



**HAL**  
open science

**Mesures non invasives de l'activité électrophysiologique  
des cellules sensorielles et des neurones auditifs.  
Applications au diagnostic de pathologies de l'oreille  
interne.**

Grégory Gerenton

► **To cite this version:**

Grégory Gerenton. Mesures non invasives de l'activité électrophysiologique des cellules sensorielles et des neurones auditifs. Applications au diagnostic de pathologies de l'oreille interne.. Médecine humaine et pathologie. Université d'Auvergne - Clermont-Ferrand I, 2015. Français. NNT : 2015CLF1MM17 . tel-01657432

**HAL Id: tel-01657432**

**<https://theses.hal.science/tel-01657432>**

Submitted on 6 Dec 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



École Doctorale n°65 : Sciences de la Vie, Santé, Agronomie

# THÈSE

Présentée devant

**l'Université d'Auvergne - Clermont 1**

*Pour l'obtention du diplôme de*

**Doctorat Spécialité "Biophysique auditive"**

*de*

**Grégory GERENTON**

le 7 Décembre 2015

**Mesures non invasives de l'activité électrophysiologique  
des cellules sensorielles et des neurones auditifs.  
Applications au diagnostic de pathologies de l'oreille  
interne**

Directeur de thèse : **Paul AVAN**  
Co-encadrant de thèse : **Fabrice GIRAUDET**

**Jury**

<b>Mr Hung THAI-VAN</b>	Professeur	Rapporteur
<b>Mr André CHAYS</b>	Professeur	Rapporteur
<b>Mr Laurent GILAIN</b>	Professeur	Président du jury

**Laboratoire de Biophysique et traitement de l'image**  
UMR INSERM 1107, Faculté de Médecine - Université d'Auvergne, France

# Remerciements

Je me souviens du premier conseil qui m'a été donné lorsque j'ai commencé mes travaux, "La thèse ne se résume pas à un travail de paillasse, fais attention de ne pas rester isolé et focalisé sur tes manip". En choisissant d'effectuer ma thèse CIFRE en collaboration avec une start-up, ce problème ne s'est pas posé. J'ai au contraire dû être très polyvalent et m'adapter, ce qui m'a permis de découvrir beaucoup de nouveaux domaines. La réussite de ces travaux je la dois cependant à toutes les personnes qui se sont impliquées pour m'aider et me soutenir.

En premier lieu, je tiens à remercier mon directeur de thèse, monsieur le professeur Paul AVAN, pour la confiance qu'il m'a accordée en acceptant d'encadrer ce travail doctoral, pour ses innombrables conseils ainsi que pour toutes les heures qu'il a consacrées à m'enseigner le fonctionnement de l'audition et à diriger cette recherche. J'aimerais également lui dire à quel point j'apprécie ses qualités humaines d'écoute, de pédagogie et d'humilité malgré son champ de connaissance et de compétence considérable.

Le docteur Fabrice GIRAUDET pour m'avoir enseigné sans retenue les nombreux domaines qui font ce manuscrit, pour le temps qu'il a consacré à la finalisation de ces travaux, ainsi que pour sa bonne humeur communicative.

Les professeurs Hung THAI-VAN et André CHAYS pour m'avoir fait l'honneur de rapporter cette thèse ainsi que pour tous les conseils éclairés qu'ils ont su me prodiguer lors des différents comités de suivi de mes travaux.

Le professeur Laurent GILAIN pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse, mais aussi pour l'ambiance de travail qu'il insuffle au sein du service ORL du CHU de Clermont-Ferrand, rendant possible les investigations cliniques présentées dans ce mémoire. J'en profite d'ailleurs pour remercier le personnel du service ORL, qui a toujours fait son maximum pour aider au bon déroulement des investigations.

Je remercie également les patients et sujets qui ont accepté de participer aux différentes études et sans qui aucune investigation n'aurait été possible.

Je remercie également l'Association Nationale de la Recherche et de la Technologie (ANRT) pour avoir co-financé mes travaux.

J'en arrive à remercier les membres de la société ECHODIA son président Mr Thierry HASSOUN, pour m'avoir fait confiance en acceptant de co-financer mes travaux, mais aussi pour ses conseils et les heures passées ensemble à chercher des solutions aux problèmes. Au fil des années, nous avons tissé des liens qui s'étendent aujourd'hui bien au delà du cadre professionnel.

À Mr Romain MOURA, collègue mais avant tout ami, que je remercie pour son soutien et l'aide quasi quotidienne qu'il a pu m'apporter. Binôme depuis notre licence, nous avons réglé ensemble, bruyamment il est vrai, un nombre incalculable de bugs.

---

Je tiens également à remercier les personnes que j'ai pu rencontrer grâce à mes travaux, je pense notamment au professeur Thierry MOM, au docteur Michel TOUPET ou encore à Dominique MÉNÉTRIER. Par vos qualités personnelles et vos propos, vous rendez le domaine de l'audition passionnant.

Je n'oublie pas non plus les docteurs Aurélie BACHY et Beatriz MADERO, que ce soit dans le cadre professionnel ou en dehors, vous côtoyer aura été à la fois un plaisir et une source d'inspiration.

Un grand merci et toute mon amitié à tous ceux qui ont partagé ces années de travail à mes côtés. Je pense en particulier à Laurence, Julien, Blandine, Laurie, Marion, ainsi qu'à tous les étudiants que j'ai pu côtoyer et encadrer et qui ont fait avancer mon travail.

À mes parents, mon frère, mes amis d'enfance du Puy-en-Velay ainsi qu'à la famille MONNET-RIGAUD-FALEYEUX merci pour votre soutien, sans vous l'aboutissement de ces travaux n'aurait pas été possible.

Enfin je remercie ma compagne, Clotilde, pour son soutien quotidien sans faille ainsi que pour les heures passées à relire ce manuscrit.

# Résumé

Grâce à la miniaturisation de la technologie ainsi qu'à l'augmentation constante des capacités de calcul numérique, les méthodes objectives et les appareils de mesures de la physiologie auditive évoluent. C'est dans l'optique de créer de nouveaux outils diagnostiques que la société Echodia a été créée en 2009. Celle-ci finance aujourd'hui mes recherches sous convention CIFRE.

Les présents travaux proposent, dans une première partie, de présenter comment deux méthodes de mesures non invasives ont été mises en oeuvre pour être applicables au diagnostic de l'hydrops cochléaire. Les méthodes sont basées sur le fait que les réponses des cellules ciliées de la cochlée à des stimuli sonores dépendent de la position au repos de leur touffe de stéréocils. Or, l'hydrops cochléaire, l'une des principales caractéristiques de la maladie de Menière, est susceptible de venir perturber cet environnement. Une variation chimique ou mécanique de celui-ci peut ainsi être mise en évidence par différentes méthodes d'exploration objectives. La première est basée sur un enregistrement électrophysiologique. En étudiant le **Potentiel de sommation (SP)** de l'**ÉlectroCochléographie (ECochG)**, nous allons recueillir une image du tour basal de la cochlée. La deuxième méthode est basée sur un enregistrement acoustique dans le méat acoustique externe. En monitorant le déphasage des **Produits de distorsion des oto-émissions acoustiques (DPOAE)**, nous allons enregistrer les réponses du tour apical de la cochlée.

La deuxième partie est consacrée à une étude au cours de laquelle nous avons enregistré de manière concomitante le **SP** (basal) ainsi que le **DPOAE** (apical) chez 73 patients souffrant de vertiges de Menière, à proximité d'une attaque ( $n = 40$ ) ou entre les attaques, sans symptômes cliniques ( $n = 33$ ). Dans le cas des **DPOAE**, c'est la phase du produit de distorsion (PDA) à  $2 * f_1 - f_2$  qui a été étudiée en réponse à des sons stimulants de fréquence  $f_1 = 1$  kHz et  $f_2 = 1,2$  kHz. La puissance des deux fondamentaux a été fixée entre 70 et 75dB SPL en fonction du niveau du **DPOAE**. Le rapport entre **SP** et le **Potentiel d'action global (AP)** a, quant à lui, été mesuré de manière extra-tympanique en réponse à des clics de 95dB nHL. Ces deux mesures ont été effectuées plusieurs fois pendant un test de posture afin d'évaluer leur stabilité.

Les limites normales de déphasage du **DPOAE** en réponse à la posture  $[-18^\circ, +38^\circ]$  ont été dépassées chez 75% des patients étant venus consulter à proximité d'une crise. Sur ces mêmes sujets, l'étude du ratio entre **SP** et **AP** a dépassé la valeur normale ( $<0,40$ ) dans 60% des cas. De plus, chez les patients à proximité d'une crise de vertige, les deux types de mesures révèlent des fluctuations entre deux répétitions. Ces écarts mettent en évidence combien l'hydrops entrave le bon fonctionnement de la mécanique cochléaire. Le fait de constater des variations sur des échelles de temps aussi courtes pourrait expliquer la sensibilité imparfaite des tests diagnostiques. En effet, les protocoles de mesure du **SP** ou des **DPOAE** nécessitent un moyennage des acquisitions qui, par définition, a tendance à niveler les fluctuations transitoires.

Mots-clés : oto-émissions acoustiques, électrocochléographie, physiologie des cellules ciliées, hydrops cochléaire.

# Abstract

Thanks to technology miniaturization as well as digital computing abilities steadily increasing, objective measurement methods and their related devices evolve. Echodia company was created in 2009 with the goal to create new diagnostic tools. The company currently supports my research work through a CIFRE convention.

The first part of this thesis presents two non-invasive measurement methods that have been implemented to the diagnosis of cochlear hydrops. The methods are based on the responses of cochlear hair cells to sound stimuli, depending themselves on the resting position of their stereocilia bundles. Cochlear hydrops, a hallmark of Meniere's disease, is likely to disturb this environment. A chemical or mechanical variation of this environment may be observed by various objective exploration methods. The first method is based on an electrophysiological recording. By studying the **Summating Potential (SP)** of the **Electrocochleography (ECOG)** we will register activity in the basal part of the cochlea. The second method is based on a sound recording in the external acoustic meatus. By monitoring the phase shifts of **Distortion-Product OtoAcoustic Emissions (DPOAE)**, we will record the apical responses of the cochlea.

The second part of this thesis focuses on a study in which we recorded concomitantly the **SP** (basal) and the **DPOAE** (apical) in 73 patients with Menière's disease, close to an attack ( $n = 40$ ) or between attacks without clinical symptoms ( $n = 33$ ). In the case of **DPOAE**, the phase at  $2 * f_1 - f_2$  has been studied in response to pure sinusoidal sounds at frequency  $f_1 = 1$  kHz and  $f_2 = 1,2$  kHz. The power of the two primary was set between 70 and 75dB SPL based on the level of the **DPOAE**. The **SP** to **Action Potential (AP)** ratio has been measured by extra-tympanic electrode in response to 95dB nHL clicks. These two measurements were performed several times during a postural test to evaluate their stability.

The normal limit of the phase shift of the **DPOAE** during a postural test  $[-18^\circ, +38^\circ]$  was exceeded in 75% of patients near an attack. On these subjects, the study of the **SP/AP** ratio exceeded the normal value ( $<0.40$ ) in 60% of cases. In addition, the two types of measurements made on patients near a vertigo attack reveal fluctuations between reiteration. These differences highlight how hydrops hinders the proper functioning of the cochlear mechanics. This short time scales fluctuations might explain the imperfect diagnostic sensitivity of **SP** and **DPOAE** tests, as averaging procedures would tend to level out transient fluctuations characteristic of hydrops.

Keywords : otoacoustic emissions, electrocochleography, hair cell physiology, endo-cochlear hydrops.

# Table des matières

<b>Liste des tableaux</b>	<b>6</b>
<b>1 Le système auditif</b>	<b>7</b>
1.1 Introduction . . . . .	8
1.2 L'oreille externe . . . . .	9
1.3 L'oreille moyenne . . . . .	9
1.4 L'oreille interne . . . . .	10
1.5 La cochlée . . . . .	11
1.6 Les voies auditives . . . . .	15
<b>2 Exploration objective de l'audition</b>	<b>16</b>
2.1 Rôle de ces méthodes objectives . . . . .	17
2.2 La tympanométrie . . . . .	17
2.3 Les oto-émissions acoustiques . . . . .	17
2.4 L'électrophysiologie . . . . .	19
<b>3 La maladie de Menière</b>	<b>21</b>
3.1 Présentation . . . . .	22
3.2 Signes cliniques . . . . .	22
3.3 Cause . . . . .	22
3.4 Diagnostic . . . . .	23
<b>4 Systèmes et techniques de mesure</b>	<b>26</b>
4.1 Introduction . . . . .	27
4.2 Acquisition et traitement de l'ECochG . . . . .	27
4.3 La méthode de mesure du DPOAE . . . . .	30
<b>5 Étude 1 : Mesure du gradient de déphasage des DPOAE</b>	<b>35</b>
5.1 Introduction . . . . .	36
5.2 Protocole de mesure . . . . .	37
5.3 Résultats de l'étude . . . . .	38
5.4 Conclusions et perspectives de l'étude . . . . .	40
<b>6 Étude 2 : Électrocochléographie et oto-émissions dans la maladie de Menière</b>	<b>41</b>
6.1 Introduction . . . . .	42
6.2 Protocole de mesure . . . . .	43
6.3 Résultats de l'étude et discussion . . . . .	44
6.4 Conclusions et perspectives de l'étude . . . . .	57
<b>Conclusion</b>	<b>58</b>
<b>Glossaire</b>	<b>59</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>60</b>
<b>Annexes</b>	<b>64</b>

# Liste des tableaux

3.1 Critères diagnostic de la maladie de Menière selon l'AAO-HNS 1995 . . . . .	24
6.1 Classification des réponses aux tests de DPOAE et d'ECochG dans les oreilles symptomatiques . . . . .	53
6.2 Tableau récapitulatif du nombre de patients diagnostiqués en fonction du type de test utilisé . . . . .	54

# Chapitre 1

## Le système auditif

*« J'entends bien que je pourrais devenir sourd, je sens bien que je pourrais perdre l'odorat, mais je ne me vois pas devenir aveugle. »*

---

Georges Courteline

### Sommaire

---

<b>2.1 Rôle de ces méthodes objectives</b> . . . . .	<b>17</b>
<b>2.2 La tympanométrie</b> . . . . .	<b>17</b>
<b>2.3 Les oto-émissions acoustiques</b> . . . . .	<b>17</b>
2.3.1 Les Oto-émissions acoustiques évoquées transitoires - TEOAE . . . . .	18
2.3.2 Les Produits de distorsion des oto-émissions acoustiques - DPOAE . . . . .	18
2.3.3 Le Déphasage des produits de distorsion des oto-émissions acoustiques . . . . .	19
<b>2.4 L'électrophysiologie</b> . . . . .	<b>19</b>
2.4.1 Les Potentiels évoqués auditifs - PEA . . . . .	19
2.4.2 L'ÉlectroCochléoGraphie - ECochG . . . . .	20

---

## 1.1 Introduction

L'ouïe est la capacité de percevoir des sons. Cette faculté nous permet de capter des informations provenant de notre environnement qui peuvent avoir différents rôles. Elle a par exemple pour vocation initiale de permettre d'entendre les prédateurs arriver, de localiser des proies, ou encore plus proche de nous la communication et même le plaisir à travers l'écoute de musique.

Toutes ces informations sont captées par le système auditif, qui collecte et transforme les vibrations acoustiques en sensation auditive. L'audition humaine permet d'entendre des sons dans une plage de fréquences comprises entre 16 Hz et 20 000 Hz. L'oreille est l'organe qui remplit ce rôle de capteur auditif. On peut la décomposer en trois parties distinctes : l'oreille externe, moyenne et interne ayant chacune un rôle précis (voir figure 1.1 page 8).

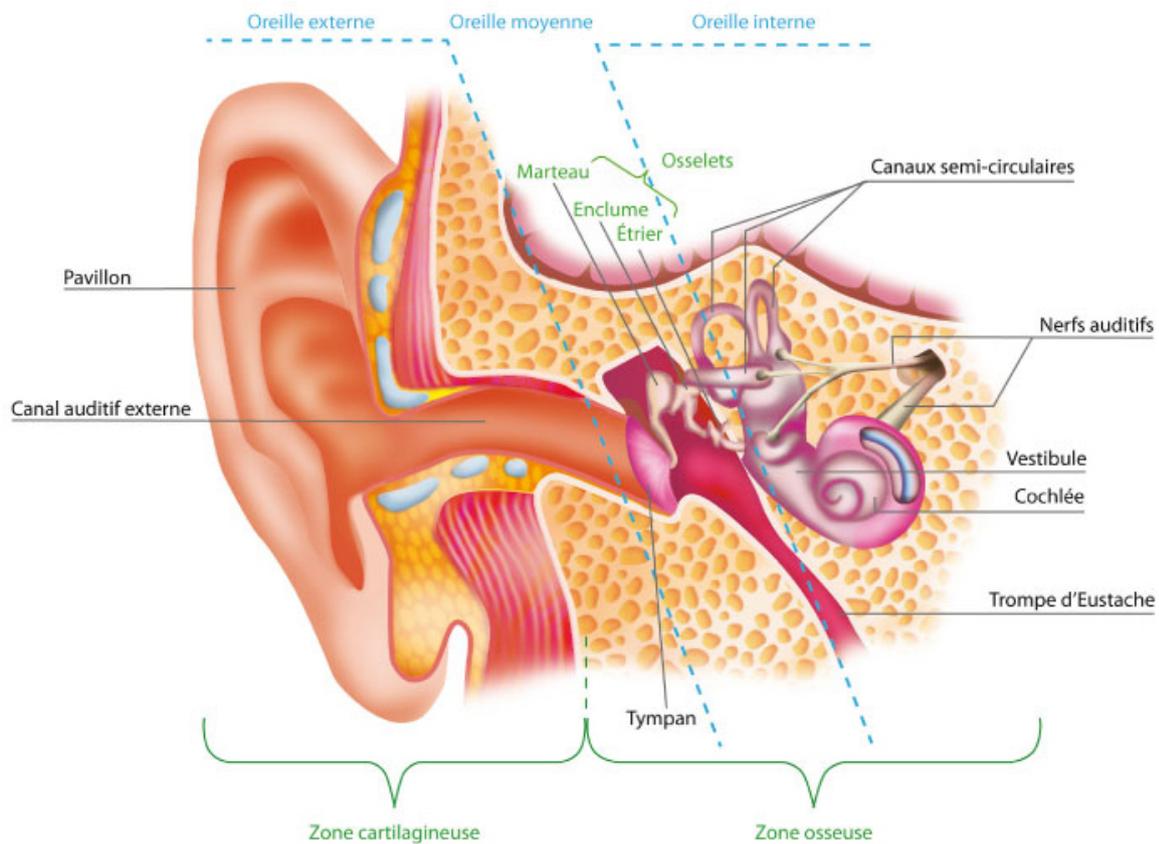


FIGURE 1.1 – Vue d'ensemble de l'oreille humaine (oreille Externe, Moyenne, Interne).

