

**UNIVERSITÉ DE NANTES
FACULTÉ DE PHARMACIE**

ANNEE 2012

N° 048

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Élodie BOSSIS

Présentée et soutenue publiquement le 10 SEPTEMBRE 2012

**PRISE EN CHARGE DES ACOUPHÈNES,
QUEL RÔLE POUR LE PHARMACIEN D'OFFICINE?**

Président : M. Christos ROUSSAKIS, Professeur de biologie cellulaire
et de génétique moléculaire

Membres du jury : Mme Pascale ROUSSEAU, Maître de Conférences associé à
mi-temps. Service de pharmacologie et pharmacocinétique
Mme Sophie TOUFFLIN-RIOLI, Pharmacien

TABLE DES MATIERES

	PAGE
INTRODUCTION	5
CHAPITRE I : LE SON ET L'AUDITION	6
CHAPITRE II : PHYSIOPATHOLOGIE	15
2.1 Les acouphènes objectifs	15
2.1.1 <i>Origine vasculaire</i>	15
2.1.2 <i>Origine mécanique</i>	16
2.2 Les acouphènes subjectifs	16
2.2.1 <i>Traumatisme sonore</i>	17
2.2.2 <i>Barotraumatisme</i>	17
2.2.3 <i>Ototoxicité médicamenteuse</i>	18
2.2.4 <i>Maladie de Ménière</i>	21
2.2.5 <i>Neurinome</i>	22
2.3 Mécanismes périphériques	22
2.3.1 <i>Choc excitotoxique</i>	22
2.3.2 <i>Presbyacousie et privation d'entrée sensorielle</i>	23
2.4 Mécanismes centraux de l'acouphène	24
2.4.1 <i>Plasticité neuronale</i>	25
2.4.2 <i>Modification de la carte tonotopique</i>	25
2.4.3 <i>Hyperactivité</i>	26
2.4.4 <i>Synchronie neuronale</i>	28
2.4.5 <i>Activité oscillatoire cérébrale</i>	30
2.5 Réseau global incluant des régions non auditives	31
2.5.1 <i>Voie extra-lemniscale</i>	31
2.5.2 <i>Réseau de perception</i>	33
2.5.3 <i>Réseau de détresse</i>	34
CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE	38
3.1 Les traitements médicamenteux	39
3.1.1 <i>Médicaments utilisés aujourd'hui</i>	39
a) <u>Tanakan* et Vastarel*</u>	39
b) <u>Les corticoïdes</u>	40
c) <u>Les anticonvulsivants</u>	40
d) <u>La lidocaïne</u>	42
e) <u>Les antidépresseurs</u>	43
3.1.2 <i>Médicaments de demain</i>	44
a) <u>Molécules modifiant l'hyperexcitabilité neuronale</u>	45
b) <u>Le misoprostol</u>	49
c) <u>La mélatonine</u>	50
d) <u>Le D-JNKI-1</u>	51

3.2	Les techniques de stimulation électrique.....	52
	<i>51</i>	
3.2.1	<i>La stimulation magnétique transcrânienne</i>	<i>52</i>
3.2.2	<i>L'implant extradural.....</i>	<i>54</i>
3.2.3	<i>La stimulation électrique transcrânienne directe</i>	<i>55</i>
3.2.4	<i>L'implant cochléaire</i>	<i>56</i>
3.3	Les techniques d'habituation	59
3.3.1	<i>La thérapie cognitive et comportementale (TCC)</i>	<i>62</i>
3.3.2	<i>L'hypnothérapie.....</i>	<i>64</i>
3.3.3	<i>La réalité virtuelle</i>	<i>65</i>
3.3.4	<i>Les thérapies sonores.....</i>	<i>67</i>
3.4	La gestion de la composante somato-sensorielle de l'acouphène	72
3.4.1	<i>Relâchement des tensions musculaires</i>	<i>72</i>
3.4.2	<i>Thérapies manuelles.....</i>	<i>73</i>
3.4.3	<i>Désactivation des points gâchettes</i>	<i>73</i>
3.4.4	<i>Neurostimulation cutanée.....</i>	<i>73</i>
CHAPITRE III : PISTES D'ACTION POUR LE PHARMACIEN D'OFFICINE.....		75
4.1	Premiers réflexes du pharmacien face au patient acouphénique	75
4.2	Les mesures de prévention	77
4.2.1	<i>La prévention de l'exposition sonore</i>	<i>77</i>
4.2.2	<i>L'exploration des déficiences auditives</i>	<i>78</i>
4.2.3	<i>Les médicaments ototoxiques</i>	<i>79</i>
4.2.4	<i>L'alimentation.....</i>	<i>79</i>
4.2.5	<i>Les voyages en avion et la plongée sous-marine</i>	<i>80</i>
4.3	Conseils du pharmacien à un patient acouphénique	81
4.3.1	<i>L'importance du sommeil</i>	<i>81</i>
4.3.2	<i>Traiter l'anxiété et la dépression</i>	<i>82</i>
4.3.3	<i>Soulager les acouphènes par homéopathie</i>	<i>83</i>
4.3.4	<i>Lutter contre les carences en minéraux.....</i>	<i>85</i>
CONCLUSION		87
BIBLIOGRAPHIE		88
Liste des figures.....		102
Liste des tableaux		103
Liste des abréviations.....		104
ANNEXES		106
	Tinnitus Handicap Inventory (THI).....	106
	Tinnitus Handicap Questionnaire (THQ).....	107
	Tinnitus Reaction Questionnaire (TRQ).....	108
	Tinnitus Questionnaire (TQ)	109

INTRODUCTION

Un acouphène est une sensation auditive perçue par un patient sans qu'il y ait de source extérieure provoquant une stimulation sonore. Il ne s'agit pas d'hallucinations auditives. Le patient est conscient que le son qu'il perçoit provient de son organisme et n'a pas de sens. [1]

Sa perception diffère selon les patients. Ils le décrivent comme un sifflement, un bourdonnement, un tintement, un claquement, un chuintement. Il peut être permanent ou intermittent, unilatéral ou bilatéral, pulsatile ou non.

Les sons perçus peuvent être aigus ou graves et de différentes intensités. Leur retentissement est très variable et dépend plus de l'individu que des caractéristiques de l'acouphène. [1 ; 2]

Les résultats de diverses études internationales montrent que 7,6 à 20,1 % de la population générale serait touchée. Cet écart s'explique par les critères de sélection des sujets acouphéniques dans les différents protocoles. Cependant il ressort de ces études une augmentation de la prévalence chez le sujet âgé ainsi que chez les individus masculins. [2 ; 3]

En transposant les résultats d'études étrangères en France, on peut estimer à 300 000 le nombre de personnes acouphéniques très perturbées dans leur vie quotidienne. L'acouphène peut avoir un impact important sur la vie familiale, professionnelle (absentéisme, invalidité), sociale (isolement). Il est source d'anxiété, de dépression, de difficultés de concentration ou encore de troubles du sommeil. [4]

Les patients se sentent souvent incompris par leur entourage qui ne conçoit pas la présence de ce mal « fantôme » et la souffrance engendrée. Ils se retrouvent désemparés face au message récurrent : « Il faut apprendre à vivre avec ». [5]

Les pharmaciens se trouvent très régulièrement démunis devant un patient acouphénique. Comment éviter cette impasse ? Comment réellement le conseiller ? Existe-t-il des avancées scientifiques récentes ? Peut-on orienter les patients vers de nouvelles solutions ?

CHAPITRE I : LE SON ET L'AUDITION

Avant de parler d'acouphène, perception sonore généralement non mesurable, il est nécessaire de rapidement revenir sur la perception d'un son réel. [1 ; 2 ; 3]

Le son est une onde, c'est-à-dire une variation de pression se déplaçant de proche en proche dans un milieu élastique. Comme toutes les ondes, elle est caractérisée par deux variables : l'amplitude et la fréquence.

La fréquence représente la hauteur d'un son, elle s'exprime en hertz (Hz). L'oreille humaine est capable de détecter des fréquences sonores situées entre 20 Hz et 20 kHz. Plus la fréquence est élevée plus le son sera aigu. Au-delà de 20 000 Hz se trouvent les ultrasons et en dessous de 20 Hz, les infrasons.

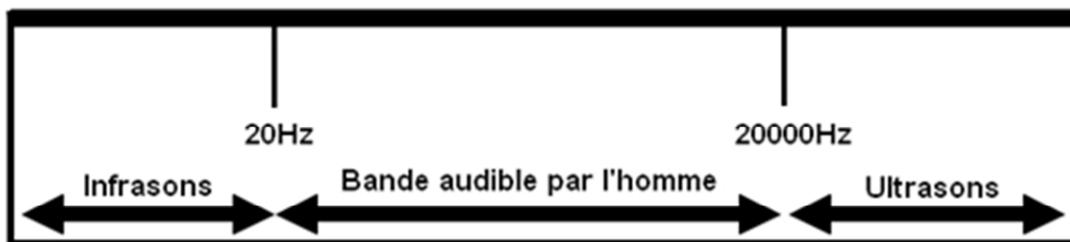


Figure 1 : Fréquences audibles

L'amplitude correspond à l'intensité ou volume sonore. Pour l'évaluer, on mesure la pression acoustique. L'oreille humaine capte statistiquement pour 1000 Hz des variations de pression comprises entre 10^{-12} W/m² (seuil d'audition) et 10 W/m² (seuil de douleur). Afin de décrire plus facilement le champ auditif humain, une échelle logarithmique du niveau de pression acoustique qui convertit la valeur en dBspl est utilisée. La lecture de la dynamique auditive est ainsi plus aisée.

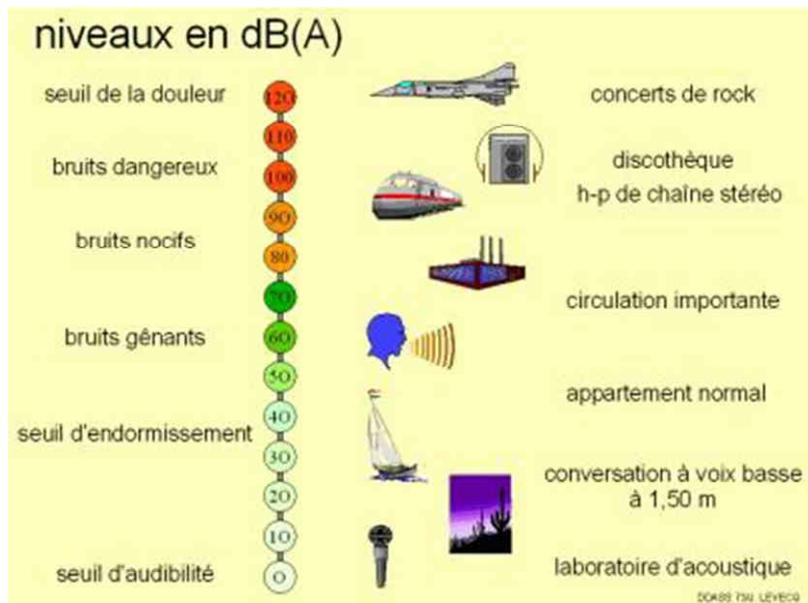


Figure 2 : Echelle des niveaux de bruit [4]

L'audition d'un individu est décrite par une audiométrie qui définit les seuils de perception en fonction des différentes fréquences. Ce bilan teste uniquement des sons purs.

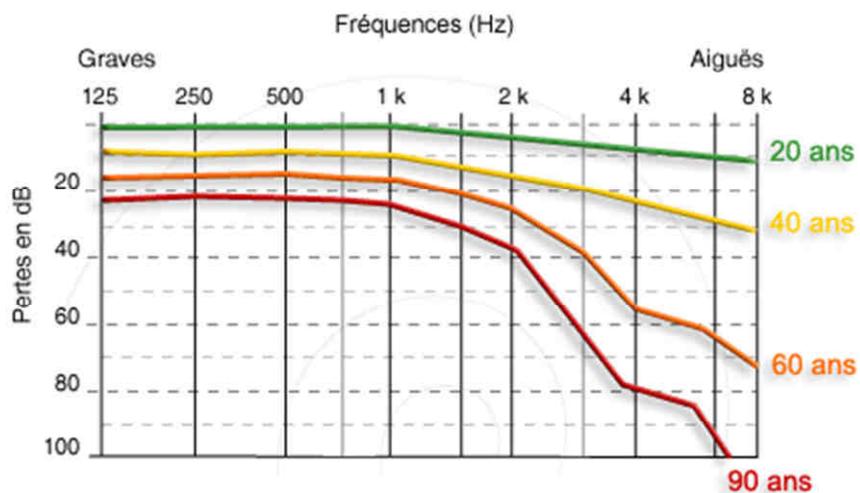


Figure 3 : Audiométrie tonale représentant la perte auditive moyenne en fonction de l'âge [5]

Un « son pur » est un son unifréquenciel. Il n'existe pas dans la nature mais permet de simplifier l'approche du monde sonore en constituant une simple sinusoïde.

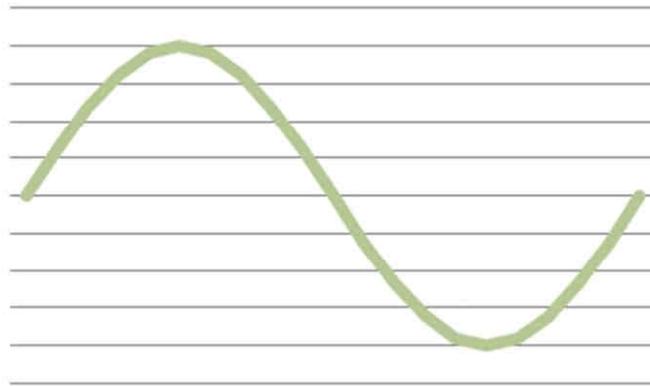


Figure 4 : Signal sinusoïdal

A l'opposé, le « bruit » regroupe l'ensemble de tous les sons (bruit blanc) ou d'une partie (bruit coloré).

Entre ces extrêmes, se trouve le monde sonore, composé de multiples combinaisons, du son complexe au son musical, en passant par la parole...

Quel que soit le son entendu, sa captation commence au niveau de l'oreille externe.

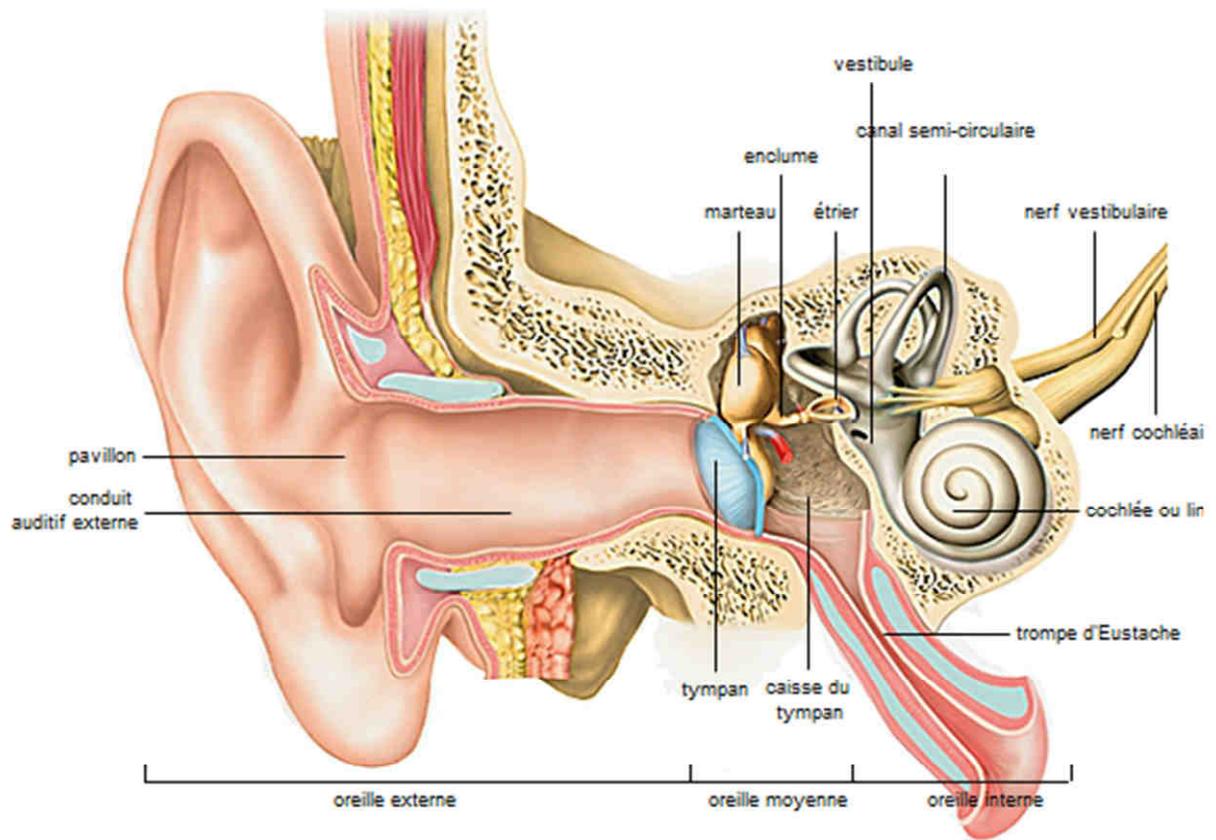


Figure 5 : Description schématique de l'oreille [6]

L'oreille externe

Elle est composée du pavillon, qui permet la captation directionnelle et la concentration des sons. Elle se prolonge par le conduit auditif externe et le tympan.

L'oreille moyenne

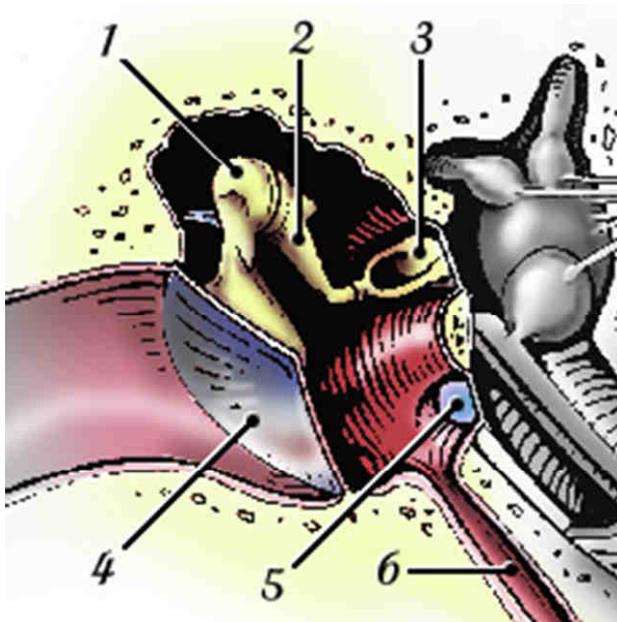
Elle correspond à la caisse du tympan, cavité remplie d'air dans laquelle se situe la chaîne ossiculaire.

D'un côté se trouve le tympan, membrane fine et souple qui transforme l'énergie vibratoire aérienne en énergie vibratoire mécanique. Il est directement accolé au marteau, premier des trois osselets, dont la tête constitue une articulation avec l'enclume. Celle-ci s'articule également avec l'étrier, formé de deux branches et une platine ovale qui vient fermer la fenêtre ovale, porte d'entrée de l'oreille interne. Plusieurs éléments ligamentaires fixent en place la chaîne des osselets et maintiennent les articulations. Le marteau et l'enclume jouent le rôle de levier, l'étrier

effectue un mouvement de bascule et frappe la membrane de la fenêtre ovale. Celle-ci étant 27 fois plus petite que le tympan, elle assure l'amplification de l'onde sonore.

Deux muscles sont chargés de réduire les mouvements des osselets en cas de bruits forts :

- Le muscle tenseur du tympan, inséré sur le marteau, limite la vibration du tympan.
- Le muscle stapédien, inséré sur l'étrier diminue la transmission de l'onde à l'oreille interne en atténuant les vibrations de l'étrier.



- | |
|----------------------|
| 1- marteau |
| 2- enclume |
| 3- étrier |
| 4- tympan |
| 5- fenêtre ronde |
| 6- trompe d'Eustache |

Figure 6 : L'oreille moyenne [5]

La trompe d'Eustache assure la fonction de soupape. Elle s'ouvre lors du bâillement ou de la déglutition et permet l'équilibre des pressions de l'oreille moyenne et de l'oreille externe (pression atmosphérique).

L'oreille interne

Elle fait suite à l'oreille moyenne. Son rôle est de transcoder la vibration sonore en influx nerveux. Elle est constituée d'un labyrinthe osseux qui comporte une partie

postérieure participant à l'équilibre : le vestibule et une partie antérieure réservée à l'audition : la cochlée. Nous nous intéresserons uniquement à cette dernière.

La cochlée ou limaçon est un tube osseux enroulé sur lui-même en 2,5 tours de spire. Elle contient le labyrinthe membraneux, composé de trois tubes : la rampe vestibulaire, la rampe tympanique et le canal cochléaire.

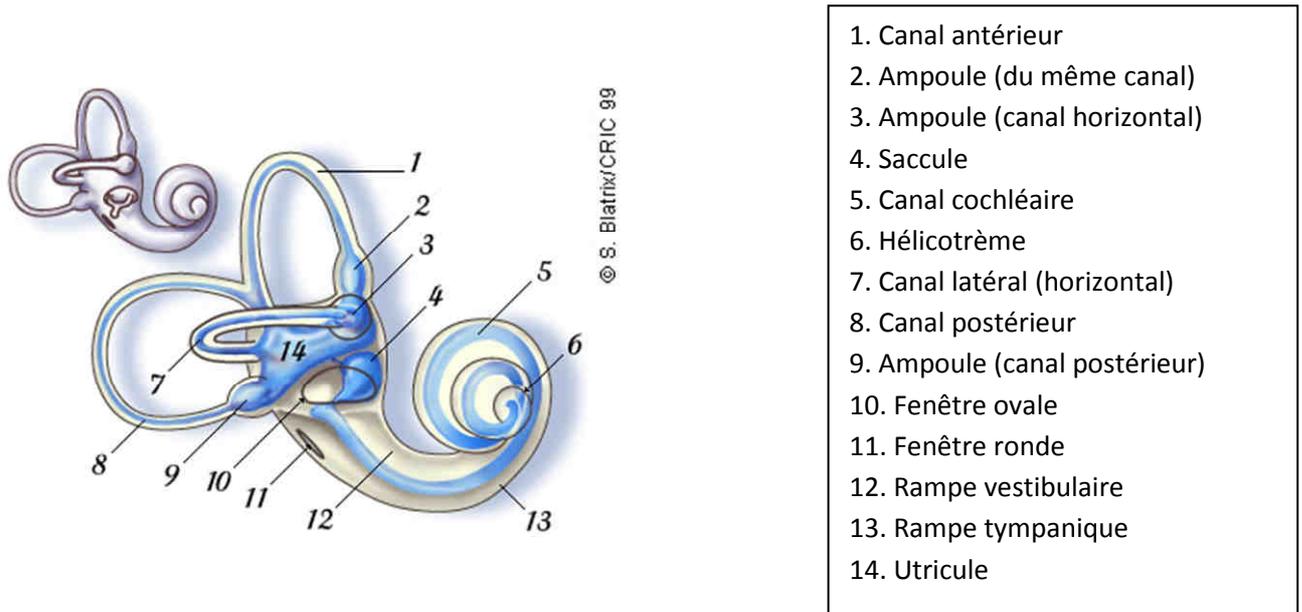


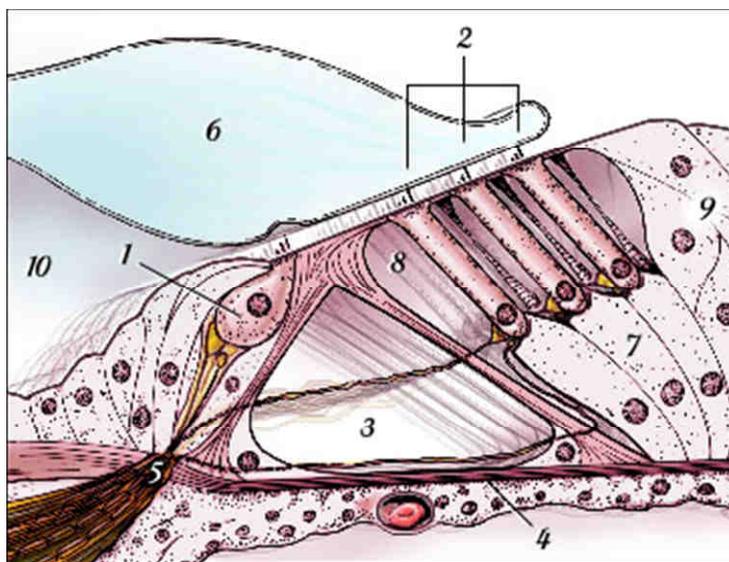
Figure 7 : L'oreille interne humaine [5]

La rampe vestibulaire et la rampe tympanique sont remplies d'un liquide : la périlymphe. Elles communiquent entre elles au sommet du limaçon. A la base de la rampe vestibulaire se trouve la fenêtré ovale et la rampe tympanique est en rapport avec la fenêtré ronde. Lorsque l'étrier s'enfonce, la membrane de la fenêtré ronde est repoussée dans la caisse tympanique, et inversement si l'étrier ressort. Ainsi, l'onde sonore se déplace sans perte d'intensité ou modification de fréquence.

Ces deux rampes sont séparées à la base de la cochlée par une lame se dédoublant ensuite pour donner le canal cochléaire qui va grandissant jusqu'à l'apex. Il est séparé de la rampe vestibulaire par la membrane de Reissner et de la rampe tympanique par la membrane basilaire. Cette dernière est porteuse de l'organe

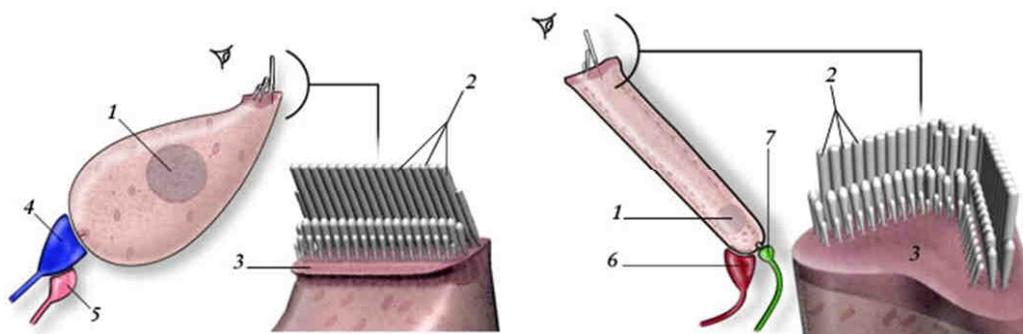
sensoriel : l'organe de Corti. Le canal cochléaire contient un autre liquide : l'endolymphe, riche en ions K^+ et Cl^- . La strie vasculaire en assure sa production.

L'organe de Corti est un mécanorécepteur dont les cellules réceptrices possèdent des cils. Elles sont de deux types : 3 500 cellules ciliées internes (une rangée) et 12 500 cellules ciliées externes (trois rangées). Elles sont portées par des cellules de soutien, notamment les cellules de Deiters qui ancrent les cellules ciliées externes dans la membrane basale. Elles sont recouvertes par la membrane tectoriale, toit huileux et flexible, solidement fixée aux cils des cellules ciliées externes.



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

Figure 8 : Coupe schématique de l'organe de Corti [7]



1. Noyau, 2. Stéréocils, 3. Plaque cuticulaire, 4. Nerf auditif (neurone de type I), 5. Efférence latérale, 6. Efférence médiane, 7. Nerf auditif (neurone de type II)

Figure 9 : Schéma d'une cellule ciliée interne (à gauche) et d'une cellule ciliée externe (à droite) [5]

La sélectivité de fréquence d'un son est dépendante de la longueur de la membrane basale. Les zones de membrane basale courte (base du limaçon) correspondent aux sons aigus et en s'allongeant à mesure que l'on se rapproche de l'apex, elles définissent les sons graves. Il en résulte une tonotopie de l'oreille interne.

La taille de la cellule ciliée externe (CCE) varie également selon la fréquence sonore qu'elle détecte. Elle est courte à la base de la cochlée lorsqu'elle correspond aux sons aigus et est plus longue à l'apex pour les sons graves.

Lorsque la poussée de l'étrier fait vibrer la périlymphe, les vibrations font onduler la membrane basilaire en une zone définie par la fréquence de l'onde transmise. Les cils des CCE se déplacent horizontalement ce qui entraîne une dépolarisation des cellules. Celles-ci vont alors se contracter sous l'effet de la prestine, protéine contractile présente dans leur paroi. Elles vont alors tirer périodiquement sur la membrane tectoriale et ainsi la mettre en contact avec les cellules ciliées internes (CCI). Les cils des CCI se couchent, provoquant une entrée massive d'ions K^+ qui dépolarise les cellules. Les CCI libèrent alors un neuromédiateur, du glutamate, dans la fente synaptique.

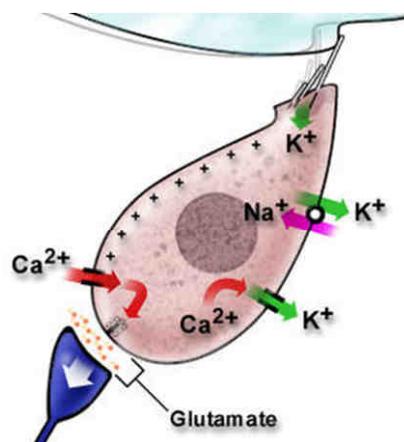


Figure 10 : Dépolarisation d'une cellule ciliée interne [5]

L'intensité d'un son est codée en partie par la fréquence de décharge de potentiel d'action des neurones. Les sons forts accentuent l'amplitude des mouvements des cils des CCI qui libèrent plus de neuromédiateurs. De plus, si l'intensité est forte, les cellules voisines de celle possédant la fréquence caractéristique seront activées. Ainsi, la précision tonale diminue au fur et à mesure que l'intensité du son augmente.

