



FRANCE - ACOUPHENES

92 rue du Mont Cenis

75018 Paris

Recherche sur l'acouphène : Quoi de neuf ?

par **Berthold Langguth**

Interdisciplinary Tinnitus Clinic,
University of Regensburg, Germany
Universitaetsstraße 84

Article spécialement écrit pour France Acouphènes
Traduction française : Sylviane Chéry-Croze

**Extrait de la revue de France Acouphènes
Tinnitissimo numéro 74
4 ème trimestre 2011**

FRANCE ACOUPHÈNES - Siège social - 92 rue du Mont Cenis, 75018 PARIS - tel 01 42 05 01 46

Courrier électronique : secretariat@france-acouphenes.org Site Internet et forum : www.france-acouphenes.org

Association loi 1901 de personnes atteintes d'acouphènes - SIRET : 40310263500048 - APE : 8899B

Association Représentant les Usagers du Système de Santé (arrément du 18 mars 2009)

Recherche sur l'acouphène : Quoi de neuf ?



Berthold Langguth
Interdisciplinary
Tinnitus Clinic,
University of Regensburg,
Germany
Universitaetsstraße 84

Article spécialement écrit pour France Acouphènes
Traduction française : Sylviane Chéry-Croze

■ Introduction

Pendant des décennies, les mécanismes sous-tendant les acouphènes sont restés inconnus. On supposait que les acouphènes étaient générés dans l'oreille interne. Cependant, aucun « générateur d'acouphènes » n'avait pu être localisé dans l'oreille interne. De plus, tous les concepts de traitement visant à induire des changements thérapeutiques dans l'oreille interne avaient échoué dans l'amélioration des acouphènes.

Dans les cas désespérés, le nerf auditif des patients acouphéniques était sectionné, mais cela ne se traduisait pas par une réduction de l'acouphène - comme cela aurait dû se produire si les acouphènes étaient bien générés dans l'oreille interne - mais plutôt par une augmentation de l'acouphène. Les modèles animaux et les premières études de neuro-imagerie des patients acouphéniques dans les années 1990 ont mis en évidence l'existence d'altérations dans le système nerveux central. Ces résultats furent à l'origine d'un changement de paradigme¹ dans la recherche sur les acouphènes dans le sens où la recherche ne se limita plus à l'oreille, mais inclut également le système nerveux central. Ainsi, la recherche sur les acouphènes devint une discipline neuroscientifique.

Ce changement de paradigme se traduit par des progrès substantiels dans la compréhension des mécanismes impliqués dans la génération de l'acouphène et ses symptômes connexes. Cet approfondissement de la compréhension a conduit à un nombre croissant de nouvelles idées de stratégies de traitement potentiel, qui sont actuellement en cours de développement. Ceci est attesté par le nombre croissant d'études sur l'acouphène publiées dans les revues les plus prestigieuses des neurosciences, mais aussi par la quantité impressionnante de recherches de haute qualité présentées au congrès du Tinnitus Research Initiative de cette année, réunion qui s'est tenue sous le thème « Neurosciences de l'acouphène » et qui a intéressé plus de participants qu'on ne pouvait en loger sur le site de la conférence. On peut trouver plus d'informations sur ce congrès ainsi que le livre des résumés sur le site : www.tinnitusresearch.org (en anglais).

L'objectif de cet article est de donner un aperçu des avancées les plus récentes dans la compréhension des mécanismes impliqués dans la génération de l'acouphène et de ses comorbidités², mais aussi des progrès récents dans le diagnostic et le traitement des acouphènes.

■ Les acouphènes sont-ils fréquents ?

On a toujours su que l'acouphène était un trouble fréquent. Toutefois, les données provenant d'études épidémiologiques ont été quelque peu contradictoires. Deux études fondées sur des populations importantes ont démontré que les acouphènes s'observent très fréquemment dans la population.

Plus de vingt cinq pour cent (25,3%) des adultes américains ont des acouphènes et 7,9% de la population en font souvent l'expérience (Shargorodsky, Curhan, & Farwell 2010). Dans une grande enquête norvégienne de plus de 50 000 adultes, 21,3% des hommes et 16,2% des femmes ont déclaré être gênés par leurs acouphènes, dont respectivement 4,4% et 2,1%, rapportaient des acouphènes de forte intensité (Krog, Engdahl, & Tambs 2010).

Ces études sont importantes car elles démontrent que l'acouphène est un problème très fréquent. **Ces chiffres peuvent être utiles pour convaincre d'une part les autorités sanitaires que les acouphènes sont un problème de santé de pertinence socio-économique élevée et d'autre part l'industrie de la santé d'investir dans la recherche sur les acouphènes.**

De plus, l'acouphène est devenu **un enjeu politique majeur aux États-Unis**, car les acouphènes et la perte auditive constituent la plainte de santé la plus fréquente des soldats qui reviennent d'Afghanistan et d'Irak, ce qui entraîne des indemnités annuelles de compensation pour acouphènes et perte auditive de plus de 2 milliards de dollars américains par an (Yankaskas 2011). En Europe aussi, il existe une motivation croissante pour le financement de la recherche sur les acouphènes avec l'objectif de développer des options de traitement plus satisfaisantes dans le futur.