Source : Bausch & Lomb - [www.toutsurloreille.fr](http://www.toutsurloreille.fr)

## 1.2 L'oreille externe

L'oreille externe se comporte comme une antenne dont le pavillon va amplifier et diffracter les ondes sonores pour les diriger vers le méat acoustique externe. La forme du pavillon permet de privilégier les sons provenant de face, ce qui joue un rôle important pour la localisation de la source sonore. De nombreux mammifères peuvent d'ailleurs orienter leurs pavillons afin d'explorer leur environnement sonore.

Le méat acoustique externe, en plus de diriger les ondes sonores jusqu'au tympan, joue le rôle d'amplificateur des sons (voir figure 1.2 page 9).

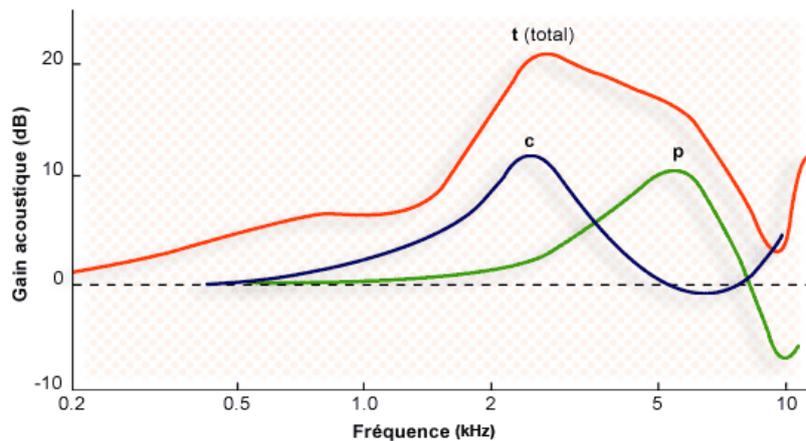


FIGURE 1.2 – Effet du pavillon (p, vert) et du méat acoustique externe (c, bleu) sur l'amplitude de la vibration sonore (gain acoustique) pour l'azimut 45° dans le plan horizontal. À 3 kHz, la somme cumulée (t, rouge) de ces gains correspond à 20 dB (= amplitude du signal d'entrée multipliée par 10).

Source : P.Minary / A.Dancer - Inserm UMR 254 Neurobiologie de l'Audition - Plasticité

## 1.3 L'oreille moyenne

L'oreille moyenne est composée du tympan, de la chaîne des osselets (marteau, enclume et étrier), des fenêtres ovale et ronde, ainsi que de la trompe d'Eustache. Les ondes sonores captées par l'oreille externe font vibrer le tympan, qui met en mouvement la chaîne ossiculaire. Par la platine de l'étrier, appliquée sur la fenêtre ovale, la vibration est ainsi transmise à la périlymphe cochléaire. L'oreille moyenne permet :

- de transmettre l'énergie acoustique du tympan à l'oreille interne, en réalisant une adaptation d'impédance entre un milieu aérien et un milieu liquidien ;
- de protéger l'oreille interne des sons d'intensité trop élevée. Lorsqu'un son fort est détecté une information est transmise aux noyaux du tronc cérébral qui par une boucle réflexe commande « le réflexe stapédien ». Ceci entraîne la contraction des muscles reliés à l'étrier, limitant alors la vibration des osselets et donc l'intensité du signal transmis aux fréquences basses et moyennes (< 2000 Hz).

## 1.4 L'oreille interne

L'oreille interne est constituée du labyrinthe osseux, une cavité rigide de forme complexe creusée à l'intérieur de l'os temporal, plus précisément du rocher. Cette capsule osseuse est remplie d'un liquide, la périlymphe, dans lequel flotte le labyrinthe membraneux. Le labyrinthe membraneux épouse les contours du labyrinthe osseux et se subdivise en 2 organes sensoriels distincts :

- l'organe de l'équilibre, dans sa partie postérieure, est formé par l'utricule, le saccule et les 3 canaux semi-circulaires ;
- la cochlée, organe de l'audition, dans sa partie antérieure, est constituée par le canal cochléaire.

Ces 2 organes constituent un ensemble de vésicules et de canaux contenant l'endolymphe. Ils partagent ainsi un environnement électrochimique et hydrostatique commun avec deux compartiments liquidiens : endolymphatique et périlympatique. Voir figure 1.3 page 10.

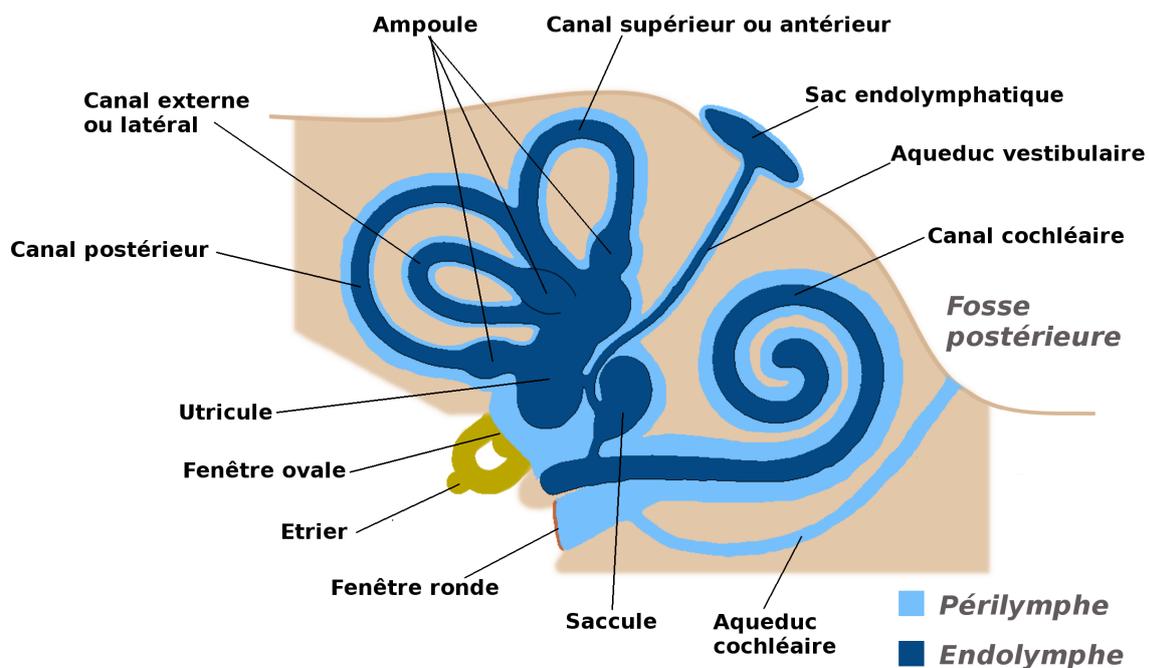


FIGURE 1.3 – Vue en coupe des labyrinthes osseux et membraneux, montrant en bleu foncé la continuité endolymphatique entre les rampes cochléaire et vestibulaire

Source : Gregory Gerenton - Echodia

## 1.5 La cochlée

La cochlée assure la conversion de la vibration provenant de l'oreille moyenne en un signal électrique qui est ensuite véhiculé par le nerf auditif jusqu'au cortex. Cette opération complexe va permettre de coder la fréquence et l'intensité de la stimulation sonore en un message nerveux. La cochlée se présente sous la forme d'une cavité hélicoïdale s'enroulant sur elle-même sur deux tours et demi chez l'Homme. Cette cavité contient la rampe vestibulaire ainsi que la rampe tympanique, avec entre les deux, le canal cochléaire. Voir figure 1.4 page 11.

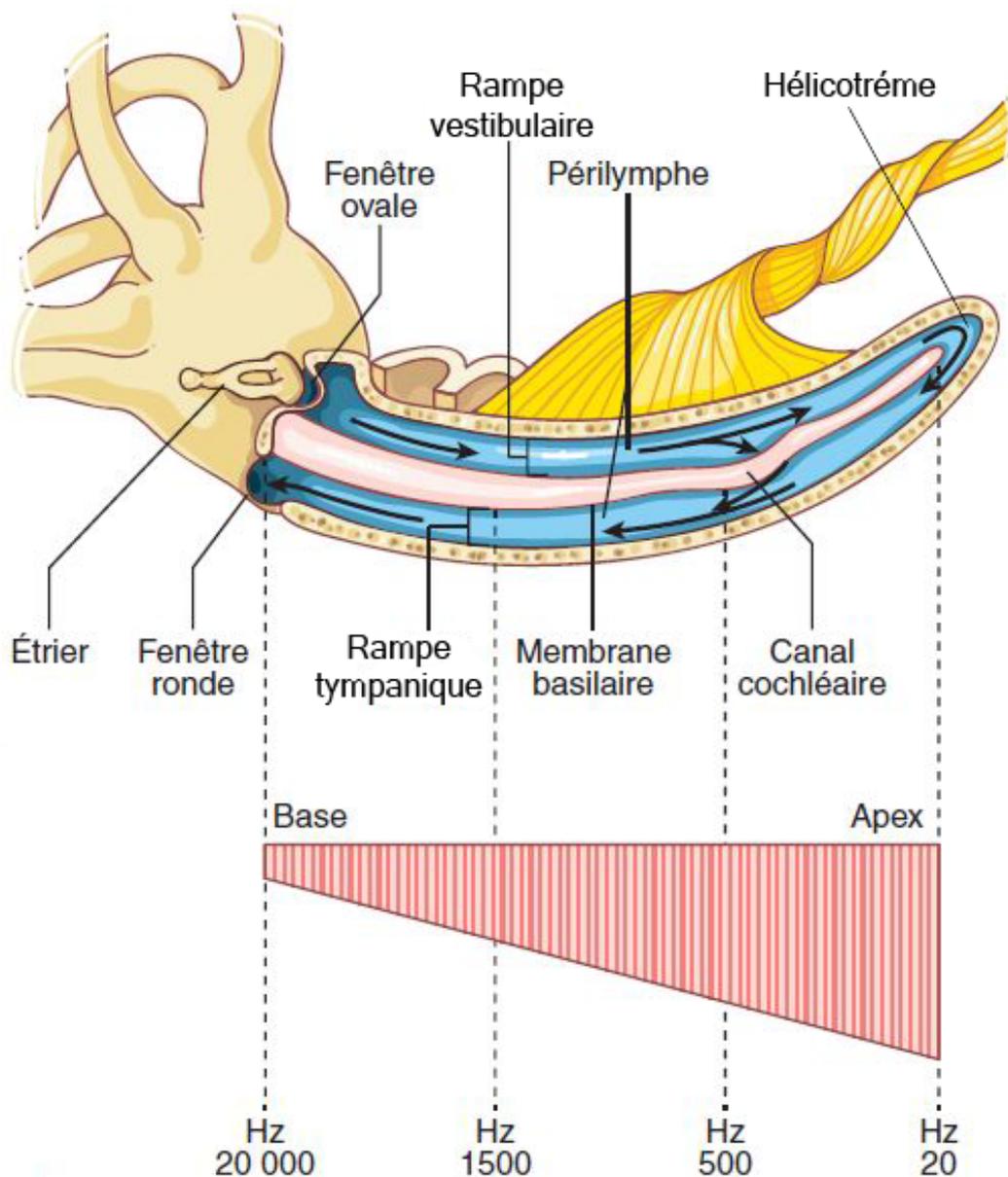


FIGURE 1.4 – Vue en coupe d'une cochlée déroulée permettant d'illustrer sa composition ainsi que son fonctionnement. On voit que les fréquences aiguës agissent à la base de la cochlée, alors que les fréquences graves agissent à l'apex. Ainsi, chaque fréquence est codée par une zone précise de la membrane basilaire : c'est la tonotopie passive.

Source : Collège Français d'ORL et de Chirurgie Cervico-faciale

### 1.5.1 La membrane basilaire et l'organe de Corti

La mécanique cochléaire est principalement basée sur les caractéristiques de la membrane basilaire. D'une longueur déroulée de 34 mm chez l'Homme, la membrane basilaire est plus large ( $\approx 0,5\text{mm}$ ) à l'apex qu'au niveau de la base ( $\approx 0,1\text{mm}$ ). Elle est également plus rigide au niveau de la base qu'au niveau de l'apex.

Lorsque la pression acoustique est transmise aux liquides de l'oreille interne par l'intermédiaire de l'étrier au niveau de la fenêtre ovale, l'onde de pression va mettre en mouvement la périlymphe dans la rampe vestibulaire. Cette vibration de liquide va entraîner une déformation de la membrane basilaire en un lieu qui dépend de la fréquence : c'est la tonotopie passive décrite par [Von Békésy \(1960\)](#), prix Nobel en 1961.

L'organe de Corti est celui qui réalise la transduction de l'énergie vibratoire en activité neurale. Solidaire de la membrane basilaire, il va réagir aux vibrations qui lui sont transmises. Il est principalement composé des **Cellules ciliées internes (CCI)**, des **Cellules ciliées externes (CCE)** et de la membrane tectoriale. Voir figure 1.5 page 12.

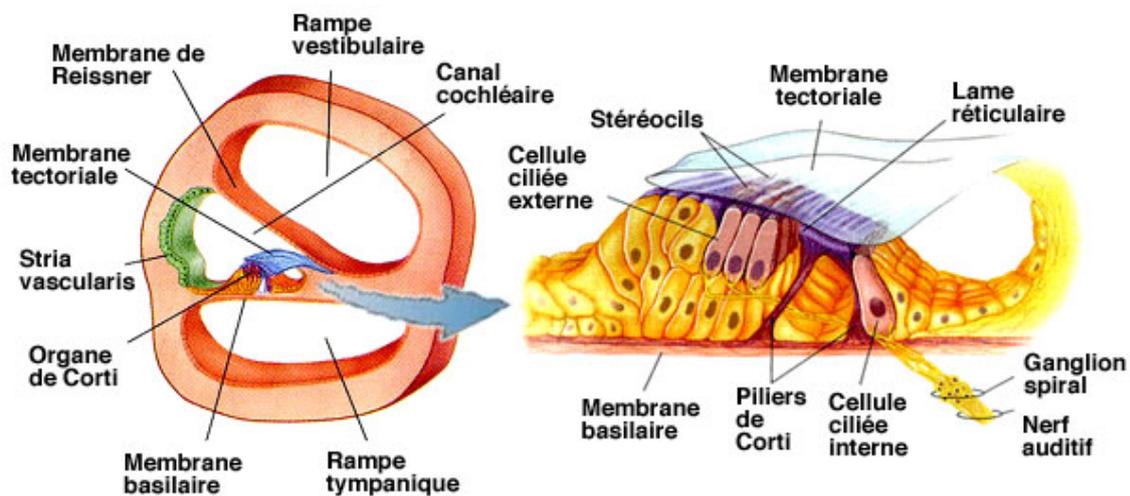


FIGURE 1.5 – Schéma d'une coupe transversale de la cochlée laissant apparaître la composition de l'organe de Corti.

### 1.5.2 Les Cellules ciliées internes - CCI

Les **CCI** sont les véritables cellules sensorielles de la cochlée. Disposées en une seule rangée du côté interne du tunnel de Corti, elles sont connectées à la quasi-totalité des neurones de type I dont les axones constituent 95% du nerf auditif. Une cochlée humaine possède entre 3000 et 3500 **CCI**. Implantés au sommet de la cellule, une centaine de stéréocils groupés en 3 rangées de longueurs progressivement croissantes plongent en totalité dans l'endolymphe.

Les vibrations de la membrane basilaire issues de la différence de pression hydraulique entre les rampes tympanique et vestibulaire induisent un cisaillement de la membrane tectoriale. Ce déplacement entraîne une flexion horizontale des cils vers l'extérieur à l'origine de la dépolarisation cellulaire, puis de l'activation des terminaisons des fibres du nerf auditif ce qui se traduit par l'émission de potentiels d'action. Voir figure 1.6 page 13.

- Pour les sons graves, stimulant donc l'apex, la **CCI** suit cycle par cycle la fréquence de la stimulation sonore. Le potentiel généré se traduit par une alternance dépolarisation-repolarisation de la cellule, une composante alternative (AC) en phase avec la fréquence de la stimulation.
- Pour des stimulations sonores de 2000 Hz, la **CCI** n'est plus assez rapide pour alterner les cycles de dépolarisation-repolarisation en phase avec la fréquence de stimulation. La composante alternative (AC) du potentiel généré diminue tandis que la composante continue (DC) augmente.
- Dans le cas de stimulations sonores proches de la base (exemple 5000 Hz), le potentiel correspond seulement à sa composante continue (DC). La **CCI** code l'enveloppe de la stimulation sonore et non plus la fréquence de stimulation. Les potentiels d'action ne sont plus synchronisés avec la stimulation, mais sont essentiellement émis au début de la stimulation sonore.