La CCI assure la fonction de récepteur sensoriel. 95% des fibres afférentes partent des CCI pour transporter les informations auditives. Chaque CCI est reliée à une dizaine de fibres nerveuses. Mais elle n'est jamais en contact direct avec les fibres efférentes, celles-ci font synapse avec les fibres afférentes.

La CCE assure une sélectivité fréquentielle et une amplification du signal. Il existe peu d'afférences, une fibre pour dix cellules. Elles informent uniquement les centres nerveux de leur état de contraction. Un rétrocontrôle actif du système nerveux assure la sensibilité cochléaire en modulant la contractilité des CCE, assurant une protection en cas de bruit fort.

Le nerf auditif conduit l'influx sonore de la cochlée au noyau cochléaire, puis remonte jusqu'au cortex auditif en passant par le colliculus inférieur.

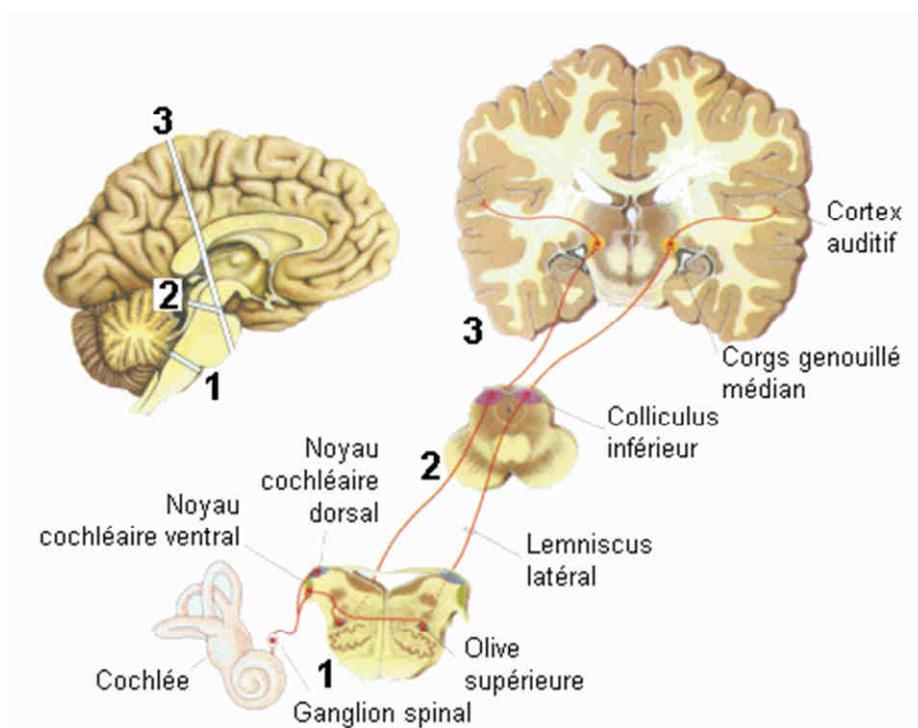


Figure 11 : Présentation schématique des voies auditives primaires, de la cochlée jusqu'au cortex auditif [8]

CHAPITRE II : PHYSIOPATHOLOGIE

Les acouphènes sont classés schématiquement en deux groupes bien distincts : les acouphènes objectifs et les acouphènes subjectifs.

2.6 Les acouphènes objectifs [1-3]

Les acouphènes sont observables, ils correspondent à un bruit réel qui peut être enregistré ou entendu par d'autres personnes.

Dans la majorité de ces acouphènes, le son est transmis à la cochlée par conduction osseuse. Le processus de traitement de ce son est identique à celui d'un son extérieur mais sans passer par le tympan et la chaîne ossiculaire. Ils sont généralement pulsatiles.

Bien que rares, moins de 5 % des cas, ils doivent systématiquement être recherchés. Le médecin peut en trouver l'origine et le cas échéant un traitement approprié peut être suivi.

2.1.1 Origine vasculaire

L'origine vasculaire est décelée lorsque le patient perçoit un bruit pulsatile vasculaire synchrone au pouls. En effet, il peut s'agir de battements artériels proches de l'oreille ou de vibrations provenant de la turbulence du sang dans un vaisseau à proximité du crâne. On distingue différentes causes : hypertension artérielle, hypertension intracrânienne, tumeur du glomus jugulaire, fistules artério-veineuses, anévrisme, dissection artérielle, athérosclérose, thrombose veineuse. L'acouphène est alors l'élément révélateur d'une pathologie.

2.1.2 Origine mécanique

Un problème mécanique se traduit généralement par un bruit également pulsatile mais plus singulier.

Il peut être causé par des myoclonies dans la sphère ORL : spasme du muscle du marteau, de l'étrier, muscles tenseurs de l'oreille moyenne, muscles masséters temporaux, muscles tenseurs du voile du palais. L'acouphène est alors décrit comme un claquement ou un clic.

S'il s'apparente à un souffle ce peut être une béance de la trompe d'Eustache. Le sujet s'entend respirer et sa voix résonne. Il entend en fait le passage de l'air dans le nasopharynx lors de sa respiration.

L'obstruction de la trompe d'Eustache est plus fréquente. Elle s'accompagne de la sensation d'oreille pleine et de bourdonnement. Elle peut être suivie d'une otite séreuse. La trompe bouchée n'assurant plus le drainage des sérosités de l'oreille moyenne, celle-ci se remplit de liquide séromuqueux. Il en résulte surdité, impression d'oreille pleine, vertiges (notamment en cas d'encombrement unilatéral) et acouphènes.

Un bouchon de cerumen peut, en frottant contre le tympan, entraîner la production d'un son.

2.2 Les acouphènes subjectifs

Dans la quasi-totalité des cas l'acouphène est dit subjectif, c'est-à-dire qu'il est perçu uniquement par le patient, et non enregistrable. Il peut provenir d'un dysfonctionnement à n'importe quel endroit du système auditif. Toutes les origines de ce symptôme ne sont pas encore connues. Le diagnostic est difficile du fait de l'inaccessibilité de l'oreille interne et des relais centraux auditifs. C'est par le biais d'études épidémiologiques que certains facteurs de risque ont été mis en évidence. Depuis peu, certains sont enfin validés et expliqués. [2]

2.2.1 Traumatisme sonore [4-6]

Un traumatisme sonore entraîne fréquemment une surdité et des acouphènes. Ils sont souvent momentanés s'il s'agit d'un choc isolé mais peuvent perdurer, notamment lorsque le traumatisme se répète dans le temps. C'est le cas lors d'exposition professionnelle au bruit. On considère qu'il y a un risque à partir d'une exposition à 80 dB lors d'une journée entière de travail. A partir de 130 dB, toute exposition, même très courte, peut provoquer des lésions irréversibles.

L'échelle sonore en décibels :

- 0 dB (A) => bruit le plus faible que l'oreille humaine peut percevoir
- 50 dB (A) => niveau habituel de conversation
- 80 dB (A) => seuil de nocivité (pour une exposition de 8 heures)
- 120 dB (A) => seuil de douleur

Durées d'exposition quotidienne au bruit nécessitant une action correctrice	
Niveau sonore en dB (A)	Durée d'exposition maximale
80	8 heures
83	4 heures
86	2 heures
89	une heure
92	30 minutes
95	15 minutes
98	7,5 minutes

Tableau 1 : Le bruit au travail [6]

2.2.2 Barotraumatisme [7]

Un barotraumatisme survient lorsqu'il y existe une difficulté d'adaptation entre la pression extérieure et la pression à l'intérieur de l'oreille. Ce qui peut se produire lors de plongée sous-marine, ou plus rarement de trajet en avion.

La pression atmosphérique est d'environ 1 bar. Un plongeur descendant à 10 m de profondeur verra la pression extérieure doubler pour atteindre 2 bars. En condition normale, la trompe d'Eustache s'ouvre pour laisser entrer de l'air dans la cavité de l'oreille moyenne et ainsi réguler la pression. La manœuvre de Valsalva, qui consiste à se pincer le nez et à souffler progressivement bouche fermée, peut forcer le travail de la trompe d'Eustache. Lors de la remontée, l'activité inverse s'effectue.

En cas d'obturation de la trompe d'Eustache, du conduit auditif ou d'une manœuvre d'équilibrage trop rapide, il peut se produire la rupture du tympan, de la fenêtre ronde ou de la fenêtre ovale et une entrée d'air dans l'oreille interne. Les symptômes associés sont douleur, vertiges, surdité, saignement du tympan, acouphènes. La plongée est donc contre-indiquée de plonger en cas de pathologie ORL (rhume, otite, tympan perforé...) qui perturbe le fonctionnement du mécanisme de régulation de pression.

2.2.3 Ototoxicité médicamenteuse

- Aminosides [8-10]

Les aminosides sont des antibiotiques ototoxiques et néphrotoxiques. Les substances administrées par voie parentérale sont les suivantes : la gentamicine (Gentalline*), la tobramycine (Nebcine*), l'amikacine (Amiklin*) et la nétilmicine (Nétromicine*). Elles s'accumulent facilement dans la périlymphe et l'endolymphe de l'oreille interne. Les CCE situées au bas de la cochlée sont touchées en premier, puis les lésions s'étendent jusqu'à l'apex et aux CCI, entraînant leur mort. Apparaissent alors surdité et acouphènes. Ces cellules n'ayant pas la capacité de se renouveler, l'ototoxicité de ces antibiotiques est rarement réversible.

La toxicité des aminosides est dépendante de leur concentration dans l'organisme. Leur bon usage recommande donc l'administration d'une dose journalière unique par voie intraveineuse en perfusion de trente minutes et pendant cinq jours maximum. Si le traitement dure plus de trois jours, un dosage du pic plasmatique est nécessaire. Le suivi de la concentration résiduelle est indispensable en cas de traitement prolongé (>5 jours).

Les aminosides sont également présents dans plusieurs spécialités de gouttes auriculaires :

Antibio Synalar* (Néomycine, polymyxine B, fluocinolone)

Panotile* (Néomycine, polymyxine B, fludrocortisone, lidocaïne)

Polydexa* (Néomycine, polymyxine B, dexaméthasone)

Si le tympan est perforé, l'oreille interne est exposée à la même toxicité. De ce fait, il est important de bien rappeler aux patients de ne pas réutiliser d'anciens flacons de gouttes auriculaires en cas d'otalgie mais de consulter leur médecin.

- Cisplatine [9-12]

Cet anticancéreux provoque une dégénérescence des CCE, de la strie vasculaire et du nerf auditif. Les métabolites du cisplatine non réduits par le glutathion seraient incriminés. Il en résulte une perte d'audition irréversible sur les hautes fréquences et des acouphènes. L'ototoxicité s'intensifie avec la répétition de l'administration.

Dans une moindre mesure, d'autres antinéoplasiques sont également responsables d'atteintes auditives. On peut citer tous les dérivés du platine, la moutarde à l'azote, la vincristine et la vinblastine.

- Salicylés et anti-inflammatoires non stéroïdiens [9 ;10 ;13-15]

L'aspirine est connue pour sa capacité à provoquer une baisse de l'audition et des acouphènes. Toutefois ces symptômes n'apparaissent que pour des traitements à haute dose et sur une longue période. Ces effets sont réversibles en 48 à 72 h.

Deux mécanismes distincts conduisent d'un côté à une perte auditive et de l'autre à la perception d'acouphènes. Le premier, plus rapide, perturbe l'électromotilité des CCE et entraîne ainsi une surdité. Le second intervient par l'intermédiaire de l'acide arachidonique. Celui-ci est normalement oxydé par la cyclooxygénase en prostaglandine. En inhibant les cyclooxygénases, les salicylés augmentent le taux d'acide arachidonique dans l'oreille interne. Ce lipide va perturber la transmission des messages sonores entre la CCI et le nerf auditif.

En présence de conditions physiologiques, une stimulation sonore déclenche la libération de glutamate par la CCI. En se fixant aux récepteurs AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazole-4-propionique acid), il assure la production d'un potentiel d'action.

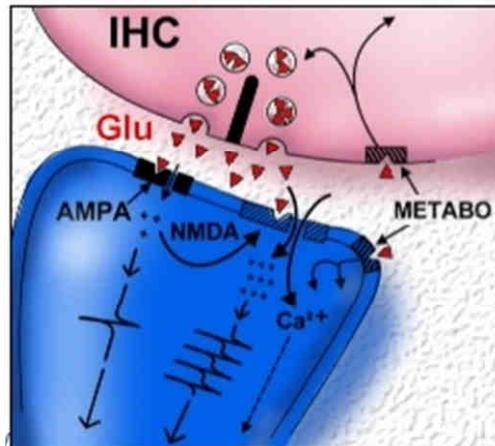


Figure 12 : Synapse entre CCI (en rose) et un neurone du nerf auditif (en bleu)

Cependant, en cas de forte stimulation sonore, le glutamate se lie également aux récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Son activation déclenche la libération de nombreux potentiels d'action. La présence d'acide arachidonique augmente la probabilité d'ouverture du canal ionique couplé au récepteur NMDA et augmente ainsi l'activité électrique du nerf auditif.

- Antipaludéens [9,10 ;15 ;16]

Le mécanisme de la toxicité auditive de la quinine serait proche de celui des salicylés. Un traitement prolongé à forte dose est indispensable à l'émergence de troubles auditifs. Ceux-ci disparaissent généralement en quelques jours après l'arrêt du traitement mais peuvent parfois devenir permanent en cas d'administration d'une dose massive.

Quinine (Surquina*)

Chloroquine (Nivaquine*)

Hydroxychloroquine (Plaquenil*)

- Glycopeptides [9 ;10 ;17 ;18]

L'ototoxicité des glycopeptides, la vancomycine (Vancocine*) et la téicoplanine (Targocid*), est concentration dépendante. Elle se caractérise le plus souvent par l'apparition d'acouphènes, réversibles à l'arrêt du traitement. Il est généralement retrouvé une atteinte auditive à des concentrations plasmatiques de vancomycine supérieures à 80 mg/L, bien au-delà des valeurs recherchées (35-50 mg/L). Le suivi des taux plasmatiques est nécessaire pour les populations à risque : patient âgé, insuffisant rénal, prise concomitante de médicament ototoxique, traitement >7jours.

- Diurétiques de l'anse [9 ;10 ;15]

Les diurétiques de l'anse regroupent le furosemide (Lasilix*), le bumétanide (Burinex*) et le pirétanide (Eurelix*). Leur ototoxicité est rare. Elle n'apparaît qu'à des doses élevées, généralement par voie parentérale ou chez des sujets insuffisants rénaux. Ces diurétiques inhiberaient le transport des ions K⁺ par la membrane de la strie vasculaire. Leur toxicité serait généralement réversible à l'arrêt du traitement. Cependant, leur administration concomitante avec d'autres médicaments ototoxiques potentialise leurs effets indésirables.

2.2.4 Maladie de Ménière [19-21]

La maladie de Ménière se manifeste par des crises brutales et chroniques, caractérisées par des vertiges, une baisse de l'audition et des acouphènes. Ceux-ci sont décrits comme des bourdonnements de fréquence grave. Les symptômes peuvent parfois être persistants mais leurs intensités fluctuent néanmoins avec le temps. L'origine de ces manifestations se trouve dans l'oreille interne, où se situent l'appareil vestibulaire et la cochlée. En effet, un excès d'endolymphe (hydrops endolympatique) entraînerait une surpression empêchant ou faussant la transmission des informations vibratiles sensorielles. Ainsi, l'acouphène serait une interprétation de l'onde créée par l'hyperpression que les cellules ciliées confondent avec une vibration sonore. La cause de ce dysfonctionnement n'a pas été encore clairement identifiée. Des hypothèses infectieuses, traumatiques, allergiques et plus récemment auto-immunes sont évoquées.

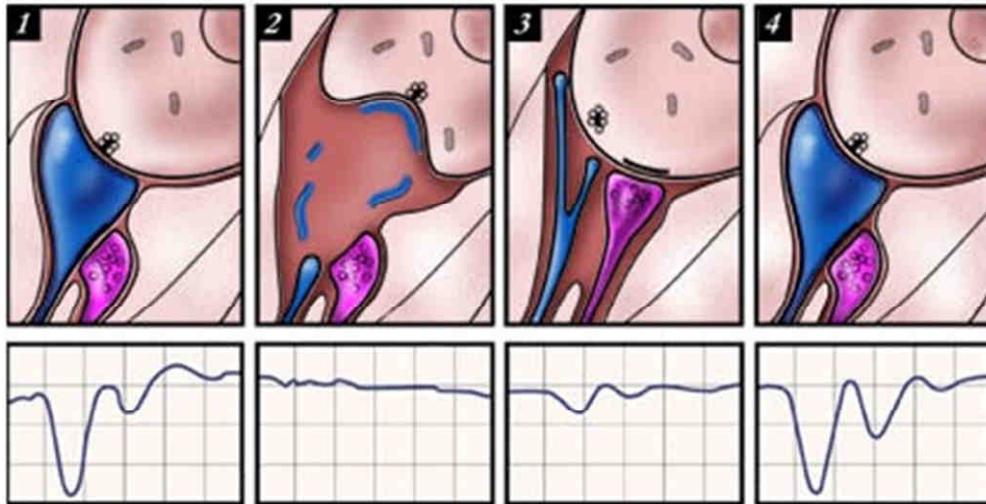
2.2.5 Neurinome [22 ; 23]

Le neurinome acoustique ou Schwannome vestibulaire est une tumeur bénigne affectant le nerf VIII qui regroupe le nerf auditif et le nerf vestibulaire. Elle est constituée de cellules de Schwann. L'apparition de cette tumeur provoque des signes vestibulaires (vertige, nausées...) et une surdité de perception décrite comme neurosensorielle ou centrale. La perception d'acouphène, conséquence directe ou indirecte de l'atteinte du nerf, est également retrouvée. Le traitement préconisé est l'ablation chirurgicale de la tumeur. Le risque principal de cette opération est la section du nerf VIII. Les patients peuvent alors perdre l'audition et les acouphènes persister.

2.3 Mécanismes périphériques

2.3.1 Choc excitotoxique [24 ; 25]

La transmission du son de la CCI au nerf auditif s'effectue par l'intermédiaire d'un neurotransmetteur excitateur, le glutamate. Lors d'un traumatisme sonore ou d'un accident ischémique, il y a une libération de glutamate en excès dans la fente synaptique. Celle-ci s'accompagne de la surexpression des récepteurs NMDA sur le nerf auditif. L'activation de ces récepteurs conduit à une hyperactivité du nerf auditif avec la production de décharges électriques en bouffées de type épileptique, pouvant se propager tout le long des voies auditives et produire un acouphène. Ce choc excitotoxique déclenche l'entrée massive de calcium dans le nerf auditif provoquant le gonflement et l'éclatement des dendrites post synaptiques et l'apparition de surdité brusque. Ce phénomène est tout d'abord réversible. Les neurones ont la capacité de reformer de nouvelles connexions avec les CCI. Cependant des lésions importantes ou des chocs répétitifs peuvent entraîner la mort du neurone.



1) Complexe synaptique sous une CCI : normalement, un corps présynaptique dans la CCI fait face à un bouton dendritique afférent (bleu) lui-même contacté par une terminaison du système efférent latéral (rose). Au-dessous, le potentiel cochléaire est normal.

2) Phase aiguë de l'excitotoxicité : le bouton dendritique a "explosé" et seuls quelques reliquats membranaires (comme le reliquat de la membrane postsynaptique) sont visibles ; la terminaison efférente n'est pas touchée. Au-dessous, on constate que le potentiel cochléaire a disparu.

3) Un jour après le choc excitotoxique, la dendrite repousse et des filopodes recontactent la CCI : pendant ce temps, la terminaison efférente est venue au contact direct de la CCI. Le potentiel cochléaire commence à récupérer.

4) Cinq jours après le choc excitotoxique, l'organisation synaptique est comparable à la normale. Le potentiel cochléaire a totalement récupéré.

Figure 13: Récupération synaptique après un choc excitotoxique

2.3.2 Presbyacousie et privation d'entrée sensorielle [23 ; 26-28]

La presbyacousie se caractérise par une dégradation progressive de la perception auditive liée au vieillissement. Au départ, il s'agit d'une simple gêne à la compréhension dans un milieu bruyant, à laquelle chacun a généralement la faculté de s'adapter. Peu de consultations sont enregistrées à ce stade. Puis, insidieusement, une surdité s'installe.

Les altérations se situent à plusieurs niveaux. Il a été, depuis longtemps, mis en évidence une atteinte de la cochlée et notamment des cellules ciliées externes, mais tous les étages du système nerveux sont concernés par de potentielles lésions dues au vieillissement.

La presbyacousie s'installe, en moyenne, vers l'âge de 50 ans. A partir de 60 ans, le seuil d'audition augmente de 1 dB par an. Des acouphènes sont associés à cette perte auditive chez 11,8 à 19,3 % des sujets de la tranche 55 - 65 ans.

Il est difficile de différencier une perte auditive liée à un processus physiologique de vieillissement et une altération liée à une exposition sonore traumatique. Une expérience réalisée sur des rats a montré que les pertes fréquentielles liées à l'âge se situaient plutôt sur des hautes fréquences, celles dues au bruit ne dépassaient pas les 4000 Hz. Des facteurs favorisants, tels que des troubles métaboliques (diabète et hypercholestérolémie) et des prédispositions génétiques sont mis en cause.

2.4 Mécanismes centraux de l'acouphène

Bien qu'on ne détecte pas toujours de baisse de l'audition sur l'audiogramme des sujets acouphéniques, il est probable que des dommages cochléaires soient à l'origine de ces acouphènes. [25 ; 29] Chez certains sujets acouphéniques présentant des seuils d'audition dans la limite normale, la production d'otoémissions acoustiques spontanées (OEA) a pu être constatée, témoignage d'un dysfonctionnement des cellules ciliées externes. De plus, un TEN test (Threshold Equalizing Noise), utilisé pour identifier les zones mortes de la cochlée, a montré une dégradation des cellules ciliées internes chez de jeunes individus possédant un audiogramme normal. [30]

Cependant il est incertain que ces souffrances périphériques demeurent le substrat d'une perception acouphénique chronique. Un processus de centralisation assure ensuite sa pérennisation. Il a été démontré que l'acouphène persiste après une section du nerf auditif ou une ablation du noyau cochléaire dorsal. [29]

2.4.1 Plasticité neuronale

Un des mécanismes majeurs de ce phénomène est la capacité de plasticité de notre système nerveux. Une partie de ce dernier peut changer de fonction ou d'organisation au cours de la vie pour tenter de réparer ou pallier à un défaut du système. La plasticité neuronale consiste en la création ou l'élimination de synapses, d'axones ou de dendrites pour éliminer ou créer de nouvelles connexions neuronales. [31]

Une réorganisation à court terme induit un changement dans la transmission synaptique, avec une potentialisation de la transmission glutamatergique et une baisse de la transmission inhibitrice GABAergique. Une réorganisation à long terme implique la création ou l'élimination d'axones et de dendrites. [31 ; 32]

La privation d'entrée sensorielle auditive est probablement le plus important facteur promoteur de plasticité neuronale. [30 ; 31 ; 33 ; 34 ; 35]

2.4.2 Modification de la carte tonotopique

En effet, la désafférentation conduit à une réorganisation de la carte tonotopique du cortex auditif, mise en évidence par magnétoencéphalographie. Les neurones corticaux recevant moins d'influx en provenance du thalamus commence à répondre préférentiellement aux entrées sensorielles thalamo-corticales adressées aux neurones codant pour des fréquences adjacentes aux zones déficitaires en formant grâce à leurs dendrites des connexions latérales. Ces fréquences se retrouvent alors surreprésentées sur la carte corticale. On parle alors d' « edge effect ». [30 ; 33 ; 36] Cette réorganisation peut être considérée comme analogue au processus induit par l'amputation d'un membre, apparaissant immédiatement après l'intervention. Cette rapidité d'action s'expliquerait par des connexions préétablies normalement silencieuses entre les neurones corticaux. Un démasquage de synapses dormantes ouvrirait des voies nerveuses normalement bloquées. [30] Chez les patients acouphéniques l'acouphène peut généralement être masqué par un bruit correspondant à la fréquence de la perte auditive. [33 ; 37 ; 38] Par ailleurs, l'acouphène est d'autant plus intense que la réorganisation est importante. Ces

données suggèrent donc que l'activité des neurones dans la région de la perte auditive cause l'acouphène. [36 ; 37 ; 38]

Toutefois, la plasticité neuronale ne peut pas seulement être considérée comme un désavantage. Elle est généralement bénéfique pour réparer les dégâts liés à un traumatisme. On peut citer également son utilisation dans l'adaptation à une prothèse auditive ou à des implants cochléaires. Il s'agit encore du principe de base de la TRT (Tinnitus Retraining Therapy), le but étant d'inverser la tendance. Nous verrons ceci plus en détail dans le chapitre suivant détaillant la prise en charge. Par ailleurs, il est plus facile d'amorcer une réversion de la plasticité à l'origine d'un acouphène si celui-ci est récent, car avec le temps de nombreuses connections cérébrales s'établissent, notamment avec des structures non auditives, et renforcent ce phénomène. [31]

2.4.3 Hyperactivité

Les techniques de neuroimagerie fonctionnelle telles que l'IRMf et la TEP, par la visualisation d'une augmentation du flux sanguin locorégional, ont pu mettre en évidence une hyperactivité à différents niveaux du système auditif. Trois structures majeures d'accroissement d'activité spontanée sont distinguées : le noyau cochléaire (dorsal : NCD et ventral : NCV), le colliculus inférieur (CI) et le cortex auditif (primaire et secondaire). Le nerf auditif n'est pas nécessairement concerné. [24 ; 32 ; 36 ; 39]

Le NCD est la plus basse structure auditive centrale et l'une des mieux étudiée. Une augmentation de l'activité spontanée peut y être observée, principalement dans les cellules fusiformes. Le NCD est directement innervé par le nerf VIII et est donc vulnérable à la perte ou à la réduction d'entrées sensorielles auditives. Ces altérations périphériques entraînent des modifications plastiques des synapses affectant la libération de neurotransmetteurs, la quantité de synapses ou le nombre de récepteurs post-synaptiques et conduisent ainsi à une perturbation de la balance excitation-inhibition. La réorganisation s'effectue en faveur de l'excitation. Une grande perte des synapses inhibitrices conduit à une désinhibition des neurones qui augmentent ainsi leur activité spontanée. [32 ; 36]

Tout d'abord, des études animales ont montré une diminution de 40 % de la libération de glycine, neurotransmetteur inhibiteur, et une augmentation de sa consommation de 50 % 59 jours après une ablation cochléaire. Sa transmission diminue également avec l'âge. Cette baisse est le résultat d'une modification de l'expression du récepteur GlyR et de sa liaison avec la protéine d'ancrage: la gephyrine. [24 ; 32]

De plus, la désafférentation périphérique conduit à un renforcement de l'action excitatrice du glutamate et de l'acétylcholine. Une hausse du nombre de synapses cholinergiques après une perte auditive a pu être observée, ainsi qu'une augmentation du taux d'acétyl-transférase (enzyme permettant la synthèse d'acétylcholine) après l'exposition à un son fort. De plus, la libération de glutamate augmente après un traumatisme sonore. L'excès de ce neuromédiateur peut induire des lésions cellulaires au niveau du NCD et en aval par le mécanisme d'excitotoxicité, conduisant à une désinhibition chronique des voies auditives. [24 ; 32]

Par ailleurs, le cortex auditif primaire est parcouru de circuits inhibiteurs GABAergiques. Une avancée en âge est accompagnée d'une baisse de 40 à 60 % du taux de l'enzyme GAD qui synthétise le GABA. [36]

En outre, ces changements sont accompagnés par des modifications de l'expression d'enzymes impliquées dans la transduction : AMPc, PKC, CaMKII et de l'augmentation de certains facteurs de croissance après une ablation cochléaire : NT-3 et BDNF. [32]