■ Il existe différents acouphènes

L'acouphène est classé selon que le bruit perçu :

1 a sa source dans le corps du patient, on parle alors d'acouphène objectif ou bruit somatique (par exemple, les contractions myocloniques³ du muscle du marteau⁴ ou les pulsations des vaisseaux sanguins) ;

2 seulement par le patient et n'a pas de source sonore spécifique. Il se définit comme un acouphène subjectif. L'acouphène objectif est très rare, mais certains de ces cas rares d'acouphènes objectifs, il est possible de traiter la cause. C'est pourquoi il est important que les cas d'acouphènes objectifs ne soient pas négligés.

Les acouphènes subjectifs aussi, peuvent présenter beaucoup de formes différentes. Ils peuvent correspondre à un bourdonnement continu, des sifflements ou des tintements, ou à une combinaison de ces derniers ou bien d'autres caractéristiques. Ils peuvent être entendus dans une ou les deux oreilles, mais peuvent également être rapportés à la tête.

L'acouphène peut survenir de façon intermittente ou avoir un caractère pulsatile. L'intensité du son fantôme peut varier d'un bruit subtil juste au-dessus du seuil d'audition, à des sons de forte intensité qui ne peuvent pas être masqués par un bruit externe.

L'attention portée à l'acouphène et les symptômes accompagnant l'acouphène peuvent également varier. Son aspect acoustique fait que le son fantôme est associé à un bruit indésirable, plus communément connu comme des « bourdonnements dans les oreilles ». L'aspect attentionnel reflète combien la personne est consciente du son.

En outre, il existe des composantes émotionnelles, cognitives et de mémoire de l'acouphène qui varient d'un patient à l'autre.

Beaucoup de patients acouphéniques rapportent des symptômes tels que frustration, ennui, anxiété, dépression, irritation et difficultés de concentration et ces symptômes sont très liés à la sévérité perçue des acouphènes.

Le fait que les acouphènes peuvent avoir de nombreux aspects signifie aussi que ces différentes formes ont des mécanismes sous-jacents différents et nécessitent des traitements différents. Cela a des conséquences sur la réalisation des essais cliniques. Pour tenir compte de cette situation, il a été proposé d'évaluer l'ensemble des caractéristiques cliniques potentiellement pertinentes des patients acouphéniques dans les essais de traitement clinique et de collecter les données dans de grandes bases de données.

Avec ces données, il pourrait être possible à l'avenir d'identifier les caractéristiques qui prédisent un résultat positif du traitement pour des thérapies spécifiques (Landgrebe et coll. 2010).

« Beaucoup de patients acouphéniques rapportent des symptômes tels que frustration, ennui, anxiété, dépression, irritation... »

■ Les modèles animaux d'acouphène

Pourquoi les modèles animaux d'acouphènes sont-ils importants ?

Ils offrent la possibilité d'identifier exactement les mécanismes neuronaux de la génération des acouphènes et de tester les effets de traitements divers.

Mais comment peut-on induire des acouphènes chez les animaux ?

Il existe différentes possibilités pour induire un acouphène chez l'animal. Les méthodes qui imitent le mieux la situation de la plupart des patients acouphéniques est l'induction de l'acouphène par un traumatisme sonore. Comment pouvons-nous savoir si un animal perçoit l'acouphène ou pas ? Différentes méthodes ont été développées pour ce faire. Elles ont en commun que l'on suppose que les animaux qui ont des acouphènes ne perçoivent plus de périodes silencieuses. En entraînant les animaux à effectuer un comportement spécifique (par exemple boire) pendant les périodes silencieuses, on peut évaluer après la

manipulation censée induire des acouphènes, si les animaux en perçoivent ou non. Ces dernières années, une méthode sophistiquée a été développée, qui ne nécessite aucun apprentissage (Turner 2007) : un silence dans un signal sonore environnemental signale l'arrivée

d'un son fort. Si ce silence avertisseur est détecté par l'animal, sa réaction de sursaut au bruit fort est réduite, ce qui n'est pas le cas s'il n'est pas perçu. De nombreuses études ont démontré que cette méthode permet de déterminer si un animal perçoit un acouphène ou pas.

Savons-nous si les animaux souffrent aussi de leur acouphène ?

Il est plus difficile de répondre à cette question. Des études très récentes, ont montré des changements de comportement chez les animaux acouphéniques qui ressemblent à ceux trouvés dans les modèles animaux d'anxiété et de dépression (Zheng et coll. 2011). Mais, d'autres travaux sont nécessaires pour déterminer si ces changements reconstituent, au moins dans une certaine mesure, la souffrance des patients acouphéniques.

Comment les modèles animaux peuvent-ils aider à trouver de nouveaux traitements ?