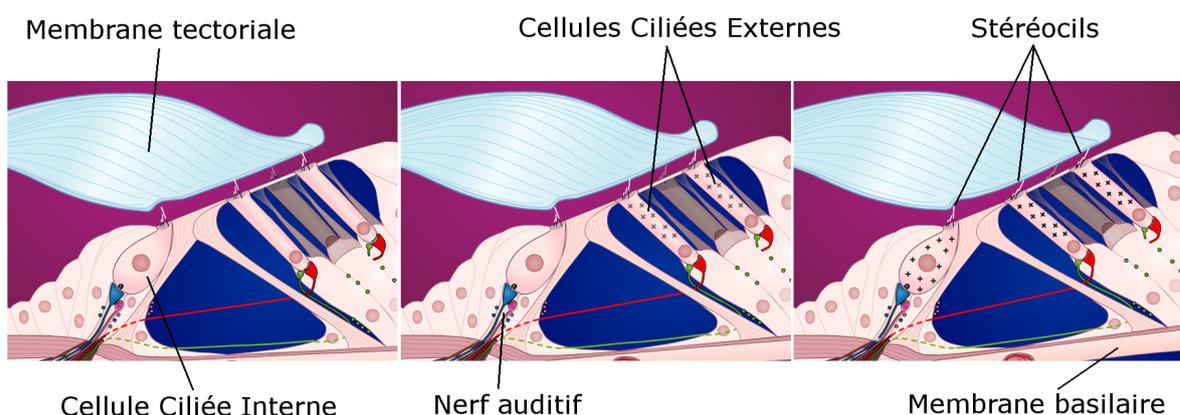


FIGURE 1.6 – Mise en mouvement de la membrane basilaire par rapport à la membrane tectoriale entraînant la dépolarisation des CCI et des CCE.

Source : S.Blatrix / R.Pujol - Inserm UMR 254 Neurobiologie de l'Audition - Plasticité

### 1.5.3 Les Cellules ciliées externes - CCE

Disposées en trois rangées formant un W du côté externe du tunnel de Corti, les CCE sont des cellules sensorielles qui possèdent, tout comme les CCI, une centaine de stéréocils groupés en 3 rangées de longueurs progressivement croissantes, dont les plus longs sont directement ancrés dans la membrane tectoriale. La différence de pression hydraulique entre les rampes tympanique et vestibulaire crée une force de cisaillement sur la membrane tectoriale, qui en pliant les stéréocils sera à l'origine de l'ouverture des canaux ioniques. Voir figure 1.6 page 13. Cette dépolarisation de la cellule entraîne une variation de sa longueur, alternant étirement et contraction en phase avec la fréquence de stimulation. On dit que les CCE sont capables de motilité. Étant donné que les CCE assurent un couplage mécanique entre la membrane basilaire et la membrane tectoriale, ces cycles étirement/contraction vont amplifier la vibration de la membrane basilaire dans une zone précise, augmentant à la fois la sensibilité et la sélectivité cochléaire. Ce phénomène observé pour la première fois à la fin des années 1960 par Johnstone et Boyle est la tonotopie active. On estime son gain à environ 50 décibels, voir figure 1.7 page 14.

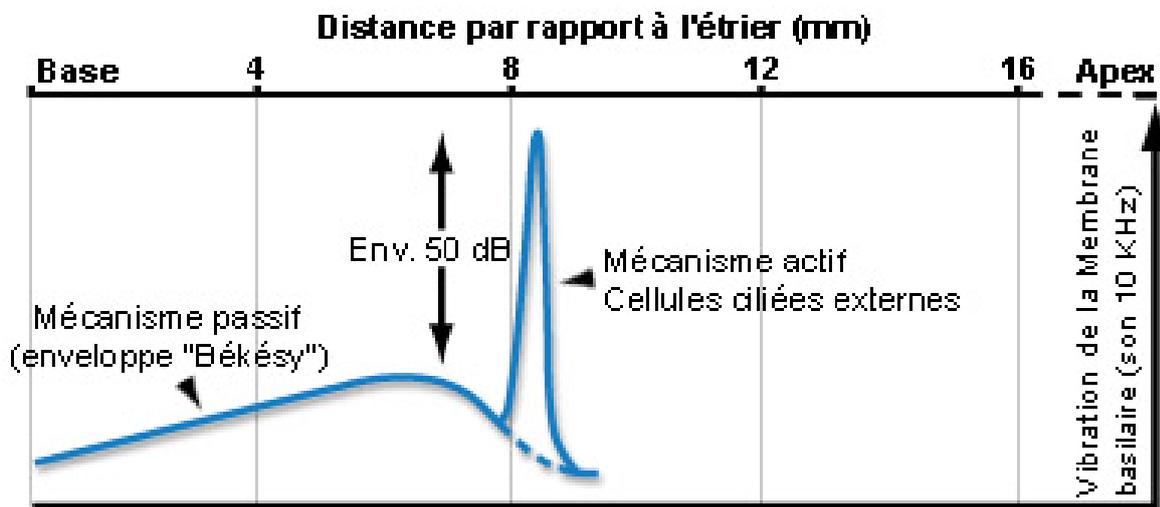


FIGURE 1.7 – Effet de la tonotopie active sur la sensibilité cochléaire.

Source : G.Rebillard / R.Pujol - Inserm UMR 254 Neurobiologie de l'Audition - Plasticité

## 1.6 Les voies auditives

L'organisation des voies auditives comporte plusieurs relais étagés entre l'oreille et le cortex cérébral. Schématiquement, cette voie est courte (3 ou 4 relais), rapide (grosses fibres myélinisées) et aboutit au cortex auditif primaire (à droite). Elle véhicule l'information codée par la cochlée, chacun des relais effectuant un travail spécifique de décodage et d'interprétation qui est ensuite transmis aux relais supérieurs, voir figure 1.8 page 15.

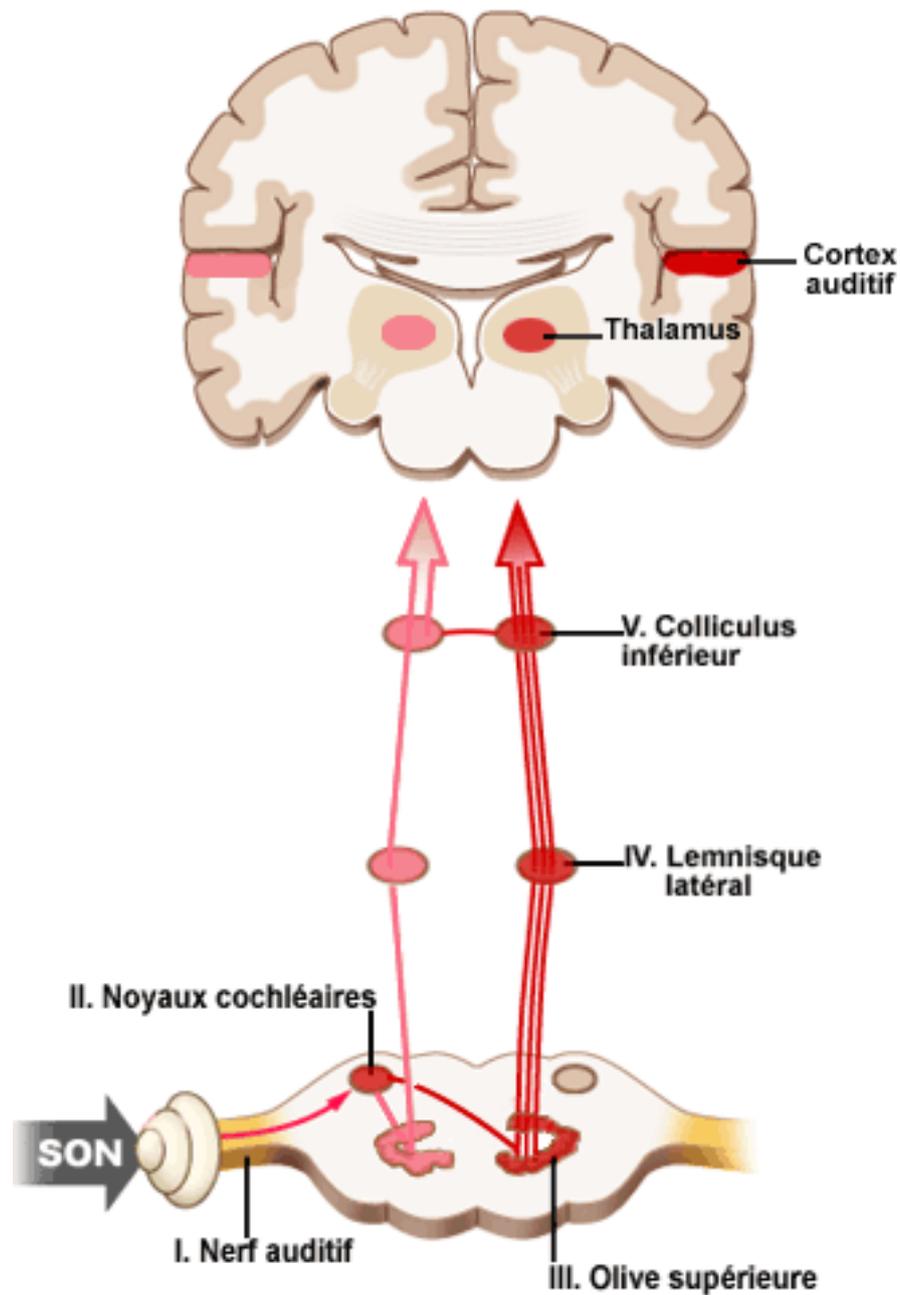


FIGURE 1.8 – Schéma de la voie auditive primaire détaillant le positionnement des différents relais.  
 Source : P.Minary - Inserm UMR 254 Neurobiologie de l'Audition - Plasticité

# Chapitre 2

## Exploration objective de l'audition

### Sommaire

---

<b>3.1</b>	<b>Présentation</b>	22
<b>3.2</b>	<b>Signes cliniques</b>	22
<b>3.3</b>	<b>Cause</b>	22
<b>3.4</b>	<b>Diagnostic</b>	23

---

## 2.1 Rôle de ces méthodes objectives

Évaluer l'audition d'un patient sans une quelconque participation de sa part est un objectif essentiel dans le diagnostic auditif. Ceci prend tout son sens dans le cas où les sujets ne peuvent ou ne veulent pas répondre. Comment être sûr qu'un nouveau-né perçoit les sons autour de lui? La privation de ces stimuli peut avoir de lourdes conséquences sur la bonne structuration des voies auditives chez un enfant, entraînant des difficultés pouvant être irrémédiables dans l'apprentissage de la parole. On comprend alors tout l'intérêt du dépistage systématique de la surdité mis en place dans les maternités.

Au-delà de l'évaluation de l'audition d'un patient non coopérant, les mesures objectives permettent de déterminer d'où provient le trouble auditif. Cette évaluation objective se fait à l'aide de différentes méthodes et techniques offrant chacune des spécificités et performances différentes.

## 2.2 La tympanométrie

La tympanométrie est une mesure permettant de contrôler le bon état de fonctionnement du tympan et de l'oreille moyenne (la chaîne tympano-ossiculaire). L'objectif est de mesurer l'absorption du tympan en réaction à un son. Pour cela, on place dans le méat acoustique externe une sonde qui est capable à la fois d'émettre et de recueillir des sons. Une partie du son émis est absorbée, alors qu'une autre partie est réfléchiée et captée par un microphone. L'énergie acoustique absorbée est donnée par la différence entre l'énergie acoustique incidente (connue) et l'énergie acoustique réfléchiée (mesurée).

Afin d'évaluer la compliance (inverse de la rigidité) de l'oreille, on va, en outre, faire varier la pression dans le méat acoustique externe de manière positive et négative. On peut alors évaluer le point d'absorption maximum du tympan. On obtient normalement un pic centré sur la pression zéro traduisant une équipression sur les deux faces du tympan. Cet examen permet d'étudier non seulement l'appareil de transmission, mais aussi des mécanismes réflexes tel que celui du muscle de l'étrier.

## 2.3 Les oto-émissions acoustiques

Comme nous l'avons vu précédemment, les **Cellules ciliées externes (CCE)** réalisent l'amplification des sons au sein de la cochlée en augmentant les vibrations de la membrane basilaire. Les mécanismes mis en jeu, notamment la mécano-transduction, vont entraîner en contre-réaction des mouvements du liquide cochléaire. Ces mouvements liquidiens vont se répercuter sur la fenêtre ovale, puis sur les osselets et enfin sur le tympan. Dans cette situation, le tympan se comporte comme un haut-parleur qui va diffuser des sons d'intensité très faibles, les **Oto-émissions acoustiques (OAE)**. En plaçant un microphone miniature dans le méat acoustique externe, on va pouvoir enregistrer ces sons.

### 2.3.1 Les Oto-émissions acoustiques évoquées transitoires - TEOAE

C'est en 1978 que Kemp a mis en pratique la mesure de ce type d'OAE. Le principe de cette mesure passe par l'insertion dans le méat acoustique externe d'une sonde composée d'un émetteur et d'un micro. Un son très bref de type clic et d'intensité contrôlée est envoyé par l'intermédiaire de l'émetteur, puis on recueille ensuite pendant environ 20ms les OAE à l'aide du micro. Le moyennage du signal mesuré permet d'identifier la présence ou non d'une réponse des CCE en testant la reproductibilité des signaux.

Cette mesure permet de contrôler le bon fonctionnement des CCE de façon objective. Le son stimulant de type clic permet de stimuler la cochlée dans une gamme de sons allant de 500 à 5000Hz. Cette stimulation large bande rend le test très rapide ce qui lui vaut notamment d'être utilisé pour le dépistage de la surdité chez le nourrisson après seulement quelques jours de vie.

### 2.3.2 Les Produits de distorsion des oto-émissions acoustiques - DPOAE

La sonde miniaturisée est constituée de deux émetteurs permettant d'envoyer simultanément deux sons de fréquences différentes ( $f_1$  et  $f_2$  séparées par un rapport d'environ 1,2). Un microphone permet de recueillir le son émis en retour dans le méat acoustique externe. Une analyse spectrale par transformée de Fourier permet alors d'en extraire les différentes composantes fréquentielles. Du fait de la motilité des CCE en phase avec la fréquence de stimulation, de nouvelles vibrations vont être créées sur la membrane basilaire. Leurs fréquences seront des résultantes des deux sons stimulants, des **Produits de distorsion des oto-émissions acoustiques (DPOAE)**. Chez l'Homme, les DPOAE classiquement étudiés sont  $2 * f_1 - f_2$ ,  $2 * f_2 - f_1$  ou encore  $f_2 - f_1$ . Voir exemple figure 2.1 page 18.

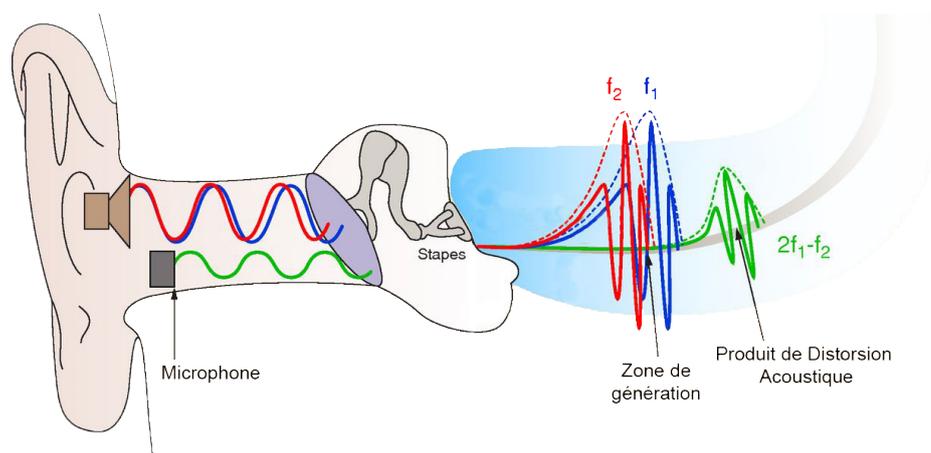


FIGURE 2.1 – La sonde placée dans le méat acoustique externe émet deux sons sinusoïdaux aux fréquences  $f_1$  (bleu) et  $f_2$  (rouge). Les vibrations de la membrane basilaire créent une distorsion de ces sons (vert) que la sonde mesure grâce à un microphone.

Contrairement aux TEOAE, le fait de concentrer les stimulations sur une zone cochléaire restreinte permet non seulement d'être discriminant en fréquence, mais aussi d'objectiver des pertes auditives plus importantes en apportant toute l'énergie de stimulation à seulement quelques rangées de cellules.

### 2.3.3 Le Déphasage des produits de distorsion des oto-émissions acoustiques

Cette méthode de mesure objective est basée sur le même principe que la mesure de **DPOAE**. Au lieu de mesurer uniquement la puissance de la réponse des **CCE**, nous allons aussi mesurer leurs temps de réponse. Les sons stimulants étant continus et sinusoïdaux, la mesure du temps ne peut se faire que par l'analyse du déphasage angulaire de la réponse autour du cercle trigonométrique. Le résultat de cette mesure sera donc la valeur d'un angle en degrés, modulo 360°.

Il a été mis en évidence par [Avan et al. \(2000\)](#) que le déphasage angulaire des **DPOAE** varie en fonction de la rigidité du support de propagation de l'onde dans les fréquences basses. Cette évolution de la rigidité peut notamment être mesurée lors d'un changement de la **pression intra-crânienne (PIC)**. En inclinant le corps de la position debout à la position allongée, on induit une redistribution du liquide céphalo-rachidien, modifiant la pression des liquides de l'oreille interne, probablement via l'aqueduc cochléaire.