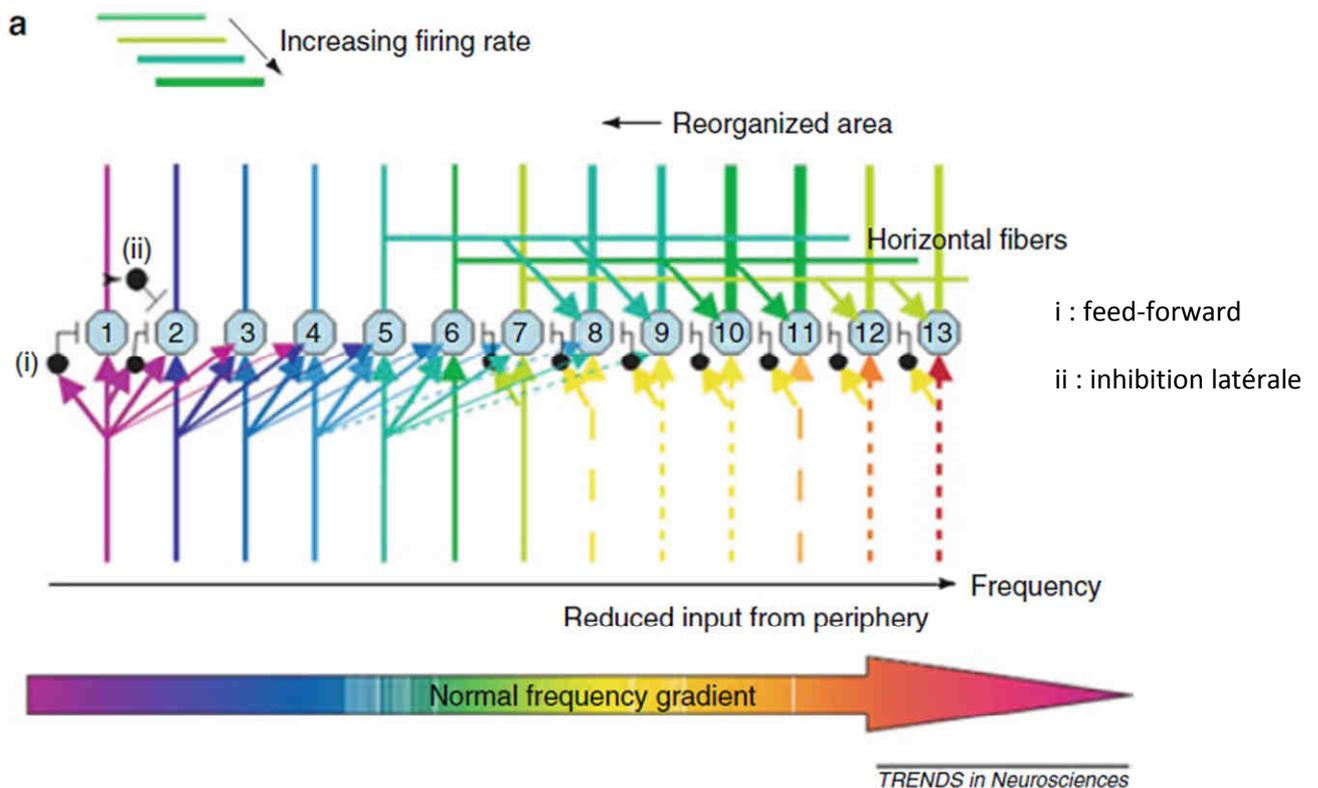


Figure 14 : Effets centraux d'une perte auditive chez le chat [33]

Un axe de recherche concerne la théorie d'un gain central accru. Pour compenser la baisse d'influx sensoriels auditifs correspondant à une fréquence donnée, l'activité des neurones, des noyaux cochléaires au cortex auditif, augmente. Mais comme le dit le Dr Norena, « En biologie comme dans la vie, rien n'est gratuit ». L'optimisation du codage de l'intensité des sons pourrait malheureusement relever également le bruit de fond neuronal. [40]

2.4.4 Synchronie neuronale

Cependant, un excès quantitatif d'activité paraît insuffisant pour expliquer l'apparition parfois immédiate d'un acouphène après un traumatisme. En effet, après une exposition sonore intense, il a été remarqué que l'augmentation des décharges de potentiels d'action n'est perceptible qu'au bout de quelques heures et même deux à cinq jours plus tard dans le NCD. Ainsi, il a été mis en évidence un mécanisme de synchronie neuronale associé à cette hyperactivité. Un groupe de neurones

synchronise les décharges de leurs potentiels d'action. L'effet produit par la somme de potentiels d'action synchrones est plus fort que celui produit par la somme de potentiels identiques mais asynchrones. Ce phénomène permet une discrimination des informations pour ne garder que les plus importantes. Le processus est identique lors de l'analyse de véritables sons et permet par exemple de nous concentrer sur une conversation en minimisant le bruit de fond. [30 ; 33]

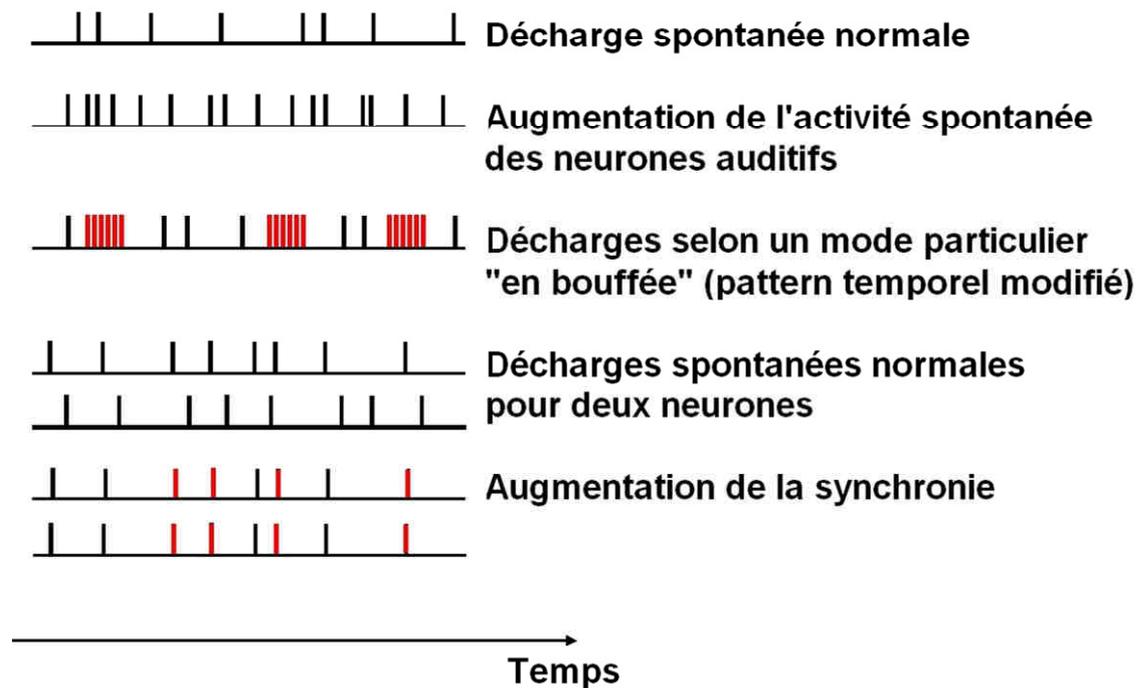


Figure 15 : Modification de l'activité spontanée

Cette synchronisation a été peu étudiée dans les régions sous-corticales mais est visible au niveau du cortex auditif par un changement de l'activité oscillatoire spontanée chez les sujets acouphéniques.

Certaines études suggèrent que des atteintes du système auditif dans l'enfance ou chez l'adulte jeune entraîneraient une dégénérescence partielle du nerf auditif non détectable sur un audiogramme. Avec l'âge, une perte progressive de l'inhibition centrale démasquerait des aires de haute activité spontanée ou de synchronisation neuronale. Ces aires seraient rendues vulnérables par les dommages antérieurs et conduiraient à la perception d'acouphène plus tard dans la vie. [36]

2.4.5 *Activité oscillatoire cérébrale*

Des enregistrements d'électroencéphalographie (EEG) et de magnétoencéphalographie (MEG) chez des individus souffrant d'acouphène montrent une activité oscillatoire anormale dans différents rangs de fréquences. On retrouve une augmentation de l'activité dans les bandes delta (<4 Hz) et gamma (> 30 Hz) et une diminution de l'activité dans la bande alpha (8 à 12 Hz). Une propriété avancée est l'impossibilité de coexistence de plusieurs bandes de fréquence. L'accroissement de la puissance dans une bande entraînerait une baisse dans une autre.

L'activité dans les hautes fréquences serait consécutive à la perte d'inhibition latérale des neurones transportant du GABA (diminution de l'activité en alpha). Au niveau du cortex auditif elle coderait pour l'intensité de l'acouphène. Néanmoins, elle est aussi présente dans d'autres régions du cortex: aire frontale, pariétale et cortex cingulaire antérieur, sans relation avec l'intensité de l'acouphène. [29 ; 30 ; 41 ; 42]

Les ondes lentes seraient caractéristiques des régions du cortex déconnectées des afférences thalamo-corticales. Le sommeil profond en est un exemple. Le thalamus est coupé des signaux provenant des relais pré-thalamiques. De telles conditions aboutissent à une hyperpolarisation des cellules thalamiques, puis à une activation des canaux sodium-potassium. La dépolarisation induite déclenche une entrée de calcium. A un certain seuil, un potentiel d'action est généré. La dynamique oscillatoire est assurée par l'ouverture rythmique des canaux calciques. Dans notre cas, on peut s'attendre à la retrouver dans le lobe temporal. En pratique, cependant, on la distingue aussi bien dans le lobe temporal que dans le cortex frontal. Cette dernière information suggère la participation de structures non auditives dans le processus de l'acouphène, notamment dans l'implication de la détresse associée. L'intégration des valeurs du TQ (Tinnitus Questionnaire) révèle une corrélation entre l'intensité de l'activité en delta et en alpha et la détresse liée à l'acouphène. [33 ; 41 ; 42]

Dès les années 1990, Jastreboff présente un modèle neurophysiologique de l'acouphène intégrant différentes voies nerveuses. Il insiste sur le rôle primordial des structures non auditives dans le développement de la gêne induite par l'acouphène.

2.5 Réseau global incluant des régions non auditives

2.5.1 Voie extra-lemniscale

Environ deux tiers des personnes souffrant d'un acouphène sont capables d'en moduler l'intensité par des manœuvres somatiques telles que des mouvements des yeux horizontaux et verticaux, une manipulation de la mâchoire, des contractions des muscles de la tête, du cou ou des membres, des pressions sur des points de déclenchement myofasciaux de la tête et du cou.

Ils sont une preuve évidente de l'interconnexion entre la voie auditive classique et les systèmes somato-sensoriel ou somato-moteur et que son activation joue un rôle dans le déclenchement d'acouphène.

Tandis que la voie primaire est une voie rapide ne véhiculant qu'une seule modalité, la voie extra-lemniscale ou voie non classique est une voie plus lente répondant à différentes stimulations somato-sensorielles et visuelles. Elle prend fin dans le cortex auditif secondaire, les cortex associatifs d'autres sens et le système limbique. Elle est composée de fibres transmettant le tact grossier, la sensibilité thermique et algique. L'intégration plurisensorielle des voies auditives débute dans le NCD. [43 ; 46]

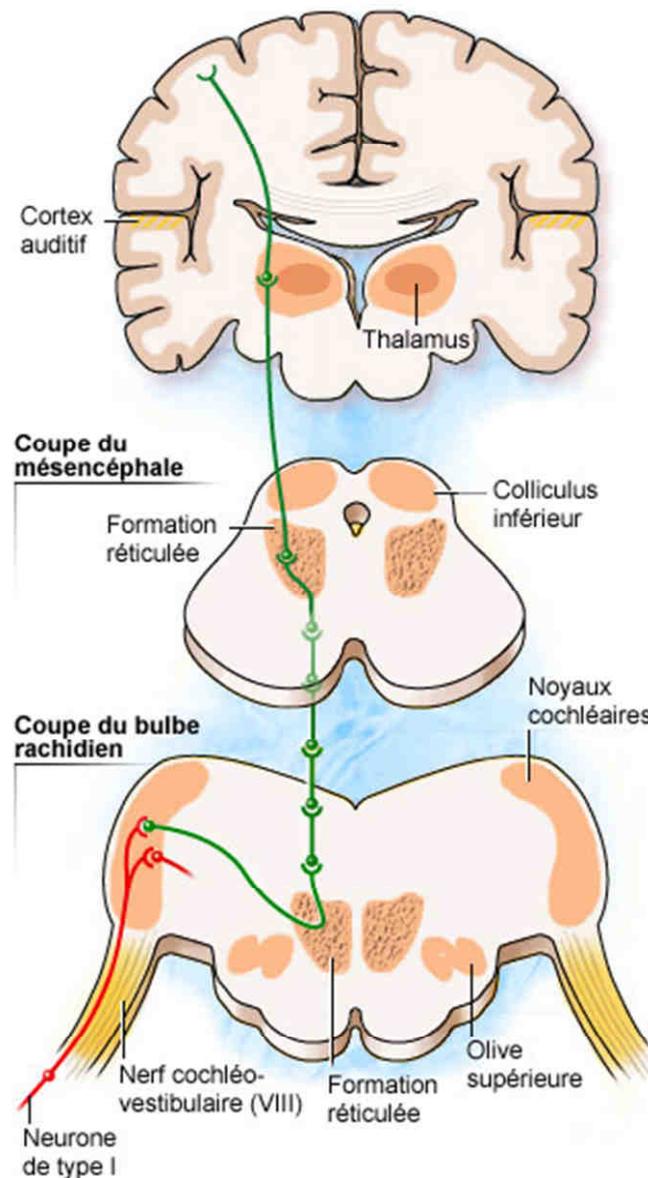


Figure 16 : Voie extra-lemniscale [25]

Une expérience de stimulation électrique du nerf médian chez des sujets âgés de 7 à 45 ans démontre que la voie extra-lemniscale est impliquée dans la perception de l'intensité des sons chez les enfants et que son implication diminue avec l'âge ; vraisemblablement en conséquence d'une maturation normale du système nerveux auditif. Une seconde étude montre une augmentation de l'intensité de l'acouphène chez des sujets acouphéniques après stimulation du nerf médian, ce qui suggère que la voie non classique, rarement active chez l'adulte, serait activée chez certains individus souffrant d'acouphène. La plasticité neuronale induite par la perte d'entrées auditives provoquerait un déroutage des informations de la voie classique vers la voie non classique. [31]

Les terminaisons synaptiques des neurones du système somatosensoriel possèdent des transporteurs VGLUT2 (vesicular glutamate transporteur 2) tandis que les terminaisons du nerf auditif contiennent des VGLUT1. Une étude de Zeng en 2009 montre qu'une à deux semaines après une ablation de la cochlée, le taux de VGLUT2 dans le NCD augmente tandis que le nombre de VGLUT1 diminue. Cela confirme le renforcement de l'influence du système somatosensoriel en cas de dommages cochléaires. Les neurones du NCD répondent alors plus facilement aux stimulations somatosensorielles. [36 ;44 ;46]

2.5.2 Réseau de perception

Les changements vus précédemment sont incontestablement nécessaires mais probablement insuffisants pour obtenir une perception consciente de l'acouphène. L'activation des voies auditives est un pré-requis générant une information sonore inconsciente. Son intégration dans un réseau global cérébral incluant des aires auditives et non auditives conduit ensuite à la perception du son « fantôme ». Elle requiert l'émergence de connexions longue-distance entre des régions éloignées du cerveau, permettant un transfert d'information optimisé. [30 ; 47 ; 48]

L'étude de Weisz en 2005 a montré que la diminution de l'activité en alpha et l'augmentation de l'activité en delta visualisée dans le lobe temporal s'étendaient aux lobes frontaux et pariétaux. [42]

Plus récemment, Schlee a démontré l'implication d'un réseau de perception composé du cortex pariétal droit, du cortex préfrontal droit et du cortex cingulaire antérieur. Ce réseau émet des projections sur le cortex auditif primaire y amplifiant l'activité neuronale qui code pour l'intensité de l'acouphène. [38 ; 49]

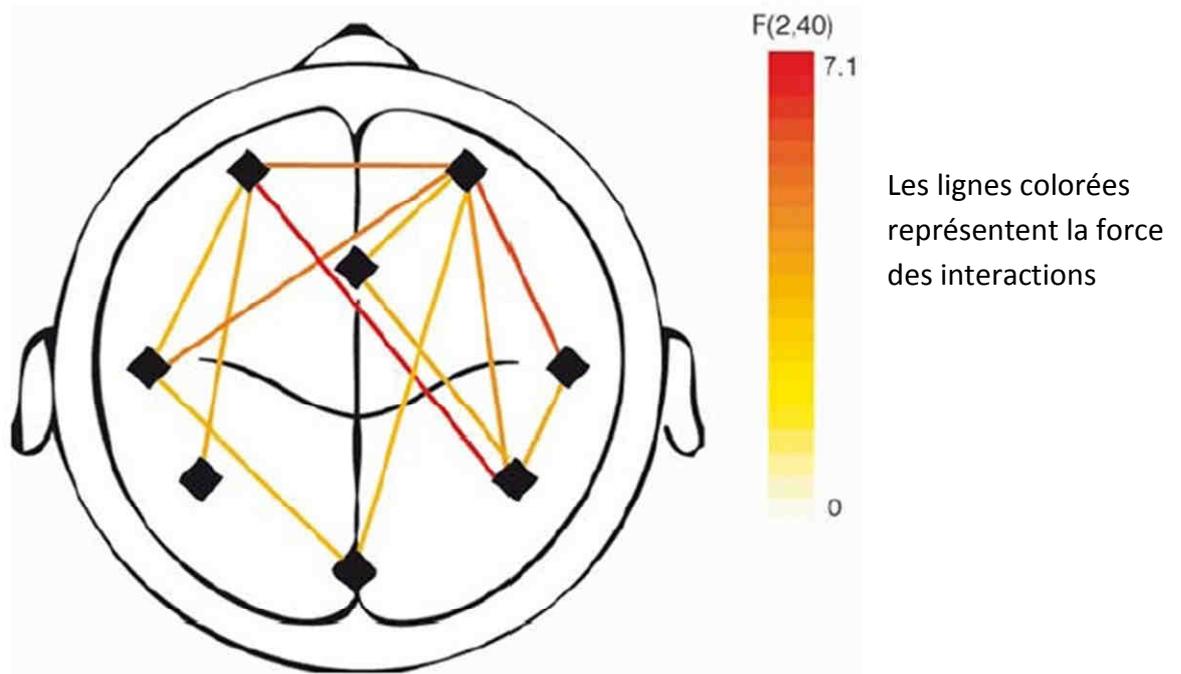


Figure 17 : Connexions cérébrales longues distances chez un sujet acouphénique entre cortex frontal, pariétal, temporal et cingulaire antérieur
[48]

Schlee a également montré que chez les sujets acouphéniques les régions temporales recevaient de nombreux influx provenant principalement du cortex préfrontal, pariétal et occipital. Le taux élevé d'influx entrant est relié à la forte influence d'une autre région. Le montant de ces influx était corrélé positivement avec la détresse occasionnée par l'acouphène. De plus, des études de MEG ont mis en évidence une désynchronisation en alpha dans le lobe temporal droit corrélée à cette détresse qui serait en partie la conséquence d'un tel rayonnement. [30 ; 48]

2.5.3 Réseau de détresse

L'acouphène possède une composante affective. Il peut engendrer irritabilité, anxiété, troubles du sommeil, difficultés de concentration, dépression. 70 % des patients acouphéniques qui consultent un médecin souffre de détresse émotionnelle. Par ailleurs, l'acouphène apparaît souvent suite à une période de stress intense (deuil, divorce, perte d'emploi...). [50 ; 51]

Celle-ci est générée dans un réseau de détresse composé du lobe temporal médian (amygdale et hippocampe), du parahippocampe, de l'insula et du cortex cingulaire antérieur. Ces structures appartiennent au système limbique. Par contre, les caractères subjectifs d'un acouphène (intensité, fréquence) ne sont pas corrélés avec la détresse du patient. Des sujets qui attribuent un niveau très bas à leur acouphène peuvent témoigner d'un retentissement majeur sur leur qualité de vie. [38 ; 47 ; 49 ; 52]

De plus, une étude de VBM de 2006 (Voxel based morphometry) a rapporté une diminution de la densité de matière grise dans la région sous-calleuse ainsi qu'une augmentation de matière grise dans le thalamus postérieur et le noyau genouillé médian. L'aire sous-calleuse constituerait une interface entre le système limbique et le système thalamo-cortical. Elle borde le striatum ventral qui contient notamment le noyau accumbens (Nac). Ce dernier reçoit des projections de l'amygdale et de l'hippocampe. Le réseau Nac-cortex préfrontal médian possède des neurones dopaminergiques impliqués dans le comportement de récompense et d'évitement ainsi que des neurones sérotoninergiques modulant divers systèmes liés aux émotions. Les axones sérotoninergiques du Nac (et d'autres structures paralimbiques) innervent le noyau réticulaire thalamique (NRT) et le thalamus dorsal. Ils activent les neurones GABAergiques du NRT qui inhibent les cellules thalamiques et notamment celles du noyau genouillé médian pour le système auditif. La transmission d'informations auditives en provenance de la périphérie et en direction du cortex est modulée au niveau thalamique. [36 ; 38 ; 51 ; 52]

Ainsi, le système Nac-NRT exerce un rôle de filtre pour annuler des sons persistants désagréables et non souhaités, on parle alors d'habituation. Le cerveau élimine les informations jugées inutiles. Par contre, un stimulus inconnu sera évalué par le système limbique pour entraîner le bon comportement face à la situation. Dans le cas de l'acouphène, le cerveau ne fait pas son travail de tri. Le stimulus est considéré comme pertinent. Les émotions associées sont primordiales pour le devenir de l'acouphène. Un stimulus fera l'objet d'une attention particulière s'il est associé à des aspects négatifs, s'il présente un danger, une menace. L'habituation est alors impossible. L'anxiété est un mécanisme nécessaire d'adaptation à des situations de danger mais elle peut devenir pathologique. L'individu acouphénique entre dans un cercle vicieux car plus il va se focaliser sur son acouphène et lui associer des idées négatives plus la gêne sera grande. La pérennisation de l'acouphène sera ainsi

assurée. L'objectif de diverses thérapies sera de rendre l'acouphène inconscient. [52 ; 53]

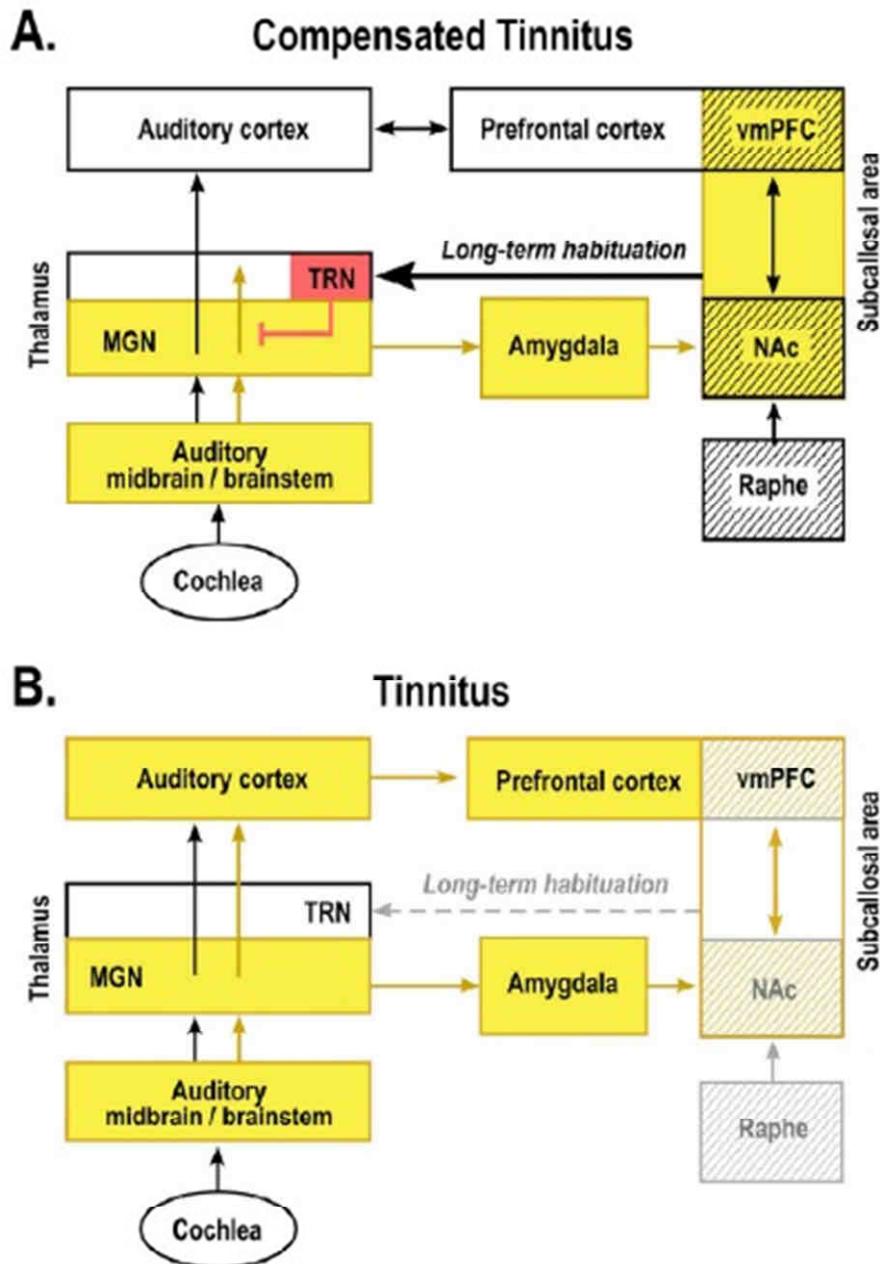


Figure 18 : Génération d'acouphène suite à la faillite du système de suppression des bruits [52]

Il est intéressant d'évoquer le fait que les aires cérébrales impliquées dans la perception d'acouphène et celles liées au fonctionnement du système nerveux autonome (CCA, insula, hypothalamus et amygdale) se chevauchent. Cette situation

laisse penser que le système nerveux autonome jouerait un rôle dans l'élaboration de la perception consciente de l'acouphène. [38]

L'avancée des connaissances de ces dernières années dans le domaine des neurosciences ont permis de confirmer la complexité de l'acouphène et de mieux comprendre ses mécanismes. Ainsi, l'acouphène ne doit plus être réduit à une défaillance de l'oreille mais requiert une vision globale du phénomène. Cette évolution permet une meilleure appréhension des thérapeutiques existantes et ouvre la perspective de nouvelles prises en charge.

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE

Les mécanismes variés qui rentrent en jeu dans la perception d'un acouphène ouvrent de nombreuses voies de traitement. En premier lieu, un examen ORL, suivi si besoin d'examens complémentaires (imagerie, tests sanguins, examen cardiovasculaire, EEG, doppler...) est indispensable pour rechercher une cause éventuelle. Un traitement étiologique est mis en place si le diagnostic le permet. Cependant, traiter la cause ne supprime pas toujours l'acouphène et dans de nombreux cas aucune étiologie n'est retrouvée. [1 ; 2]

L'évaluation d'un acouphène subjectif est difficile car il n'existe pas de méthode objective de mesure. Une acouphénométrie permet toutefois de décrire subjectivement la fréquence, l'intensité et le temps de retour après masquage de l'acouphène. Cette étape est primordiale pour le patient qui peut enfin visualiser « concrètement » son acouphène. Cependant, la sévérité d'un acouphène n'est pas liée à son intensité mais à sa répercussion sur la qualité de vie. Un acouphène d'intensité très faible peut devenir fortement invalidant pour un individu tandis qu'un acouphène de forte intensité restera sans conséquence pour une autre personne. Des questionnaires ont été mis au point pour évaluer l'impact de l'acouphène dans la vie du patient (*cf annexes*). Leur but est principalement de suivre l'évolution du patient dans le temps et d'évaluer l'efficacité d'une thérapeutique. L'objectif premier de la prise en charge de cet acouphène n'est pas nécessairement son entière disparition, mais vise plutôt à rendre négligeable son retentissement sur la qualité de vie des individus. [3]

L'arsenal thérapeutique actuel comporte quatre grands axes ; un axe pharmacologique, des techniques de neurostimulation, une prise en charge prothétique et des approches comportementales.

3.1 Les traitements médicamenteux

3.1.1 Médicaments utilisés aujourd'hui

a) Tanakan* et Vastarel*

L'extrait de ginkgo biloba standardisé et la trimétazidine sont les seules molécules ayant actuellement une AMM pour la prise en charge des acouphènes. Cependant peu de données évaluant l'efficacité clinique de ces deux médicaments sont disponibles.

L'extrait standardisé de ginkgo biloba (EGb761) ou Tanakan* est un vasodilatateur indiqué dans le traitement d'appoint des baisses d'acuité auditive et de certains syndromes vertigineux et/ou acouphènes présumés d'origine vasculaire. Il est généralement bien toléré mais son efficacité est modérée et peu de patients répondent au traitement.

En 2011, l'AFSSAPS a jugé l'efficacité du Tanakan* insuffisante et a conclu que le rapport bénéfice-risque de ce médicament était défavorable. Sa prise en charge par la sécurité sociale a donc été supprimée le 01/03/2012. [4-7]

La trimétazidine (Vastarel*) est un anti-ischémique autorisé en France depuis 1978 dans le traitement d'appoint des vertiges et acouphènes. Il préserverait le métabolisme énergétique d'une cellule soumise à l'hypoxie.

En 2011, l'HAS a statué sur un service médical rendu insuffisant pour justifier d'un remboursement de la sécurité sociale, compte tenu d'un grand nombre d'effets indésirables et d'une efficacité thérapeutique mal établie. Les effets secondaires graves sont à titre de syndromes parkinsoniens, malaises et chutes, thrombopénies et réactions cutanées immuno-allergiques. La trimétazidine a été déremboursée le 01/03/2012. L'AFSSAPS a recommandé en avril 2011 la suspension de l'AMM de cette molécule. Une vingtaine de pays européens commercialisant ce produit, une saisine de l'agence européenne du médicament (EMA) a été effectuée pour un arbitrage dans l'ensemble de l'Europe. Le comité sur les médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA a statué en juin 2012 et recommande la suspension de deux des indications de la trimétazidine, à savoir le traitement symptomatique des vertiges et acouphènes et la baisse de l'acuité visuelle. L'ANSM recommande donc

aux médecins de ne plus prescrire de trimétazidine dans ces deux indications. Une décision de la commission européenne est attendue. [8-11]

b) Les corticoïdes

Les corticoïdes sont prescrits en cas de surdité brusque, avec ou sans acouphène, ou d'acouphènes apparaissant après un traumatisme sonore. On suspecte qu'un processus inflammatoire participe au phénomène de surdité brusque mais ceci n'a pas été prouvé. Par précaution, et du fait des moyens limités à disposition, les corticoïdes sont prescrits systématiquement. Ils peuvent être associés à des vasodilatateurs. Leur efficacité est variable. La perfusion intratympanique de corticoïde, en particulier de la dexaméthasone, fait l'objet d'études cliniques et serait une alternative en cas d'échec ou de contre-indication à un traitement systémique. [12 ; 13]

c) Les anticonvulsivants

On retrouve dans les mécanismes physiopathologiques des acouphènes des décharges électriques neuronales en bouffées, de type épileptique. On peut donc attendre des médicaments anti-convulsivants qu'ils induisent également la suppression des acouphènes. Ces traitements sont par ailleurs employés dans la douleur chronique, qui présente de nombreuses analogies avec les acouphènes.