Chez les animaux, il est par exemple possible d'enregistrer l'activité électrique des différentes zones du cerveau en y insérant des électrodes. Cela aide à identifier les mécanismes impliqués dans la génération d'acouphènes. Encore plus important, on peut tester l'effet des interventions thérapeutiques sur l'activité cérébrale. Des études très récentes ont montré que

les changements de l'activité neuronale liés aux acouphènes peuvent être normalisés par la stimulation électrique du cerveau (Zhang, Zhang, et Zhang 2010), des médicaments spécifiques (Yang et coll. 2011) ou en combinant stimulation auditive et stimulation du nerf vague (Engineer et coll. 2011). Ces résultats ne peuvent pas encore prédire si ces traitements seront également efficaces chez les patients atteints d'acouphènes. Mais ils prouvent que les traitements proposés sont en principe capables de guérir les acouphènes et ils fournissent tout d'abord une base très prometteuse pour des études cliniques, et ensuite des informations sur des détails importants des traitements spécifiques. Ainsi, en résumé, les progrès des modèles animaux dans les dernières années ont apporté des contributions importantes à une meilleure compréhension de l'acouphène et ces modèles sont récemment devenus une méthode importante dans le développement de nouveaux traitements.

■ Qu'est-ce qui est différent dans le cerveau des patients acouphéniques ?

Beaucoup de techniques d'imagerie structurale et fonctionnelle ont été utilisées pour identifier les structures du système nerveux central qui sont censées jouer un rôle important dans la physiopathologie de nombreuses formes d'acouphènes. Les méthodes de neuroimagerie fonctionnelle de la résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) et de la tomographie par émission de positons (TEP) permettent de mesurer les modifications régionales du débit sanguin cérébral, lequel représente une mesure indirecte de l'activité neuronale. L'électroencéphalographie (EEG) et la magnétoencéphalographie (MEG) mesurent directement l'activité neuronale. Des altérations des voies auditives centrales ont déjà été montrées il y a 15 ans chez les patients acouphéniques. Cependant, ce n'est que très récemment que des études de neuroimagerie ont été systématiquement utilisées pour différencier les différentes formes d'acouphènes (unilatéral ou bilatéral, son pur ou bruit, associé à plus ou moins de détresse, ancienneté plus courte ou plus longue) (Schecklmann et coll. 2011 ; Vanneste, Van de Heyning, & De Ridder 2011). Il a été démontré que toutes ces formes diffèrent dans leur type d'activité cérébrale, en particulier dans les zones non auditives du cerveau. De plus, les changements d'activité cérébrale liés à l'acouphène aiguë après un traumatisme sonore ont été étudiés pour la première fois (Ortmann et coll. 2011) et il a été constaté qu'ils diffèrent sensiblement de ceux des acouphènes chroniques. EEG et MEG ont révélé des résultats cohérents à travers de nombreuses études dans le sens où, en présence d'acouphènes, le mode d'activité normale du

« Des altérations des voies auditives centrales ont été déjà montrées il y a 15 ans chez les patients acouphéniques. »

cortex auditif est modifié. **Dans le cortex auditif des patients acouphéniques l'activité alpha⁵ est réduite, alors que les activités delta⁶ et gamma⁷ sont accrues. Un traitement qui réussit renverse ces anomalies, ce qui indique qu'elles représentent le corrélat neuronal de l'intensité des acouphènes.**

La neuroimagerie est-elle utile pour le diagnostic clinique ?

Même si les études de neuroimagerie ont largement contribué à la compréhension de l'acouphène et que leur utilité pour mesurer les changements d'activité cérébrale induits par la réussite d'un traitement n'est plus à prouver (Tass et coll. 2011), la neuroimagerie n'a pas encore été développée à un niveau tel qu'elle serait utile dans le diagnostic clinique. Des modes spécifiques de l'activité cérébrale ont été identifiés comme des facteurs prédictifs pour des traitements spécifiques (Vanneste et coll. 2011), mais davantage d'études sur des échantillons de grande taille seront nécessaires à l'avenir pour savoir si les méthodes de neuroimagerie auront le potentiel pour prédire le succès de l'utilisation de différents traitements.

■ Comment l'acouphène est-il généré ?

Dans la plupart des cas, l'acouphène est lié à des problèmes d'audition. Cependant, **ce ne sont pas les problèmes d'audition eux-mêmes qui provoquent des acouphènes. L'acouphène est plutôt le résultat de la réaction du cerveau à une audition défaillante.**

La plupart des problèmes d'audition sont liés aux cellules ciliées de l'oreille interne qui sont responsables de la transmission des hautes fréquences. Par exemple, la perte auditive induite par le bruit ou liée à l'âge affecte préférentiellement les hautes fréquences. En conséquence, moins d'information est transmise au cerveau sur la partie haute fréquence du son. Le cerveau à son tour, tente de compenser cette réduction des entrées en augmentant le gain des amplificateurs internes. Ce mécanisme est appelé « plasticité homéostatique⁸ ».