Cette méthode de mesure va donc permettre de monitorer objectivement les évolutions de la pression intra labyrinthique, et donc se rendre très utile dans le diagnostic des **hydrops endolymphatique\***.

## 2.4 L'électrophysiologie

### 2.4.1 Les Potentiels évoqués auditifs - PEA

Les potentiels évoqués auditifs sont une mesure électrophysiologique non invasive basée sur le principe de l'électro-encéphalographie (EEG) en réponse à un stimulus acoustique. La réponse mesurée provient de l'activation des différents éléments constituant les voies auditives. Elle est recueillie à l'aide d'électrodes de surface placées sur le crâne du sujet. Les **Potentiels évoqués auditifs (PEA)** précoces, les plus couramment utilisés dans le dépistage objectif de troubles de l'audition, ont été initialement enregistrés chez l'homme par [Sohmer and Feinmesser \(1967\)](#), avant que leurs origines ne soient décrites par [Jewett and Williston \(1971\)](#).

Afin de bien distinguer cette réponse du reste de l'activité cérébrale, un moyennage est réalisé. Ce dernier est synchronisé sur la stimulation acoustique ce qui lui permet de garder intacte la réponse recherchée tout en réduisant toute autre activité (cérébrale, musculaire).

La mesure des **PEA** chez un patient permet de tester le bon fonctionnement des voies auditives en vérifiant que chaque élément de cette chaîne propage bien l'information électrique jusqu'au cortex. Les réponses de **PEA** se présentent sous la forme de pics d'onde caractéristiques (de I à V) associés aux différents éléments du cortex auditif. Il est classiquement admis, par souci de clarté et de simplicité, que l'onde I est générée par la portion distale du nerf auditif, l'onde II par la portion proximale, l'onde III par le noyau cochléaire et l'onde V par le colliculus inférieur controlatéral à la stimulation. Voir figure [1.8 page 15](#).

### 2.4.2 L'ÉlectroCochléographie - ECoChG

Comme nous l'avons vu précédemment, en réponse à une stimulation acoustique, les cellules ciliées se contractent et donnent naissance à un potentiel électrique. En plaçant une électrode au plus près de la fenêtre ronde, il est possible d'enregistrer ces potentiels cochléaires, c'est l'**ÉlectroCochléographie (ECoChG)**.

Les potentiels cochléaires comprennent le **Potentiel microphonique cochléaire (PMC)**, le **Potentiel de sommation (SP)** et le **Potentiel d'action global (AP)** du nerf auditif ou Potentiel d'Action Composite (PAC). Voir exemple figure 2.2 page 20.

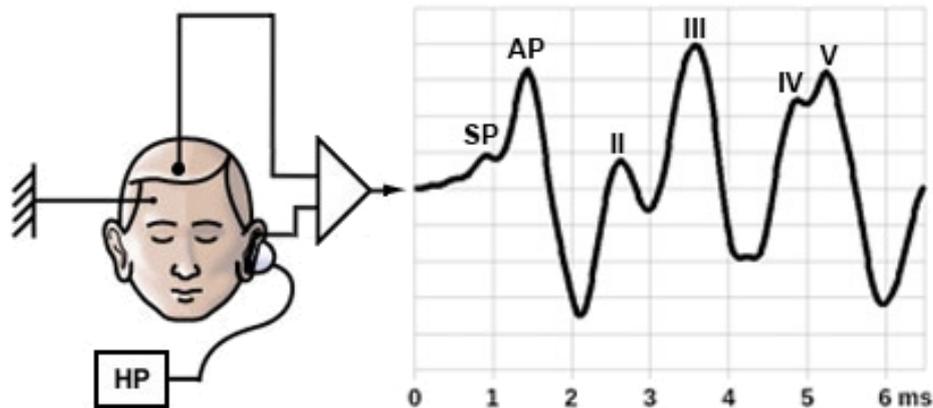


FIGURE 2.2 – Exemple d'une mesure d'ECoChG non pathologique où le rapport d'amplitude **SP/AP** reste inférieur à 40%.

- Le **PMC** est une composante alternative (AC) reflet de la contraction des **CCE** sous la présentation de la stimulation acoustique. Dans certains cas, pour faciliter la lecture des courbes, il sera effacé des recueils d'**ECoChG** grâce au moyennage de réponses induites par des stimulus de polarité alternés.
- Le **SP** quant à lui n'est pas sensible à la polarité de la stimulation. Il reflète le fonctionnement du potentiel de récepteur (pré-synaptique) des **Cellules ciliées internes (CCI)**. Il se caractérise par une déflexion négative en marche d'escalier qui s'appuie sur la composante du PAC. D'après les travaux de [Whitfield and Ross \(1965\)](#), ce type de polarisation se produit lors des déplacements non linéaires de la membrane basilaire, provoqués par une stimulation sonore de haute intensité. C'est pourquoi le **SP** n'est présent sur les enregistrements que lors des stimulations sonores suffisamment intenses. En temps normal, les **CCE** ne produisent que peu de **SP** car, contrairement aux **CCI**, elles fonctionnent autour d'un point d'opération où l'effet de la déflexion stéréociliaire sur le potentiel de membrane est symétrique. Dans le cas d'un **hydrops**, leur point d'opération peut se retrouver décalé. Elles produiront alors un **SP** qui s'ajoute à celui des **CCI**.
- Le **AP** représente le potentiel d'action du nerf auditif, soit l'activité synchrone des fibres stimulées par le son. Il est constitué d'une onde très ample avec un temps de culmination aux alentours de 1,5ms. Cette onde correspond à l'onde I enregistrée en **PEA**.

L'**ECoChG** peut être utilisée pour l'évaluation de la fonction cochléaire dans le cadre de neuropathies auditives (**PMC** présent, **PEA** plat). Une des indications courantes de l'**ECoChG** est l'évaluation du rapport entre **SP** et **AP**, augmenté dans les pathologies associées avec un **hydrops** ([Gibson, 1991](#)).

# Chapitre 3

## La maladie de Menière

*« La médecine est une science des pannes, celles de l'organisme humain... Mais si le médecin est un dépanneur - rien de plus, rien de moins - il est le dépanneur d'une machine dont il ne possède pas les plans. »*

---

Lucien Israël

### Sommaire

---

<b>4.1 Introduction</b> . . . . .	<b>27</b>
<b>4.2 Acquisition et traitement de l'ECochG</b> . . . . .	<b>27</b>
4.2.1 Son stimulant . . . . .	27
4.2.2 Recueil électrique . . . . .	27
4.2.3 Évaluation de la significativité de la réponse . . . . .	29
<b>4.3 La méthode de mesure du DPOAE</b> . . . . .	<b>30</b>
4.3.1 La sonde de recueil . . . . .	30
4.3.2 Génération des fondamentaux . . . . .	31
4.3.3 Acquisition et traitement . . . . .	32

---

### 3.1 Présentation

La maladie de Ménière est caractérisée par un syndrome associant vertiges, bourdonnements d'oreilles et hypoacousie homolatérale (allant de quelques secondes à quelques jours), survenant brutalement par crises répétées. C'est lors d'une séance de l'Académie de médecine que Prosper [Ménière](#) présente en 1861 ses travaux pour la première fois, attribuant à l'oreille interne la maladie associant vertiges paroxystiques et surdité. Une semaine après cette présentation académique, Armand Trousseau s'appuie déjà sur la description de Ménière pour invalider d'autres théories, confirmant ainsi son rôle dans l'identification de cette maladie de l'oreille interne.

### 3.2 Signes cliniques

La maladie de Ménière se manifeste au travers d'une triade de symptômes caractéristique associant de manière plus ou moins prononcée vertiges, acouphènes et hypoacousie homolatérale. Dans 80% des cas, la maladie de Ménière ne touche qu'une seule oreille, mais elle peut être ou devenir bilatérale. Les crises de vertiges surviennent brutalement et peuvent durer typiquement de 1 à 3 heures. Parfois précédé par des maux de tête, mais souvent sans aucun signe annonciateur, le premier symptôme décrit par les patients est généralement une sensation d'oreille pleine (bouchée) associée à l'hypoacousie.

La crise vertigineuse s'accompagne très souvent de signes neurovégétatifs marqués (nausées, vomissements, sueurs...) mais peut aussi être accompagnée de **nystagmus spontané\***. Le point commun à tous ces symptômes, singularisant la maladie de Ménière, est qu'ils sont tous fluctuants dans le temps.

La sévérité de la maladie de Ménière varie d'une personne à l'autre. Dans certains cas, les crises sont rares et peu intenses, n'occasionnant qu'une gêne passagère, alors que d'autres personnes seront particulièrement affectées avant tout par des accès de vertiges fréquents, sévères, pouvant survenir à tout moment, ainsi que par des acouphènes prolongés. Les crises, dont la périodicité et la longueur sont fortement variables, peuvent, dans les cas extrêmes, devenir presque permanentes, accompagnées d'une sensation d'instabilité continue.

### 3.3 Cause

Même si les causes de la maladie de Ménière restent encore très largement méconnues, l'augmentation de la pression du liquide dans le labyrinthe membraneux de l'oreille, l'**hydrops endolymphatique\***, en constitue la principale caractéristique. Du fait de la continuité endolymphatique, présentée sur la figure 1.3 page 10, un excès d'endolymphe augmente la pression dans la cochlée ainsi que dans les canaux semi-circulaires. Ces variations de pression, à l'origine des symptômes de la maladie de Ménière, entraînent des perturbations vestibulaires, ainsi que de la micromécanique cochléaire. Voir figure 3.1 page 23.

L'**hydrops** affecte d'abord le canal cochléaire et le saccule, puis force la valvule utriculo-endolymphatique et s'étend à l'utricule et aux canaux semi-circulaires. Les symptômes de la crise résultent d'une variation brutale ou progressive de la pression endolymphatique avec à terme trois conséquences possibles : rupture du labyrinthe membraneux et intoxication potassique, augmentation de la perméabilité du compartiment endolymphatique, découplage stéréocil-membrane tectoriale.

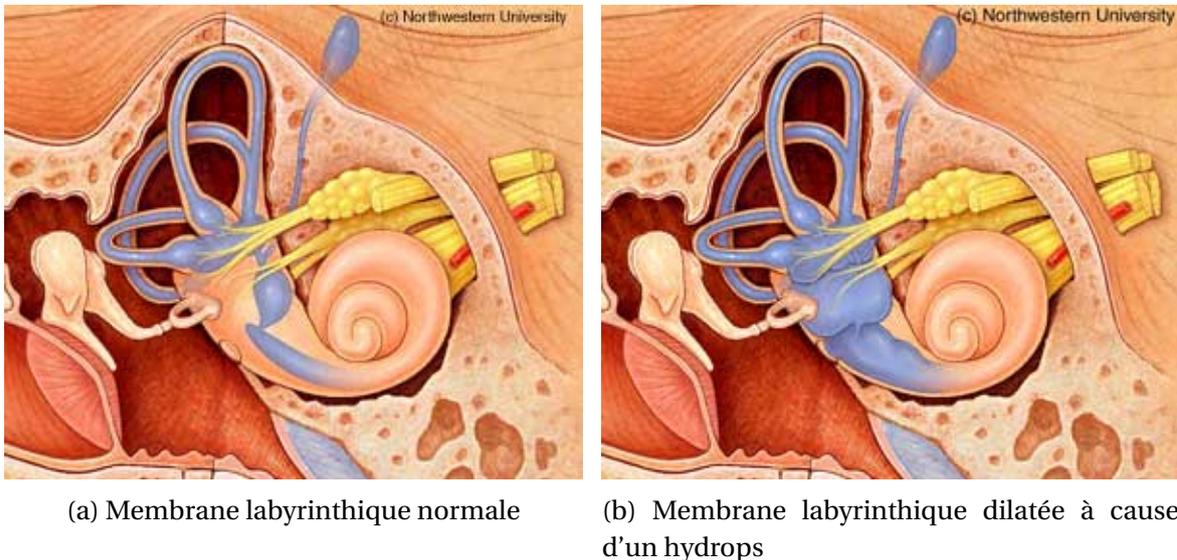


FIGURE 3.1 – Illustration de l'oreille interne atteinte par un hydrops.  
Source : Northwestern University Medical School

### 3.4 Diagnostic

Actuellement, en l'absence de confirmation histopathologique, le diagnostic de la maladie de Menière reste basé sur l'analyse clinique des symptômes. Il s'agit d'un diagnostic par élimination, c'est-à-dire qu'il ne peut être confirmé qu'une fois que toutes les autres causes possibles ont été éliminées. L'AAO-HNS (American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery) a défini des critères permettant de diagnostiquer la maladie à différents degrés. Il se base principalement sur la triade de symptômes : vertiges épisodiques, acoumétrie fluctuante, acouphènes et/ou sensation de plénitude de l'oreille. Voir tableau 3.1 page 24.

Plusieurs études (Pykkö et al., 2013; House et al., 2006; Havia et al., 2002) ont mis en évidence qu'un seul des symptômes (cochléaire ou vestibulaire) peut se manifester dans un premier temps, avant que la symptomatologie n'évolue vers une forme plus complète permettant alors de poser le diagnostic de Menière. Dans 20% des cas, cette évolution peut prendre jusqu'à 5 ans (Pykkö et al., 2013).

Diagnostic	Critères
Maladie de Menière confirmée	Maladie de Menière certaine avec confirmation histopathologique de l'hydrops endolymphatique
Maladie de Menière certaine	Au moins deux crises vertigineuses >20 min Et au moins un épisode de surdité neurosensorielle documenté Et acouphène ou sensation de plénitude dans l'oreille touchée Autres causes exclues
Maladie de Menière probable	Une crise vertigineuse >20 min Au moins un épisode de surdité neurosensorielle documenté Acouphène et sentiment de plénitude dans l'oreille touchée Autres causes exclues
Maladie de Menière possible	Crise vertigineuse typique sans baisse de l'acuité auditive Ou surdité neurosensorielle fluctuante ou constante accompagnée de troubles de l'équilibre, mais sans crise vertigineuse typique Autres causes exclues

TABLEAU 3.1 – Critères diagnostic de la maladie de Menière selon l'AAO-HNS 1995.

L'examen audiométrique en dehors des crises n'est que très peu révélateur. On y constate souvent une surdité neurosensorielle avec un profil ascendant entre 250Hz et 1000Hz, puis descendant aux fréquences plus élevées (Mom et al., 2009; Büki et al., 2012) (voir exemple figure 6.1 page 44). Pour poser le diagnostic, il est nécessaire de consulter les patients pendant ou dans un délai de quelques jours après la crise. Une mesure du seuil audiométrique permettra alors d'observer d'éventuelles variations, principalement au niveau des basses fréquences plus touchées par les changements de pression intra labyrinthique à cause de la souplesse de la membrane basilaire au niveau de l'apex.

L'imagerie crânienne, scanner ou **Imagerie par résonance magnétique (IRM)** s'avère utile afin d'éliminer les autres causes possibles provoquant sensiblement les mêmes symptômes (neurinome de l'acoustique, fistules labyrinthiques...). Depuis quelques années, l'**IRM** est même utilisée pour visualiser l'**hydrops** (Nakashima et al., 2007). On constate cependant régulièrement que l'**IRM** révèle un **hydrops** sur l'oreille asymptomatique (Pyykkö et al., 2013). De plus les signes cliniques peuvent ne pas coïncider avec un **hydrops** détecté par l'**IRM** (McNeill et al., 2009). La spécificité des techniques d'imagerie reste donc une question ouverte.

L'**ÉlectroCochléoGraphie (ECochG)** peut permettre de mettre en évidence de manière objective une déformation des compartiments endolymphatiques induite par le déséquilibre pressionnel qui règne entre la membrane basilaire et la membrane de Reissner. Ainsi dans l'**hydrops**, les fistules périlymphatiques, mais aussi dans toutes autres pathologies entraînant un changement biochimique de la composition de l'endolymphe perturbant l'équilibre pressionnel (Uchida et al., 1994), on constate sur la courbe d'**ECochG** une augmentation de l'amplitude du **Potentiel de sommation (SP)**. L'amplitude du **Potentiel d'action global (AP)** restant elle inchangée, le rapport **SP/AP** augmente.

Le seuil définissant un rapport pathologique est fixé empiriquement entre 0,3 et 0,4 (Gibson et al., 1983; Moon et al., 2012; Chung et al., 2004). La principale faiblesse de l'**ECochG** est sa faible sensibilité, entre 50% et 60% dans la plupart des études. Cette lacune est partiellement compensée par une forte spécificité, souvent supérieure à 90%.

Il a aussi été montré que les **Produits de distorsion des oto-émissions acoustiques (DPOAE)** sont sensibles aux variations de la micromécanique cochléaire (Kim et al., 1980). Aux basses fréquences, le temps de propagation des **DPOAE** est modifié lorsque la rigidité du support de propagation varie (membrane basilaire + fenêtre ovale). Par exemple, le changement de **pression intra-crânienne (PIC)** induit par le passage du corps de la position verticale à la position allongée est transmis aux fluides cochléaires via l'aqueduc cochléaire, ce qui fait varier le déphasage des **DPOAE** de manière prévisible (Avan et al., 2000).

Dans le cas d'un **hydrops**, les caractéristiques mécaniques de la cochlée, mais aussi la position au repos des touffes de stéréocils des cellules ciliées ne sont pas dans leurs configurations normales. Le changement de déphasage des **DPOAE** en réponse à l'inclinaison du corps sera donc anormalement élevé. Dans une précédente étude de 41 patients symptomatiques avec un Menière certain, testés à proximité d'une attaque, en prenant comme critère de normalisation les bornes [-18 °, +38 °], le déphasage des **DPOAE** basse fréquence s'est révélé excessif dans 93% des cas, avec une spécificité de 72% établie sur la même cohorte de patients lorsque leurs symptômes avaient "disparu" (Avan et al., 2011).