- Les benzodiazépines

Les benzodiazépines sont des agonistes des récepteurs GABA_A. Elles se fixent sur un site spécifique du récepteur, augmentant ainsi la fréquence d'ouverture du canal ionique Cl⁻ ainsi que l'affinité du GABA pour son récepteur. Leur intérêt est double. En potentialisant l'activité inhibitrice du GABA, elles diminuent l'hyperactivité neuronale. De plus, leur action sédatrice et anxiolytique joue un rôle important dans la prise en charge des troubles psychiques souvent associés aux acouphènes : stress,

anxiété, trouble du sommeil. Les inconvénients majeurs du traitement sont la tolérance et la dépendance induites.

Une étude portant sur l'effet de l'aprazolam indique une diminution de l'intensité de l'acouphène dans 76 % des cas contre 5 % pour le groupe témoin. Toutefois cette étude porte sur un petit échantillon de sujets. Un essai clinique portant sur le clonazépam rapporte une réduction significative de l'intensité de l'acouphène. Une étude rétrospective sur l'utilisation du clonazepam à la dose de 0,5 à 1 mg/jour pendant 60 à 180 jours montre un soulagement de l'acouphène dans 32 % des cas.

Le clonazepam (Rivotril*) était la benzodiazépine la plus fréquemment utilisée. Prescrite dans de nombreuses indications hors AMM, notamment dans le traitement de la douleur neuropathique, insomnie, trouble anxieux, son mésusage a conduit à une restriction des conditions de prescription et de délivrance depuis le 15/03/2012, afin d'en limiter le trafic. Les patients acouphéniques répondeurs au traitement ont donc dû se reporter sur une autre molécule, généralement le bromazépam ou l'alprazolam. [13-16]

- La carbamazépine (TégrétoI*)

Le mécanisme d'action de la carbamazépine n'est pas entièrement élucidé. Elle stabilise la membrane présynaptique en bloquant les canaux sodiques voltage-dépendants. Elle réduit donc la libération de glutamate et ainsi diminue l'hyperexcitabilité neuronale. Elle pourrait également renforcer les courants potassiques voltage-dépendants et inhiber les canaux calciques de type L.

L'emploi de cette molécule est restreint par la fréquence des effets indésirables : troubles neurologiques (sommolence, vertige, céphalées, agitation), troubles gastro-intestinaux, réactions d'hypersensibilité. De plus, la carbamazépine est un puissant inducteur enzymatique, générant de nombreuses interactions médicamenteuses.

Les essais cliniques sont partagés sur l'efficacité de cet anti-épileptique. Certaines études, employant des doses assez faibles de l'ordre de 200 mg/jour, ne révèlent pas d'activité significative. D'autres études montrent que 50 % des patients répondant à la lidocaïne sont également répondeurs à la carbamazépine. [13-15]

- La gabapentine (Neurontin*)

La gabapentine présente une parenté de structure avec le GABA mais ne modifie pas la liaison du GABA à son récepteur. Son mécanisme d'action n'est pas entièrement connu mais on sait qu'elle augmente le taux de GABA. Elle se fixe à la sous-unité $\alpha 2-\delta$ des canaux calciques voltage-dépendants et inhibe à long terme les courants calciques.

Les effets bénéfiques de la gabapentine seraient limités et concerneraient une population pour qui l'acouphène est lié à un traumatisme sonore. [13-15 ; 17]

- La prégabaline (Lyrica*)

Tout comme la gabapentine, la prégabaline est un analogue du GABA dont l'activité exacte n'est pas totalement connue. Elle se lie également à la sous-unité $\alpha 2-\delta$ des canaux calciques voltage-dépendants.

Molécule la plus récente, bien que très utilisée dans la prise en charge de la douleur neuropathique, peu de données existent sur le bénéfice des patients acouphéniques. Des études complémentaires seront nécessaires pour statuer sur l'intérêt de la prégabaline. [18]

d) La lidocaïne

La lidocaïne est un anesthésique qui stabilise la membrane cellulaire en bloquant les canaux sodiques voltage dépendants. Inactif par voie orale, il requiert une administration parentérale sous surveillance cardiaque et neurologique. Après injection d'une dose de 1,5 mg/kg, des effets très variables ont pu être observés, allant d'une efficacité nulle à un soulagement de quelques semaines. L'efficacité est néanmoins toujours transitoire. Les réponses positives oscillent entre 40 à 70 % selon les études. Dans certains cas, les sujets notent au contraire une intensification de leur acouphène. L'utilisation de la voie locale, en injection intratympanique, est également possible. Bien qu'elle limite les effets secondaires, les patients rapportent des nausées, des vomissements et des vertiges.

L'activité éphémère de la lidocaïne, son mode d'administration peu pratique en traitement chronique et sa toxicité ne font pas de cet anesthésique un traitement de choix dans le soulagement des acouphènes.

Le tocaïnide, un analogue de la lidocaïne qui autorise une prise orale, a fait l'objet de recherche dans la même indication mais n'a révélé que peu de bénéfice. [13-15 ; 19]

e) Les antidépresseurs

Communément prescrits dans les acouphènes chroniques, ils ne sont pas toujours bien acceptés par le patient, qui ne se sent pas forcément dépressif.

La comorbidité existant entre acouphène et dépression est toutefois bien connue. Comme décrite dans son modèle neurophysiologique, la focalisation sur l'acouphène favorise l'entrée du patient dans un cercle vicieux qui entretient le phénomène. L'implication des aires limbiques, d'un réseau de détresse, dans la perception acouphénique peut expliquer l'état dépressif associé. D'un autre côté, un acouphène présent depuis longtemps sans retentissement particulier sur la qualité de vie peut décompenser lors d'un épisode dépressif. [15 ; 20]

Bien que l'acouphène soit un effet secondaire recensé avec certains antidépresseurs, différentes études, focalisées sur les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) et les antidépresseurs tricycliques, rapportent une certaine efficacité de ces trois familles d'antidépresseurs. Les IRS étudiés sont la paroxétine (Deroxat*), la sertraline (Zoloft*) et la fluoxétine (Prozac*). Les IRSNa incluent la duxolétine (Cymbalta*) et la venlafaxine (Effexor*). Les antidépresseurs tricycliques, l'amytriptiline (Laroxyl*) et la clomipramine (Anafranil*), sont employés depuis longtemps pour leur propriété analgésique et seraient donc de bons candidats pour le traitement des acouphènes par analogie avec la douleur chronique. [14 ; 21 ; 22]

Le rôle joué par la sérotonine dans la perception des acouphènes reste à éclaircir. On suppose son implication au niveau de l'amygdale dans l'association d'une signification affective aux informations sonores. On sait que le cortex et les noyaux auditifs sont riches en récepteurs à la sérotonine mais la capacité de ces derniers à moduler l'information auditive reste inconnue. [21]

Les résultats des essais sur l'homme révèlent une activité positive modérée de ces trois classes d'antidépresseurs. Les patients sont d'autant plus répondeurs au traitement que leur acouphène est associé à un état dépressif ou anxieux. De plus, le bénéfice du traitement est plus probable pour les acouphènes invalidants (mesure du THQ score). [14 ; 20 ; 21]

3.1.2 Médicaments de demain

Le marché potentiel d'une molécule efficace contre les acouphènes a été évalué en 2005 aux Etats-Unis à 10 billions de dollars. Bien que des alternatives existent au traitement pharmacologique, les patients sont généralement demandeurs d'une pilule « miracle » qui supprimerait leur acouphène. Les avancées de la recherche sur les mécanismes cellulaires et les phénomènes électriques cérébraux orientent les recherches pharmaceutiques dans deux directions principales. [23]

Le premier axe est induit par l'hyperactivité neuronale périphérique et centrale caractéristique de l'acouphène. Les molécules pouvant moduler la transmission des acides aminés glutamate et GABA sont à l'étude. L'activité de certains médicaments anticonvulsivants dans ce domaine soutient cette voie. [13 ; 22]

Une seconde orientation concerne les molécules anti-apoptose. Les cellules ciliées sont incapables de se régénérer. La possibilité de les faire revivre n'est qu'une lointaine perspective. Néanmoins, on est capable aujourd'hui de ralentir la mort cellulaire en bloquant la cascade apoptotique. [24]

Par ailleurs des progrès considérables ont été faits dans l'élaboration de modèles animaux expérimentaux. [25]

Cependant, des améliorations dans la conduite des études cliniques s'imposent. En effet, de nombreuses études présentées ne sont pas randomisées, réalisées contre placebo, ou en double-aveugle. De plus, il manque des mesures standardisées pour évaluer l'acouphène et mesurer les résultats. Néanmoins, un premier consensus a été établi lors du premier meeting de la fondation Tinnitus Research Initiative en 2006, réunissant des spécialistes du monde entier. [26]

a) Molécules modifiant l'hyperexcitabilité neuronale

- Le baclofène

Le baclofène (Lioréal*) est un myorelaxant indiqué dans les troubles de la spasticité chronique. De structure analogue au GABA, il stimule les récepteurs GABAB, ce qui en fait un bon postulant pour le traitement des acouphènes et le maintien de l'abstinence alcoolique. [27]

Bien que les résultats dans le sevrage alcoolique soient encourageants, le seul essai clinique sur des sujets acouphéniques ne rapporte pas de bénéfice significatif. Cependant, cette étude a utilisé un baclofène racémique et il a été mis en évidence que seul l'isomère R-baclofène pouvait diminuer l'hyperactivité du colliculus inférieur induit par le bruit. De plus, plusieurs études ont montré que la présence de S-baclofène pouvait réduire les effets du R-baclofène. Par ailleurs, le R-baclofène seraient mieux toléré que le mélange racémique. [13 ; 28]

Des travaux récents montre une réduction dose-dépendante des signes comportementaux de l'acouphène sur des rats. La dose effective la plus faible de 3 mg/kg chez le rat serait équivalente à une dose d'environ 34 mg/jour pour un adulte de 70 kg. Toutefois, les effets secondaires de ce médicament tels que la somnolence, la confusion, l'agitation, les troubles digestifs, sont un obstacle majeur à son développement. De nouvelles molécules, ne présentant pas autant d'effets indésirables. [28], sont donc à l'étude :

- l'arbaclofen placarbil, prodrogue du R-baclofène,
- le CGP7930, agoniste des récepteurs GABA_B

- L'acamprosate

L'acamprosate (Aotal*) est une molécule connue pour son utilisation dans l'aide au sevrage alcoolique. Il permet de diminuer l'appétence pour l'alcool. De nombreux essais comparatifs ont prouvé son efficacité et il possède une AMM dans cette indication. [29 ; 30]

Si on se penche sur son mécanisme d'action, l'acamprosate s'avère doublement intéressant. Il se trouve être à la fois un antagoniste des récepteurs NMDA du

glutamate et un agoniste des récepteurs au GABA. L'acamprosate augmente le nombre de sites de recapture du GABA et modifie la recapture du GABA en provoquant une augmentation globale de la transmission inhibitrice GABAergique. Il réduit également la transmission excitatrice du glutamate en bloquant probablement les canaux calciques des récepteurs NMDA. En 2005, dans un essai contre placebo sur un groupe de 50 patients souffrant d'acouphène, des chercheurs brésiliens ont rapporté une action positive sur les acouphènes. Vingt-cinq sujets ont reçu 333 mg d'acamprosate trois fois par jour pendant trois mois. La raison invoquée à l'emploi de la moitié de la dose recommandée dans la dépendance alcoolique est la réduction du risque d'effets secondaires digestifs. A 90 jours de traitement, le nombre d'individus avec une amélioration du VAS dans le groupe acamprosate (87 %) était significativement plus haut que dans le groupe témoin (44 %). [31 ; 32 ; 33]

Peu d'études ont été publiées jusqu'à aujourd'hui mais l'acamprosate reste un candidat prometteur pour l'avenir. Un essai clinique à plus grande échelle est en cours aux Etats-Unis. [15]

- Le neramexane

Le neramexane est une molécule proche de la mémantine, en cours de développement dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer. Tout comme l'acamprosate et le baclofène, il a montré récemment des résultats encourageants dans le maintien de l'abstinence alcoolique. Il est également évalué dans le traitement de la dépression. [14 ; 34 ; 35]

Le neramexane est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA. Son affinité modérée pour ces récepteurs lui confère une bonne tolérance, en autorisant une activité physiologique mais en prévenant leur suractivation pathologique. [36]

Il possède également une action antagoniste des récepteurs nicotiques composés des sous-unités $\alpha 9\alpha 10$. Ceux-ci sont présents sur les cellules ciliées externes. Ils participent au système éfférent olivo-cochléaire. Leur activation inhibe l'amplification sonore et permet ainsi de protéger l'oreille de sons trop forts et de sélectionner certains sons par rapport au bruit de fond. Le blocage de ces récepteurs pourrait augmenter l'amplification cochléaire et compenser une perte auditive généralement associée à l'acouphène. Il faudra cependant prendre en compte la possibilité d'accroissement du risque de perte d'audition liée à une exposition au bruit. [36]

Un essai contre placebo sur 431 patients avec des acouphènes classés de modérés à sévères a rapporté une amélioration significative du Tinnitus Handicap Inventory (THI) score après quatre semaines de traitement à la dose de 50 mg/jour, mais cette amélioration n'était pas significative à 16 semaines. L'étude a néanmoins démontré la bonne tolérance et la sécurité d'emploi du neramexane. Un essai multicentrique de phase III est en cours. [14 ; 36]

La mémantine n'a pas montré à ce jour d'effet significatif dans le soulagement des acouphènes. [15]

- La carovérine

Antispasmodique, antagoniste du calcium, la carovérine a également une place dans la lignée des anti-glutamates. Elle bloque les récepteurs NMDA et non NMDA du glutamate. L'absorption par voie orale étant limitée, l'administration se fait préférentiellement par voie locale ou intra-veineuse. [14]

Les résultats des différentes études sont toutefois contradictoires. L'administration par voie locale, directement sur la membrane de la fenêtre ronde pourrait être un moyen plus efficace pour éviter les effets indésirables. Cependant, les effets sur l'oreille semblent être transitoires, disparaissant totalement en 24 h, ceci impliquerait la mise au point d'un système de diffusion implantable libérant le médicament en continu. [37]

Plusieurs systèmes de libération transtympaniques sont déjà commercialisés, d'autres sont à l'étude.

Ainsi, le système Microwick*est composé d'une mèche imbibée de médicament placée contre la fenêtre ronde à travers un diabol, qui diffuse vers la cochlée pendant plusieurs jours. [38]

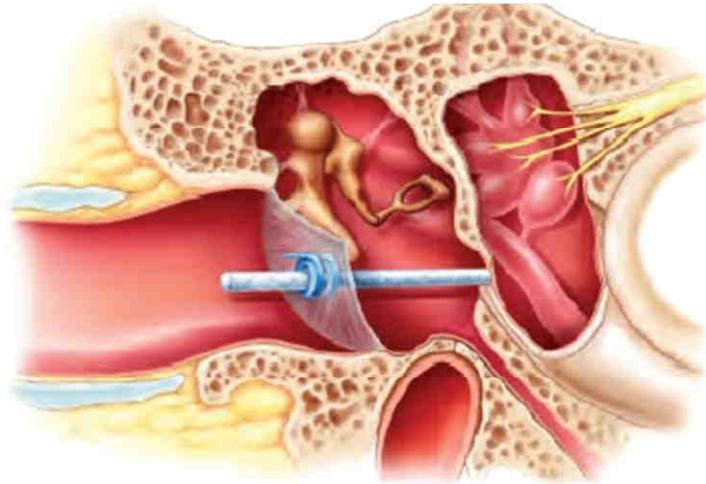


Figure 19 : Diffuseur Microwick* [38]

Des cathéters, reliés à une micropompe externe sont également utilisés.

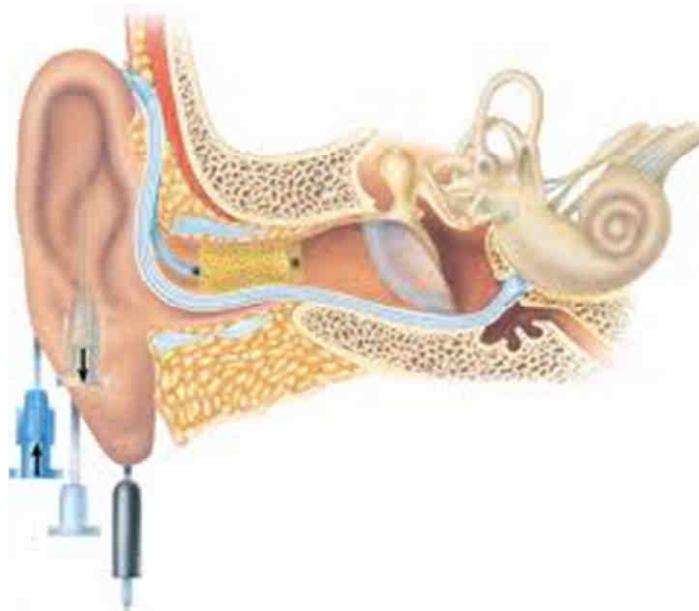


Figure 20 : Exemple 'un cathéter IntraEAR* de Durect [39]

- L'AM-101

L'AM-101 est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA. Les premiers résultats de la phase II de l'essai clinique rapportent une tendance à une diminution dose-dépendante de l'acouphène en utilisation locale. L'AM-101 bloque les récepteurs NMDA de l'oreille interne et diminue ainsi l'excitotoxicité cochléaire. La bonne tolérance de la molécule a été confirmée. [14]

Un essai multicentrique sur 250 sujets souffrant d'acouphènes depuis au moins trois mois est en cours. Le protocole comporte l'injection transtympanique de trois doses à 24 h d'intervalle composées soit de 0,27 mg/ml ou de 0,81 mg/ml d'AM-101 ou d'un placebo. L'administration s'effectue dans l'oreille moyenne pour mettre le produit directement en contact avec la fenêtre ronde. Cette technique autorise l'emploi d'une dose plus faible que par voie générale et diminue le risque d'effets indésirables retrouvés avec les anti-glutamates oraux. [14]

- La gacyclidine

La gacyclidine est un antiglutamate non compétitif récemment testé dans le traitement précoce des traumatismes cérébraux. En 2010, une publication allemande rapporte des résultats positifs de la gacyclidine dans la suppression d'acouphène chez des cochons d'Inde, en administration locale intra-cochléaire. Six patients humains associant acouphène et surdité unilatérale ont également bénéficié d'une perfusion d'une solution aqueuse de gacyclidine dans le promontoire de la fenêtre ronde grâce à un micro-cathéter Durect* pendant 40 à 63 h. Quatre des six patients ont ressenti un soulagement transitoire. Aucun effet secondaire gênant n'a été recensé. Ces premiers résultats semblent prometteurs, mais l'effet de la gacyclidine reste éphémère. La société Neurosystec expérimente actuellement sur l'homme à l'Hôpital Avicenne une nouvelle formulation nanoparticulaire de la gacyclidine, ou NST-001, et son système d'administration intracochléaire. [14 ; 40]

b) Le misoprostol

Le misoprostol est une prostaglandine synthétique analogue à la PGE1 utilisée couramment comme protecteur gastrique et dans le déclenchement du travail lors d'un accouchement. De nouvelles propriétés anti-acouphènes ont été avancées, suggérant une activité neuromodulatrice des prostaglandines dans la cochlée. Trois études sur le sujet ont été publiées à ce jour. La première étude portant sur un petit groupe de sujets rapporte une amélioration chez 33 % des sujets traités par une dose progressive de 200 à 800 µg/jour et aucune pour le groupe placebo. La seconde publication montre une diminution de l'intensité de l'acouphène chez 64 %

des sujets traités à 800 µg/jour contre 33 % dans le groupe placebo. Dans la troisième étude, la diminution de l'intensité de l'acouphène est significativement meilleure dans le groupe traité par une dose croissante de misoprostol (200 à 800 µg/jour). Des études ultérieures devront approfondir l'intérêt du misoprostol dans le soulagement des acouphènes. [14 ; 22 ; 41]

c) La mélatonine

La mélatonine est une hormone naturellement présente chez l'homme. Elle est sécrétée par la glande pinéale, essentiellement au cours de la nuit, et joue un rôle dans les rythmes circadiens en régulant les cycles veille-sommeil. [42]

La mélatonine est un puissant antioxydant. Elle neutralise les radicaux libres, stimule la production d'enzymes antioxydatives et la synthèse de glutathion et inhibe la nitrique-oxyde synthase, qui convertit l'arginine en oxyde nitrique, capable de former avec le radical O^{2-} du peroxydite, oxydant induisant l'apoptose cellulaire. Bien que les études n'établissent pas clairement ses mécanismes d'action, la mélatonine pourrait améliorer la tolérance de certains traitements ototoxiques tels que les aminosides ou le cisplatine. [42]

De plus, les troubles du sommeil étant une plainte fréquente des individus acouphéniques, la mélatonine apparaît comme un éventuel candidat à la prise en charge des acouphènes. [14 ; 43]

Un essai en double aveugle contre placebo a comparé sur 30 jours l'administration d'une dose de 3 mg/jour de mélatonine à une prise de 50 mg/jour de sulpiride, un antagoniste des récepteurs D2, et la combinaison des deux. La mélatonine a réduit davantage l'intensité et les scores de l'acouphène que le placebo, mais l'amélioration était plus importante dans le groupe combinant mélatonine et sulpiride. [44]

Une seconde étude a évalué la même dose de mélatonine et le sulodexide, une molécule antithrombotique, qui pourrait préserver et améliorer la microcirculation de l'oreille interne. L'intensité de l'acouphène et les scores du THI sont significativement diminués dans le groupe traité par la combinaison mélatonine-sulodexide. Une tendance à l'amélioration non significative a été observée dans le groupe traité par la mélatonine uniquement. Aucun soulagement n'a été relevé dans le groupe contrôle. [45]

d) Le D -JNKI-1

Un stress, tel qu'un traumatisme sonore, une ototoxicité médicamenteuse ou un traumatisme physique conduit à la mort par apoptose des cellules ciliées de l'oreille interne. L'objectif est d'enrayer ce mécanisme en administrant une molécule anti-apoptose de manière préventive, par exemple lors de l'insertion de l'électrode d'un implant cochléaire ou la prise d'antibiotiques ototoxiques, ou dans les heures suivant un traumatisme, comme lors d'une forte exposition sonore. [46]

La c-Jun N-terminal kinase (JNK) appartient à la famille des MAP kinase (mitogen activated protein kinase) qui peut être activée par une multitude d'événements stressants. La forme active de JNK peut phosphoryler de nombreuses protéines cytoplasmiques et nucléaires incluant c-Jun, facteur de transcription impliqué dans le phénomène d'apoptose. D -JNKI-1 est un peptide synthétique qui interrompt la cascade apoptotique en bloquant l'activation de c-Jun par JNK. Appliqué sur la fenêtre ronde par l'intermédiaire d'un gel d'acide hyaluronique, il diffuse dans la périlymphe jusqu'aux cellules ciliées. Des essais sur des animaux ont montré que l'administration d'une dose unique de 2,05 μ M de D -JNKI-1 permettait de diminuer de 50 % la perte auditive liée à un traumatisme sonore et que le traitement était possible jusqu'à 12 h suivant l'exposition. [24 ; 46, 47]

Bien que cette thérapie soit encore à un stade expérimental, les premiers résultats sont encourageants et laissent entrevoir la possibilité de préserver l'intégrité des cellules ciliées lors d'actes à risque ou après un traumatisme aigu.

3.2 Les techniques de stimulation électrique

3.2.1 *La stimulation magnétique transcrânienne*

La stimulation magnétique transcrânienne (SMT) est une méthode de stimulation cérébrale non invasive décrite pour la première fois en 1985 par Barker et ses collaborateurs. Elle se développe aujourd'hui à la fois dans la recherche fondamentale, dans l'exploration fonctionnelle et la cartographie cérébrale, ainsi que dans différents domaines cliniques reliés par un dysfonctionnement neurologique : dépression, séquelles d'accidents vasculaires cérébraux, maladie de Parkinson ou douleur chronique. [48 ; 49]

Un courant électrique traverse une bobine placée tangentiellement au crâne d'un individu. Ce courant génère pendant un laps de temps très court, de l'ordre de quelques millisecondes, un champ magnétique perpendiculaire à la bobine. En atteignant le cortex cérébral, le champ magnétique induit un courant électrique qui dépolarise les neurones à proximité. La pénétration de la SMT est faible (2 à 3 cm), l'intensité du courant est rapidement atténuée avec la distance, par les tissus, les os et les liquides. La SMT agit donc sur les régions superficielles du cortex. [49 ; 50 ; 51]

Il existe plusieurs types de bobines, de tailles, formes et matériaux différents. Les bobines plates circulaires génèrent un courant suivant leur périmètre qui ne leur confère pas une bonne sélectivité spatiale. Les bobines doubles, ou dites de « figure en huit » focalisent le courant à l'intersection des deux boucles en assurant une surface de stimulation de 1,5 à 2 cm². [49 ; 52]



Figure 21 : Bobine double [52]

La contre-indication absolue de la SMT est la présence de matériel métallique à proximité de la bobine tel qu'un pacemaker ou un implant cochléaire, exposant à un risque de dysfonctionnement de ces dispositifs. De plus, la SMT n'est pas recommandée en cas d'épilepsie non contrôlée car la survenue d'une crise d'épilepsie est possible. Des recommandations d'utilisation ont été approuvées lors d'une conférence consensuelle au National Institutes of Health en 1996. [49]

Les mécanismes neurobiologiques de la SMT ne sont pas bien connus. L'application de la SMT dans l'acouphène est basée sur la thèse de la réorganisation et de l'hyperactivité corticale qui lui sont associées. Il est probable que la SMT induit, en sus des effets superficiels, une action à distance véhiculée par la connectivité des neurones d'un même réseau. La plupart des études de SMT dans l'acouphène ont ciblé le cortex auditif, en visant le cortex temporal. Les découvertes récentes concernant l'implication d'aires cérébrales non auditives dans la perception de l'acouphène pousse les chercheurs à tester la SMT sur d'autres régions du cortex, notamment le cortex préfrontal. Des techniques d'imagerie telles que l'IRMf ou le PET scan peuvent guider le placement de la bobine. Des méthodes de neuronavigation en temps réel font également l'objet d'études mais n'ont pas pour le moment prouvé une plus grande efficacité. [50 ; 51 ; 53 ; 54 ; 55]

Une SMT à impulsion simple ne produit un effet qu'à très court terme. Les neurones récupèrent rapidement leur état d'activation antérieur. Les études ont montré qu'une stimulation basse fréquence (≤ 1 Hz) a tendance à exercer une action inhibitrice tandis qu'une stimulation haute fréquence (5 à 20 Hz) montre plutôt une augmentation de l'excitabilité neuronale. L'efficacité de la SMT dépend du niveau d'activation de la région visée au moment de la stimulation. La probabilité de réduire l'excitabilité d'une aire cérébrale peu active est moindre que celle d'une région de haute activité spontanée. La stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr) correspond à la combinaison de multiples impulsions et implique un effet plus prolongé en perturbant l'activité neuronale pendant environ 50 à 75 % du temps de la stimulation. La répétition sur plusieurs jours de séances de stimulation à la fréquence de 1 HZ permet d'obtenir un soulagement de l'acouphène à plus long terme. Des impulsions répétées pourraient modifier l'activité spontanée et la synchronisation des décharges neuronales et amorcer des modifications plastiques dans l'organisation corticale pour revenir à un état d'homéostasie. [49 ; 51 ; 52 ; 56 ; 57]

Cependant, il existe une grande variabilité inter-individuelle. Environ 50 % des patients seraient répondeurs au traitement par SMTr. Une difficulté rencontrée dans la conduite des études est la mise en place d'une procédure placebo. La SMT s'accompagne de cliquetis intenses pouvant activer la cochlée malgré le port de bouchons d'oreille. De plus, elle produit une sensation de tapotement sur le cuir chevelu au niveau de la stimulation. Pour reproduire ces artefacts en conditions placebo, les chercheurs utilisent généralement une bobine normale placée perpendiculairement à la surface du crâne. Ainsi, le champ magnétique est émis hors du cortex. [49 ; 50 ; 51 ; 56 ; 58 ; 59]

En plein essor, la SMTr est prometteuse pour l'avenir mais elle nécessite encore la mise au point des paramètres d'utilisation pour espérer devenir un traitement de routine de l'acouphène.