Depuis de nombreuses années, on débat pour savoir si l'acouphène résulte de l'amplification des contrastes entre fréquences voisines avec des différences dans les entrées. **Les données des modèles animaux d'acouphènes suggèrent clairement que ce sont les mécanismes homéostatiques qui sont responsables de la génération des acouphènes.** Il s'agit d'une étape importante dans la compréhension des acouphènes en particulier depuis qu'une étude récente a identifié les mécanismes moléculaires qui sont impliqués. Ce mécanisme putatif de génération de l'acouphène est

également en accord avec l'observation clinique que, dans la plupart des cas, la fréquence des acouphènes est dans la même zone fréquentielle que la perte d'audition. Par exemple, un patient avec une perte auditive induite par un traumatisme sonore autour de 4 kHz perçoit aussi l'acouphène à 4 kHz. Cependant, l'acouphène n'est pas une maladie du seul système auditif. Jastreboff a déjà postulé il y a plus de 20 ans (Jastreboff 1990), que la difficulté à ignorer l'acouphène, la gêne de l'acouphène, l'anxiété que l'acouphène empire, l'irritabilité et les difficultés de concentration sont liées aux changements fonctionnels dans les systèmes du cerveau non-auditif. Les études de neuroimagerie chez les patients acouphéniques ont aidé à identifier les réseaux impliqués en détail (De Ridder et coll. 2011). Ainsi, l'altération de l'activité dans les voies auditives centrales n'est pas suffisante pour percevoir un acouphène. Ceci explique que de nombreux patients ayant une perte auditive (et par conséquent une activité accrue dans les voies auditives centrales) ne perçoivent pas d'acouphène. Ce n'est que lorsque l'activité auditive est reliée à l'activité d'un « réseau attentionnel » que l'acouphène est consciemment perçu (De Ridder et coll. 2011).

Si cette activité est, de plus, accompagnée par l'activation d'un « réseau de détresse » le patient perçoit la détresse acouphénique. Les études d'imagerie ont également

démonstré que la région de l'hippocampe⁹, qui joue un rôle important pour la mémoire, est impliquée dans les acouphènes chroniques. **Cette constatation indique qu'il y a peut-être une « mémoire des acouphènes », qui perpétue la perception de ces derniers.**

La perception du signal de l'acouphène comme importante et le maintien de l'attention sur les acouphènes, dépendent de l'activation du « réseau pertinence » (De Ridder et coll. 2011). Une forte pertinence du signal de l'acouphène peut à son tour augmenter le niveau sonore perçu des acouphènes en provoquant l'amplification accrue du signal dans les voies auditives (Rauschecker, Leaver & Mühlau 2010). Ce mécanisme du cerveau principalement utile à l'amplification des informations importantes se traduit, en cas d'acouphènes, par un cercle vicieux qui contribue à la pérennisation du symptôme.

Il est notamment important que les différents réseaux cérébraux impliqués dans l'acouphène puissent différer d'un patient à l'autre, selon ses caractéristiques cliniques spécifiques. Ainsi par exemple chez les gens qui sont en état de détresse à cause de leur acouphène, l'activité du cerveau qui est pertinente pour la perception de l'acouphène est connectée à une activité accrue dans le réseau de détresse. Par ailleurs des résultats plus anciens, selon lesquels les modes d'activation du cerveau changent avec l'augmentation de la durée de l'acouphène, ont été confirmés (Schecklmann et coll. 2011; Vanneste, Van de Heyning, & De Ridder 2011). Cela souligne l'importance de différencier les différentes formes d'acouphènes.

■ La méthodologie des essais cliniques

Pourquoi la méthodologie des essais cliniques est-elle importante pour les patients atteints d'acouphènes ?

Seuls des essais cliniques aideront à connaître l'efficacité des options de traitement. Par le passé, de nombreux traitements ont été utilisés sans aucune preuve de leur efficacité. Ainsi, des patients ont suivi des traitements, même si l'on ne disposait d'aucune donnée claire apportant des informations sur leur efficacité.

Dans le cas de l'acouphène, la réalisation d'essais cliniques n'est pas anodine pour de nombreuses raisons. D'abord, l'acouphène est une condition purement subjective qui est difficile à mesurer. Par ailleurs, l'acouphène a de nombreux aspects qui peuvent être de pertinences différentes chez des patients différents. Un patient peut être ennuyé par l'intensité de l'acouphène, d'autres patients par le désagrément ou l'insomnie causés par les acouphènes. Par ailleurs des traitements spécifiques peuvent être efficaces chez certains patients, mais pas chez d'autres.



Figure 1a : Anomalies de connectivité dans l'acouphène (Schlee et al. 2009). Chez les patients acouphéniques le cortex auditif est plus connecté à des aires cérébrales non auditives.