# Chapitre 4

## Systemes et techniques de mesure

*« Une personne qui n'a jamais connu  
d'erreurs n'a jamais tenté d'innover. »*

---

Albert Einstein

### Sommaire

---

<b>5.1 Introduction</b> . . . . .	<b>36</b>
<b>5.2 Protocole de mesure</b> . . . . .	<b>37</b>
<b>5.3 Résultats de l'étude</b> . . . . .	<b>38</b>
<b>5.4 Conclusions et perspectives de l'étude</b> . . . . .	<b>40</b>

---

## 4.1 Introduction

La société **ECHODIA** est spécialisée dans le développement et la fabrication d'équipements non invasifs recueillant des paramètres physiologiques en provenance de l'oreille interne. À partir d'un procédé innovant breveté, **ECHODIA** a mis au point l'appareil **ELIOS**. Son usage est destiné aux médecins et services ORL, spécialisés en otologie et en otoneurologie, pour, entre autre, le diagnostic des pathologies en rapport avec des variations pressionnelles de l'oreille interne. L'appareil **ELIOS** intègre une technologie de pointe permettant à la fois de mesurer des **Oto-émissions acoustiques (OAE)**, des potentiels évoqués et de réaliser un diagnostic audiométrique complet.

Les mesures d'**ÉlectroCochléographie (ECochG)** ainsi que de **Produits de distorsion des oto-émissions acoustiques (DPOAE)** réalisées dans le cadre de cette thèse ont été faites avec un appareil **ELIOS**. L'un des gros avantages de cette plateforme est qu'elle enregistre les données brutes issues des mesures et non pas uniquement les résultats. Ceci nous permet d'étudier a posteriori d'autres méthodes d'analyse des mesures. Nous avons, de plus, fait évoluer le système de mesure existant afin d'augmenter la sensibilité et la répétabilité des mesures.

## 4.2 Acquisition et traitement de l'ECochG

### 4.2.1 Son stimulant

Les sons proposés seront des clics alternés de 150 $\mu$ s, envoyés à une cadence de 11 clics par seconde. Le son sera transmis à l'oreille via un insert hypersensible de marque Knowles®, dont le boîtier est blindé pour éviter au maximum les rayonnements électromagnétiques perturbant la mesure (artefact).

### 4.2.2 Recueil électrique

Pour réaliser une mesure d'électrophysiologie auditive, il est nécessaire de placer 3 électrodes de recueil sur le crâne du patient. Une électrode active (idéalement située sur le vertex) sera placée sur le front, à la racine des cheveux (V2), une autre électrode au niveau de l'oreille (V1) et enfin une dernière qui servira de référence. Nous allons ensuite réaliser une mesure différentielle entre les 2 électrodes actives, ce qui revient à calculer V1-V2. Pour recueillir les potentiels cochléaires de l'**ECochG**, nous allons devoir placer l'électrode V1 au plus près de l'organe de Corti. Il existe 3 méthodes pour recueillir ce potentiel cochléaire :

- trans-tympanique : cette technique consiste à placer par voie trans-tympanique une macro-électrode sur le promontoire, au plus près de la fenêtre ronde. Cette intervention invasive est réalisée sous anesthésie locale ;
- juxta-tympanique : un petit fil dans un matériau conducteur est amené au contact de la partie basse du tympan. Cette manipulation est réalisée sous microscope, après avoir pratiqué une légère anesthésie du tympan ;

- extra-tympanique : un bouchon mousse d'insert auditif (type E.A.R 3A) est recouvert d'une fine pellicule d'or. Cette méthode permet de réaliser une conduction électrique au contact du méat acoustique externe. Ces électrodes sont commercialisées sous la marque Tiptrode®.

Notre objectif étant de pouvoir réaliser la mesure en routine pendant la consultation, sur des patients éventuellement en crise, la méthode extra-tympanique a été retenue. Pour minimiser les risques d'artefacts, l'insert sera connecté au bouchon électrode par un tube acoustique de 25cm. De plus en comparant les résultats de différentes études, on constate que la sensibilité diagnostique reste identique quel que soit le type de l'électrode utilisé.

Le signal électrique résultant de cette mesure est ensuite amplifié puis filtré à travers plusieurs étages en cascade. Les caractéristiques globales du filtre sont les suivantes :

- le gain électrique global de la chaîne est de +90dB calculé suivant l'équation

$$\text{Amplification}(dB) = 20 * \log\left(\frac{V_{\text{sortie}}}{V_{\text{entrée}}}\right); \quad (4.1)$$

- le filtrage résultant est équivalent à un passe-bande d'ordre 8 avec des fréquences de coupure de 100 Hz et 2500 Hz.

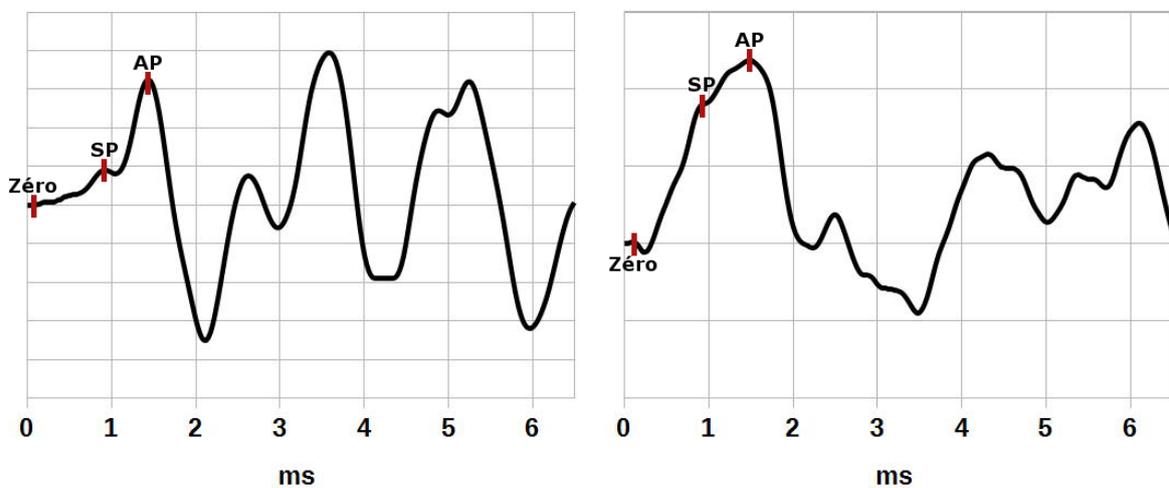
Le signal est ensuite digitalisé par un convertisseur analogique/numérique de résolution 16bits à une fréquence de 48kHz. Le déclenchement de l'acquisition électrique doit être exactement concomitant avec la stimulation sonore, ce qui rend les acquisitions répétables, et donc moyennables. Afin de compenser le décalage temporel introduit par le tube acoustique de 25cm entre le stimulateur acoustique et l'oreille, un décalage de 800µs sera introduit avant le déclenchement de l'enregistrement.

Chaque trame numérisée sera dans un premier temps filtrée numériquement par un filtre passe-bande à réponse impulsionnelle infinie d'ordre 4, avec des fréquences de coupure de 10Hz pour le filtre passe-haut, 4000Hz pour le filtre passe-bas. Le niveau maximal de chaque trame est comparé à un seuil défini lors de la configuration de la mesure, correspondant à l'activité musculaire au repos du patient. Si la valeur maximale dépasse ce seuil, la trame sera rejetée. De cette manière toutes les trames bruitées par de l'activité musculaire parasite seront exclues. Les trames restantes seront ensuite moyennées entre 500 et 1000 fois selon l'application afin d'éliminer le bruit, non répétable, et de ne garder que la réponse physiologique.

### 4.2.3 Évaluation de la significativité de la réponse

L'étude de la réponse se fait via le placement de marqueur sur deux ondes physiologiques identifiées visuellement. Sur chaque tracé, on vient placer un marqueur sur la déflexion du **Potentiel de sommation (SP)**, à environ 0,7ms après le début de l'enregistrement, lorsque celle-ci est visible (voir condition physiologique d'obtention au chapitre 2.4.2 page 20). On place ensuite le marqueur du **Potentiel d'action global (AP)** qui culmine à environ 1,5ms. Afin de calculer le rapport d'amplitude entre ces deux marqueurs, il est nécessaire de placer une référence servant de base au calcul (*Zéro*). Voir figures 4.1 page 29

$$\text{Rapport}(\%) = \frac{|\text{SP} - \text{Zéro}|}{|\text{AP} - \text{Zéro}|} * 100 \quad (4.2)$$



(a) Non pathologique : **SP/AP** = 28%

(b) Pathologique **SP/AP** = 76%

FIGURE 4.1 – Exemple de deux mesures d'ECochG pour lesquelles le rapport d'amplitude **SP/AP** est très différent.

Source : Gregory Gerenton - Echodia

Nous avons délibérément choisi de ne pas définir le *Zéro* automatiquement. Après avoir essayé de prendre comme *Zéro* l'amplitude moyenne de la courbe, nous nous sommes rendu compte que chez certains sujets, une ondulation basse fréquence vient décaler de manière très importante la valeur moyenne. Dans le cas d'un **hydrops endolymphatique\***, la modification des caractéristiques mécaniques de la cochlée pourrait être directement responsable de cette ondulation. Le chapitre 6.3.4 page 52 présente des exemples de résultats de changement dynamique des courbes d'ECochG.

## 4.3 La méthode de mesure du DPOAE

### 4.3.1 La sonde de recueil

Pour réaliser une mesure de produits de distorsion, il est nécessaire d'insérer dans le méat acoustique externe du patient une sonde capable de générer deux sons purs (les primaires) et de recueillir la réponse de l'oreille via un microphone. Cet ensemble miniaturisé est un élément très technique et complexe à réaliser. Ainsi l'ensemble des contraintes suivantes a été respecté pour la conception de la sonde :

- Chez l'homme, le **DPOAE** le plus présent est le produit cubique à  $2*f_1-f_2$ . Celui-ci étant un produit naturel de la distorsion de  $f_1$  et de  $f_2$ , il faut faire très attention à ce qu'il ne soit pas généré par l'émission des signaux. La seule solution pour garantir ce critère est de générer les sons  $f_1$  et  $f_2$  sur 2 émetteurs acoustiques distincts capables de générer un sinus pur sans distorsion jusqu'à 80dB SPL ;
- La puissance de l'**OAE** générée par l'oreille interne est généralement comprise entre 0dB SPL et 15dB SPL. Le microphone utilisé doit donc être capable de recueillir cette gamme de sons ;
- Afin de minimiser le bruit acoustique, la sonde doit tenir d'elle même dans le méat acoustique externe du patient. Dans le respect des contraintes précédentes, nous avons utilisé des transducteurs à armature équilibrée ainsi qu'un microphone faible bruit de la marque Knowles® ;
- Afin d'éviter la **diaphonie\*** aussi bien entre les émetteurs qu'avec le microphone, chaque voie transportant l'information devra être individuellement blindée. Le câble choisi pour répondre à ce critère contient 4 conducteurs coaxiaux.

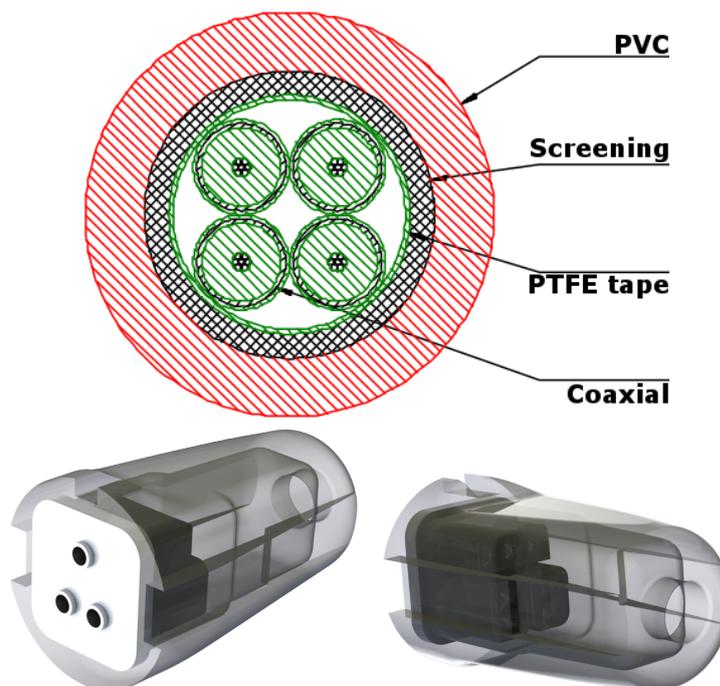


FIGURE 4.2 – Gauche + centre : 2 schémas transparents de la sonde réalisée en impression 3D  
Droite : un schéma en coupe du câble contenant 4 conducteurs individuellement blindés  
Source : Extrait du dossier de conception de la sonde OAE - Echodia

### 4.3.2 Génération des fondamentaux

Le signal acoustique dans le méat acoustique externe est capté par le microphone, qui le transforme en signal électrique. Les 2 stimulateurs étant eux aussi dans le méat acoustique externe, le son recueilli sera la somme des deux sons de stimulation auxquels s'ajoutent des éventuelles **OAE** générées par la cochlée, ainsi que du bruit de fond. Le signal électrique est ensuite amplifié au moyen d'un ampli à gain numériquement réglable. La digitalisation du signal est effectuée par un convertisseur 16bits à la fréquence de 32kHz. La différence de puissance entre les sons générés et l'**OAE** étant de l'ordre de 60dB SPL, soit 120dB en valeur électrique en sortie du microphone, seule une analyse numérique complexe du signal permet de l'étudier. Joseph Fourier, un mathématicien français, a démontré que tout signal continu pouvait se décomposer sous la forme d'une somme de sinusoïdes. Cette décomposition est réversible et possède d'autres propriétés comme la conservation de l'énergie. La mise en pratique de cette théorie se fait par l'algorithme de la **transformée de Fourier rapide (FFT)**, qui permet donc de connaître la puissance des différentes composantes spectrales d'un signal complexe. Étant donné que le calcul de la **FFT** se fait sur un nombre d'échantillons fini (une trame), les composantes du signal dont le nombre de périodes n'est pas entier sur cette trame vont engendrer des imprécisions de calcul. Voir figure 4.3 page 31.

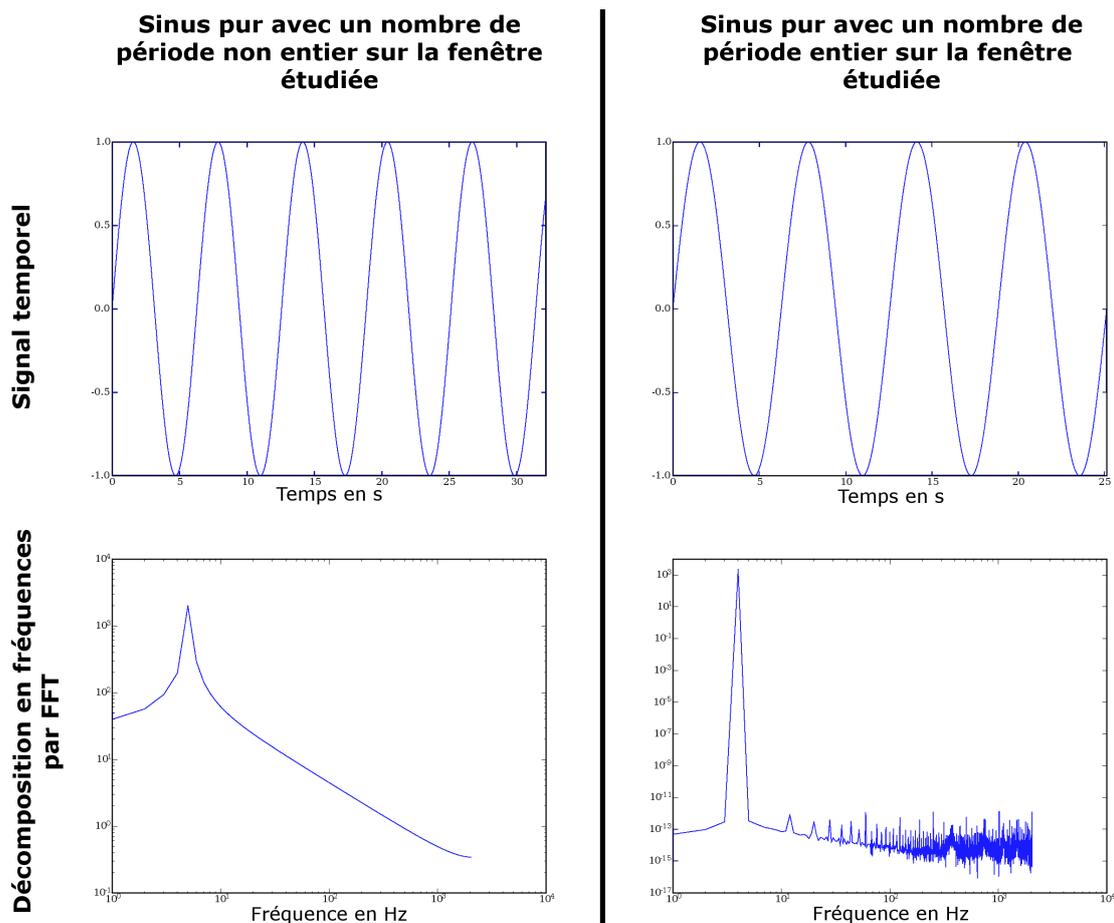


FIGURE 4.3 – Ces deux graphiques issus de la FFTW montrent l'importance de la taille du buffer d'acquisition en fonction des fréquences composant le signal à étudier. On remarque l'imprécision de la décomposition spectrale dans le cas du sinus avec des périodes non entières.

