAR granulés pour suspension buvable	Clarithromycine	Ac Da
ZECLAR comprimé pelliculé	Clarithromycine	Ac Da
ZOFORA gélules	Piroxicam	Bo Da
ZOFORA solution injectable	Piroxicam	Bo Da
ZOXAN comprimés à libération prolongée	Doxazocine	Ac

[Retour au plan de la thèse](#)

[Partie 2](#)