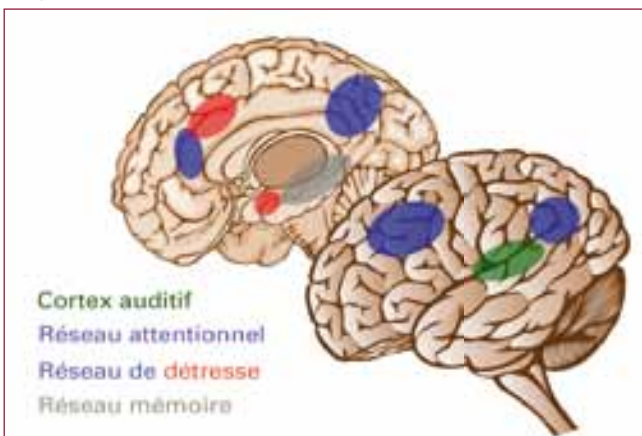


Figure 1b : Les aires cérébrales impliquées dans l'acouphène

Dans les dernières années, des instruments d'évaluation valides ont été développés pour évaluer les différents aspects de l'acouphène. De plus, on a recherché systématiquement quels changements des scores des questionnaires sont cliniquement pertinents (Zeman et coll. 2011). L'évaluation standardisée des caractéristiques cliniques ainsi que la collecte systématique de ces données dans des bases de données (Landgrebe et coll. 2010; Witsell et coll. 2011) vont permettre de différencier les sous-formes de l'acouphène cliniquement pertinentes.

Ces développements sont indispensables pour porter la recherche clinique des acouphènes à un niveau méthodologique apportant des informations sur les traitements efficaces, sur les aspects de l'acouphène dans les sous-groupes d'acouphènes. Cette information est essentielle pour le développement ultérieur d'algorithmes fondés sur des preuves pour la prise en charge des acouphènes (Hoare & Hall 2011; Langguth, Kleinjung, & Landgrebe 2011; Searchfield 2011). De plus, le développement de standards méthodologiques pour les essais cliniques aidera à surmonter l'obstacle qui entrave actuellement l'investissement des entreprises pharmaceutiques : une norme internationalement acceptée pour les essais cliniques apportera l'orientation requise pour l'approbation des médicaments nouvellement développés contre les acouphènes.

■ Qu'est-ce qui est important dans le diagnostic de l'acouphène ?

Comme déjà mentionné, il existe plusieurs formes d'acouphènes qui diffèrent par les mécanismes neuronaux impliqués. C'est pourquoi le diagnostic différentiel est très important pour la prise en charge des acouphènes. D'abord, il est important que l'acouphène objectif soit différencié de l'acouphène subjectif.

Une forme typique de l'acouphène objectif est l'acouphène pulsatile synchrone du cœur, souvent dû à des pathologies vasculaires telles que les anévrismes artériels, les malformations artérioveineuses, la sténose¹⁰, les dissections¹¹ des vaisseaux ou bien dû à un flux accru de sang (par exemple en cas d'anémie). Ces sources sonores internes peuvent parfois aussi être perçues par d'autres (par exemple à l'auscultation). Ainsi, dans toutes les formes d'acouphènes pulsatiles potentiels, des tests diagnostiques doivent être réalisés afin d'identifier les anomalies vasculaires. Toujours pour l'acouphène subjectif, l'étiologie de l'acouphène et les comorbidités² jouent un rôle important. C'est pourquoi le diagnostic doit se concentrer sur l'étiologie de l'acouphène et sur ses comorbidités. Dans la plupart des cas, des problèmes

d'audition sont impliqués dans l'étiologie, mais chez de nombreux sujets des troubles temporomandibulaires ou des problèmes de cou peuvent tout aussi bien causer des acouphènes. Dans ces circonstances, l'influx neuronal somatosensoriel conduit à des anomalies dans les voies auditives centrales, qui sont alors perçues comme des acouphènes. Enfin, il faut considérer que chez de nombreux patients la génération de l'acouphène est multifactorielle. Ainsi, n'importe quelle combinaison d'entrées auditives et somatosensorielles altérées avec une activité anormale dans les structures nerveuses centrales (par exemple due à des lésions traumatiques ou ischémiques¹² ou à des facteurs émotionnels) peut être pertinente pour la génération de l'acouphène. Ainsi, l'acouphène qui disparaît normalement spontanément

« Pour les TCC, deux méta-analyses ont démontré des effets bénéfiques sur les mesures de la qualité de vie, mais pas sur l'intensité des acouphènes. »

pourrait se pérenniser en présence de stress associé (De Ridder et coll. 2011). Une telle origine multifactorielle peut être fréquente dans l'acouphène post-traumatique, par exemple les acouphènes liés à une explosion (Hoffer et coll. 2010). De plus, les facteurs impliqués dans la production d'acouphènes peuvent être différents des facteurs liés à la persistance de l'acouphène, comme illustré par le fait que de nombreuses personnes perçoivent des acouphènes transitoires après un traumatisme sonore, mais qu'ils ne deviennent permanents que chez certaines d'entre elles seulement (Ortmann et coll. 2011).

Ainsi, divers facteurs étiologiques et les comorbidités sont connues pour jouer un rôle dans les acouphènes et la plupart conduisent vraisemblablement à des modes d'activité neuronale physiopathologique spécifiques. Un diagnostic exact est requis pour une prise en charge thérapeutique la meilleure possible.

■ Quelle est l'efficacité des thérapies établies ?