Source : Matthieu Brucher

Au vu de ces résultats, on comprend que les deux sinus purs générés devront avoir une fréquence telle que chaque trame d'enregistrement contiendra un nombre entier de périodes. Le nombre de données de chaque trame ( $n$ ), ainsi que la fréquence d'échantillonnage ( $f_e$ ), définissent le pas fréquentiel de la **FTW**. Voici un exemple du calcul de la fréquence des fondamentaux avec les valeurs désirées suivantes :  
 $f_e = 32000\text{Hz}$ ,  $n = 2048$ ,  $f_1 = 1000\text{Hz}$  et  $f_2 = 1200\text{Hz}$

$$NbPer f_1 = \frac{f_1 * n}{f_e} = \frac{1000 * 2048}{32000} = 64 \text{ périodes} \Rightarrow f_1 = 1000\text{Hz} \quad (4.3)$$

$$NbPer f_2 = \frac{f_2 * n}{f_e} = \frac{1200 * 2048}{32000} = 76,8 \text{ périodes} \Rightarrow \text{arrondi à } 77 \text{ périodes} \quad (4.4)$$

$$f_2 = \frac{nbperiode * f_e}{n} = \frac{77 * 32000}{2048} = 1203,125\text{Hz} \quad (4.5)$$

### 4.3.3 Acquisition et traitement

Si ces conditions de génération sont respectées, nous allons alors être capables d'extraire du signal digitalisé la puissance du **DPOAE** ainsi que son déphasage angulaire grâce à l'analyse par **FTW**. En comparant la puissance du **DPOAE** à celle du niveau moyen du bruit sur les pas qui l'entourent, nous allons calculer le **rapport signal sur bruit (RSB)**, qui permet de juger de la stabilité et de la fiabilité de la mesure. Le déphasage quant à lui est l'image du temps de réponse de l'oreille interne. Le principe de mesure en son pur continu ne permet pas de déterminer une valeur de latence en secondes de la réponse, mais elle permet de suivre les variations de cette valeur via l'évolution d'un angle autour du cercle trigonométrique, modulo  $2 * \pi$ .

Lors du démarrage de la mesure, différents réglages sont effectués afin de maximiser le rapport entre le signal et le bruit. La première étape est de régler l'amplification de la chaîne d'acquisition, pour faire en sorte que le signal digitalisé soit le plus proche possible de la pleine échelle du convertisseur analogique/numérique, mais sans saturer celui-ci.

Une fois ce réglage effectué l'acquisition commence. Chaque point de mesure est composé de trames de 2048 points qui vont être moyennés entre 40 et 80 fois afin d'abaisser le niveau du bruit de fond. Un autre paramètre important est le réglage de la réjection. Ceci consiste à régler un seuil au-dessus duquel les trames acquises ne seront pas prises en compte dans le moyennage, car considérées comme bruitées. La particularité de la solution technique développée ici est de réaliser cette réjection uniquement sur les fréquences utiles à notre mesure, c'est-à-dire celles utilisées pour le calcul du **RSB**. Ceci impose de réaliser un calcul de **FTW** sur chaque trame acquise, mais offre une bien meilleure sélectivité des trames à rejeter. La valeur de la réjection en dB SPL pourra être ajustée tout au long de la mesure. Le niveau de réjection initial sera fixé empiriquement à 15dB SPL.

Dès que le nombre de moyennes désiré est atteint, l'appareil calcule le **RSB** ainsi que la valeur de déphasage et l'affiche sur un graphique avant de relancer l'acquisition d'un nouveau point. Le "théorème central limite" affirme que toute somme de variables aléatoires indépendantes et identiquement distribuées tend vers une variable aléatoire

gaussienne. En admettant que le bruit suit une Loi normale, nous allons exclure automatiquement les valeurs hors normes pour optimiser le calcul du **RSB**, afin d'augmenter sa sélectivité. Ainsi l'algorithme suivant est appliqué :

1. On va étudier le bruit sur  $\pm 20$ bin autour de PDA, soit  $\pm 312,5$ Hz;
2. On exclut de la zone étudiée les bin où sont représentés  $f_1$ ,  $f_2$  et le **DPOAE** dont on cherche le **RSB**;
3. Calcul de la moyenne( $\bar{s}$ ), et de l'écart type( $\sigma$ ) sur cet ensemble;
4. On exclut des calculs ci-dessous les bin dont les valeurs s'éloignent de  $\pm 2,5 * \sigma$ . Dans le cas où la distribution suit une Loi normale, la probabilité d'exclusion d'un échantillon est de 2%, ce qui représente 1 bin dans notre cas;
5. Calcul de la moyenne tronquée( $\bar{s}_t$ ), et de l'écart type tronqué( $\sigma_t$ ) sur le nouvel ensemble;
6. On définit le niveau de bruit moyen( $\bar{B}$ ) par la formule suivante :  $\bar{B} = \bar{s}_t + 1,64 * \sigma_t$   
Ce calcul permet d'ajouter au niveau de bruit une marge d'erreur +95%. En conséquence, la probabilité pour qu'un **RSB** >0dB soit un faux positif est < 5%. De même, la probabilité pour qu'un **RSB** > 3dB soit un faux positif est elle < 0,02%.

La figure 4.4 page 33 donne un exemple du traitement effectué sur la donnée issue du calcul de **FTW** (en bleu). Si on compare les valeurs de **RSB** en fonction de l'algorithme utilisé, on obtient les résultats suivants :

$\bar{s} = -13,77dB$	$\sigma = 15,69dB$	RSB = 22,68dB on n'exclut aucun bin (zone gris clair) ;
$\bar{s}_t = -16,35dB$	$\sigma_t = 4,01dB$	RSB = 25,25dB on exclut les bin $> \pm 2,5 * \sigma$ (en rouge) ;
$\bar{B} = \bar{s}_t + 1,64 * \sigma_t = 9,77dB$		RSB = 18,68dB avec la méthode retenue pour l'étude.

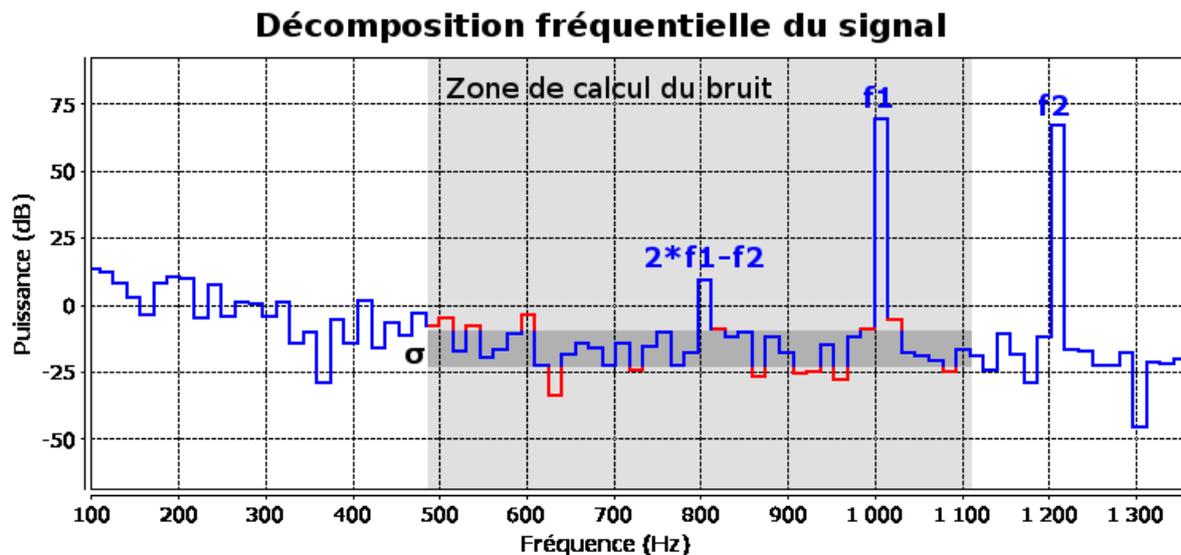


FIGURE 4.4 – Bleu : graphique des puissances issues de la FFTW; Gris clair : zone de calcul du niveau de bruit; Gris foncé :  $\bar{s} \pm 2,5 * \sigma$ ; Rouge : bin exclu de la moyenne tronquée

Source : Gregory Gerenton - Echodia

La mesure consiste à réaliser plusieurs points afin de suivre l'évolution du déphasage du produit de distorsion sur un intervalle de temps défini, ou pendant un événement spécifique comme le passage de la position debout à la position allongée. Chaque point dont le **RSB** est significatif va être étudié pour déterminer des tendances ainsi que l'amplitude des variations en degrés. La valeur de 3dB de **RSB** a été retenue afin de garantir la stabilité de la réponse.

L'appareil **ELIOS** permet d'étudier le déphasage de différents **DPOAE**, à savoir  $2 * f_1 - f_2$ ,  $2 * f_2 - f_1$  ou encore  $f_2 - f_1$ . De plus, étant donné que l'appareil enregistre le résultat brut du moyennage de chaque point, il est toujours possible d'étudier d'autres critères d'après les mesures déjà effectuées.

# Chapitre 5

## Étude 1 : Mesure du gradient de déphasage des DPOAE

*« Un pessimiste voit la difficulté dans chaque opportunité, un optimiste voit l'opportunité dans chaque difficulté. »*

Winston Churchill

### Sommaire

---

<b>6.1 Introduction</b> . . . . .	<b>42</b>
<b>6.2 Protocole de mesure</b> . . . . .	<b>43</b>
<b>6.3 Résultats de l'étude et discussion</b> . . . . .	<b>44</b>
6.3.1 Augmentation du déphasage induit par un test de posture à proximité d'une crise . . . . .	45
6.3.2 Augmentation du rapport SP/AP à proximité d'une crise . . . . .	47
6.3.3 Changement dynamique du déphasage lors d'un test de posture . . . . .	49
Oreilles symptomatiques . . . . .	49
Oreilles asymptomatiques . . . . .	51
6.3.4 Changement dynamique du rapport SP/AP . . . . .	52
Oreilles symptomatiques . . . . .	52
Oreilles asymptomatiques . . . . .	53
6.3.5 Usage diagnostique combiné du déphasage du DPOAE et du rapport SP/AP . . . . .	53
6.3.6 Discussion . . . . .	55
<b>6.4 Conclusions et perspectives de l'étude</b> . . . . .	<b>57</b>

---

## 5.1 Introduction

Lorsque l'on réalise des mesures d'**Oto-émissions acoustiques (OAE)** chez des patients atteints de vertiges de Menière, on est systématiquement confronté à l'amer constat que les crises à répétition dégradent durablement l'audition des patients, rendant parfois la mesure impossible. En effet, l'**hydrops endolymphatique\*** peut par exemple entraîner le découplage des stéréocils de la membrane tectoriale, à l'origine d'un dysfonctionnement voire de la mort de la **Cellules ciliées externes (CCE)** concernée. La conséquence directe est que la mesure de **Produits de distorsion des oto-émissions acoustiques (DPOAE)** doit être réalisée avec des primaires plus élevées, au risque de venir créer des produits de distorsion instrumentaux.

Au vu de ce constat, nous avons cherché à mettre en place une méthode pour s'assurer que les **DPOAE** mesurés sont bien physiologiques. La solution retenue consiste à mesurer la différence de temps de réponse des **CCE** issues de différentes zones cochléaires en étudiant la phase du **DPOAE** à la puissance à tester. Dans le cas d'un produit de distorsion physiologique, les zones testées étant physiquement distantes les unes des autres, le temps de parcours des vibrations dans l'endolymphe puis sur la membrane basilaire évolue, créant ainsi une différence de déphasage entre les réponses.

Dans le cas d'un artefact, le produit de distorsion est artificiellement créé par des phénomènes acoustiques mêlant la réverbération ainsi que l'apparition d'ondes stationnaires dans le méat acoustique externe. Le déphasage qui en résulte est donc uniquement fonction de l'impédance acoustique de l'ensemble méat acoustique externe + membrane tympanique, ainsi que des fréquences de stimulation. Pour des variations faibles des fréquences de stimulation, l'impact sur le déphasage résultant sera donc faible. Sachant que la valeur du déphasage est toujours égale à zéro sur les stimulateurs, si la distorsion est générée par les émetteurs eux-mêmes, la différence de déphasage résulte du temps de parcours aller/retour de l'onde jusqu'au tympan. Pour un **DPOAE** à  $2 * f_1 - f_2$ , on obtient alors le déphasage théorique ( $\theta_{Ta}$ ) en fonction de la différence de fréquences  $\Delta_f$  suivant :

$$\theta_{Ta} \approx \frac{2 * d * \Delta_f}{c} * 360 \quad (5.1)$$

avec  $d$  la distance entre le microphone de la sonde et la membrane tympanique (ex 25mm) et  $c$  la vitesse de déplacement du son dans l'air (ex 340m/s).

## 5.2 Protocole de mesure

L'étude est basée sur l'analyse du déphasage du **DPOAE** à  $2 * f_1 - f_2$  en fonction de la fréquence de stimulation. En gardant la fréquence  $f_2$  fixe, nous allons faire varier la fréquence  $f_1$  de  $\pm n * \Delta_F$ , avec  $n$  un entier représentant le nombre de points de l'étude (avec  $n=2$  on aura 5 valeurs différentes de  $f_2$ ) et  $\Delta_F$  le pas fréquentiel minimal de génération pour que la stimulation soit représentée sur un bin différent au niveau de la **transformée de Fourier rapide (FFTW)**. Par conséquent, le produit de distorsion étudié à  $2 * f_1 - f_2$  sera lui décalé de  $2 * \Delta_F$ .

$$\Delta_F = \frac{fe}{n} = \frac{32000}{2048} = 15,625\text{Hz} \quad (5.2)$$

avec  $n$  le nombre de données de chaque trame et  $fe$  la fréquence d'échantillonnage.

D'après l'équation 5.1, pour un  $\Delta_f$  de 15,625Hz, on obtient dans le cas d'un artefact de stimulation un déphasage  $\theta_{Ta} = 1,65$  degrés, que l'on assimilera à un déphasage nul. De ce fait, un gradient de déphasage non nul et répétable entre les 5 valeurs différentes de  $f_1$  sera le signe d'un produit de distorsion physiologique.

Pour valider le concept, nous avons recruté 13 sujets âgés de 18 à 42 ans, normo-entendants en fonction de leurs âges selon la norme NF EN ISO 7029 et sans antécédent de pathologies de l'oreille. Le test de déphasage pour le Menière nécessite un passage de la position debout à la position allongée. Afin de quantifier l'impact du changement de position sur notre mesure du gradient de déphasage, nous avons reproduit ce test postural pour nos mesures normatives. Les fréquences  $f_1$  et  $f_2$  ont été fixées de la manière suivante,  $f_2 = 1,2$  kHz et  $f_2/f_1 = 1,20$  avec des puissances identiques pour  $f_1$  et  $f_2$ . La campagne de mesures s'est déroulée de la manière suivante :

1. Réalisation d'une audiométrie tonale liminaire en bande d'octaves de 250Hz à 8kHz;
2. Réalisation d'une tympanométrie pour éliminer d'éventuels problèmes d'oreille moyenne;
3. Installation du patient sur une table basculante. On va ensuite reproduire la procédure ci-dessous pour 3 puissances 65dB, 69dB et 72dB :
  - (a) On place le patient en position debout, puis on mesure le gradient de déphasage sur 5 points,
  - (b) On allonge le patient puis on mesure le gradient de déphasage sur 5 points,
  - (c) On redresse le patient puis on mesure le gradient de déphasage sur 5 points;
4. 5 des 13 sujets ont subi 2 fois le test pour vérifier la reproductibilité des valeurs obtenues.

### 5.3 Résultats de l'étude

Sur les enregistrements tels que décrits précédemment, nous avons étudié deux DPOAE, celui à  $2 * f_1 - f_2$  ainsi qu'à  $2 * f_2 - f_1$ . Le graphique 5.1 page 38 présente une partie des résultats de l'étude normative. Les valeurs de déphasage étant modulo  $360^\circ$ , leurs valeurs brutes ne permettent pas de les comparer. Les valeurs médianes ont été centrées sur  $0^\circ$  afin de pouvoir être superposées.

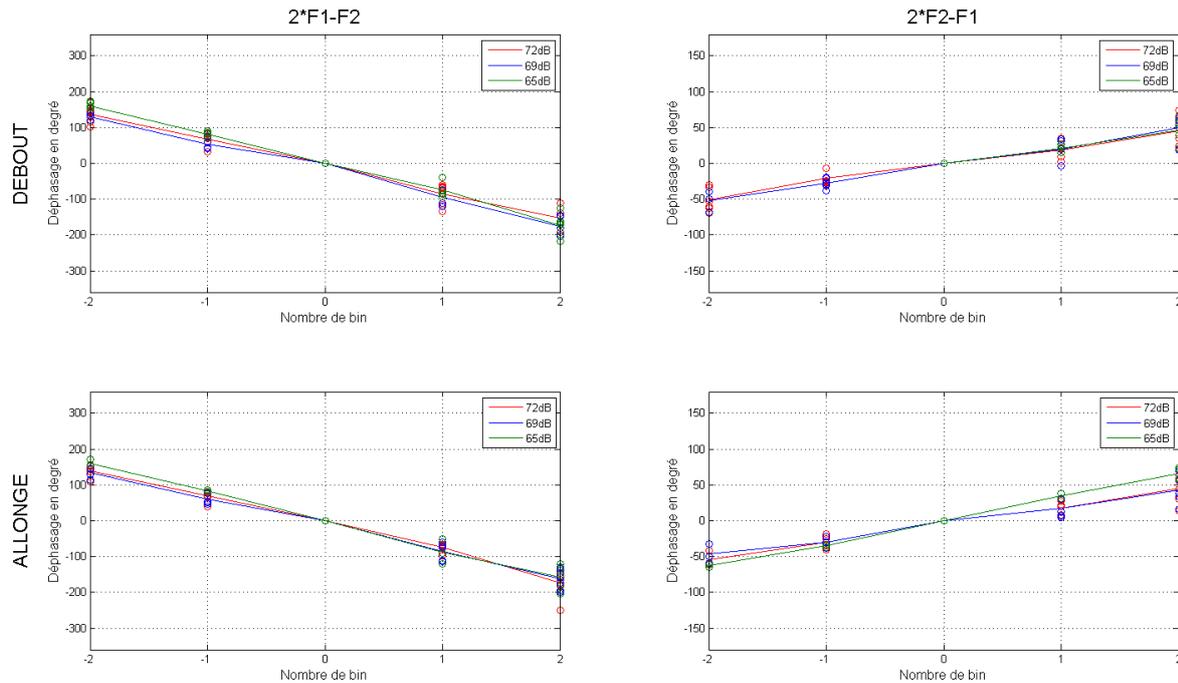


FIGURE 5.1 – Les 3 courbes de couleur représentent les pentes moyennes du gradient de déphasage en fonction de la puissance de stimulation et de la posture obtenue sur 13 sujets.