3.2.2 L'implant extradural

La stimulation électrique du cortex par implant extradural est réalisée grâce à l'implantation chirurgicale de deux électrodes en contact avec l'aire corticale ciblée connectées à un générateur implanté en sous cutané. Elle permet de stimuler

directement les zones corticales d'hyperactivité. La procédure est identique à celle effectuée dans le traitement de la douleur neuropathique, seule la position des électrodes diffère. [60]

Cette technique invasive est réservée aux acouphènes sévères et invalidants. Le test préalable de l'efficacité de la SMTr ne serait pas forcément prédictif de la réponse à une stimulation extradurale, mais une corrélation existe entre les deux. [58 ; 60]

3.2.3 La stimulation électrique transcrânienne directe

La stimulation électrique transcrânienne directe (SETD) est une technique de stimulation cérébrale non invasive ; son application au traitement de l'acouphène a été encore peu explorée. Tout comme la SMTr, la SETD a été utilisée dans l'exploration des mécanismes neurophysiologiques. Les indications thérapeutiques potentielles sont identiques à celles de la SMTr : les pathologies touchant à l'excitabilité corticale. Moins coûteuse et plus simple d'emploi que la SMTr, son appareillage est plus compact et ne provoque pas d'artefacts gênants, son action est toutefois moins focale. L'efficacité de la SMTr semble être bonne prédictive de l'efficacité de la SETD, et vice versa. [62 ; 63 ; 64]

Un courant constant de faible intensité (0,5 à 2 mA) est délivré entre deux électrodes placées directement sur le cuir chevelu. Pour cibler le cortex auditif, une électrode est positionnée en regard de l'aire temporo-pariétale, la seconde électrode est placée en contralatéral. Bien qu'atténué par le crâne et les tissus, le courant pénètre le cerveau et peut modifier l'excitabilité du cortex. La stimulation anodique induit une activation tandis que la stimulation cathodique produit une inhibition. Deux types d'effets sont observables. A court terme, la SETD modifie les potentiels de membrane en perturbant les transports de sodium et calcium par les canaux ioniques. A plus long terme, l'efficacité de la SETD semble être assurée par l'altération fonctionnelle des récepteurs NMDA, qui sont bien connus pour leur implication dans l'hyperactivité neuronale. [61 ; 62 ; 63]

3.2.4 L'implant cochléaire

La stimulation électrique par implant cochléaire est apparue dans les années 1980. L'objectif premier était de restituer une audition à des individus sourds profonds. L'implant cochléaire est un système qui transforme une information sonore acoustique en signal électrique qui est transmis aux terminaisons nerveuses du nerf auditif au niveau de la cochlée. Le dispositif comporte trois parties. Un contour d'oreille muni d'un microphone est relié à un processeur qui numérise le son. Le son est ensuite transmis à une antenne placée en partie haute du rocher, en regard de la partie interne de l'implant. Cette dernière, implantée chirurgicalement, véhicule l'information sonore jusqu'au nerf auditif grâce à un faisceau d'électrodes inséré dans la cochlée. Les électrodes jouent le rôle des cellules ciliées internes en émettant un signal électrique qui active les fibres du nerf auditif. [65 ; 67]

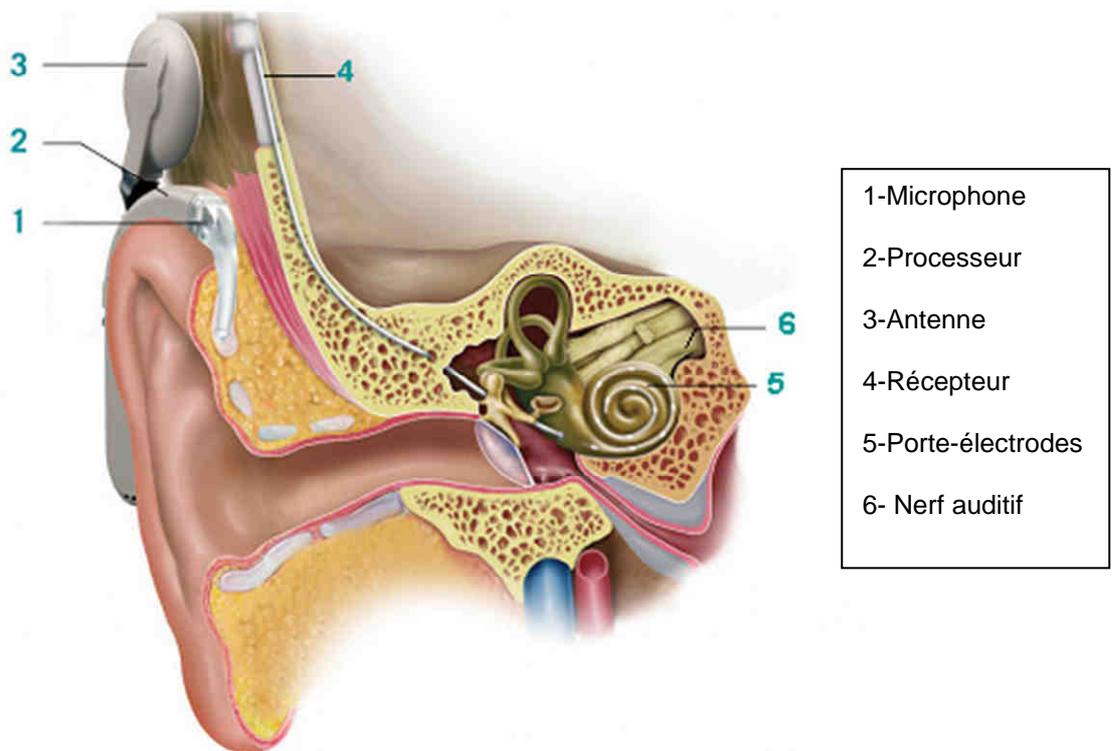


Figure 22 : Illustration des différents composants de l'implant cochléaire [65]

Cette méthode permet aux personnes sourdes de retrouver une capacité de compréhension, celle-ci est limitée aux environnements calmes. Les situations bruyantes ou l'écoute de musique sont encore trop complexes au vu de la technologie des dispositifs actuels. [65]

Diverses études rapportent une prévalence des acouphènes chez les futurs implantés de l'ordre de 80 % (67 à 100 % selon les études). Ces données concordent avec le fait que l'apparition des acouphènes est fréquente en cas de perte auditive. La pose du dispositif est potentiellement traumatique. Cependant, on a remarqué de façon empirique une tendance à l'amélioration ; l'implantation se révèle bénéfique pour le soulagement des acouphènes. Cependant, il existe une grande variabilité interindividuelle. Selon les études, 46 à 93 % des patients obtiendraient la suppression de leur acouphène suite à l'intervention. Chez un petit nombre de sujets (<10%), l'implantation s'accompagne de l'apparition ou l'exacerbation d'un acouphène préexistant. A l'heure actuelle, aucun élément permettant de prédire si un patient répondra positivement au traitement n'est disponible. [66 ; 68 ; 69 ; 70 ; 71]

Deux mécanismes expliqueraient le bénéfice de l'implantation sur l'acouphène. Un effet immédiat proviendrait du masquage de l'acouphène par les nouveaux sons entendus. A plus long terme, un processus de réorganisation du cortex auditif lié à l'entrée d'informations sensorielles auditives assurerait la suppression ou réduction de l'acouphène. [66-69]

Les paramètres de réglages des appareils sont actuellement orientés vers la compréhension de la parole, et ne sont pas forcément adéquats pour l'inhibition des acouphènes. Les chercheurs ont commencé à se pencher sur la question pour identifier les paramètres optimaux pour la suppression des acouphènes. [66 ; 70]

L'invasivité, les risques, le coût et les limites techniques du dispositif empêchent la généralisation de son utilisation dans la prise en charge des acouphènes. Cependant, dans le cas d'une surdité unilatérale totale (cophose) associée à un acouphène très invalidant du même côté, l'implant cochléaire serait une solution appropriée car la thérapie par le bruit est alors impossible. L'implantation cochléaire d'une surdité unilatérale profonde associée ou non à des acouphènes n'est actuellement pas autorisée en France. Développée dans d'autres pays comme la Belgique ou l'Espagne, elle montre des premiers résultats encourageants. [66 ; 67 ; 69]

3.3 Les techniques d'habituation

Après cette revue des perspectives pharmacologiques et physiques et de leurs résultats, il s'avère qu'il n'existe pas de traitement miracle. Un acouphénique conservera dans la majorité des cas son acouphène. Cependant, 85 % des individus acouphéniques ne considère pas leur acouphène comme dérangeant, intrusif ou générateur d'anxiété. Ainsi, il est possible pour la plupart des sujets de s'habituer à la perception de l'acouphène. [72 ; 73]

Pour une minorité, l'acouphène a un impact sur la qualité de vie. Il peut être la source d'irritabilité, d'agitation, d'anxiété ou d'état dépressif. Des troubles du sommeil sont fréquemment rapportés, ainsi qu'une fatigue et un manque de concentration. Une étude de Pilgram révèle qu'1 % des acouphènes sont ressentis comme handicapants. Il est admis que la gêne générée par un acouphène n'est pas directement liée à son intensité. [73-76]

Si la prévalence de troubles psychologiques chez les acouphéniques est identique à celle de la population générale, il demeure néanmoins que le profil psychologique d'un individu influence sa façon d'appréhender l'acouphène, notamment au moment de son apparition. Ainsi, pour la moitié des acouphéniques, l'acouphène est survenu lors d'épisode de stress intense. Un état émotionnel pré-acouphénique défavorable, tel qu'un deuil, un divorce, des difficultés professionnelles ou un problème de santé préexistant, peut promouvoir l'alliance d'une détresse à cet acouphène. La prévalence des acouphènes est importante dans les professions combinant à la fois une forte exposition sonore et un haut niveau de stress. [3 ; 76]

Toutefois, chaque individu réagit de manière différente en fonction des interprétations positives ou négatives de son esprit. Ces processus mentaux nous permettent de comprendre les événements du quotidien. Les cognitions négatives sont utiles. Elles confèrent une capacité d'adaptation et de changement rapide. Elles permettent d'anticiper le danger. Mais à partir d'un certain seuil, elles deviennent anxiogènes et altère l'adaptation du sujet. Beck décrit ainsi six pensées dysfonctionnelles :

- L'arbitraire consiste à tirer des conclusions sans fondements, en fonction de préjugés : « mon acouphène va me rendre sourd » ;

- L'abstraction sélective isole une information, un détail négatif de la situation générale : « mon pharmacien n'a pas souri, il ne m'aime pas ».
- La surgénéralisation consiste à généraliser à partir d'un épisode spécifique : « j'ai eu des acouphènes en prenant de l'aspirine, tous les médicaments donnent des acouphènes »,
- L'amplification et la minimalisation exagère le négatif et sous-estime le positif : « mes acouphènes diminuent parfois quand je me relaxe, mais je n'ai finalement pas de contrôle sur mes acouphènes » ;
- La personnalisation renvoie à la faculté de s'attribuer systématiquement la responsabilité des évènements négatifs : « c'est de ma faute, je n'aurais pas dû subir cette intervention ».

Lazarus y ajoute la pensée dichotomique qui renvoie à la loi du tout ou rien : « je prenais trop de médicaments, alors un jour je les ai tous arrêtés ». [3 ; 77]

De plus, les réactions émotionnelles et comportementales sont le résultat de l'évaluation d'un événement et non le résultat de l'événement lui-même. Les expériences émotionnelles, les connaissances et les croyances personnelles conditionnent l'évaluation des informations. [20]

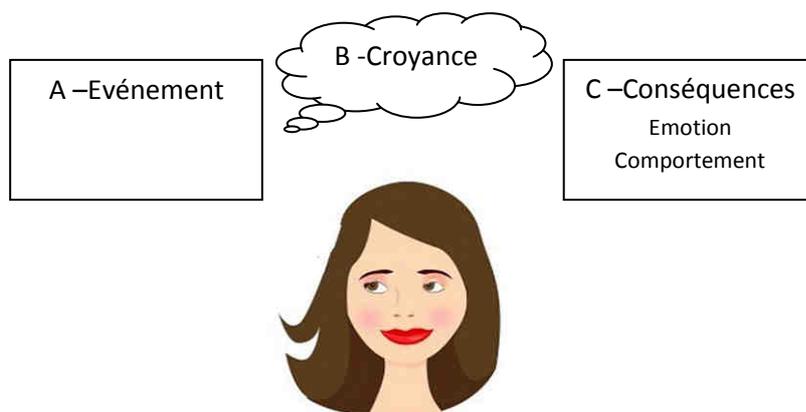


Figure 23 : Modèle ABC (Activating event Beliefs-Consequences de Ellis (1973))

Des idées fausses sont à l'origine de distorsions cognitives, c'est-à-dire de transformations mentales erronées de la réalité qui renforcent l'aspect négatif de l'émotion créée par la perception d'un événement. Elles apportent un caractère négatif à un stimulus à la base sans signification. Penser que l'acouphène est la cause des problèmes augmente les réactions émotionnelles négatives et empêche son acceptation. Dès lors qu'une interprétation catastrophique est associée à l'acouphène, une boucle d'emballlement s'installe rapidement. L'acouphène, perçu comme une menace, est détecté de plus en plus facilement et l'état d'alerte permanent le maintient à un niveau conscient. La probabilité d'assister à un soulagement spontané devient alors très faible. [3; 20; 78; 79]

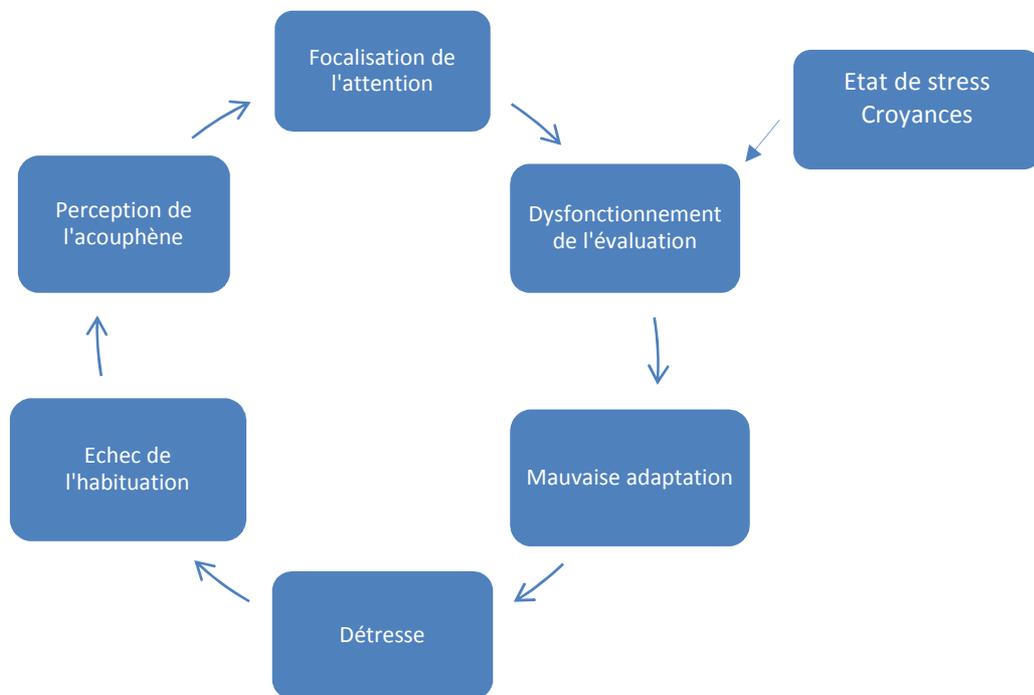


Figure 24 : Cercle vicieux entraînant la pérennisation de l'acouphène

L'attention joue un rôle primordial dans la mise en place de ce cercle vicieux. L'attention regroupe l'ensemble des processus physiologiques et neuropsychologiques qui rendent possibles la sélection et le traitement approfondi d'une information. L'attention sélective permet d'éliminer les informations inutiles de l'environnement pour se focaliser sur les stimuli essentiels. Le cerveau est comparable à un filtre qui trie les multiples informations qu'il reçoit en permanence. La focalisation attentionnelle permet de se concentrer sur certains aspects d'une

tâche en rejetant d'autres stimuli jugés non pertinents. Notre capacité d'attention est limitée. Si nous réalisons plusieurs tâches en simultané, la charge attentionnelle augmente et nos performances pour chaque tâche sont altérées. Toutefois, nous sommes capables de réaliser plusieurs tâches en parallèle lorsque l'une d'entre elles est automatisée. Celle-ci réclame peu d'attention et n'interfère pas avec une autre activité mentale consciente. L'acouphène pourrait focaliser l'attention, entravant le processus d'habituation et assurant ainsi sa pérennisation. [73 ; 78]

L'habituation est définie comme la disparition progressive d'une réaction à un stimulus répété et non pertinent. Une information jugée inintéressante n'atteindra plus la conscience. Deux étapes sont nécessaires. En premier lieu, l'habituation à la réaction implique que l'acouphène devienne un stimulus neutre qui n'engendrera plus de réaction (tolérance). L'étape suivante baptisée habituation à la perception correspond à la diminution d'intensité de l'acouphène, voir à sa disparition. Dans 75 à 80 % des cas, l'habituation à l'acouphène se produit dans les six à douze mois suivant son apparition. La pérennisation intervient donc dans 20 à 25 % des cas. [3 ; 79]

Par ailleurs, cette focalisation détourne l'attention des autres événements en diminuant les ressources attentionnelles disponibles. Ceci occasionne des difficultés de concentration, difficultés pour suivre un programme télévisé ou pour d'autres activités quotidiennes. En générant une grande consommation d'énergie, la focalisation de l'attention sur l'acouphène contribue à l'accroissement de la fatigue et du stress ainsi qu'une mise en retrait lors des conversations et à un isolement social. Notons également que les personnes souffrant d'un acouphène unilatéral présenteraient davantage de difficultés attentionnelles, difficultés à orienter leur attention sur l'oreille non acouphénique. Ils tiendraient compte uniquement des informations parvenant à l'oreille acouphénique. Par contre, l'acouphène n'entrave pas le traitement des tâches automatisées. [73 ; 78]

Les personnes acouphéniques ayant un fort taux d'attention dirigé vers leurs sensations corporelles ou émotionnelles intérieures ont tendance à ressentir leur acouphène comme plus gênant, plus handicapant. [78]

L'objectif principal de la thérapie n'est pas forcément de faire disparaître l'acouphène mais de le faire sortir des voies de la conscience, d'atteindre un état d'habituation dans lequel il ne constituera plus une gêne. [20 ; 73]

Différentes techniques ont été développées dans ce but : thérapie cognitive et comportementale, thérapie par le bruit, réalité virtuelle. Quelle que soit la méthode choisie, la première étape consiste à informer et rassurer le patient sur le phénomène de l'acouphène. Le message désespéré : « Il faut apprendre à vivre avec » entendu auparavant par de nombreux patients a généralement renforcé leur angoisse et leur souffrance. Il est primordial de démystifier le rapport du sujet à son acouphène. [3 ; 20]

3.3.1 La thérapie cognitive et comportementale (TCC)

Développée dans les années 1950-1960 par Wolpe puis Beck pour la prise en charge des états anxieux et dépressifs, la thérapie comportementale et cognitive fut appliquée aux troubles liés aux acouphènes dans les années 1980. [20]

La TCC est basée sur le principe que si on ne peut abolir le son lui-même, on peut agir sur les réactions émotionnelles et comportementales qui lui sont associées. Elle implique une restructuration cognitive et des modifications comportementales. La TCC est une prise en charge structurée, directive et collaboratrice. Elle se compose généralement d'environ onze séances hebdomadaires de 90 minutes chacune. Si les premières séances se déroulent obligatoirement individuellement, la suite du programme peut être éventuellement suivie collectivement (groupe de 3 à 8 personnes). [20 ; 72 ; 80]

Une première étape indispensable à la bonne conduite de la thérapie est l'obtention de l'adhésion du patient. Le thérapeute devra établir une alliance thérapeutique avec son patient impliquant une relation de confiance et de collaboration avec son patient. Le premier entretien débute par la délivrance d'informations médicales rationnelles sur l'acouphène. Il est primordial de reconnaître l'existence de l'acouphène du sujet et de lui expliquer aussi précisément que possible ces mécanismes d'apparition. [20 ; 72 ; 6]

Puis vient la phase de diagnostic, d'identification des problèmes. Commence alors l'étape de restructuration cognitive proprement dite. Le thérapeute aide le patient à s'interroger sur ses croyances, à remettre en cause ses pensées dysfonctionnelles et à les remplacer par des observations rationnelles. [20 ; 75]

L'analyse comportementale aide le patient à comprendre les comportements inappropriés qui maintiennent et aggravent son acouphène. Des alternatives sont proposées et progressivement appliquées au fur et à mesure des séances. Des travaux à domicile sont à effectuer entre les séances pour se familiariser avec les techniques enseignées et faciliter l'intégration des apprentissages. Au départ, il est conseillé d'éviter les lieux et situations qui amplifient la détresse du patient. Puis, le sujet y retourne graduellement avec une nouvelle approche et en appliquant les techniques de relaxation qui lui sont enseignées. Des fiches thérapeutiques peuvent être remises au patient en fin de séance pour rappeler les étapes importantes de la thérapie et détailler les techniques ou procédures complexes. Cet aide-mémoire peut rassurer le patient qui pourra le relire en cas de situation difficile. [72]

Le thérapeute utilise selon les patients différentes techniques :

- Le jeu de rôle met en scène le patient dans une situation particulière. Il facilite la compréhension et la résolution d'une situation problématique par les deux interlocuteurs. Le scénario doit être bref et précis. [81]
- L'imagerie mentale expose en imagination le patient à un scénario lu par le thérapeute. Il s'imagine la scène comme s'il y était. L'exercice favorise la restructuration cognitive et l'apprentissage de nouveaux comportements. [81]
- L'entraînement au contrôle attentionnel aide le patient à détourner son attention de l'acouphène. Le patient s'exerce à focaliser son attention sur d'autres stimuli. L'apprentissage débute généralement par des stimuli visuels, puis des stimuli auditifs sont intégrés, tels qu'un bruit de ventilation en premier plan et une conversation dans la pièce voisine. [75]

Des techniques de relaxation et de contrôle respiratoire sont également enseignées. La méthode progressive de Jacobson est une technique de relaxation musculaire couramment employée. Elle apprend au sujet à contrôler la tension et le relâchement des muscles. Le patient alterne des phases de contraction et de relaxation de certains groupes de muscles : bras, face, poitrine, estomac, bas du dos, hanches, cuisses et mollets. Il apprend ainsi à repérer les tensions et à ressentir leur relâchement. La méthode est dite progressive car elle engage une progression à travers tout le corps pour entraîner en fin de séance une relaxation générale. Par ailleurs, la rééducation respiratoire permet de contrôler sa fonction respiratoire en

utilisant d'avantage le diaphragme. Elle amène un état de détente et facilite la gestion d'évènements anxiogènes. [75 ; 82]

Il est également possible d'inclure à la TCC un traitement pharmacologique, tel que des benzodiazépines, ou une thérapie par le son. Il est généralement conseillé d'enrichir l'environnement sonore, avec de la musique notamment. [72]

Il est important de faire le bilan en fin de thérapie. Celui-ci rassure le patient et participe à la prévention des rechutes. Selon une étude française de 2006, 75 % des patients montrent un bénéfice un an après la fin de la TCC. [72]

Un essai de thérapie cognitive et comportementale par le biais d'Internet a été réalisé. Une majorité de participants a trouvé la stratégie bénéfique. Internet pourrait devenir un support supplémentaire pour les individus acouphéniques en facilitant et en élargissant l'accès aux thérapies cognitives et comportementales, mais il ne remplace pas à ce jour le travail du thérapeute. [83]

3.3.2 L'hypnothérapie

L'hypnose est employée dans le traitement des acouphènes depuis les années 1950. Le but de l'hypnothérapie est d'établir une dissociation entre le patient et son acouphène. L'hypnose entraîne généralement un état de grande relaxation physique et morale. Elle confère ainsi au sujet une plus grande capacité de gestion des troubles associés, tels que l'anxiété, la dépression et les troubles du sommeil. [84 ; 86]

La séance d'hypnose débute par l'induction de l'état hypnotique. Le psychothérapeute, par différentes techniques, amène le patient à entrer dans un état de focalisation intérieure, en oubliant ce qui l'entoure. Le travail thérapeutique peut ainsi débuter. De nombreuses techniques sont utilisées. [85 ; 86]

La suggestion est une technique courante. Aux suggestions directes qui imposent une action, les suggestions directes camouflées, qui la sous-entendent, sont généralement préférées. Ces dernières sont un des outils de l'hypnose éricksonienne, dans laquelle la suggestion n'est pas un ordre mais « une possibilité de faire une expérience nouvelle dans une attitude de disponibilité » (Godin). [84]

Le déplacement consiste à imaginer son acouphène comme étant extérieur à son corps. La localisation interne est plus menaçante qu'un positionnement externe. Le bruit d'un réfrigérateur ne nous semble pas agressif et nous l'oublions très vite. Représenter mentalement l'acouphène par un objet sur lequel le patient peut avoir un impact peut être également utile. Par exemple, il peut s'apparenter à une télévision dont le patient modifie le volume sonore en tournant un bouton. On peut également rechercher une amnésie en rappelant au patient tous les bruits désagréables qu'il oublie au quotidien (ventilation, tic-tac d'une pendule, bruits de la rue...). L'analgésie auditive tente de diminuer la perception de l'acouphène sans réduire celle des informations pertinentes. Elle suggère à l'inconscient la vision d'un filtre qui élimine les informations erronées. Ces exemples ne sont pas exhaustifs, le thérapeute adapte naturellement ses pratiques à chaque patient. [84 ; 85]

La formation à l'autohypnose est pour le patient un moyen de consolider les apprentissages des séances d'hypnose et d'acquérir une autonomie. Un enregistrement audio des instructions est souvent un bon support d'aide. [86]

Bien qu'on rapporte couramment un taux de réussite d'environ 70 %, peu d'études sont disponibles. Des essais cliniques bien conduits seraient nécessaires pour valider l'efficacité de l'hypnose. [87]

3.3.3 La réalité virtuelle

La réalité virtuelle utilise la technologie informatique pour créer des environnements artificiels tridimensionnels interactifs. Le sujet est immergé dans un monde virtuel, une sorte de jeu vidéo amélioré, grâce à un casque vidéo 3D, un casque audio 3D et le retour de sensations tactiles. [88]

La réalité virtuelle a vu le jour dans les années 1980. Elle constitue aujourd'hui un secteur de recherche très actif dans de nombreux domaines. C'est un outil courant de la formation des pilotes de ligne ou des chirurgiens. En psychiatrie, elle est utile pour traiter certains troubles anxieux, comme les phobies ou les vertiges. Elle permet une mise en situation facile sans faire prendre de risque aux éventuels patients ou passagers. Ses bons résultats dans le soulagement des douleurs post-amputation et l'analogie de ces douleurs avec la perception acouphénique ont inspiré une

adaptation de cette technique pour la prise en charge des acouphènes invalidants. [89-93]

L'équipe du Dr Londero, en collaboration avec l'IRCAM (Institut de Recherche et Coordination Acoustique/Musique) a créé un environnement virtuel couplant sensations sonores, visuelles et tactiles. Un tracking optique des mouvements du sujet grâce à des caméras infrarouges permet d'accorder en temps réel le retour visuel et sonore. Un avatar de l'acouphène, associant son et image, a été modélisé. Le signal sonore reproduit le plus fidèlement possible l'acouphène du sujet, il est représenté visuellement par une forme scintillante, que le sujet peut manipuler à l'aide d'une baguette. Cette dernière renvoie au sujet des sensations tactiles lors du déplacement de l'avatar. Le patient est immergé dans le monde virtuel et doit promener l'avatar de son acouphène dans différentes directions. [88]



Figure 25 : illustrations d'une ville virtuelle montrant la représentation de l'acouphène sous la forme d'un scintillement que le sujet peut manipuler avec sa baguette [88]

Nous avons déjà exposé le fait qu'il est plus facile d'atteindre l'habituatation à une sensation si celle-ci provient d'une source externe, il est aussi plus aisé de s'habituer à quelque chose s'il est possible d'agir physiquement dessus. Ainsi, on s'habitue progressivement au port d'un bijou tel qu'une bague car il est facile de la manipuler. Au bout de quelques temps, on ne sent plus la bague, elle ne gêne plus. [88]

Le but de l'expérience est de permettre au patient d'avoir un contrôle actif sur son acouphène, de le priver de son caractère menaçant et d'amorcer l'habituatation. [88]

La réalité virtuelle n'est encore qu'à un stade expérimental. Cependant, les premiers résultats annoncés en 2011 sont plutôt encourageants et rapportent un taux important d'immersion réussie dans l'environnement virtuel. Des études approfondies permettront de savoir si la réalité virtuelle a un réel intérêt pour les individus acouphéniques. [94]

3.3.4 Les thérapies sonores

La plupart des acouphéniques supporte mieux leurs acouphènes la journée que la nuit. Cela s'explique par l'environnement sonore dans lequel ils évoluent. Le jour, le bruit ambiant atténue l'intensité ressentie de l'acouphène. Ainsi, le premier conseil que l'on peut donner à un acouphénique est de fuir le silence absolu. [3 ; 95]

Dans notre environnement, de nombreux sons, forts ou faibles, agréables ou désagréables coexistent. Certains bruits habituels passent inaperçus, tels que le bruit du vent, de la pluie ainsi que des sons domestiques tels qu'un réfrigérateur ou un ordinateur. Ces sons ne sont pas négligeables pour la personne acouphénique, puisqu'ils ont un certain pouvoir de camouflage de l'acouphène. De plus, un milieu animé permet de divertir l'acouphénique de sa gêne. C'est sur ce principe que se base la thérapie sonore. [95]

De nombreux outils permettent d'enrichir l'environnement sonore, soit en utilisation ponctuelle comme au moment du coucher, ou lors de gêne intense, soit de façon plus régulière dans le cadre d'un protocole. [95 ; 96]

Pour un emploi ponctuel, on préférera l'utilisation de dispositifs simples et peu coûteux : d'un simple CD dans une chaîne hifi aux générateurs de bruits

personnalisés de type Oasis, en passant par les lecteurs MP3. Il existe même des oreillers-haut-parleurs pour la chambre conjugale. [96]



Figure 26 : Générateur Sound Oasis 650 [97]

Ces dispositifs permettent de générer différents types de sons : bruit blanc, musique ou sons environnementaux (vagues, forêt, vent...). Les sons sélectionnés doivent être monotones, continus et d'intensité douce pour rester un fond sonore. Le patient choisit un son qui lui est agréable et relaxant. [96]

Un masquage total de l'acouphène est possible grâce à des contours d'oreille portés tout la journée qui fournissent un bruit assez intense pour recouvrir l'acouphène. Cette technique développée dans les années 1970 permet certes de ne plus entendre son acouphène mais est insuffisante à elle seule pour créer une habitude car elle ne fait que substituer un bruit à un autre. Elle est donc à déconseiller. [95]

Nous avons vu précédemment qu'une grande partie des personnes acouphéniques souffrait d'une baisse de l'audition. Chez ces individus, l'appareillage par des aides auditives est un moyen efficace pour enrichir leur environnement sonore. L'avantage de l'appareillage auditif est d'amplifier préférentiellement les fréquences sonores manquantes, généralement corrélées à la fréquence de l'acouphène. On ne remplace donc pas l'acouphène par un autre son. [98]



Figure 27 : Appareil auditif Widex Clear Fusion [99]

Les bénéfices de l'appareillage sur les acouphènes sont multiples. Tout d'abord, le fait d'entendre de nouvelles sonorités oblige le cerveau à analyser d'autres informations auditives. L'attention dirigée sur l'acouphène diminue, il est alors relégué dans le fond sonore. De plus, le contraste de l'acouphène avec le silence se réduit, puisqu'il y a moins de périodes de silence qu'auparavant. Par ailleurs, les nouvelles entrées sensorielles activant les voies nerveuses auditives, une diminution du gain central et l'amorce d'une réversion des mécanismes de plasticité cérébrale est observée. Enfin, l'amélioration des capacités de compréhension permet une resocialisation. L'ensemble favorise une diminution de la fatigue, du stress et de l'état dépressif. [98]

Les études montrent qu'entre 70 et 82 % des patients bénéficient d'un soulagement de leur acouphène. [98 ; 100]

Pour les personnes appareillées souffrant toujours de leur acouphène, l'audioprothésiste peut proposer la mise en place d'une thérapie complémentaire. Il existe diverses thérapies, également accessibles aux individus normo-entendants.