Dans des études récentes, l'efficacité de nombreuses thérapies largement utilisées a été analysée. Pour certaines formes de traitement, des méta-analyses ont aussi été effectuées. Dans celles-ci, les résultats des études contrôlées disponibles sont regroupés puis réanalysés. Des résultats positifs pour les méta-analyses sont généralement considérés comme la plus haute preuve d'efficacité. Pour les thérapies cognitives et comportementales, deux méta-analyses ont démontré des effets bénéfiques sur les mesures de la qualité de vie, mais pas sur l'intensité des acouphènes (Hesser et coll. 2010; Martinez-Devesa et coll. 2010). Une analyse des différentes formes de thérapie sonore a conduit à la conclusion que les études disponibles ne sont pas suffisantes pour juger de l'efficacité de cette forme de traitement (Hoare et coll. 2011; Hobson, Chisholm,

& El Refaie 2010). Fait intéressant, les effets des aides auditives, qui sont largement utilisées dans la gestion des acouphènes, n'ont été que très peu étudiés par le passé. Une étude récente a montré que les seuls patients qui bénéficient des aides auditives perçoivent leurs acouphènes en dessous de 6 kHz, ce qui correspond à la gamme de fréquences dans laquelle les appareils auditifs amplifient les sons. Les patients percevant leurs acouphènes à des fréquences plus hautes (sur lesquelles l'aide auditive n'amplifie plus) ne ressentent aucune réduction de leurs acouphènes avec l'utilisation de prothèses (Schaette et coll. 2010).

Actuellement, il n'existe pas de substance pharmacologique approuvée par l'Administration fédérale des Aliments et Drogues (FDA) ou l'Agence Européenne du Médicament (EMA) pour le traitement des acouphènes (Elgoyhen & Langguth 2010). Les antidépresseurs sont couramment utilisés dans les protocoles pharmacologiques pour la gestion des acouphènes. Les résultats d'études portant sur les antidépresseurs suggèrent que ces composés n'ont pas d'effet direct sur les acouphènes, mais que les patients acouphéniques dépressifs et anxieux peuvent tirer certains bénéfices de leur usage (Langguth et coll. 2011; Robinson, Viirre, & Stein 2007). Des médicaments traitant l'épilepsie ont également été étudiés chez les patients acouphéniques, mais les études contrôlées n'ont pas démontré de bénéfices supplémentaires par rapport au placebo (Hoekstra et coll. 2011).

Ainsi, même si certains médicaments ont été signalés comme apportant un soulagement modéré des symptômes dans un sous-ensemble de patients, aucun médicament n'a encore prouvé une efficacité suffisante dans des essais cliniques contrôlés randomisés pour que son utilisation soit spécifiquement approuvée pour les acouphènes.

■ Quelles sont les nouvelles options prometteuses de traitement ?

Des formes spécifiques de stimulation auditive ont été développées pour le traitement des acouphènes. L'audition de musique ayant une composition en fréquences personnalisée a été proposée pour le traitement des acouphènes (Stracke, Okamoto, & Pantev 2010). Dans le détail, la musique individualisée a été modifiée de manière à ce que la zone des fréquences autour de la tonalité perçue de l'acouphène soit supprimée (voir figure 2a).

En comparaison avec une condition contrôle, la stimulation quotidienne avec une telle musique taillée sur mesure a entraîné une réduction significative du niveau sonore des acouphènes après un an d'utilisation (Okamoto et coll. 2010). Cette amélioration clinique s'accompagne d'une réduction de l'activité évoquée du cortex auditif liée à l'acouphène.

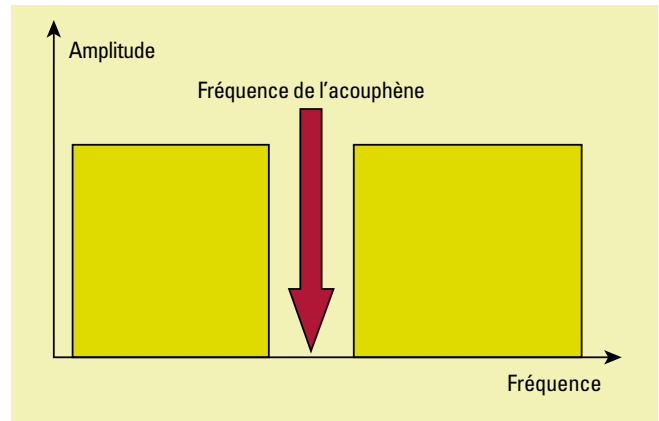


Figure 2a : Spectre fréquentiel de la musique sur mesure éliminant les fréquences de l'acouphène (Okamoto et al. 2010)

Très récemment, la stimulation de réinitialisation coordonnée (Tass & Hauptmann 2007) a été proposée pour le traitement des acouphènes.

Fondés sur la modélisation computationnelle, des stimuli auditifs personnalisés au-dessus et en-dessous de la fréquence des acouphènes sont présentés sous forme de sons courts dans le but de renormaliser la synchronie neuronale pathologique liée aux acouphènes (voir figure 2b).

Une étude pilote a démontré des réductions significatives de l'intensité, de la gêne et de la sévérité des acouphènes, ainsi qu'une normalisation de l'activité oscillatoire anormale (Tass et coll. 2011).