Source : Gregory Gerenton - Echodia

D'après ces mesures nous avons tiré la série de conclusions suivantes, où la moyenne est notée ( $\bar{s}$ ), et l'écart type ( $\sigma$ ).

- Le déphasage moyen sur l'ensemble des courbes ( $n=25$ ) mesuré pour le fondamental  $f_2$  vaut :
  - Debout  $\bar{s}_{f_2} = 0,1^\circ$  avec  $\sigma_{f_2} = 0,5^\circ$  ;
  - Allongé  $\bar{s}_{f_2} = -0,1^\circ$  avec  $\sigma_{f_2} = 1,0^\circ$ .

La quasi-égalité entre le déphasage mesuré debout et allongé nous permet de s'assurer que la sonde ne bouge pas pendant le test de posture. Il nous permet aussi de dire que l'impédance de l'oreille moyenne ne change pas ou peu pour la fréquence  $f_2$  malgré l'inclinaison du corps.

- Le déphasage moyen sur l'ensemble des courbes ( $n=25$ ) mesuré pour le fondamental  $f_1$  vaut :

— Debout  $\bar{s}_{f_1} = 1,2^\circ$  avec  $\sigma_{f_1} = 0,5^\circ$  ;

— Allongé  $\bar{s}_{f_1} = 1,2^\circ$  avec  $\sigma_{f_1} = 0,4^\circ$ .

Le déphasage de  $f_1$  étant toujours égal à zéro sur le stimulateur quel que soit la fréquence envoyée, la différence mesurée représente le décalage de  $\Delta_f = 15,625\text{Hz}$ . Nous retrouvons bien environ la valeur de déphasage théorique pour un artefact de  $\theta_{Ta} = 1,65^\circ$ .

— Testé sur 5 points, le gradient de phase donne une courbe avec une pente non nulle et linéaire, ce qui le rend capable de détecter les artefacts. Le déphasage moyen sur l'ensemble des courbes ( $n=25$ ) mesuré pour le **DPOAE** à  $2 * f_1 - f_2$  vaut :

— Debout  $\bar{s}_{2f_1-f_2} = 79,5^\circ$  avec  $\sigma_{2f_1-f_2} = 15,5^\circ$  ;

— Allongé  $\bar{s}_{2f_1-f_2} = 78,5^\circ$  avec  $\sigma_{2f_1-f_2} = 14,9^\circ$ .

Tandis que pour le **DPOAE** à  $2 * f_2 - f_1$  vaut :

— Debout  $\bar{s}_{2f_2-f_1} = 29,4^\circ$  avec  $\sigma_{2f_2-f_1} = 8,4^\circ$  ;

— Allongé  $\bar{s}_{2f_2-f_1} = 28,8^\circ$  avec  $\sigma_{2f_2-f_1} = 8,2^\circ$ .

— Les valeurs de déphasage à  $2 * f_1 - f_2$  suivent une loi normale ( $p = 0,45$  au test de Shapiro Wilk), de plus il n'y a pas d'écart significatif entre les variances en fonction de la position ( $p = 0,85$  au test de Bartlett). Nous avons donc pu réaliser une **analyse de la variance (ANOVA)** afin de vérifier s'il existe une différence statistique entre les 2 positions du test. Avec une  $p - Value = 0,053$  la **ANOVA** est nettement en dessous de la valeur critique issue de la loi de Fisher avec 45 échantillons ( $F_{c_{5\%}} = 4.057$ ). Ainsi, nous pouvons affirmer que le test de position n'induit pas de changement du gradient de déphasage significatif, quelle que soit la puissance de stimulation utilisée.

— Le déphasage moyen en fonction de la puissance des fondamentaux mesurés pour le **DPOAE** à  $2 * f_1 - f_2$  vaut :

—  $\bar{s}_{65dB} = -84,01^\circ$  avec  $\sigma_{65dB} = 9,35^\circ$  ( $n=8$ ) ;

—  $\bar{s}_{69dB} = -77,82^\circ$  avec  $\sigma_{69dB} = 18,54^\circ$  ( $n=7$ ) ;

—  $\bar{s}_{72dB} = -76,70^\circ$  avec  $\sigma_{72dB} = 16,35^\circ$  ( $n=10$ ).

La puissance de la stimulation fait varier le gradient de la manière suivante, une augmentation de la puissance diminue le temps d'établissement du **DPOAE** et donc son temps de réponse. Ceci se traduit par une diminution du gradient du déphasage.

Nous avons ensuite réalisé sur une population restreinte de sujets des mesures en gardant les 3 mêmes puissances de stimulation, mais en jouant sur les fréquences des fondamentaux. Avec  $f_1 = 2400\text{Hz}$  et  $f_2 = 4800\text{Hz}$ , les valeurs du gradient de déphasage à  $2 * f_1 - f_2$  obtenues sont respectivement d'environ  $-41^\circ$  et  $-23^\circ$ . Cette variation linéaire nous a permis de définir une équation déterminant la valeur du gradient de déphasage à  $2 * f_1 - f_2$  en fonction de la fréquence de l'OAE ( $f_{DP}$ ) étudié par rapport à un nombre de périodes entières de retard :

$$\theta_p \approx 360 * 6,0 * \frac{2 * \Delta f}{f_{DP}} \quad (5.3)$$

Cette valeur théorique approximative a été intégrée dans un test automatique avant la réalisation de chaque mesure. Il consiste à réaliser une mesure du gradient de déphasage sur 3 points. Si le gradient obtenu est compris dans l'intervalle ci-dessous, nous pouvons garantir que le **DPOAE** mesuré n'est pas un artefact à cette puissance de stimulation.

$$\left[ \frac{2 * \theta_p}{3}; \frac{4 * \theta_p}{3} \right] \quad (5.4)$$

## 5.4 Conclusions et perspectives de l'étude

En intégrant une mesure automatique du gradient de déphasage avant chaque test d'**hydrops**, nous avons pu maximiser la puissance des fondamentaux tout en garantissant que les **DPOAE** restent physiologiques. Grâce à cette pré-étude, nous avons ainsi réduit le risque d'exclusion des patients Menière à cause d'un manque de produits de distorsion.

Dans la mesure où le gradient de déphasage physiologique est directement issu de la différence de temps de réponse des **CCE**, il serait envisageable qu'il soit sensible aux perturbations de la micromécanique cochléaire. Une étude financée par le programme CAPES-COFECUB, partenariat entre les universités brésilienne et française, a été lancée de janvier 2015 à janvier 2017 en vue notamment de la normalisation de ces valeurs de gradient de déphasage. Une partie de l'étude a été réalisée au sein du CHU de Clermont-Ferrand par le Dr S.Carvalho dans le cadre d'une année de postdoctorat.

## Chapitre 6

### Étude 2 : Électrocochléographie et oto- émissions dans la maladie de Menière

*« La connaissance s'acquiert par  
l'expérience, tout le reste n'est que de  
l'information. »*

---

Albert Einstein

## 6.1 Introduction

Le diagnostic de **maladie de Menière certaine (MD)** selon les critères de l'AAO-HNS (voir tableau 3.1 page 24) avait été établi chez les patients inclus dans cette étude. De plus, une attention particulière a été apportée pour sélectionner des patients avec un **MD** unilatéral. Les tumeurs de l'angle ponto-cérébelleux ainsi que des lésions au niveau du tronc cérébral ont été écartées grâce à l'**Imagerie par résonance magnétique (IRM)**.

Les 88 patients qui ont accepté de participer à l'étude ont signé le consentement éclairé à la fin d'une consultation ORL pendant laquelle le diagnostic clinique a confirmé le **MD**. Le protocole a été effectué quelques semaines plus tard, selon les disponibilités des patients. Parmi les 88 patients inclus, 15 n'ont pas pu être inclus par manque de **Produits de distorsion des oto-émissions acoustiques (DPOAE)** exploitables. Il peut être intéressant de noter que ces 15 patients exclus par manque de signal utile avaient été plus sujets aux crises de **MD**, et que leur audiogramme tonal était généralement plat, avec des seuils > 70dB HL. En revanche, les **DPOAE** ont été exploitables chez 73 patient (n=73 ; 38 hommes ; 35 femmes ; âge moyen 49,9 ans ; écart type 12,5 ; intervalle 20-77 ans), soit 85% des sujets.

Bien qu'ils aient été invités à prendre un rendez-vous au plus proche d'une crise de **MD**, seulement 40 ont pu venir moins d'une semaine après cette attaque, lorsque leurs symptômes étaient encore actifs. Les 33 autres patients ont été évalué entre les crises, à un moment où ils ne ressentaient aucun symptôme. Un échantillon de 30 sujets âgés de 20 à 35 ans, normo-entendants et sans antécédents de pathologies de l'oreille, a servi pour l'établissement des intervalles normatifs. Aucun des patients ayant contribué à une précédente étude ([Avan et al., 2011](#)) n'a été inclus dans la présente étude.

Cette étude a été publiée dans *Hearing Research* en septembre 2015 ([Gerenton et al., 2015](#)).

## 6.2 Protocole de mesure

Le protocole de mesure a été organisé de la manière suivante pour l'ensemble des patients :

1. Réalisation d'une audiométrie tonale liminaire en bande d'octave de 250Hz à 8kHz. Ce test est effectué dans une cabine d'audiométrie par le personnel infirmier du CHU de Clermont-Ferrand. Les patients sont ensuite installés sur une table basculante où les tests objectifs, à savoir **DPOAE** puis **ÉlectroCochléographie (ECochG)**, sont réalisés dans l'oreille **MD** et ce pour deux postures, verticale et horizontale ;
2. Les **DPOAE** à  $2f_1 - f_2$  sont enregistrés pour des primaires de fréquence  $f_2 = 1,2\text{kHz}$  avec le rapport  $f_2/f_1 = 1,20$ . Les puissances de stimulation des primaires L1 et L2 sont fixées au même niveau. Ce niveau est choisi grâce au test de gradient de déphasage, en se fixant pour maximum 75dB SPL. Si aucun **DPOAE** n'est mesuré pour ce couple de fréquences de stimulation,  $f_2$  est déplacé par paliers jusqu'à 1,4kHz à la recherche d'un signal exploitable. Un minimum de 5 points avec un **rapport signal sur bruit (RSB) > 3dB** est alors recueilli en position verticale, puis la table de basculement est lentement abaissée jusqu'à ce que le patient soit à l'horizontale. La encore, un minimum de 5 points avec un **RSB > 3dB** est enregistré. Le critère nécessaire à la poursuite du protocole est l'obtention d'une valeur de déphasage stable. En effet, plusieurs profils d'évolution du déphasage nécessitant de réaliser plus de 5 points peuvent être rencontrés suite au basculement de la table d'inclinaison. Le premier se traduit par des variations aiguës de la valeur venant perturber le plateau. Le deuxième est une dérive plus ou moins rapide du plateau qui fait que la valeur de déphasage continue à augmenter. Dans de tels cas, la collecte de données est prolongée jusqu'à l'obtention de 5 points avec le déphasage maximal. La dernière étape du protocole est de redresser la table de basculement afin de réaliser à nouveau 5 points de contrôle. La procédure de monitoring a duré environ 3 minutes par sujet ;
3. La sonde de **DPOAE** est ensuite remplacée par les électrodes d'électrophysiologie. L'**ECochG** est recueilli en réalisant 500 moyennages en réponse à des clics à 95 dB nHL, pour une cadence de 11clics/s. La procédure est répétée 4 fois d'affilée sans interruption, et ceci dans 2 positions, verticale et horizontale. Au total, ceci donne 8 courbes de 500 moyennages chacune. La valeur de 500 moyennages, bien que relativement faible en regard de ce qui se pratique couramment pour le recueil de l'**ECochG** a été choisie pour éviter de lisser les éventuels phénomènes transitoires, tels que des évolutions de pression intra-labyrinthique spontanées ou induites par le changement de position. La méthode de recueil intra-labyrinthique a, quant à elle, été choisie pour permettre la réalisation d'un test de posture plutôt qu'une électrode trans-tympanique qui pourrait bouger et entraîner des douleurs pour le patient.

Les valeurs normatives de la variation du déphasage du **DPOAE** en fonction de l'inclinaison du corps avaient déjà été établies lors d'une précédente étude (Avan et al., 2011). Cette étude définit un intervalle normatif sur un **intervalle de confiance à 95%** (IC<sub>95%</sub>) de [-18 °, +38 °]. Ces valeurs ont été vérifiées et confirmées sur les 30 sujets de contrôle inclus dans l'étude. En ce qui concerne l'**ECochG**, l'effet de l'inclinaison du corps n'est pas clairement documenté. En revanche, il est publié que le rapport d'amplitudes

**SP/AP** reste normalement en dessous d'environ 0,40 (Gibson et al., 1983). Dans notre étude, le rapport **SP/AP** diagnostic est calculé à partir de la moyenne des trois rapports les plus élevés dans la posture où ceux-ci sont maximaux. La réponse diagnostique de chaque patient aux deux tests est évaluée normale ou pathologique en fonction de ces critères. La sensibilité et la spécificité de chaque méthode peuvent alors être calculées sur un  $IC_{95\%}$ , en prenant comme référence le statut clinique (**MD** actif ou inactif). La variabilité des mesures d'**ECochG** est également analysée dans chacune des deux postures enregistrées.

Le présent protocole a reçu l'approbation du comité de validation de l'hôpital universitaire de Clermont-Ferrand où les mesures ont été réalisées, ainsi que du comité de protection des personnes concernées (CPP Sud-Est VI, AU926, 2011 ; AFSSAPS numéro d'enregistrement 2011-A01377-34).

### 6.3 Résultats de l'étude et discussion

Parmi les 73 patients inclus dans l'étude, 40 oreilles ont été testées alors que les symptômes étaient encore actifs, chez les patients qui ont pu venir suffisamment tôt après une crise. Les audiogrammes moyens de ces patients ont été comparés à ceux des 33 patients sans symptômes actifs sur la figure 6.1 page 44. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux profils audiométriques, avec ou sans symptômes actifs. Nous avons remarqué un profil légèrement ascendant entre 250Hz et 2000Hz, puis descendant aux fréquences plus élevées comme ce qui a pu être décrit précédemment par Mom et al. (2009) ou encore Büki et al. (2012).

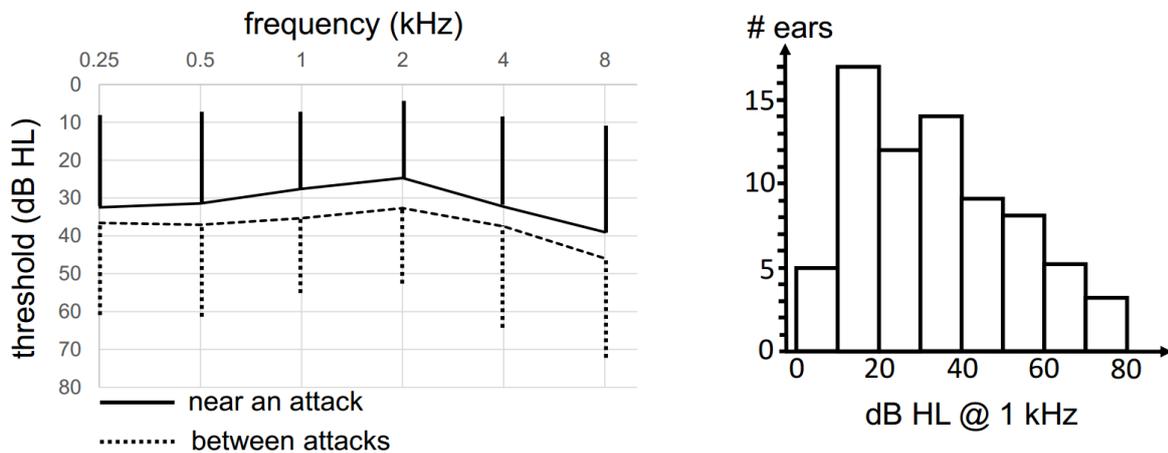


FIGURE 6.1 – La figure de gauche représente l'audiogramme tonal moyen (avec barre d'écart type unilatérale) pour les patients proches d'une crise (ligne continue ; âge  $46,5 \pm 12,1$ ) et entre les crises (lignes pointillées ; âge  $53,7 \pm 12,2$ ). La figure de droite est un histogramme des seuils auditifs pour  $f=1\text{kHz}$ , pour les 73 patients inclus.