La Tinnitus Retraining Therapy (TRT) est la thérapie la plus courante. Au début des années 2000, le professeur P.J Jastreboff décrit une nouvelle méthode basée sur son modèle neuro-physiologique de l'acouphène. L'objectif de la thérapie est d'atteindre l'habituation en associant stimulation sonore et counseling. [79]

Le counseling est une séance d'éducation thérapeutique. Le but est d'apporter au patient des informations rationnelles sur son acouphène, d'expliquer au maximum les mécanismes physiopathologiques à l'origine de cette perception sonore et sa

pérennisation. Ceci permet de rassurer le patient, pour qu'il reconsidère son acouphène comme un phénomène sans danger, non menaçant. L'élimination de la connotation négative est la première étape pour que l'acouphène devienne un son neutre, n'engendrant plus de réaction. Le counseling est également l'occasion d'installer une relation de confiance entre le thérapeute et le patient. [3 ; 79 ; 101]

Comme n'importe quel apprentissage, le suivi de certaines recommandations permet d'améliorer l'intégration des informations. Par exemple, il faut privilégier l'enseignement d'informations importantes en début et fin de séance quand le patient est le plus réceptif. Il ne faut pas hésiter à répéter les informations de façon différente afin qu'elles soient bien intégrées. Par ailleurs, l'utilisation de deux modes de communication, visuel par un diaporama et auditif par le discours, assure une meilleure mémorisation. [3]

C'est au cours d'une séance que sont expliqués le déroulement et les détails de la thérapie. Suit alors en parallèle au counseling la mise en place de la stimulation sonore. [3 ; 79]

La stimulation sonore s'effectue par l'intermédiaire d'un contour d'oreille générateur de bruit blanc ou d'une aide auditive possédant un générateur de bruit blanc. Il est recommandé de porter le dispositif au minimum 8 heures par jour en continu. Le bruit est réglé en fonction de la fréquence et de l'intensité de l'acouphène. Bien qu'il soit généralement recommandé de choisir une intensité inférieure à celle de l'acouphène de telle sorte qu'il reste légèrement perceptible, certaines études rapportent une efficacité équivalente si le son présenté masque totalement l'acouphène. [3 ; 79 ; 102]

La TRT entraîne l'habituation en donnant une neutralité au signal de l'acouphène qui perd alors son caractère gênant. [79]

Une étude récente montre que la TRT n'est pas plus efficace qu'un appareillage auditif classique chez les personnes souffrant d'hypoacousie. Avant de débiter une TRT, la priorité serait donc la mise en place de l'aide auditive. [103]

D'autres thérapies sont plus confidentielles. Cependant, on retrouve toujours le principe d'associer le counseling à la stimulation sonore, seul le type de stimuli change. [95]

La Pink Noise Therapy utilise un bruit qui n'a pas la même intensité sur toutes les fréquences. L'intensité des sons aigus est plus faible que pour les sons graves. Le bruit paraît plus doux qu'un bruit blanc. [95]

La musicothérapie est utilisée pour soulager de nombreux troubles. Elle serait notamment bénéfique chez les acouphéniques pour induire un état de relaxation et diminuer l'anxiété. Cependant, peu de données scientifiques sont disponibles pour attester de son efficacité. [95]

Neuromonics est une société américaine qui commercialise sa thérapie basée sur un mélange de musique et de bruit filtrés pour s'adapter à l'audition des patients. Les personnes doivent écouter ce mixage au minimum deux heures par jour pendant quatre à six mois. L'écoute se fait par l'intermédiaire d'un petit appareil créé par la société Neuromonics, ressemblant à un lecteur MP3. Neuromonics a publié en 2007 une étude montrant l'efficacité de sa thérapie sur les acouphènes. [95 ; 104]

3.4 La gestion de la composante somato-sensorielle de l'acouphène

Il est désormais admis que le système somato-sensoriel peut déclencher ou moduler la perception d'un acouphène. Selon les études, 65 à 80 % des individus pourraient modifier transitoirement leur acouphène par une ou plusieurs manœuvres somatiques. Des désordres musculaires ou osseux de la tête et du cou sont généralement incriminés dans la persistance de certains acouphènes. Les acouphènes sont fréquemment associés avec des traumatismes de la tête ou du cou, des douleurs avec ou sans mobilisation de la tête, de la région cervicale ou des épaules, la présence de points gâchettes, des douleurs dentaires ou des désordres de l'articulation temporomandibulaire. L'acouphène est fortement latéralisé dans une oreille, côté ipsilatéral de l'événement somatique. [105-107]

L'influence du système somato-sensoriel sur les acouphènes est encore méconnue, par manque d'informations et de publications sur le sujet. Pourtant, une évaluation des différents troubles musculaires ou articulaires permettrait d'orienter si besoin le patient vers un dentiste, un kinésithérapeute, un ostéopathe ou un acupuncteur et de mettre en place une thérapie manuelle adaptée à chaque patient. [105]

3.4.1 Relâchement des tensions musculaires

Le premier objectif de la prise en charge de la composante somato-sensorielle de l'acouphène est la réduction des tensions musculaires de la mâchoire et du cou. Des exercices de stretching des muscles sous occipitaux ainsi que des mouvements de rotation de l'articulation atlanto-occipital sont à effectuer quotidiennement. Des exercices de relaxation incluant la respiration diaphragmatique y sont associés. [105; 107 ; 108]

3.4.2 Thérapies manuelles

La manipulation des articulations, et notamment des cervicales, permet de réajuster leur positionnement afin d'aligner correctement toutes les vertèbres. Cette opération conduirait à une baisse des influx somato-sensoriels de la région traitée vers les voies nerveuses auditives et donc à la diminution de l'acouphène. [105 ; 106 ; 108 ; 109]

3.4.3 Désactivation des points gâchettes

Les points gâchettes sont de petites zones localisées d'hypersensibilité où l'on peut palper un groupe de fibres musculaires tendues et qui causent une douleur localement ou de manière plus étendue quand elles sont stimulées mécaniquement. On les retrouve fréquemment sur les muscles posturaux du cou, des épaules et sur les muscles masticateurs. Dans une étude sur des patients acouphéniques présentant des points gâchettes, 55,9 % des participants ont présenté une modulation de leurs acouphènes lors de la compression digitale de leurs points gâchettes. La désactivation de ces points de tension est réalisée par différentes techniques. L'injection locale de lidocaïne ou de cortisone montre une efficacité temporaire. Des bénéfices importants ont été recensés par l'utilisation de massages, d'étirements ou l'application d'une pression digitale prolongée sur le point gâchette. L'acupuncture trouve aussi sa place dans l'inhibition de ces zones de tension musculaire. [105 ; 106 ; 110 ; 111 ; 112]

3.4.4 Neurostimulation cutanée

L'utilisation d'un appareil de neurostimulation cutanée ou TENS (Trans electrical nerve stimulation) vise à stimuler le système somato-sensoriel en générant un courant de faible intensité grâce à deux électrodes placées sur la peau. Il renforcerait ainsi l'action inhibitrice du noyau cochléaire dorsal sur les centres nerveux auditifs. Peu d'études ont été publiées et leurs résultats sont assez variables. Toutefois, le

Tinnitus Research Initiative (TRI) recommande en 2012 l'emploi du neurostimulateur dans les acouphènes associés à des troubles de la région cervicale et temporomandibulaire. [105 ; 113 ; 114]



Figure 28 : Neurostimulateur Cefar primo pro [115]



Figure 29 : Electrodes appliquées en région cervicale [116]

CHAPITRE IV : PISTES D'ACTION POUR LE PHARMACIEN D'OFFICINE

4.1 Premiers réflexes du pharmacien face au patient acouphénique [1 -8]

La pharmacie d'officine est un lieu de proximité et d'échange privilégié avec le patient. Que l'individu acouphénique vienne spontanément chercher un conseil ou qu'il aborde le sujet à l'occasion d'un renouvellement, il est primordial d'être à l'écoute de sa plainte. Souvent incompris par son entourage qui ne mesure pas l'impact de ce son « fantôme », il peut se sentir abandonné par un système médical lui renvoyant sans cesse la même réponse : « On ne peut rien y faire, vous devez apprendre à vivre avec ». De plus, il ne faut pas sous-estimer l'effet anxiogène d'Internet, sur lequel le patient reporte sa quête de réponse. Les informations trouvées sont souvent incomplètes et alarmantes, ce qui renforce le caractère menaçant de l'acouphène.

En premier lieu, une orientation judicieuse du patient est nécessaire. Dans le cas d'un acouphène aigu, il est impératif de le diriger rapidement vers un oto-rhino-laryngologue, d'autant plus urgemment qu'une surdité est associée. En présence d'un acouphène chronique, le pharmacien doit d'abord vérifier que le patient a déjà consulté un médecin pour son problème d'acouphène. Si ce n'est pas le cas, un examen médical s'impose. Le spécialiste cherchera une éventuelle cause organique sous-jacente aux symptômes et si un diagnostic est posé, pourra instaurer une thérapie adaptée.

Si le bilan ORL ne révèle aucune pathologie particulière, le pharmacien peut rassurer le patient et entamer une démarche de counseling. Expliquer le plus clairement possible les mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'acouphène et de sa persistance constitue la première étape. Comme nous l'avons déjà évoqué, la connaissance et la compréhension du phénomène acouphénique sont un prérequis à l'acceptation de la situation et au déclenchement de la mécanique d'habituation. La délivrance d'une prescription en rapport avec l'acouphène est un moment propice

pour instaurer le dialogue. L'intérêt du médicament, son mode de fonctionnement et ses modalités de prise sont bien entendus à rappeler, mais il est également nécessaire d'alerter sur les limites du traitement. Il est important de faire admettre au patient qu'il n'existe pas de traitement miracle qui fera disparaître immédiatement l'acouphène mais que de nombreux outils sont disponibles pour diminuer son ressenti et réduire la gêne associée.

Il n'est pas utile de passer tout de suite en revue la liste de toutes les techniques disponibles. Mieux vaut débiter par la découverte de méthodes simples telles que la relaxation ou l'enrichissement sonore. Le pharmacien pourra alors orienter le patient vers les professionnels de santé les plus adaptés : psychologue, audioprothésiste, ostéopathe, acupuncteur, kinésithérapeute...

Le pharmacien peut également proposer les coordonnées d'associations spécialisées, telles que France acouphène, la Journée nationale de l'audition ou Neuroreille. Elles peuvent assurer un rôle de soutien en faisant prendre conscience au patient qu'il n'est pas le seul à vivre avec cette souffrance et proposer des groupes de parole et des ateliers thérapeutiques.

Une attention particulière sera accordée à la détection des personnes acouphéniques fuyant l'exposition sonore par peur de ses effets nocifs sur l'oreille. Certains individus se surprotègent du bruit en portant continuellement des protections auditives. A l'inverse de ce qui est recommandé, c'est à dire d'augmenter le fond sonore environnant pour masquer l'acouphène et divertir l'attention, l'effet pervers de ce comportement conduit à focaliser davantage sur l'acouphène, à augmenter le gain central et à finalement rendre les sujets hyperacousiques. Il est indispensable d'abolir ces croyances et ce mode de fonctionnement.

De plus, il est préconisé de mettre en place les solutions thérapeutiques le plus rapidement possible après l'apparition de l'acouphène. Les réseaux cérébraux pérennisant l'acouphène se consolident avec le temps et il devient alors plus difficile d'engager une réversion des phénomènes de plasticité cérébrale.

4.2 Les mesures de prévention

4.2.1 La prévention de l'exposition sonore [9-15]

La prévention de l'exposition intense et/ou répétée au bruit est une mission incontournable pour le pharmacien.

Le travail constitue la première source de forte exposition sonore. Près de 70 % des français se disent dérangés par le bruit sur leur lieu de travail et 7 % des salariés seraient exposés à des bruits élevés pendant une longue durée.

De nombreuses campagnes de sensibilisation par l'entreprise du ministère du travail ou de l'INRS notamment, ont été lancées ces dernières années.

Divers systèmes de protection sont disponibles : casque anti-bruit, bouchons d'oreille en mousse, en cire ou en silicone. Des bouchons sur mesure en silicone peuvent être réalisés pour s'adapter parfaitement au conduit auditif de l'individu et être plus confortables. Certaines protections peuvent être équipées d'un filtre permettant le passage de certains sons favorisant la conversation. D'autres systèmes sont couplés à un micro et à un écouteur pour faciliter la communication entre les salariés.

La réglementation actuelle impose aux employeurs de mettre à disposition des salariés des protections individuelles contre le bruit (PICB) et d'informer sur les risques liés au bruit en cas d'exposition moyenne supérieure ou égale à 80 dB pendant 8 h par jour ou d'un niveau de crête (bruit impulsionnel maximal) à 135 dB. En aucun cas, les niveaux sonores (tenant compte de l'atténuation par les PICB) ne devront dépasser une moyenne de 87 dB pour 8 h d'exposition quotidienne ou un niveau de crête à 140 dB. Il est important d'insister sur le port permanent des protections auditives en environnement bruyant. Par exemple, le retrait des PICB atténuant 30 dB pendant une minute sur une journée de 8 h d'exposition à 100 dB conduit à une baisse de la protection de 5 dB. Il est aussi recommandé de faire régulièrement au cours de la journée des pauses dans le silence ou du moins dans un lieu de faible niveau sonore.

Les concerts de musique, discothèque ou rave-party sont autant de sources non négligeables de traumatismes auditifs. Il n'est pas rare que les auditeurs rentrent

chez eux avec les oreilles qui sifflent. . Une étude de 2006 de la JNA (Journée nationale de l'audition) chez les 15-30 ans rapporte que 57 % des personnes interrogées ont déjà ressenti cette manifestation. Certaines idées fausses sont tenaces : « après un concert on peut avoir des bourdonnements, mais ça passe », « l'oreille s'habitue » ou « les problèmes arrivent quand on est vieux ». Bien que ce phénomène soit généralement transitoire, il est le signe d'une souffrance de l'oreille et les expositions répétées accroissent le vieillissement des cellules de l'oreille. Le port de protections est à recommander et éviter de se placer trop près des enceintes est également un conseil avisé. Le niveau sonore d'une discothèque ou salle de concert ne doit pas dépasser 105 dB en moyenne avec un niveau de crête à 120 dB. Il est cependant regrettable que les concerts de plein air, exposant aux mêmes risques, ne soient pas concernés par cette réglementation.

Ce type d'exposition sonore touche une population plutôt jeune, pas toujours accessible à l'officine. C'est également le cas avec l'écoute intensive à forte intensité des lecteurs mp3. Une étude comparant des utilisateurs réguliers de lecteurs mp3 âgés de 15 à 30 ans à un groupe témoin non-usager rapporte une prévalence des acouphènes de 8 % dans le groupe témoin contre 28 % dans l'autre groupe. Le groupe des utilisateurs de lecteurs mp3 a par ailleurs montré un taux de perte d'audition bien plus élevé.

La sensibilisation des parents et l'affichage de plaquettes informatives sont un moyen d'alerter les jeunes. Le pharmacien pourrait aussi mettre en place des campagnes de prévention dans les écoles, avec distribution de bouchons auditifs.

4.2.2 L'exploration des déficiences auditives [16-18]

On sait aujourd'hui qu'un acouphène survient le plus souvent en relation avec une baisse de l'audition, par une diminution de l'entrée des informations sensorielles.

Agir sur la déficience auditive entraîne donc deux bénéfices. Le premier avantage est de recouvrir une compréhension de la parole, permettant de recréer un lien social et retarder la diminution des fonctions cognitives. Le second intérêt est d'éviter l'apparition des acouphènes en supprimant l'élément initiateur.

La surdité est encore consid r e par une majorité comme un handicap honteux. Les personnes touch es rejettent souvent le problème et n'osent pas consulter de

spécialiste. Le pharmacien d'officine est à même de détecter et d'orienter une personne souffrant manifestement de déficience auditive vers un médecin ORL ou un audioprothésiste qui effectuera un bilan de son audition et selon les résultats pourra proposer un appareillage auditif.

Le pharmacien pourrait également organiser à l'officine des journées de dépistage des troubles de l'audition, ce qui permettrait de faciliter la démarche des patients et de démocratiser la prise en charge de la surdité. Un audioprothésiste, par exemple, peut intervenir dans la pharmacie au cours d'une journée dédiée en amenant son matériel d'audiométrie. Les tests durent entre 15 à 20 minutes, au cours desquelles l'intervenant réalise le bilan, explique les résultats et oriente si besoin vers un médecin ORL.

4.2.3 Les médicaments ototoxiques [19-21]

Le pharmacien doit rester attentif aux associations de plusieurs médicaments ototoxiques qui potentialisent les effets délétères de chaque molécule. Dans la longue liste des médicaments potentiellement ototoxique, les molécules à retenir sont les salicylés, la quinine, les glycopeptides, les aminosides, le cisplatine ou encore le furosémide. Les mécanismes d'ototoxicité sont plus largement détaillés dans la deuxième partie de cette thèse. Le rapport bénéfice-risque sera à évaluer selon chaque cas et il est bien entendu que le bénéfice de l'administration d'une molécule anti-cancéreuse prévaut généralement sur le risque auditif.

Il est souhaitable de rappeler au patient de bien mentionner au médecin ses antécédents d'effets indésirables auditifs.

4.2.4 L'alimentation [22-24]

L'hypertension artérielle et les troubles métaboliques tels que l'hypercholestérolémie et le diabète sont des facteurs de risque d'apparition d'un acouphène. On suppose la présence d'altérations vasculaires auditives et de microangiopathies cérébrales.

Les recommandations sont simples, garder une bonne hygiène de vie incluant une alimentation équilibrée et une activité physique régulière. Ce conseil est plus largement valable pour minimiser le risque d'apparition de nombreuses pathologies.

Les risques d'apparition de maladie cardio-vasculaire seraient réduits par la consommation de fruits et légumes (400 à 500 g par jour), de poisson, d'huiles de poisson grâce à l'acide eicosapentaénoïque et l'acide docosahexaénoïque, de céréales complètes, de fibres alimentaires, d'acides gras insaturés (acide oléique, acide α -linoléique), de stérols et stanols végétaux. Au contraire, les acides gras saturés, les acides gras trans, un apport élevé de sodium, une forte consommation d'alcool et le tabagisme augmentent le risque. L'apport quotidien en sel devrait se limiter à moins de 5g par jour.

4.2.5 Les voyages en avion et la plongée sous-marine [25 ; 26]

Les fluctuations de pression ambiante lors d'un trajet en avion peuvent modifier la pression de l'oreille moyenne. Le barotraumatisme est la conséquence de l'incapacité d'équilibration des différences de pression, généralement plus importante à l'atterrissage qu'au décollage.

Différentes techniques peuvent aider à équilibrer ces pressions. Bailler, mâcher un chewing-gum, déglutir ou réaliser la manœuvre de Valsalva, c'est-à-dire de se boucher le nez et de souffler, sont la plupart du temps suffisants. On peut également utiliser des bouchons en silicone avec un filtre en céramique permettent à la fois d'atténuer le bruit de l'avion et de réguler le débit d'air entrant (atterrissage) ou sortant (décollage). On peut proposer aux nourrissons de boire ou de sucer une tétine.

Prendre l'avion en cas d'inflammation ORL : otite, rhume, angine, sinusite est fortement déconseillé. Le voyage expose alors à un fort risque de barotraumatisme car la trompe d'Eustache ne fonctionne pas correctement. Il est alors prudent de décaler son vol. Si un changement de date est impossible, une consultation médicale s'impose, la prescription d'un vasoconstricteur peut s'avérer utile. De la même façon, la plongée sous-marine est contre-indiquée en cas d'affections ORL.

4.3 Conseils du pharmacien à un patient acouphénique

4.3.1 L'importance du sommeil [27-30]

Les troubles du sommeil sont une plainte fréquente des individus acouphéniques. Leur prévalence varie de 25 à 77 % selon les publications. On recense un allongement de la période d'endormissement, des réveils nocturnes et une diminution de la durée totale de sommeil. Restaurer le sommeil doit donc être une priorité. En effet, retrouver un sommeil réparateur permet de mieux lutter contre le stress, diminuer la fatigue et conserver un meilleur état de santé.

La prescription de benzodiazépines est un moyen d'induire le sommeil et peut parallèlement avoir un effet bénéfique sur l'acouphène. Cependant, si elles ont montré leur intérêt en usage ponctuel pour traiter l'insomnie, l'apparition d'une tolérance et d'une dépendance limite leurs effets à long terme.

Les personnes acouphéniques ont souvent des difficultés à trouver le sommeil car leur acouphène semble exacerbé le soir, dans un environnement plus calme et silencieux que la journée. On peut donc recommander au patient de mettre une musique douce et relaxante en fond sonore avant le coucher. Le pharmacien pourrait proposer au patient des générateurs de bruits pour la chambre à coucher ou des oreillers haut-parleurs qui limitent la gêne pour le conjoint.

Le pharmacien doit rappeler les règles de base d'un bon sommeil : éviter la prise d'excitants après 17h, diner léger, faire suffisamment d'activité dans la journée mais éviter le sport le soir, ne pas s'octroyer de sieste d'une durée supérieure à 20 minutes, garder une régularité des heures de coucher et le lever, se coucher dès que l'on ressent des signes de fatigue, éviter de regarder la télévision juste avant le coucher et préférer une occupation calme type lecture, mettre en place un rituel relaxant avant le coucher comme la prise d'une tisane.

On peut également conseiller au patient des plantes sédatives et relaxantes.

La valériane (*Valeriana officinalis*) est une plante herbacée dont on utilise les organes souterrains séchés et ayant la caractéristique de présenter une odeur fort désagréable. C'est la plante sédative de référence pour les troubles du sommeil et

on la retrouve en association dans différentes spécialités : Euphytose*, Tranquital*, Spasmine*. On évitera généralement la prise sous forme de tisane à cause de l'odeur dissuasive. La forme poudre est contre-indiquée chez la femme enceinte, du fait de la présence de valépotriates à effet mutagène.

La passiflore (*Passiflora incarnata*) est une plante sédative légère couramment administrée chez l'enfant. On utilise les parties aériennes. Elle est une composante de plusieurs spécialités : Euphytose*, Plenesia*.

On utilise les parties aériennes de l'eschsoltzia (*Eschscholtzia californica*) pour les troubles du sommeil et l'anxiété de l'enfant notamment. Elle est déconseillée pendant la grossesse. On la retrouve dans les spécialités Sympathyl*, Plenesia*, Sedopal*.

Les feuilles de mélisses (*Melissa officinalis*) possèdent un effet neurosédatif intéressant car leur administration favorise la qualité du sommeil. La mélisse est utilisée sous forme hydro-alcoolique ou en huile essentielle.

Le tilleul (*Tilia cordata*, *Tilia platyphyllos*) possède un effet neurosédatif léger. On l'emploie généralement sous forme d'infusion des inflorescences entières séchées. Il a l'intérêt de ne pas présenter de contre-indication.

Les inflorescences femelles du houblon (*Humulus lupulus*) ont également un effet sédatif. On les utilise sous forme de poudre ou en infusion. Celui-ci est réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans. C'est une plante intéressante chez la femme ménopausée par son action présumée oestrogénique.

L'huile essentielle de lavande (*Lavandula angustifolia*) favorise également l'endormissement, par voie orale, en diffusion ou en application cutanée.

4.3.2 Traiter l'anxiété et la dépression [8 ; 19 ; 21 ;31 ;32]

Nous avons déjà exposé le fait que la sévérité de l'acouphène et la détresse associée étaient souvent en corrélation avec un état anxieux et/ou dépressif. Les mécanismes physiopathologiques de l'acouphène expliquent la mise en place d'un cercle vicieux, l'acouphène génère une situation d'angoisse tandis que l'anxiété et la dépression renforcent la perception acouphénique. Il faut donc rompre cette boucle infernale en agissant sur les troubles psychiques du patient. Une prise en charge

psychologique, ainsi que la prescription d'antidépresseurs ou d'anxiolytiques peuvent être bénéfiques.

Les plantes sédatives citées au-dessus sont utilisables. Par ailleurs, l'extrait de rhodolia (*Rhodolia rosea*) permet d'augmenter la résistance au stress et d'améliorer la concentration.

De plus, le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est la seule plante bénéficiant d'une AMM dans le traitement de la dépression (Mildac*). Malgré une efficacité prouvée, l'utilisation de cette plante est limitée par les nombreuses associations médicamenteuses contre-indiquées. Inducteur du cytochrome P450, il entraîne une baisse des concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par cette voie et donc une diminution de leur efficacité thérapeutique. Sont ainsi contre-indiqués en association au millepertuis : les antirétroviraux, les antiépileptiques, les anticoagulants oraux, l'irinotécan, la ciclosporine, le tacrolimus, les contraceptifs oraux, la théophylline et la digoxine. L'association aux antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et aux triptans est également déconseillée par apparition d'un risque d'un syndrome sérotoninergique. La prise de millepertuis est à réserver à l'adulte et à l'enfant de plus de 6ans et est déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement. Elle expose également à un risque de photosensibilisation.

4.3.3 Soulager les acouphènes par homéopathie [33-35]

Chininum sulfuricum est le traitement homéopathique incontournable de l'acouphène. Sa pathogénésie implique des acouphènes avec hypoacousie, vertiges et névralgies faciales. Il peut être prescrit sans risque en moyenne dilution (7 à 9 CH) à raison de cinq granules trois fois par jour pour tout type d'acouphène. En règle générale, on emploiera des moyennes dilutions dans le traitement des acouphènes. Les hautes dilutions seront réservées à des tableaux cliniques très similaires à la pathogénésie de la souche.

L'action de *China rubra* est proche de celle de *Chininum sulfuricum*. Il est indiqué notamment en cas d'acouphènes accompagnés d'une hypoacousie et de céphalées pulsatiles. Il peut être intéressant notamment en cas d'insomnie avec hyperhydrose.

Chenopodium est également utilisable pour divers types d'acouphènes. Son tableau clinique présente également vertiges et hypoacousie.

Natrum salicylicum est indiqué en cas de troubles auditifs dus à une mauvaise conduction osseuse de type vertiges de Ménière avec acouphènes et surdité. *Salicylicum acidum* et *Chininum salicylicum* peuvent également être proposés.

Rhododendron chrysanthum peut être utile en cas d'acouphène lié à la plongée sous-marine.

Pour les acouphènes d'origine vasculaire, sont indiqués *Baryta carbonica* et *Glonoinum*. *Baryta carbonica* constitue la souche des acouphènes liés à l'artériosclérose. *Glonoinum* implique des troubles circulatoires congestifs avec bouffées de chaleur, céphalées et acouphènes pulsatiles, consécutifs à une insolation ou à une émotion brusque.

Si l'acouphène résulte d'une inflammation de la sphère ORL, on peut conseiller des souches traitant l'origine du symptôme.

Ainsi, *Petroleum* est indiqué en présence d'une inflammation du conduit auditif s'accompagnant d'hypoacousie et d'acouphènes.

En cas de catarrhe tubaire, on utilisera plutôt les souches *Hydrastis canadensis* et *Silicea*. *Ferrum phosphoricum* sera conseillé en cas d'otite moyenne aiguë ou séreuse avec fièvre modérée.

Il est judicieux de traiter par ailleurs les troubles psychiques du patient, qu'ils soient en partie responsable de la perception sonore ou une conséquence de l'acouphène.

Arnica montana est particulièrement indiquée à la suite d'un traumatisme, d'un choc, d'un surmenage.

Gelsemium sempervirens peut également être proposé en cas d'inhibition fonctionnelle dans les suites d'un choc affectif ou émotionnel intense, d'anxiété, de phobie ou de trac avec tremblements, diarrhée, pollakiurie et dans les insomnies liées à l'anxiété.

Ignatia amara est aussi un remède de trac et d'anxiété, de syndrome dépressif réactionnelle avec humeur changeante, troubles du sommeil liés aux contrariétés et si le patient note une amélioration par la distraction.