Les implants cochléaires peuvent restaurer l'audition chez les patients sourds profonds. La surdité profonde est fréquemment accompagnée d'acouphènes. Tandis que l'indication classique des implants cochléaires était une perte auditive bilatérale, de nouvelles études ont démontré que les implants cochléaires unilatéraux peuvent avoir des effets très bénéfiques sur les acouphènes des patients présentant une surdité profonde d'un seul côté en même temps que des acouphènes invalidants ipsilatéraux¹³ (Kleinjung et coll. 2009; Van de Heyning et coll. 2008).

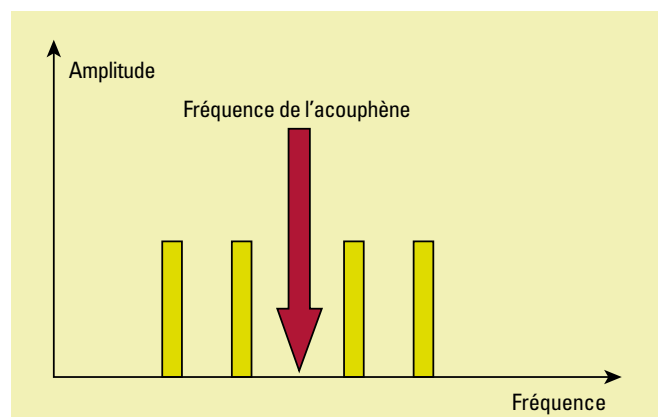


Figure 2b : Spectre fréquentiel de la réinitialisation coordonnée (Tass et al. 2011)



Figure 3 : Stimulation magnétique transcrânienne pour le traitement de l'acouphène.

Parmi les nouvelles **approches pharmacologiques** les résultats les plus prometteurs viennent d'une étude à grande échelle avec la substance Neramexane® qui bloque les récepteurs NMDA¹⁴ glutamatergiques¹⁵ ainsi que les récepteurs cholinergiques¹⁶ particuliers (Suckfuell et coll. 2011). Cette substance est actuellement encore l'objet de plusieurs études de phase III (cf LRFA n° 67).

Diverses techniques de **stimulation cérébrale** sont actuellement l'objet d'investigations. L'idée de cette approche est de normaliser l'activité perturbée du réseau neuronal qui sous-tend les acouphènes. Les premières tentatives ont stimulé le cortex auditif soit par stimulation magnétique transcrânienne (voir figure 3) (SMTr; Langguth et coll. 2008), soit par stimulation transcrânienne à courant continu (STCC; Garin et coll. 2011), soit par des électrodes implantées (De Ridder et coll. 2011). Des études récentes de neuroimagerie ont identifié les diverses zones du cerveau impliquées dans le « réseau acouphènes » (De Ridder et coll. 2011; Schlee et coll. 2009).

La stimulation de ces zones par STCC (Frank et coll. 2011; Vanneste et coll. 2010), et par SMTr (Vanneste et coll. 2010) a entraîné la réduction des acouphènes chez certains patients. Alors que la stimulation par des électrodes implantées ou par pharmacothérapie peut être effectuée de façon permanente, la SMTr ou la STCC ne peuvent être appliquées que pour une période de temps limitée. Néanmoins, ces méthodes présentent un potentiel thérapeutique car elles peuvent induire des changements qui dépasseront la période de traitement. Ces effets à long terme avec un temps limité de traitement peuvent s'expliquer soit par des effets de type apprentissage (activation de la plasticité neuronale) soit par l'interruption des réseaux dysfonctionnels, qui permet de rétablir un état plus physiologique (Langguth et coll. 2010). L'approche la plus étudiée a été la SMTr du cortex temporal, qui a montré des effets bénéfiques dans plusieurs études (Meng et coll. 2011). Toutefois, l'effet

moyen est faible et la variabilité entre patients est très élevée. En conséquence, d'autres stratégies sont nécessaires pour augmenter ses effets et la rendre pertinente pour la routine clinique (Kleinjung & Langguth 2009).

Toutes les techniques présentées dans cette section n'ont été développées que récemment en tant qu'options de traitement pour les acouphènes. Même si elles ont montré des résultats prometteurs dans les études pilotes, aucune d'entre elles n'a fourni suffisamment de preuves pour une application générale dans un traitement de routine. Étant à un stade précoce de développement, une augmentation de l'efficacité peut être attendue pour l'ensemble de ces méthodes dans les prochaines années, surtout avec l'accroissement des connaissances tant de la physiopathologie des différentes formes d'acouphènes que des mécanismes neurobiologiques impliqués dans les effets modulateurs des différents traitements.

■ Que peut-on actuellement recommander pour le traitement des acouphènes ?

Un premier essai a été réalisé par une équipe pluridisciplinaire et multinationale de cliniciens (Langguth et coll. 2011) pour résumer les informations actuellement disponibles dans un algorithme de gestion des patients acouphéniques qui est disponible en anglais au public sous une forme interactive à l'adresse Internet suivante :

http://www.tinnitusresearch.org/fr/projets/flowchart_en.php

Cet algorithme de traitement fondé sur des preuves défend une approche structurée pour le diagnostic et le traitement des acouphènes, avec un accent particulier sur l'identification des sous-groupes spécifiques de patients acouphéniques qui

pourraient bénéficier de traitements adaptés (Langguth et coll. 2011). Selon cet algorithme, tous les patients reçoivent d'abord la même évaluation diagnostique, dont les résultats sont utilisés pour définir une approche adaptée à l'obtention d'un diagnostic ultérieur ou à des évaluations thérapeutiques. Cette étape comprend des tests techniques qui sont tournés vers le diagnostic de symptômes psychologiques spécifiques liés aux acouphènes (par exemple dépression, anxiété, insomnie) ainsi que de symptômes somatiques. Une fois le diagnostic effectué, un traitement orienté vers la cause est recommandé, mais, pour les cas où il n'existe pas de traitements ou ceux où les traitements échouent, des options de traitement symptomatique (à côté du « conseil ») doivent être envisagées pour tous les patients handicapés par leurs acouphènes. L'algorithme présenté pour la prise en charge des acouphènes représente la structure essentielle de

« Une fois le diagnostic effectué, un traitement orienté vers la cause est recommandé »

l'ouvrage « *Textbook of tinnitus* » récemment édité (<http://www.springer.com/medicine/otorhinolaryngology/book/978-1-60761-144-8>), qui fournit un aperçu multidisciplinaire du diagnostic et de la gestion de ce trouble inquiétant et largement répandu. Le livre souligne que l'acouphène n'est pas une maladie mais un groupe de désordres plutôt divers ayant une physiopathologie différente, différentes causes et, en conséquence des traitements différents. Il décrit d'une part, le contexte théorique des différentes formes d'acouphènes et fournit d'autre part, une connaissance détaillée de ce qu'on sait en matière de traitements. Rédigé par les experts de nombreuses disciplines, l'ouvrage vise à fournir une vue d'ensemble exhaustive de l'état de l'art de la prise en charge des acouphènes.

■ Remarques finales

Au cours des dernières années, la recherche sur l'animal et la neuroimagerie ont généré une compréhension de plus en plus détaillée des mécanismes physiopatho-

logiques des différentes formes d'acouphènes. Les altérations de plusieurs réseaux cérébraux auditifs et non auditifs ont été identifiées, qui reflètent les différents aspects cliniques de l'acouphène et qui interagissent de manière dynamique les uns avec les autres. Cette connaissance a abouti à de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles et de nouvelles approches thérapeutiques, dont beaucoup ont déjà montré des données prometteuses dans des études destinées à valider leurs concepts d'action. Pour la plupart de ces nouvelles approches, des développements supplémentaires sont nécessaires avant qu'elles puissent être considérées comme des traitements établis pour un usage clinique de routine. Néanmoins, la compréhension croissante de la physiopathologie et le nombre croissant de nouveaux traitements à l'horizon font naître l'espoir, que bientôt, de meilleures options de traitement seront disponibles pour aider les nombreux patients acouphéniques à surmonter leur souffrance quotidienne. ■

Glossaire

1 Paradigme

Un paradigme est une représentation du monde, une manière de voir les choses, un modèle cohérent de vision du monde.

2 Comorbidité

Présence d'un ou de plusieurs troubles associés à un trouble ou une maladie primaire.

3 Myoclonie

Contraction brève, à répétitions d'un muscle.

4 Marteau

Premier osselet de l'oreille moyenne mobilisé par les vibrations sonores.

5 Activité α (alpha)

Rythme des ondes cérébrales de fréquence 8 à 13 Hz caractérisant un état de conscience apaisé, et principalement émises lorsque le sujet a les yeux fermés.

6 Activité β (beta)

Rythme cérébral de fréquence jusqu'à 4 Hz caractérisant le sommeil profond.

7 Activité γ (gamma)

Rythme cérébral de fréquence 30 à 120 Hz caractérisant les états de conscience active. Son amplitude élevée témoignerait d'une synchronisation de groupes neuronaux importants, cohérente avec l'idée d'une conscience accrue ou d'un traitement cognitif ciblé.

8 Homéostasie

Processus physiologique permettant de maintenir le bon fonctionnement de l'organisme en les ramenant à leur état d'équilibre.

9 Hippocampe

Structure du lobe temporal de cerveau appartenant au système limbique et jouant un rôle important notamment dans la mémoire.

10 Sténose

Rétrécissement pathologique d'un conduit de l'organisme.

11 Dissection d'un vaisseau

Clivage de la paroi d'un vaisseau s'étendant progressivement pour finalement conduire à sa rupture.

12 Ischémie

Arrêt ou insuffisance de la circulation sanguine qui prive les cellules d'apport d'oxygène et entraîne leur nécrose.

13 Ipsilatéral

Le terme ipsilatéral, dont le synonyme est homolatérale, signifie du même côté.

14 Récepteurs NMDA

Seuls récepteurs au neurotransmetteur glutamate spécifiquement activés par le N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Ils sont entre autres perméables au calcium et l'entrée de calcium dans le neurone via ces récepteurs induirait la plasticité synaptique.

15 Glutamatergique

Qui fonctionne grâce au glutamate.

16 Cholinergique

Qui fonctionne grâce à l'acétylcholine.