Aconitum napellus est prescrit dans les crises d'angoisse et les insomnies avec réveils entre minuit et une heure du matin s'accompagnant d'angoisses.

Nux vomica est indiqué lorsque le patient présente une intolérance aux bruits, une hyperexcitabilité, une irritabilité et des insomnies avec réveils entre 3 h et 4 h du matin.

Coffea cruda est également un remède d'insomnie mais avec des difficultés d'endormissement liées à un afflux de pensées ainsi qu'une intolérance aux bruits.

Staphysagria est bénéfique en cas de troubles du comportement et somatisations consécutifs à une frustration ou une humiliation.

Lachesis mutus implique l'alternance de phases d'excitation loquace et de dépression, ainsi que d'insomnies et de rêves de mort.

Phosphorus correspond également à une alternance d'états d'excitation et de dépression auxquelles s'ajoutent une anxiété crépusculaire et des troubles de l'attention et de la mémoire.

Phosphoricum acidum sera conseillé lors de dépression réactionnelle à un grand chagrin ou par épuisement associée à une indifférence générale.

Natrum muriaticum possède une action sur les états dépressifs avec repli sur soi, isolement, tristesse et pleurs, ainsi que dans les insomnies dues au chagrin et l'agoraphobie.

4.3.4 Lutter contre les carences en minéraux

- Le zinc [36]

Le zinc est un élément essentiel au bon fonctionnement du système nerveux. Les apports journaliers recommandés en zinc sont de 8 mg pour une femme et de 11 mg pour un homme. Les aliments riches en zinc sont la viande, les crustacés, les produits laitiers, les oléagineux, les légumes et les céréales.

Le zinc est un composant de la superoxyde dismutase, une enzyme responsable de la détoxification de nombreux produits résultant du stress oxydatif. Celle-ci est

abondante dans la cochlée notamment. Le zinc modulerait également la neurotransmission excitatrice et inhibitrice du glutamate et du GABA. Il aurait par ailleurs un effet antagoniste direct des récepteurs NMDA.

Ces données ont conduit à suspecter le rôle d'une carence en zinc dans la génération d'un acouphène. Certaines études rapportent effectivement un bénéfice à la supplémentation en zinc chez les sujets acouphéniques. Toutefois, on manque aujourd'hui d'essais bien conduits qui pourraient supporter ou infirmer cette hypothèse.

- Le magnésium [37 ; 38]

Le magnésium est nécessaire à de multiples réactions cellulaires. C'est un cofacteur de nombreux systèmes enzymatiques, il est impliqué dans la régulation du métabolisme énergétique cellulaire car la forme active de l'adénosine triphosphate (ATP) est un complexe Mg^{2+} -ATP. Un déficit en magnésium intracellulaire entraîne une inhibition des activités ATPasiques et donc une augmentation du taux intracellulaire de calcium et perturbe la contractilité des myocytes. Au niveau du système nerveux, le magnésium a effet dépresseur sur les synapses lié à une compétition entre calcium et magnésium. Il posséderait également une action antagoniste des récepteurs NMDA. C'est cette dernière propriété qui a fait supposer un effet préventif du magnésium sur les traumatismes sonores de l'oreille. Cependant, cette hypothèse reste à être démontrée. [37 ; 38]

CONCLUSION

Bien que les avancées obtenues en neurosciences ces dernières années aient contribué à une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques de l'acouphène, celui-ci reste un phénomène complexe partiellement élucidé. Il est certain que l'acouphène ne se réduit pas à un trouble de l'oreille mais qu'il implique l'activation des centres nerveux et la formation de réseaux neuronaux corticaux.

Il n'existe pas encore de traitement « miracle » assurant la disparition systématique de l'acouphène. Toutefois, diverses thérapeutiques permettent de diminuer la perception de l'acouphène et la gêne associée. Si une majorité d'individus s'accommodent rapidement de la perception sonore, l'acouphène devient pour certains un véritable handicap.

Or, les patients ont parfois l'impression que leur souffrance n'est pas prise au sérieux par leur médecin ou par leur entourage pour qui le son « fantôme » reste abstrait et n'engage pas de pronostic vital. Le pharmacien d'officine se retrouve régulièrement confronté à ce type de situation et il doit pouvoir agir correctement. Son rôle premier est d'orienter le patient vers le ou les professionnels de santé adaptés à la situation.

Le traitement d'un acouphène invalidant tirera bénéfice d'une prise en charge pluridisciplinaire. L'action coordonnée du médecin traitant, médecin ORL, pharmacien, psychologue, audioprothésiste et autres thérapeutes augmente les chances de réussite de la prise en charge. A l'heure d'une évolution de la pratique officinale, le pharmacien d'officine doit pouvoir affirmer son rôle de conseil et de suivi thérapeutique. L'accompagnement du patient acouphénique s'intégrerait bien dans les nouvelles missions du pharmacien.

A l'heure actuelle, la difficulté majeure réside dans le manque de formation des professionnels de santé sur le sujet. Là aussi, le pharmacien a un rôle à jouer. Il peut être à l'initiative de projets de formation et de conférences en collaboration avec des spécialistes et des associations.

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

- [1] Moller AR. Introduction. In Textbook of tinnitus. Springer.2011. Chap 1 :3-7.
- [2] Moller AR. Different forms of tinnitus. In Textbook of tinnitus. Springer.2011. Chap 2 :9-12.
- [3] Moller AR. Epidemiology of tinnitus in adults. In Textbook of tinnitus. Springer.2011.Chap 5. 29-37
- [4] Pilgramm M, Lebisch R, Siedentrop H. Tinnitus in the Federal Republic of Germany: A Representative Epidemiological Study. In Proceedings of the Sixth International Tinnitus Seminar. JWP Hazell. London: The Tinnitus and Hyperacusis Center. 1999.64-67.
- [5] Penin J, Lurquin P. Premier pas en thérapie acoustique des acouphènes : création d'une séance initiante de counseling. Les cahiers de l'audition. Janvier/février 2010. Vol 23 :5-23.

CHAPITRE I : LE SON ET L'AUDITION

- [1] Frachet B, Vormes E. Qu'entend-on exactement ? Les ondes sonores. In Le guide de l'audition. Odile Jacob. 2009. 25-32
- [2] Vergnon L. L'audition dans le chaos.2008.29-63.
- [3] Carrat L. L'oreille numérique. EDP science. 2009
- [4] http://ile-de-france.sante.gouv.fr/santenv/bruit/notions/effet_sant.htm
- [5] Voyage au centre de l'audition. Site réalisé sous la direction de Rémy Pujol. Illustrations de Stéphane Blatrix. <http://www.cochlea.org>
- [6] <http://www.larousse.fr>
- [7] Promenade autour de la cochlée. Site réalisé sous la direction de Rémy Pujol. Illustrations de Stéphane Blatrix. <http://www.neuroreille.com/promenade/francais/corti/fcorti.htm>
- [8] Crottaz Herbette S. Attention spatiale auditive et visuelle chez des patients hémipariétaux et des sujets normaux:Étude clinique, comportementale et électrophysiologique. Université de Genève. 2001

CHAPITRE II : PHYSIOPATHOLOGIE

- [1] Chan Y. Tinnitus: etiology, classification, characteristics, and treatment. Discovery Medicine. Octobre 2009.8(42):133-6.
- [2] Moller AR. Different forms of tinnitus. In Textbook of tinnitus. Springer.2011. Chap 2 :9-12.

- [3] Crummer RW, Hassan GA. Diagnostic Approach to Tinnitus. American family physician. Janvier 2004. Vol 69. <http://www.aafp.org>
- [4] Bruit en milieu de travail. Site du ministère du travail. <http://www.travailler-mieux.gouv.fr/Bruit-en-milieu-de-travail.html>
- [5] Réglementation et prévention des risques liés au bruit. <http://www.inrs.fr/accueil/risques/phenomene-physique/bruit/reglementation.html>
- [6] Le bruit au travail. <http://www.inrs.fr/accueil/risques/phenomene-physique/bruit/travail.html>
- [7] Foster P. La plongée sous-marine: L'adaptation de l'organisme et ses limites. EDP Sciences. 2010.13 ;203 ;227.
- [8] Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, nétilmicine et amikacine. AFSSAPS. mars 2011. <http://ansm.sante.fr>
- [9] Le dictionnaire Vidal 2011.
- [10] Roland PS, Rutka JA. Systemic toxicity. In Ototoxicity. BC Decker. 2004
- [11] Jouzdani E, Deggouj N, Gersdorff M, Ninane J. Ototoxicité du cisplatine chez l'enfant traité pour affection oncologique. Louvain médical. 1999. 118: 489-495.
- [12] Morere JF, Mornex F, Soulières D. Pharmacologie des cytotoxiques antitumoraux. In Thérapeutique du cancer. Springer. 2011. 23-46.
- [13] Guitton MJ, Caston J, Ruel J, Johnson RM, Pujol R, Puel JL. Salicylate Induces Tinnitus through Activation of Cochlear NMDA Receptors. The Journal of Neuroscience. mai 2003. 23(9):3944-3952
- [14] Ruel J, Chabbert C, Nouvian R, Bendris R, Eybalin M, Leger CL, Burien J, Mersel M, Puel JL. Salicylate enables cochlear arachidonic-acid-sensitive NMDA receptor responses. The Journal of Neuroscience. Juillet 2008. 28(29):7313-7323
- [15] Page PP, Curtis C, Shutter MC, Walker MJ, Hoffman BB. Pharmacologie intégrée. De Boeck. 1999.413
- [16] Fiches modèles OMS d'information à l'usage des prescripteurs. Médicaments utilisés en parasitologie. Site de l'OMS. <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jh2923f/>
- [17] Rochon S. Suivi des concentrations plasmatiques de vancomycine : pour qui ? quand ? comment ? Bulletin d'information du département de pharmacie du CSSS de Laval. Juin 2009. <http://www.cssslaval.qc.ca/>
- [18] Roch N. Bon usage des glycopeptides. CHU Grenoble. 2007. <http://umvf.omsk-osma.ru/>
- [19] Folia Pharmacotherapeutica 36. Mars 2009. Centre belge d'information pharmacothérapeutique. <http://www.cbip.be>
- [20] Sterkers O, Bouccara D. La maladie de Ménière. Site Orphanet. www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Meniere-FRfrPub10587v01.pdf
- [21] Hung Thai Van Le syndrome de Ménière. La Revue de France Acouphènes. Janvier 2003.

- [22] Cope TE, Baguley DM, Moore BC. Tinnitus loudness in quiet and noise after resection of vestibular schwannoma. *Otology-Neurotology*. Avril 2011 32(3):488-96.
- [23] Ayache D, Bonfils P. *ORL*. Edition Estem. 2001.39-41.
- [24] Eggermont JJ. Pathophysiology of tinnitus. In *Tinnitus : pathophysiology and treatment*. Elsevier. 2007.Chap 2:19-33.
- [25] Voyage au centre de l'audition. Site réalisé sous la direction de Rémy Pujol. Illustrations de Stéphan Blatrix. <http://www.cochlea.org>
- [26] Terao K, Cureoglu S, Schachern PA, Morita N, Nomiya S, Deroee AF, Doi K, Mori K, Murata K, Paparella MM. Cochlear changes in presbycusis with tinnitus. *American Journal of Otolaryngology*. Mai-juin 2011. 32(3):215-220.
- [27] Moller AR. Epidemiology of tinnitus in adults. In *Textbook of tinnitus*. Springer.2011.Chap 5. 29-37.
- [28] Almeida T, Samelli A, Mecca F, De Martino E, Paulino A. Tinnitus sensation pre and post nutritional intervention in metabolic disorders. *Pró-Fono Revista de Atualização Científica*. Octobre-décembre 2009. 21(4):291-297.
- [29] Weisz N, Müller S, Schlee W, Dohrmann K, Hartmann T, Elbert T. The neural code of auditory phantom perception. *The Journal of Neuroscience*. Février 2007. 27(6):1479-1484.
- [30] Weisz N, Dohrmann K, Elbert T. The relevance of spontaneous activity for the coding of the tinnitus sensation. In *Tinnitus: Pathophysiology and Treatment*. Elsevier. 2007.Chap 6:61-70.
- [31] Moller AR. The role of neural plasticity in tinnitus. In *Tinnitus: Pathophysiology and Treatment*. Elsevier. 2007.Chap 3:37-45.
- [32] Kaltenbach JA. The dorsal cochlear nucleus as a contributor to tinnitus :mechanisms underlying the induction of hyperactivity. In *Tinnitus: Pathophysiology and Treatment*. Elsevier. 2007.Chap 9:89-105.
- [33] Roberts LE. Neural synchrony and neural plasticity in tinnitus. In *Textbook of tinnitus*. Springer.2011. Chap 13:103-112.
- [34] Moller AR. The role of auditory deprivation. In *Textbook of tinnitus*. Springer.2011.Chap 11:95-98.
- [35] Moller AR. The role of neural plasticity in tinnitus. In *Textbook of tinnitus*. Springer.2011. Chap 12:99-102
- [36] Roberts LE, Eggermont JJ, Caspary DM, Shore S, Melcher R, Kaltenbach JA. Ringing ears: the neuroscience of tinnitus. *The Journal of Neuroscience*. Novembre 2010. 30(45):14972-14979.
- [37] De Ridder D, Van de Heyning P. The Darwinian plasticity hypothesis for tinnitus and pain. In *Tinnitus: Pathophysiology and Treatment*. Elsevier. 2007.Chap 5:55-60.
- [38] De Ridder D, Elgoyhen AB, Romo R, Langguth B. Phantom percepts: tinnitus and pain as persisting aversive memory networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*. Mai 2011. 108(20):8075-8080 Chap 10:107-123.

- [39] Vogler D, Robertson D, Mulders WHAM. Hyperactivity in the ventral cochlear nucleus after cochlear trauma. *The Journal of Neuroscience*. Mai 2011. 31(18):6639-6645.
- [40] Noreña AJ. An integrative model of tinnitus based on a central gain controlling neural sensitivity. *Neuroscience and Biobehavioral reviews*. Novembre 2011. 35(5):1089-1109.
- [41] van der Loo E, Gais S, Congedo M, Vanneste S, Plazier M, Menovsky T, Van de Heyning P, De Ridder D. Tinnitus intensity dependent gamma oscillations of the contralateral auditory cortex. *PLoS One*. Octobre 2009. 4(10):e7396
- [42] Weisz N, Moratti S, Meinzer M, Dohrmann K, Elbert T. Tinnitus perception and distress is related to abnormal spontaneous brain activity as measured by magnetoencephalography. *PLoS Medicine*. Juin 2005. 2(6):e153.
- [43] Sanchez TG, Rocha CB. Tinnitus caused and influenced by the somatosensory system. In *Textbook of tinnitus*. Springer.2011.Chap 43: 363-368.
- [44] Shore S, Zhou J, Koehler S. Neural mechanisms underlying somatic tinnitus. In *Tinnitus: Pathophysiology and Treatment*.Elsevier. 2007.Chap 10:107-123.
- [45] Moller AR, Shore S. Interaction between somatosensory and auditory systems. In *Textbook of tinnitus*. Springer.2011. Chap 9:69-76.
- [46] Sanchez TG, Rocha CB. Diagnosis and management of somatosensory tinnitus: review article. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011. 66(6):1089-94.
- [47] Elgoyhen AB, Langguth B, Vanneste S, De Ridder D. Tinnitus: network pathophysiology-network pharmacology. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2012.6:1.doi: 10.3389/fnsys.2012.00001
- [48] Schlee W, Weisz N, Bertrand O, Hartmann T, Elbert T. Using Auditory Steady State Responses to Outline the Functional Connectivity in the Tinnitus Brain. *Plos one*. Novembre 2008. 3(11):e3720.
- [49] Schlee W, Lorenz I, Hartmann T, Müller N, Schulz H, Weisz N. A global brain model of tinnitus. In *Textbook of tinnitus*. Springer.2011. Chap 20:161-169.
- [50] Penin J, Lurquin P. Premier pas en thérapie acoustique des acouphènes : création d'une séance initiante de counseling. *Les cahiers de l'audition*. Janvier/février 2010. Vol 23 :5-23.
- [51] Leaver AM, Renier L, Chevillet MA, Morgan S, Kim HJ, Rauschecker JP. Dysregulation of limbic and auditory networks in tinnitus. *Neuron*. Janvier 2011. 69(1):33-43.
- [52] Rauschecker JP, Leaver AM, Mühlau M. Tuning out the noise: limbic-auditory interactions in tinnitus. *Neuron*. Juin 2010.66(6):819-26.
- [53] Jastreboff PJ. Tinnitus retraining therapy. In *Tinnitus :Pathophysiology and treatment*. Elsevier.2007.Chap 40 :415-423.

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE

- [1] Ambrosetti U, Del Bo L. Audiologic clinical assessment. In *Textbook of tinnitus*. Springer.2011. Chap 49:409-416.

- [2] Herraiz C. Clinical otoneurological examination. In Textbook of tinnitus. Springer.2011. Chap 50: 417-421.
- [3] Penin J, Lurquin P. Premier pas en thérapie acoustique des acouphènes : création d'une séance initiante de counseling. Les cahiers de l'audition. Janvier/février 2010. Vol 23 :5-23.
- [4] Point d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM. Séance du jeudi 3 novembre 2011. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Point-d-information-sur-les-dossiers-discutes-en-commission-d-AMM-Seance-du-jeudi-3-novembre-2011>
- [5] von Boetticher A. Ginkgo biloba extract in the treatment of tinnitus: a systematic review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2011;7 441– 447.
- [6] Sierpina VS, Wollschlaeger B, Blumenthal M. Ginkgo biloba. *American family physician*.2003 sept.vol 68. <http://www.aafp.org>
- [7] Drew S, Davies E. Effectiveness of Ginkgo biloba in treating tinnitus: double blind, placebo controlled trial. *BMJ Volume 322*.Janvier 2001. 322(7278):73.
- [8] L'Agence européenne du médicament (EMA) recommande de supprimer plusieurs indications de la trimétazidine (Vastarel et génériques). <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/L-Agence-europeenne-du-medicament-EMA-recommande-de-supprimer-plusieurs-indications-de-la-trimetazidine-Vastarel-et-generiques-Point-d-information>
- [9] Fiche Médicament sous surveillance renforcée : Vastarel* et génériques. <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-sous-surveillance-renforcee2/Medicaments-sous-surveillance-renforcee/VASTAREL-et-generiques>
- [10] Commission d'AMM - Séance du jeudi 7 avril 2011 - Communiqué. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Commission-d-AMM-Seance-du-jeudi-7-avril-2011-Communique>
- [11] Vastarel* et ses génériques (trimétazidine), vasodilatateur. Synthèse d'avis . Avis défavorable au maintien du remboursement, compte tenu d'une quantité d'effet mal établie et d'effets indésirables graves. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1123394/vastarel-et-ses-generiques-trimetazidine-vasodilatateur-synthese-d-avis
- [12] Araújo MFS, MD, Oliveira CA, Bahmad FA. Intratympanic Dexamethasone Injections as a Treatment for Severe, Disabling Tinnitus. *Archives of Otolaryngology head and neck surgery*.31. Février 2005. 131(2):113-117.
- [13] Darlington CL, Smith PF. Drug treatments for tinnitus. In *Tinnitus : pathophysiology and treatment*. Elsevier. 2007. Chap 23:249-261.
- [14] Salvi R, Lobarinas E, Sun W. Pharmacological treatments for tinnitus : new and old. *Drugs future*. 2009. 34(5):381-400.
- [15] Elgoyhen AB, Langguth B. Pharmacological approaches to the treatment of tinnitus. *Drug discovery today*. Avril 2010.15(7-8):300-5.
- [16] Rivotril (clonazépam) : Modification des conditions de prescription et de délivrance. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Rivotril-clonazepam-Modification-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-Lettre-aux-professionnels-de-sante-Actualise-le-04-01-2012>

- [17] Bauer CA, Brozosi T. Gabapentin. In Tinnitus : pathophysiology and treatment. Elsevier. 2007.Chap 27:287-301.
- [18] Struve M, Diesch E, Flor H. Extinction training of tinnitus. In Tinnitus : pathophysiology and treatment. Elsevier. 2007.Chap 44:461-466.
- [19] Kallio H, Niskanen M. L, Havia M., Neuvonen P. J, Rosenberg P. H. and Kentala E. I.V. ropivacaine compared with lidocaine for the treatment of tinnitus. British Journal of Anaesthesia.2008.101(2): 261–5.
- [20] Greimel KV, Kröner-Herwig B. Cognitive behavioral treatment. In Textbook of tinnitus. Springer 2011. Chap 71.557-561
- [21] Robinson SR. Antidepressants for treatment of tinnitus. In Tinnitus : pathophysiology and treatment. Elsevier. 2007.Chap 24:263-271.
- [22] Patterson MB, Balough BJ. Review of Pharmacological Therapy for Tinnitus. International Tinnitus Journal. 2006.12(2):149–160.
- [23] Vio MM, Holme RH. Hearing loss and tinnitus: 250 million people and a US\$10 billion potential market. Drug Discovery Today. Octobre 2005.10(19):1263-5.
- [24] Wang J, Van De Water TR, Bonny C, de Ribaupierre F, Puel JL, Zine A. A peptide inhibitor of c-Jun N-terminal kinase protects against both aminoglycoside and acoustic trauma-induced auditory hair cell death and hearing loss. Journal of Neuroscience. Septembre 2003.23(24):8596-607.
- [25] Guitton MJ, Caston J, Ruel J, Johnson RM, Pujol R, Puel JL. Salicylate Induces Tinnitus through Activation of Cochlear NMDA Receptors. The Journal of Neuroscience. Mai 2003. 23(9):3944-3952.
- [26] Langguth B, Goodey R, Azevedo A et al. Consensus for Tinnitus Patient Assessment and Treatment Outcome Measurement (Tinnitus Research Initiative Meeting. Regensburg. July 2006). Progress in Brain Research.2007. Vol. 166: Appendix.
- [27] Agabio R, Maccioni P, Carai MA, Gessa GL, Froestl W, Colombo G. The development of medications for alcohol-use disorders targeting the GABAB receptor system. Recent Patents in CNS Drug Discovery. 2012.7(2):113-28.
- [28] Smith PF, Zheng Y, Darlington CL. Revisiting baclofen for the treatment of severe chronic tinnitus.Frontiers in Neuro-otology. 2012.3:34.
- [29] Bachteler D, Economidou D, Danysz W, Ciccocioppo R, Spanagel R. The effects of acamprosate and neramexane on cue-induced reinstatement of ethanol-seeking behavior in rat. Neuropsychopharmacology. Juin 2005.30(6):1104-1110.
- [30] Alcoolodépendance: après le sevrage. La revue prescrire. Mai 2009.vol29.
- [31] Azevedo AA, Figueiredo RR. Treatment of tinnitus with acamprosate. Progres in Brain Research. 2007.166:273-7.
- [32] Azevedo AA, Figueiredo RR. Tinnitus treatment with acamprosate: double-blind study. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. Septembre/octobre 2005.71(5):618-623.
- [33] Sharma DK, Kaur S, Singh J, Kaur I. Role of acamprosate in sensorineural tinnitus. Indian Journal of Pharmacology. Janvier 2012.44(1):93-96.

- [34] Kotlinska J, Bochenski M, Danysz W. N-methyl-D-aspartate and group I metabotropic glutamate receptors are involved in the expression of ethanol-induced sensitization in mice. *Behavioural Pharmacology*. Février 2006.17(1):1-8.
- [35] Kos T, Legutko B, Danysz W, Samoriski G, Popik P. Enhancement of antidepressant-like effects but not brain-derived neurotrophic factor mRNA expression by the novel N-methyl-D-aspartate receptor antagonist neramexane in mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. Septembre 2006.318(3):1128-1136.
- [36] Suckfüll M, Althaus M, Eilers-Lenz B, Gebauer A, Görtelmeyer R, Jastreboff PJ, Moebius HJ, Rosenberg T, Russ H, Wirth Y, Krueger H. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of neramexane in patients with moderate to severe subjective tinnitus. *BMC Ear Nose and Throat Disorders*. Janvier 2011.11:1.
- [37] Chen Z, Duan M, Lee H, Ruan R, Ulfendahl M. Pharmacokinetics of caroverine in the inner ear and its effects on cochlear function after systemic and local administrations in Guinea pigs. *Audiology and Neuro-otology*. Janvier/février 2003.8(1):49-56.
- [38] Silverstein H, Thompson J, Rosenberg SI, Brown N, Light J. Silverstein MicroWick. *Otolaryngology Clinics of North America*. Octobre 2004.37(5):1019-1034.
- [39] IntraEAR*. <http://www.durect.com>
- [40] Wenzel GI, Warnecke A, Stöver T, Lenarz T. Effects of extracochlear gacyclidine perfusion on tinnitus in humans: a case series. *European Archives of Otorhinolaryngology*. Mai 2010.267(5):691-699.
- [41] Yilmaz I, Akkuzu B, Cakmak O, Ozlüoğlu LN. Misoprostol in the treatment of tinnitus: a double-blind study. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. Mai 2004.130(5):604-610.
- [42] Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Fuentes-Broto L. Drug-mediated ototoxicity and tinnitus: alleviation with melatonin. *Journal of Physiology and Pharmacology*. Avril 2011.62(2):151-7.
- [43] Hurtuk A, Dome C, Holloman CH, Wolfe K, Welling DB, Dodson EE, Jacob A. Melatonin: can it stop the ringing? *Annals of Otology Rhinology and Laryngology*. Juillet 2011.120(7):433-440.
- [44] Neri G, De Stefano A, Baffa C, Kulamarva G, Di Giovanni P, Petrucci G, Poliandri A, Dispenza F, Citraro L, Croce A. Treatment of central and sensorineural tinnitus with orally administered Melatonin and Sulodexide: personal experience from a randomized controlled study. *Acta Otorhinolaryngology Italica*. Avril 2009.29(2):86-91.
- [45] Neri G, Baffa C, De Stefano A, Poliandri A, Kulamarva G, Di Giovanni P, Petrucci AG, Castriotta A, Citraro L, Cerrone D, D' Orazio F, Croce A. Management of tinnitus: oral treatment with melatonin and sulodexide. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. Avril-juin 2009.23(2):103-110.
- [46] Eshraghi AA, Van de Water TR. Cochlear implantation trauma and noise-induced hearing loss: Apoptosis and therapeutic strategies. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. Avril 2006.288(4):473-481.
- [47] Wang J, Ruel J, Ladrech S, Bonny C, van de Water TR, Puel JL. Inhibition of the c-Jun N-terminal kinase-mediated mitochondrial cell death pathway restores auditory function in sound-exposed animals. *Molecular Pharmacology*. Mars 2007.71(3):654-666.

- [48] Lorenz I, Müller N, Schlee W, Langguth B, Weisz N. Short-term effects of single repetitive TMS sessions on auditory evoked activity in patients with chronic tinnitus. *Journal of Neurophysiology*. Septembre 2010.104(3):1497-1505.
- [49] Cabré A, Pascual-Leone A, Coubard OA. La stimulation magnétique transcrânienne dans la recherche fondamentale et clinique en neuroscience. *Revue Neurologique*. Avril 2011.167(4):291-316.
- [50] Mennemeier M, Chelette KC, Allen S, Bartel TB, Triggs W, Kimbrell T, Crew J, Munn T, Brown GJ, Dornhoffer J. Variable changes in PET activity before and after rTMS treatment for tinnitus. *Laryngoscope*. Avril 2011.121(4):815-822.
- [51] Kleinjung T, Steffens T, Londero A, Langguth B. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for treatment of chronic tinnitus: clinical effects. *Progress in brain research*, vol 166. 2007.166:359-67.
- [52] Kleinjung T, Langguth B, Khedr E. Transcranial magnetic stimulation. In *Textbook of tinnitus*. Springer 2011. Chap 88:697-709.
- [53] Vanneste S, De Ridder D. Differences between a single session and repeated sessions of 1 Hz TMS by double-cone coil prefrontal stimulation for the improvement of tinnitus. *Brain Stimulation*. Mai 2012. doi:10.1016/j.brs.2012.03.019.
- [54] Eichhammer E, Kleinjung T, Landgrebe M, Hajak G, Langguth B. TMS for treatment of chronic tinnitus-neurobiological effects *Progress in brain research*. 2007. 166:369-75.
- [55] Kreuzer PM, Landgrebe M, Schecklmann M, Poepl TB, Vielsmeier V, Hajak G, Kleinjung T, Langguth B. Can temporal repetitive transcranial magnetic stimulation be enhanced by targeting affective components of tinnitus with frontal rTMS? A randomized controlled pilot trial. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2011.5:88.
- [56] Mark Mennemeier, PhD, Kenneth C. Chelette, MS, Jeffery Myhill, MD, Patricia Taylor-Cooke, MS, Twyla Bartel, DO, William Triggs, MD, Timothy Kimbrell, MD, and John Dornhoffer, MD. Maintenance repetitive transcranial magnetic stimulation can inhibit the return of tinnitus. *Laryngoscope*. Juillet 2008.118(7): 1228–1232.
- [57] Weisz N, Steidle L, Lorenz I. Formerly known as inhibitory: effects of 1-Hz rTMS on auditory cortex are state-dependent. *European Journal of Neuroscience*. Mai 2012. 36(1):2077-87.
- [58] De Ridder D, Vanneste S, Kovacs S, Sunaert S, Menovsky T, van de Heyning P, Moller A. Transcranial magnetic stimulation and extradural electrodes implanted on secondary auditory cortex for tinnitus suppression. *Journal of Neurosurgery*. Avril 2011.114(4):903-911.
- [59] De Ridder D, van der Loo E, Van der Kelen K, Menovsky T, van de Heyning P, Moller A. Do tonic and burst TMS modulate the lemniscal and extralemniscal system differentially? *International Journal of Medical Sciences*. Octobre 2007.4(5):242-246.
- [60] De Ridder D, De Mulder G, Menovsky T, Sunaert S, Kovacs S. Electrical stimulation of auditory and somatosensory cortices for treatment of tinnitus and pain. *Progress in Brain Research*. 2007.166:377-88.
- [61] M. A. Nitsche, K. Fricke, U. Henschke, A. Schlitterlau, D. Liebetanz, N. Lang, S. Henning, F. Tergau and W. Paulus. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts

induced by transcranial direct current stimulation in humans. *Journal of Physiology*.2003. 533(1) 293–301.

[62] Vanneste S, De Ridder D. Transcranial direct current stimulation: a new tool for the treatment of tinnitus? In *Textbook of tinnitus*. Springer 2011.Chap 89:711-715.

[63] Garin P, Gilain C, Van Damme JP, de Fays K, Jamart J, Ossemann M, Vandermeeren Y. Short- and long-lasting tinnitus relief induced by transcranial direct current stimulation. *Journal of Neurology*. Novembre 2011.258(11):1940-1948.

[64] Vanneste S, Langguth B, De Ridder D. Do tDCS and TMS influence tinnitus transiently via a direct cortical and indirect somatosensory modulating effect? A combined TMS-tDCS and TENS study. *Brain Stimulation*. Octobre 2011.4(4):242-252.

[65] Vergnon L. L'audition dans le chaos.2008.361.

[66] Baguley D.M, Atlas M.D. Cochlear implants and tinnitus. In *Tinnitus :Pathophysiology and treatment*. Elsevier.2007.Chap 33:347-355.

[67] Sampaio A.L.L, Araujo M.F.S, Oliveira C.A.C.P. New criteria of indication and selection of patients to cochlear implant. *International Journal of Otolaryngology*. 2011. Vol 2011, Article:573968.

[68] Pan T, Tyler RS, Ji H, Coelho C, Gehringer AK, Gogel SA. Changes in the tinnitus handicap questionnaire after cochlear implantation. *American Journal of Audiology*.Décembre 2009. 18(2):144-151.

[69] Ramos Á, Polo R, Masgoret E, Artiles O, Lisner I, Zaballos ML, Moreno C, Osorio Á. Cochlear implant in patients with sudden unilateral sensorineural hearing loss and associated tinnitus. *Acta Otorrinolaringológica Española*. Janvier/février 2012.63(1):15-20.

[70] Chang JE, Zeng FG. Tinnitus suppression by electric stimulation of the auditory nerve. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2012.6:19.

[71] Kompis M, Pelizzone M, Dillier N, Allum J, DeMin N, Senn P. Tinnitus before and 6 months after cochlear implantation. *Audiology and Neuro-otology*. 2012.17(3):161-168.

[72] Londero A, Peignard P, Malinvaud D, Avan P, Bonfils P. Tinnitus and cognitive-behavioral therapy: results after 1 year. *September 2006*.35:1213-21.

[73] Bottero M, Heyde C, Lurquin P. Acouphène et attention auditive. *Les cahiers de l'audition*. Janvier 2010. 25-44.

[74] Sweetow R W, Henderson Sabes J. An overview of common procedures for the management of tinnitus. *The Hearing Journal*. Novembre 2010. 11(42):33-48.

[75] Snow B J. Tinnitus : theory and management.2004.315-320.

[76] Han BI, Lee HW, Kim TY, Lim JS, Shin KS. Tinnitus: characteristics, causes, mechanisms, and treatments. *Journal of Clinical Neurology*. Mars 2009.5(1):11-19.

[77] Channouf A, Rouan G. Emotions et cognitions. *De Boeck*.2002.249-251.

[78] Cuny C. Processus cognitifs et pérennisation de l'acouphène. *Université Lumière Lyon 2*. 2002

- [79] Jastreboff PJ. Tinnitus retraining therapy. In Tinnitus :Pathophysiology and treatment. Elsevier.2007. Chap 40 :415-423.
- [80] Holdefer L, De Oliveira CA, Ramos Venosa A. Group therapy for patients with tinnitus at the university of Brasilia medical school.Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. Janvier/février 2010.76(1):102-6.
- [81] Cottraux J. Les psychothérapies comportementales et cognitives. Elsevier Masson.2011.17-18.
- [82] Nevid J, Rathus S, Greene B. Psychopathologie. Pearson Education France.2009.117.
- [83] Andersson G, Strömngren T, Ström L, Lyttkens L. Randomized controlled trial of internet-based cognitive behavior therapy for distress associated with tinnitus. Psychosomatic Medicine. Septembre/Octobre 2002. 64(5):810-6.
- [84] Reid D B. Hypnosis for Behavioral Health: A Guide to Expanding Your Professional Practice. Springer publishing company.2012
- [85] Brann L, Owens J, Williamson A. The Handbook of Contemporary Clinical Hypnosis: Theory and Practice. Wiley Blackwell.2012
- [86] Gibson HB, Heap M. Hypnosis in therapy.1991.2-6.
- [87] Cope E. Clinical hypnosis for the alleviation of tinnitus. International tinnitus journal. 2008. 14(2):135-8.
- [88] Londero A, Viaud-Delmon I, Basind A, Delerue O, Bertet S, Bonfils P, Warusfel O. Auditory and visual 3D virtual reality therapy for chronic subjective tinnitus: theoretical framework. Virtual reality.2010.14:143-151.
- [89] Tang HL, Sun HP, Gong Y, Mao Y, Wu JS, Zhang XL, Xie Q, Xie LQ, Zheng MZ, Wang DJ, Zhu HD, Tang WJ, Feng XY, Chen XC, Zhou LF. Preoperative surgical planning for intracranial meningioma resection by virtual reality. Chinese Medical Journal. Juin 2012.125(11):2057-61
- [90] Cole J, Crowle S, Austwick G, Slater DH. Exploratory findings with virtual reality for phantom limb pain; from stump motion to agency and analgesia. Disability and Rehabilitation. 2009 31(10):846-54.
- [91] Murray CD, Pettifer S, Howard T, Patchick EL, Caillette F, Kulkarni J, Bamford C.The treatment of phantom limb pain using immersive virtual reality: three case studies. Disabil Rehabil. Septembre 2007.29(18):1465-1469.
- [92] Dara M, Susan H, Roisin M, Deirdre M, Douglas D, Kareena M, Helen F, Stephen H, Ronan C, Rory MW. Effectiveness of conventional versus virtual reality based vestibular rehabilitation in the treatment of dizziness, gait and balance impairment in adults with unilateral peripheral vestibular loss: a randomised controlled trial. BMC Ear and Nose Throat Disorders. Mars 2012.12:3.
- [93] Price M, Mehta N, Tone EB, Anderson PL. Does engagement with exposure yield better outcomes? Components of presence as a predictor of treatment response for virtual reality exposure therapy for social phobia. Journal of Anxiety Disorders. Août 2011.25(6):763-770.
- [94] Conférence du Dr Alain Londero à la semaine du son le 18/01/2011.

- [95] Jastreboff MM. Sound therapy for tinnitus management. In *Tinnitus :Pathophysiology and treatment*. Elsevier.2007. Chap 42 :435-439.
- [96] Del Bo L, Baracca G, Forti S, Norena A. Sound stimulation. In *Textbook of tinnitus*. Springer 2011.Chap 74:597-604.
- [97] <http://www.sound-oasis.com>
- [98] Del Bo L, Ambrosetti U. Hearing aids for the treatment of tinnitus. In *Tinnitus :Pathophysiology and treatment*. Elsevier.2007.Chap 32:341-345.
- [99] <http://www.widex.fr>
- [100] Munhoes dos Santos Ferrari G, Sanchez TG, Bovino Pedalini ME. The efficacy of open molds in controlling tinnitus. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. Mai/Juin 2007. 73(3):370-7.
- [101] Searchfield GD, Magnusson J, Shakes G, Biesinger E, Kong O. Counseling and psycho-education for tinnitus management. In *Textbook of tinnitus*. Springer. 2011. Chap 70:535-566.
- [102] Tyler RS, Noble B, Coelho CB, Ji H. Tinnitus Retraining Therapy: Mixing Point and Total Masking Are Equally Effective. *Ear and Hearing*. Mai 2012. 33(5):588–594.
- [103] Parazzini M, Del Bo L, Jastreboff M, Tognola G, Ravazzani P. Open ear hearing aids in tinnitus therapy: An efficacy comparison with sound generators. *International Journal of Audiology*. Août 2011.50(8):548-53.
- [104] Tavora Vieira D, Davis PB. Rehabilitation of tinnitus patients using the Neuromonics Tinnitus Treatment. In *Textbook of tinnitus*. Springer.2011.Chap 75:605-612.
- [105] Sanchez TG, Rocha CB. Diagnosis and management of somatosensory tinnitus: review article. *Clinics*.2011.66(6):1089-94.
- [106] Levine RA, Nam EC, Oron Y, Melcher JR. Evidence for tinnitus subgroup responsive to somatosensory based treatment modalities. In *Tinnitus :Pathophysiology and treatment*. Elsevier.2007.Chap 17:195-207.
- [107] Björne A. Assessment of temporomandibular and cervical spine disorders in tinnitus patients. In *Tinnitus :Pathophysiology and treatment*. Elsevier.2007.
- [108] Rocha CB, Sanchez TG. Treatment of somatosensory tinnitus. In *Textbook of tinnitus*. Springer.2011.Chap 80:649-654.
- [109] Goodey R. Tinnitus treatment-state of art. In *Tinnitus :Pathophysiology and treatment*. Elsevier.2007.Chap 22:237-246.
- [110] Alvarez DJ, Rockwell PG. Trigger Points: Diagnosis and Management. *American Family Physician*. Février 2002.65(4):653-661.
- [111] Rocha CB, Sanchez TG. Myofascial trigger points : another way of modulating tinnitus. In *Tinnitus :Pathophysiology and treatment*. Elsevier.2007.Chap 18:209-214.
- [112] Kim JI, Choi JY, Lee DH, Choi TY, Lee MS, Ernst E. Acupuncture for the treatment of tinnitus: a systematic review of randomized clinical trials. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. Juillet 2012.12(1):97.

[113] Herraiz C, Toledano A, Diges I. Trans-electrical nerve stimulation for somatic tinnitus. In Tinnitus :Pathophysiology and treatment. Elsevier.2007.Chap 37:389-394.

[114] Moller AR. Cutaneous stimulation. In Textbook of tinnitus. Springer.2011.Chap 91:727-731.

[115] <http://www.cefarcompex.com>

[116] <http://www.saneo-line.com>

CHAPITRE IV : PISTES D’ACTION POUR LE PHARMACIEN D’OFFICINE

[1] Kleinjung T. The otolaryngologist. In Textbook of tinnitus. Springer. 2011. Chap 23:213-214.

[2] Algorithm for the diagnostic and therapeutic management of tinnitus. In Textbook of tinnitus. Springer. 2011. Chap 46:381-385.

[3] Hall DA, Láinez M JA, Newman CW, Sanchez TG, Egler M, Tennigkeit F, Koch M Langguth B. Treatment options for subjective tinnitus: Self reports from a sample of general practitioners and ENT physicians within Europe and the USA. BMC Health Services Research. 2011.11:302.

[4] Penin J, Lurquin P. Premier pas en thérapie acoustique des acouphènes : création d’une séance initiante de counseling. Les cahiers de l’audition. Janvier/février 2010. Vol 23 :5-23.

[5] www.france-acouphenes.org

[6] www.journee-audition.org

[7] www.neuroreille.com

[8] Langrebe M, Langguth B. Tinnitus and anxiety. In Textbook of tinnitus.Springer. 2011. Chap 64 :499-503.

[9] Bruit en milieu de travail. Site du ministère du travail. <http://www.travailler-mieux.gouv.fr/Bruit-en-milieu-de-travail.html>

[10] Réglementation et prévention des risques liés au bruit. <http://www.inrs.fr/accueil/risques/phenomene-physique/bruit/reglementation.html>

[11] Le bruit au travail. <http://www.inrs.fr/accueil/risques/phenomene-physique/bruit/travail.html>

[12] Protection individuelle contre le bruit. <http://www.inrs.fr/accueil/demarche/savoir-faire/protection-individuelle/bruit.html>

[13] « À force d’écouter la musique trop fort, on finit par l’entendre à moitié ». <http://www.inpes.sante.fr>

[14] Circulaire ministérielle N°DGPR/SPNQE/MBAP/201 1/1 et N°DGS/EA2/DGPR/DLPAJ/DGCA/2011/486 du 23 décembre 2 011 relative à la réglementation applicable aux établissements ou locaux recevant du public et diffusant à titre habituel de la musique amplifiée. <http://circulaires.legifrance.gouv.fr>

- [15] Figueiredo R, Aparecida de Azevedo A, Mello de Oliveira P, Vasconcellos Amorim SP, Rios AG, Baptista V. Incidence of tinnitus in mp3 player users. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2011. 77(3):293-298.
- [16] Frachet B, Vormès O. *Le guide de l'audition*. Jacob. 2009.39-49.
- [17] Moller AR. The role of neural plasticity in tinnitus. *Tinnitus: Pathophysiology and Treatment*. Elsevier. 2007. Chap 3:37-45.
- [18] Moller AR. The role of auditory deprivation. In *Textbook of tinnitus*. Springer.2011. Chap 11:95-98.
- [19] Mautrait C, Raoult R. *Les interactions médicamenteuses*. Wolters Kluwer France. 2008
- [20] Roland PS, Rutka JA. Systemic toxicity. In *Ototoxicity*. BC Decker. 2004
- [21] *Le dictionnaire Vidal 2011*.
- [22] Nagaoka J, Ferreira dos Anjos M, Takeo Takata T, Moukbel Chaim R, Barros F, de Oliveira Penido N. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: evolution in the presence of hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemias. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. Mai/juin 2010.76(3):363-369.
- [23] *La santé vient en mangeant. Le guide alimentaire pour tous. Document destiné aux professionnels de santé dans le cadre du PNNS*. <http://www.sante.gouv.fr>
- [24] OMS. *Série de Rapports techniques. Régime alimentaire, nutrition et prévention des maladies chroniques*. 2003.
- [25] Lang M. Les voyages en avion et la santé des enfants. *Paediatrics & Child Health*. Janvier. 2007.12(1): 53–59.
- [26] Foster P. *La plongée sous-marine: L'adaptation de l'organisme et ses limites*. EDP Sciences. 2010.13 ;203 ;227.
- [27] Crönlein T, Geisler P, Hajak G. Tinnitus and sleep. In *Textbook of tinnitus*. Springer. 2011. Chap 65:505-510.
- [28] Del Bo L, Baracca G, Forti S, Norena A. Sound stimulation. In *Textbook of tinnitus*. 2011. Chap 74:597-604.
- [29] Roux D. *Conseil en aromathérapie*. Wolters Kluwer France. 2008
- [30] Duraffard C, Lapraz JC. *Traité de phytothérapie clinique*. Masson. 2002
- [31] Langrebe M, Langguth B. Tinnitus and depression. In *Textbook of tinnitus*. Springer. 2011. Chap 63 :493-498.
- [32] Moreddu F. *Le conseil associé à une demande spontanée*. Wolters Kluwer France. 2007
- [33] Guermonprez M, Pinkas M, Torc M. *Matière médicale homéopathique*. CEDH. 2005
- [34] *Pharmacologie et matière médicale homéopathique*. CEDH. 2003
- [35] Horvilleur A. *La prescription en homéopathie*. Vigot. 2004
- [36] Coehlo CB, Tyler R, Hansen M. Zinc as a possible treatment of tinnitus. In *Tinnitus :Pathophysiology and treatment*. Elsevier. 2007. Chap 26:279-285.

[37] Sendowski I. Magnesium therapy in acoustic trauma. *Magnesium Research*. Décembre 2006.19(4):244-254.

[38] Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *British Journal of Anaesthesia*. Août 1999.83(2):302-320.

LISTE DES FIGURES

	PAGE
Figure 1 : Fréquences audibles	5
Figure 2 : Echelle des niveaux de bruit [4].....	6
Figure 3 : Audiométrie tonale représentant la perte auditive moyenne en fonction de l'âge [5]	6
Figure 4 : Signal sinusoïdal.....	7
Figure 5 : Description schématique de l'oreille [6].....	8
Figure 6 : L'oreille moyenne [5]	9
Figure 7 : L'oreille interne humaine [5].....	10
Figure 8 : Coupe schématique de l'organe de Corti [7]	11
Figure 9 : Schéma d'une cellule ciliée interne (à gauche) et d'une cellule ciliée externe (à droite) [5]	11
Figure 10 : Dépolarisation d'une cellule ciliée interne [5].....	12
Figure 11 : Présentation schématique des voies auditives primaires, de la cochlée jusqu'au cortex auditif [8].....	13
Figure 12 : Synapse entre CCI (en rose) et un neurone du nerf auditif (en bleu)	19
Figure 13 : Récupération synaptique après un choc excitotoxique.....	22
Figure 14 : Effets centraux d'une perte auditive chez le chat [33]	27
Figure 15 : Modification de l'activité spontanée.....	28
Figure 16 : Voie extra-lemniscate [25].....	31
Figure 17 : Connexions cérébrales longues distances chez un sujet acouphénique entre cortex frontal, pariétal, temporal et cingulaire antérieur [48].....	33
Figure 18 : Génération d'acouphène suite à la faillite du système de suppression des bruits [52] ..	35
Figure 19 : Diffuseur Microwick* [38].....	47
Figure 20 : Exemple 'un cathéter IntraEAR* de Durect [39]	47
Figure 21 : Bobine double [52]	52
Figure 22 : Illustration des différents composants de l'implant cochléaire [65].....	55
Figure 23 : Modèle ABC (Activating event Beliefs-Consequences de Ellis (1973)).....	58
Figure 24 : Cercle vicieux entraînant la pérennisation de l'acouphène.....	59
Figure 25 : illustrations d'une ville virtuelle montrant la représentation de l'acouphène sous la forme d'un scintillement que le sujet peut manipuler avec sa baguette [88].....	65
Figure 26 : Générateur Sound Oasis 650 [97]	67
Figure 27 : Appareil auditif Widex Clear Fusion [99].....	68
Figure 28 : Neurostimulateur Cefar primo pro [115].....	73
Figure 29 : Electrodes appliquées en région cervicale [116].....	73

LISTE DES TABLEAUX

PAGE

Tableau 1 : Le bruit au travail [6].....	16
--	----

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMPA	Alpha-amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazole-4-propionique acid
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATP	Adénosine triphosphate
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
CaMKII	Ca ²⁺ /calmodulin-dependent protein kinase
CCA	Cortex cingulaire antérieur
CCE	Cellule ciliée externe
CCI	Cellule ciliée interne
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Colliculus inférieur
EEG	Electroencéphalographie
EMA	European Medicines Agency
GABA	Gamma-Aminobutyric acid
GAD	Glutamic acide décarboxylase
HAS	Haute autorité de santé
IRCAM	Institut de Recherche et Coordination Acoustique/Musique
IRMf	Imagerie à résonance magnétique fonctionnelle
IRS	Inhibiteur de la recapture de la sérotonine
IRSNa	Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
JNA	Journée nationale de l'audition
JNK	c-Jun N-terminal kinase
MAPK	Mitogen activated protein kinase
MEG	Magnétoencéphalographie
Nac	Noyau acumbens
NCD	Noyau cochléaire dorsal
NCV	Noyau cochléaire ventral
NMDA	N-methyl-D-aspartate
NRT	Noyau réticulaire thalamique
NT-3	Neurotrophin-3

OEA	Oto-émission acoustique
PET scan	Positron emission tomography scan
PGE1	prostaglandine E1
PICB	Protection individuelle contre le bruit
PKC	Protéine kinase C
SETD	Stimulation électrique transcrânienne directe
SMT	Stimulation magnétique transcrânienne
SMT _r	Stimulation magnétique transcrânienne répétée
TEN test	Threshold Equalizing Noise test
TENS	Transcutaneous electrical nerve stimulation
TEP	Tomographie par émission de positons
THI	Tinnitus handicap inventory
THQ	Tinnitus handicap questionnaire
TQ	Tinnitus questionnaire
TRT	Tinnitus retraining therapy
VBM	Voxel-based morphometry
VGLUT	Vesicular glutamate transporter

ANNEXES

Tinnitus Handicap Inventory (THI)

1	I am unable to follow conversation during meetings because of tinnitus.	
2	Tinnitus creates family problems.	
3	I think I have a healthy outlook on tinnitus.	
4	I feel uneasy in social situations because of tinnitus.	
5	I have trouble falling asleep at night because of tinnitus.	
6	Tinnitus contributes to a feeling of general ill health.	
7	Tinnitus interferes with my ability to tell where sounds are coming from.	
8	I have support from my friends regarding my tinnitus.	
9	I am unable to relax because of tinnitus.	
10	I do not enjoy life because of tinnitus.	
11	My tinnitus has gotten worse over the years.	
12	I cannot concentrate because of tinnitus.	
13	Tinnitus makes me feel tired.	
14	Tinnitus causes me to feel depressed.	
15	The general public does not know about the devastating nature of tinnitus.	
16	Tinnitus causes me to avoid noisy situations.	
17	Tinnitus interferes with my speech understanding when talking with someone in a noisy room.	
18	I find it difficult to explain what tinnitus is to others.	
19	I complain more because of tinnitus.	
20	Tinnitus makes me feel annoyed.	
21	Tinnitus makes me feel insecure.	
22	Tinnitus interferes with my speech understanding when listening to the television.	
23	Tinnitus affects the quality of my relationships.	
24	Tinnitus has caused a reduction in my speech understanding ability.	
25	Tinnitus causes stress.	
26	Tinnitus makes me feel anxious.	
27	I feel frustrated frequently because of tinnitus.	

Tinnitus Handicap Questionnaire (THQ)

1. Because of your tinnitus, is it difficult for you to concentrate?	Yes	Sometimes	No
2. Does the loudness of your tinnitus make it difficult for you to hear people?	Yes	Sometimes	No
3. Does your tinnitus make you angry?	Yes	Sometimes	No
4. Does your tinnitus make you feel confused?	Yes	Sometimes	No
5. Because of your tinnitus, do you feel desperate?	Yes	Sometimes	No
6. Do you complain a great deal about your tinnitus?	Yes	Sometimes	No
7. Because of your tinnitus, do you have trouble falling to sleep at night?	Yes	Sometimes	No
8. Do you feel as though you cannot escape your tinnitus?	Yes	Sometimes	No
9. Does your tinnitus interfere with your ability to enjoy your social activities (such as going out to dinner, to the movies)?	Yes	Sometimes	No
10. Because of your tinnitus, do you feel frustrated?	Yes	Sometimes	No
11. Because of your tinnitus, do you feel that you have a terrible disease?	Yes	Sometimes	No
12. Does your tinnitus make it difficult for you to enjoy life?	Yes	Sometimes	No
13. Does your tinnitus interfere with your job or household responsibilities?	Yes	Sometimes	No
14. Because of your tinnitus do you find that you are often irritable?	Yes	Sometimes	No
15. Because of your tinnitus, is it difficult for you to read?	Yes	Sometimes	No
16. Does your tinnitus make you upset?	Yes	Sometimes	No
17. Do you feel that your tinnitus problem has placed stress on your relationships with members of your family and friends?	Yes	Sometimes	No
18. Do you find it difficult to focus your attention away from your tinnitus and on other things?	Yes	Sometimes	No
19. Do you feel that you have no control over your tinnitus?	Yes	Sometimes	No
20. Because of your tinnitus, do you often feel tired?	Yes	Sometimes	No
21. Because of your tinnitus, do you feel depressed?	Yes	Sometimes	No
22. Does your tinnitus make you feel anxious?	Yes	Sometimes	No
23. Do you feel that you can no longer cope with your tinnitus?	Yes	Sometimes	No
24. Does your tinnitus get worse when you are under stress?	Yes	Sometimes	No
25. Does your tinnitus make you feel insecure?	Yes	Sometimes	No

Tinnitus Reaction Questionnaire (TRQ)

	Not at all	A little of the time	Some of the time	A good deal of the time	Almost all of the time
1. My tinnitus has made me unhappy.	0	1	2	3	4
2. My tinnitus has made me feel tense.	0	1	2	3	4
3. My tinnitus has made me feel irritable.	0	1	2	3	4
4. My tinnitus has made me feel angry.	0	1	2	3	4
5. My tinnitus has led me to cry.	0	1	2	3	4
6. My tinnitus has led me to avoid quiet situations.	0	1	2	3	4
7. My tinnitus has made me feel less interested in going out.	0	1	2	3	4
8. My tinnitus has made me feel depressed.	0	1	2	3	4
9. My tinnitus has made me feel annoyed.	0	1	2	3	4
10. My tinnitus has made me feel confused.	0	1	2	3	4
11. My tinnitus has "driven me crazy".	0	1	2	3	4
12. My tinnitus has interfered with my enjoyment of life.	0	1	2	3	4
13. My tinnitus has made it hard for me to concentrate.	0	1	2	3	4
14. My tinnitus has made it hard for me to relax.	0	1	2	3	4
15. My tinnitus has made me feel distressed.	0	1	2	3	4
16. My tinnitus has made me feel helpless.	0	1	2	3	4
17. My tinnitus has made me feel frustrated with things.	0	1	2	3	4
18. My tinnitus has interfered with my ability to work.	0	1	2	3	4
19. My tinnitus has led me to despair.	0	1	2	3	4
20. My tinnitus has led me to avoid noisy situations.	0	1	2	3	4
21. My tinnitus has led me to avoid social situations.	0	1	2	3	4
22. My tinnitus has made me feel hopeless about the future.	0	1	2	3	4
23. My tinnitus has interfered with my sleep.	0	1	2	3	4
24. My tinnitus has led me to think about suicide.	0	1	2	3	4
25. My tinnitus has made me feel panicky.	0	1	2	3	4
26. My tinnitus has made me feel tormented.	0	1	2	3	4
Total					

Wilson et al. 1991

Tinnitus Questionnaire (TQ)

Questionnaire de Hallam, R.S., Jackes, S.C. & Hinchcliffe, R. (1988).

Le patient indique si la proposition est vraie, partiellement vraie ou fausse.

1. I can sometimes ignore the noise even when are there
2. I am unable to enjoy listening to music because of the noise
3. It's unfair that I have to suffer with my noise
4. I wake up more in the night because of my noise
5. I am aware of the noise from the moment I get up to the moment I sleep
6. Your attitude to the noise makes no difference to how it affects you
7. Most of the time the noise are fairly quiet
8. I worry that the noise will give me a nervous breakdown
9. Because of the noise I have difficulty in telling where sounds are coming from
10. The way the noise sounds is really unpleasant
11. I feel I can never get away from the noise
12. Because of the noise I wake up earlier in the morning
13. I worry where I will able to put up with this problem for ever
14. Because of the noise it is more difficult to listen to several people at once
15. The noise are loud most of the time
16. Because of the noise I worry that there is something seriously wrong with my body
17. If the noise continue my life will not be worth living
18. I have lost some of my confidence because of the noise
19. I wish someone understood what this problem is like
20. The noise distract me whatever I am doing
21. There is very little one can do to cope with the noise
22. The noise sometimes give me a pain in the ear or head
23. When I feel low and pessimistic the noise seems worse
24. I am more irritable with my family and friends because of the noises
25. Because of the noises I have tension in the muscles of my head and neck
26. Because of the noises I have other peoples voices sound distorted to me
27. It will be dreadful if these noises never go away
28. I worry that the noises might damage my physical health
29. The noise seems to go right through my head
30. Almost all my problems are caused by these noises
31. Sleep is my main problem
32. It's the way you think about the noise – NOT the noise itself which makes you upset
33. I have more difficulty following a conversation because of the noises
34. I find it harder to relax because of the noises
35. My noises are often so bad that I cannot ignore them
36. It takes me longer to get to sleep because of the noises
37. I sometimes get very angry when I think about having the noises
38. I find it harder to use the telephone because of the noises
39. I am more liable to feel low because of the noises
40. I am able to forget about the noises when I am doing something interesting
41. Because of the noises life seems to be getting on top of me
42. I have always been sensitive about trouble with my ears
43. I often think about whether the noises will ever go away
44. I can imagine coping with the noises
45. The noises never "let up"
46. A stronger person might be better at accepting this problem
47. I am a victim of my noises
48. The noises have affected my concentration
49. The noises are one of those problems in life you have to live with
50. Because of the noises I am unable to enjoy the radio or television
51. The noises sometimes produce a bad headache
52. I have always been a light sleeper

Nom - Prénom : BOSSIS Elodie**Titre de la thèse :** Prise en charge des acouphènes, quel rôle pour le pharmacien d'officine ?

Résumé de la thèse :

L'acouphène est un phénomène complexe souvent mal connu des professionnels de santé. Bien qu'une habitude s'opère chez une majorité de personnes, la perception acouphénique peut persister chez certains patients et engendrer une réelle souffrance. Ces derniers se sentent souvent abandonnés par le système médical qui leur renvoie inlassablement le même discours "on ne peut rien y faire, il faut apprendre à vivre avec". L'avancée des connaissances de cette dernière décennie sur les mécanismes physiopathologiques de l'acouphène a ouvert la voie à de nombreuses pistes de recherche thérapeutique. Cette thèse présente les thérapies actuelles, les perspectives de traitement de demain et la place du pharmacien d'officine dans la prévention, l'éducation thérapeutique et l'accompagnement du patient acouphénique.

Mots clés : ACOUPHENE, PHARMACIEN, THERAPIES, HABITUATION.

JURY

PRESIDENT : M. Christos ROUSSAKIS, Professeur de Biologie Cellulaire et de Génétique Moléculaire, Faculté de pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mme Pascale ROUSSEAU, Maître de Conférence - Service de Pharmacologie et Pharmacocinétique, Faculté de pharmacie de Nantes

Mme Sophie TOUFFLIN-RIOLI, Pharmacien