Source : Gregory Gerenton - Echodia

### 6.3.1 Augmentation du déphasage induit par un test de posture à proximité d'une crise

Les niveaux des **DPOAE** ainsi que ceux des primaires sont restés stables tout au long des mesures, avec des variations maximales de  $\pm 2dB$ , aussi bien sur les patients **MD** que sur les sujets de contrôle. L'étude se concentre par conséquent sur les changements de déphasage. La figure 6.2 page 45 présente les résultats typiques obtenus lors du test de posture. Le graphique 6.2a donne un exemple de réponse sur un sujet de contrôle. La valeur de départ est relativement stable. Lors du passage du corps de la position debout à la position allongée, on remarque la phase de transition d'environ 10s, suivie par un plateau stable. Lorsque le sujet est ramené à la position verticale, la valeur de déphasage retourne à sa valeur initiale en moins de 10s.

Le graphique 6.2b est l'exemple classique de l'effet de l'inclinaison du corps chez un **MD** asymptotique. Le profil de l'oreille **MD** asymptotique est assez similaire à celui de l'oreille de contrôle de la figure 6.2a, mais avec des plateaux non clairement définis, probablement signe de la fragile stabilité du signal. Le graphique 6.2c donne un exemple très fréquemment observé du profil d'une oreille **MD** à proximité d'une crise. On remarque que la phase est stable dans la posture verticale prolongée, et que lors de l'inclinaison du corps le déphasage augmente au-delà des limites de normalité (représentées par deux traits pleins) avant d'atteindre un plateau.

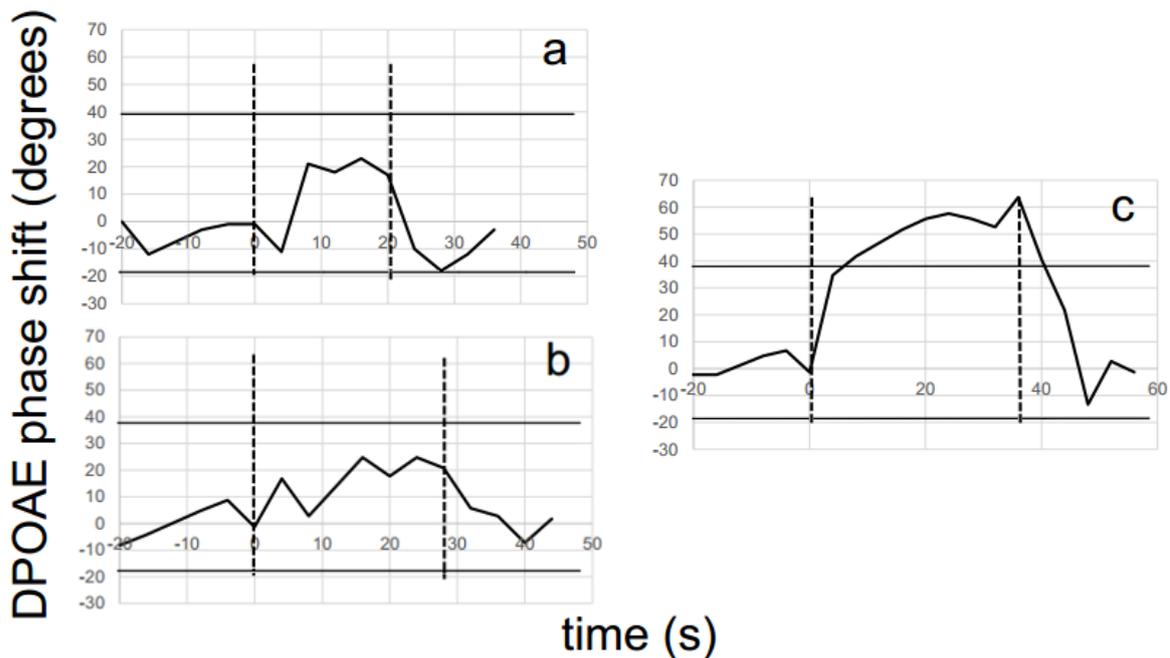


FIGURE 6.2 – Exemples de réponses du déphasage des DPOAE au test de posture. Les changements de position sont représentés par les pointillés verticaux. Les 2 lignes en traits pleins représentent l'intervalle normatif. **a** : Patient de contrôle / **b** : **MD** asymptotique / **c** : **MD** proche d'une crise

Source : Gregory Gerenton - Echodia

Dans l'échantillon de patients évalués à proximité d'une crise, le déphasage du **DPOAE** dépasse les valeurs de l'intervalle normatif sur 30 des 40 oreilles, ce qui lui confère une sensibilité de 75% avec un  $IC_{95\%} = [58\% ; 87\%]$ . Sur l'échantillon de patients asymptomatiques, le déphasage est anormal pour seulement 3 des 33 oreilles testées, soit une spécificité de 91% avec un  $IC_{95\%} = [75\% ; 98\%]$ .

L'histogramme des écarts entre les valeurs de déphasage des **DPOAE** en réponse au test postural est représenté sur la 6.3 page 46. On peut observer que la distribution dans les oreilles asymptomatiques tend à être légèrement asymétrique en restant néanmoins dans l'intervalle normatif. Le déphasage moyen chez les **MD** proches d'une crise est de  $21,9^\circ$ ; écart type  $22,9^\circ$ ; médiane  $19^\circ$ ; alors qu'il est de  $10,0^\circ$ ; écart type  $19,1^\circ$ ; médiane  $12,5^\circ$  chez les sujets asymptomatiques. Cependant, la différence entre les distributions ne semble pas significative, avec un  $p=0,07$  au test de Student.

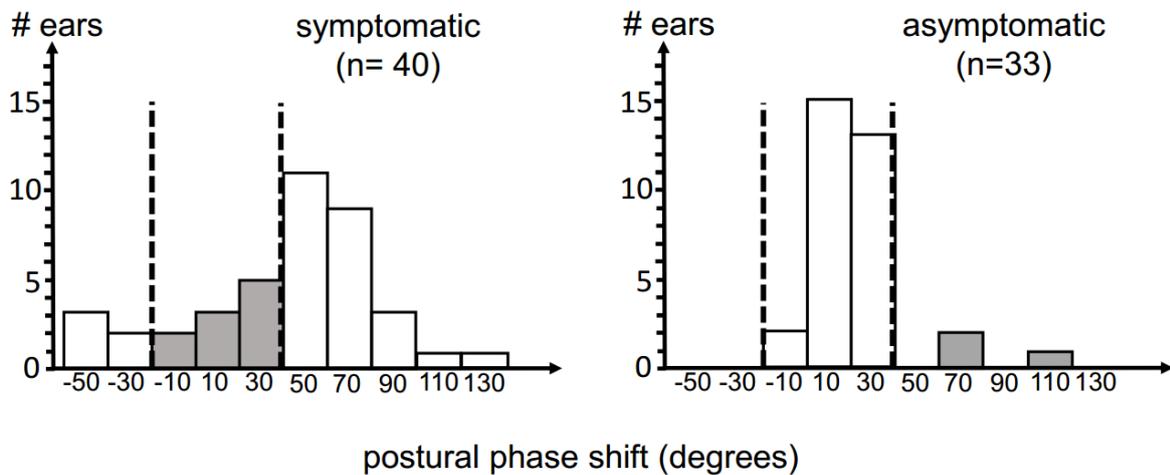


FIGURE 6.3 – Ces 2 histogrammes représentent l'écart mesuré en degrés en réponse au test postural, pour des patients proches d'une crise dans l'un des graphiques, sans symptomatologie dans l'autre. Les barres grisées correspondent aux faux négatifs chez les **MD** proches d'une crise, et aux faux positifs chez les sujets asymptomatiques.

Source : Gregory Gerenton - Echodia

### 6.3.2 Augmentation du rapport SP/AP à proximité d'une crise

Chez 4 des 40 sujets symptomatiques, l'onde du **Potentiel d'action global (AP)** n'a pas pu être placée de manière fiable dans la posture debout, rendant impossible le calcul du rapport **SP/AP**. Cette difficulté est probablement liée à l'activité myogénique, plus importante en position debout. Les 3 courbes d'**ECochG** les moins touchées par des artefacts musculaires dans chaque position ont été superposées les unes sur les autres pour faire ressortir la répétabilité de leurs 2 ondes caractéristiques : **Potentiel de sommation (SP)** à partir d'environ 0,7 ms après la stimulation et **AP** culminant à environ 1,5ms, suivies plus tard par les ondes classiques de **Potentiels évoqués auditifs (PEA)**.

La figure 6.4 page 47 donne quelques exemples typiques d'acquisition répétée d'**ECochG**. Chez un sujet de contrôle présenté sur le graphique de gauche, on remarque que l'onde **SP** est à peine perceptible. Le rapport **SP/AP** est donc largement en dessous de la limite de 0,40 habituellement considérée comme une indication d'**hydrops endolymphatique\*** dans un contexte clinique de **MD**.

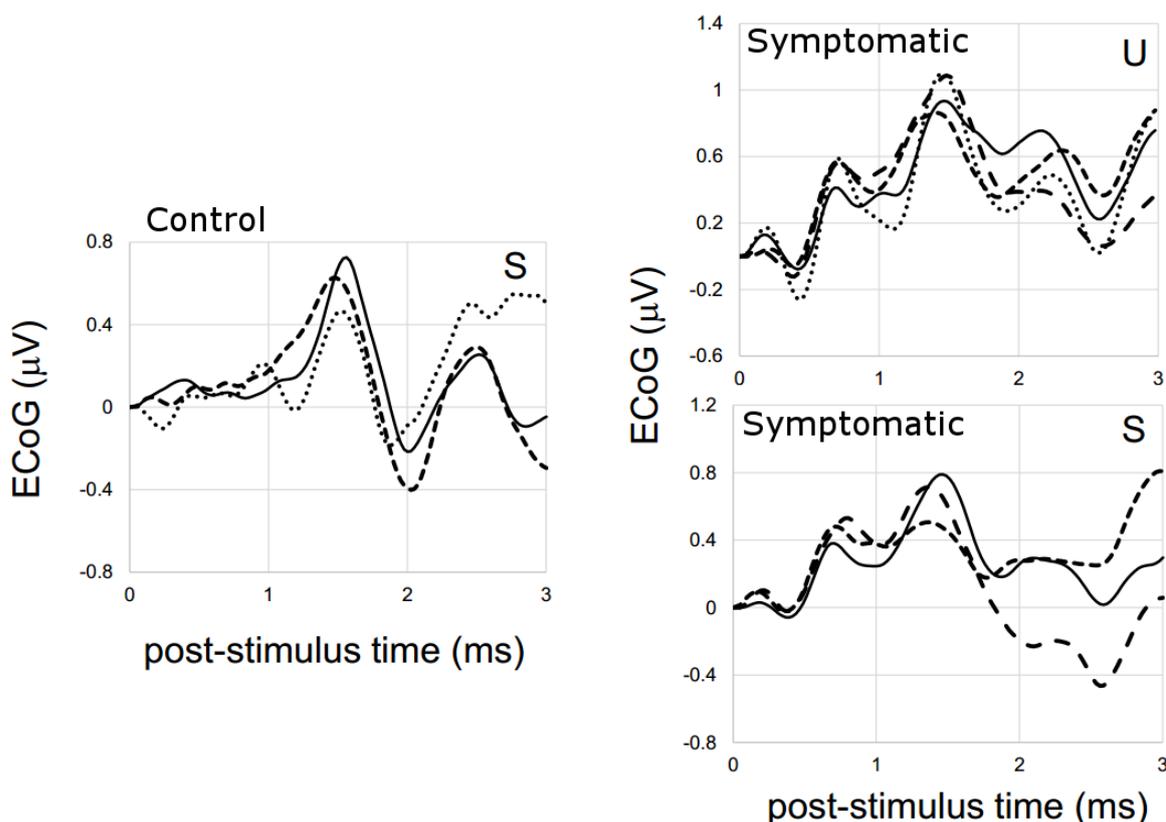


FIGURE 6.4 – Les courbes marquées d'un U sont des enregistrements réalisés en position verticale (Upright), les courbes marquées d'un S ont été réalisées en décubitus dorsal (Supine). Le diagramme de gauche est un enregistrement sur un sujet de contrôle. Les 2 diagrammes de droite montrent un rapport **SP/AP** exagéré et stable (0,50 en moyenne, indépendamment de la posture).

Source : Gregory Gerenton - Echodia

Parmi les 40 oreilles symptomatiques, nous avons observé un rapport **SP/AP** pathologique pour 24 d'entre elles, tandis que les 16 restantes avaient un rapport nettement en dessous de la limite de 0,40. Ceci donne une sensibilité de 60% avec un  $IC_{95\%} = [43\% ; 75\%]$ . Dans l'échantillon de 33 oreilles asymptomatiques, nous avons mesuré un rapport

**SP/AP** normal pour 31 d'entre elles, ce qui donne une spécificité de 94% avec un  $IC_{95\%} = [78\%; 99\%]$ . Sur les sujets de contrôle, 15 des 16 rapports **SP/AP** étaient normaux. La figure 6.5 page 48 représente l'histogramme des rapports **SP/AP** avec deux échantillons de patients. On remarque principalement que le choix de 0,40 pour la limite entre normale et anormale n'est pas critique. Celle-ci peut être déplacée entre 0,25 et 0,50 sans influencer de manière significative la sensibilité du test. Ce constat avait déjà été publié notamment par Gibson et al. (1983).

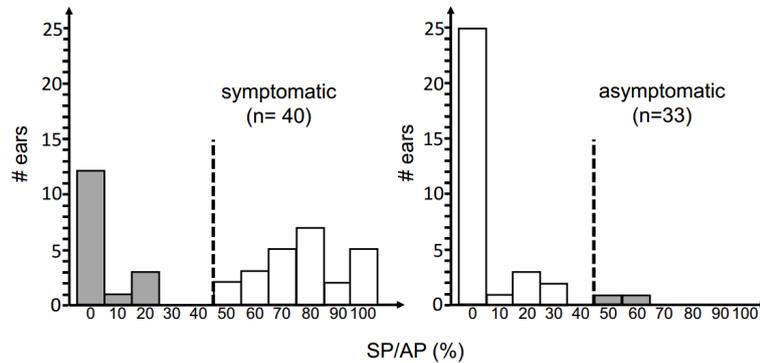


FIGURE 6.5 – Ces 2 histogrammes représentent le rapport **SP/AP** calculé, pour des patients proches d'une crise dans l'un des graphiques, sans symptomatologie dans l'autre. Les barres grisées correspondent aux faux négatifs chez les MD, et aux faux positifs chez les sujets asymptomatiques.  
Source : Gregory Gerenton - Echodia

Sur les sujets symptomatiques au moment de la consultation, la moyenne du rapport **SP/AP** en position couchée est de 0,467 (écart type=0,383 ; n=40). En position verticale, elle est de seulement 0,370 (écart type=0,324 ; n=36). La distribution du rapport **SP/AP** ne suivant pas une gaussienne, nous avons utilisé le test des rangs signés de Wilcoxon afin de déterminer la significativité de la différence ( $p=0,012$ ). La figure 6.6 page 48 présente la répartition des rapports **SP/AP** en fonction de la posture. Elle révèle que le rapport **SP/AP** est plus élevé en position couchée pour 14 oreilles et identique pour 18, pour lesquelles il est donc indépendant de la posture. À l'inverse, seulement 4 sujets ont obtenu des rapports plus importants debout. De plus, le rapport a été non mesurable dans 4 cas à cause de l'activité myogénique. Cette élévation du rapport en position couchée a fait franchir le seuil pathologique de 0,4 chez 8 patients. Cependant, nous avons aussi constaté l'effet inverse sur 1 patient. Tous ces résultats soulignent l'utilité du test de posture.

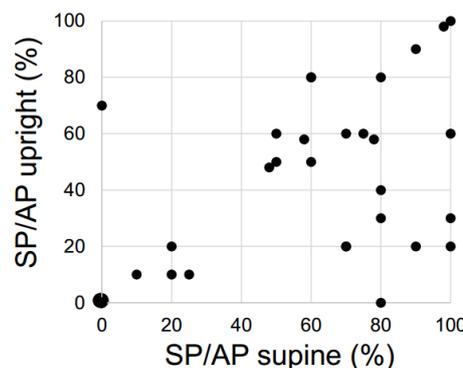


FIGURE 6.6 – Répartition des rapports **SP/AP** en fonction de la posture debout/allongée  
Source : Gregory Gerenton - Echodia

### 6.3.3 Changement dynamique du déphasage lors d'un test de posture

#### Oreilles symptomatiques

Comme nous venons de le voir, parmi les 40 oreilles symptomatiques au moment de la consultation, 30 ont montré des variations excessives de déphasage en réponse au test de posture. Le profil typique (tel que présenté sur le graphique 6.7c page 49) avec 2 valeurs plateau stable et des délais de transition entre les phases de l'ordre de 10s s'est reproduit dans 14 des 30 cas. Il est important de remarquer que la phase reprend sa valeur initiale stable en moins de 10s après que les patients aient été ramenés à la position verticale.

En accord avec (Avan et al., 2011), les 16 cas restants se classent en 3 catégories. La première, correspondant à 12 sujets dans notre étude, se traduit par un déphasage instable et irrégulier, avec plusieurs points recueillis dans la posture couchée en dehors de la plage normative. Le graphique 6.7d en donne un exemple. Sur 3 oreilles, nous avons obtenu un déphasage qui augmente progressivement pendant plus d'une minute lors de l'inclinaison du corps (graphique 6.7e). Enfin dans le dernier cas représenté sur le graphique 6.7f, le déphasage n'a dépassé qu'une seule fois l'intervalle normatif.

Le dernier constat que nous pouvons faire sur l'étude du DPOAE à  $2 * f_1 - f_2$  est qu'il a souvent fallu plus de 20s pour que le déphasage se stabilise lors du passage de la position allongée à la position verticale. Trois exemples de ce temps de retour à la normale plus long que chez les sujets asymptomatiques sont donnés sur la 6.8 page 50.

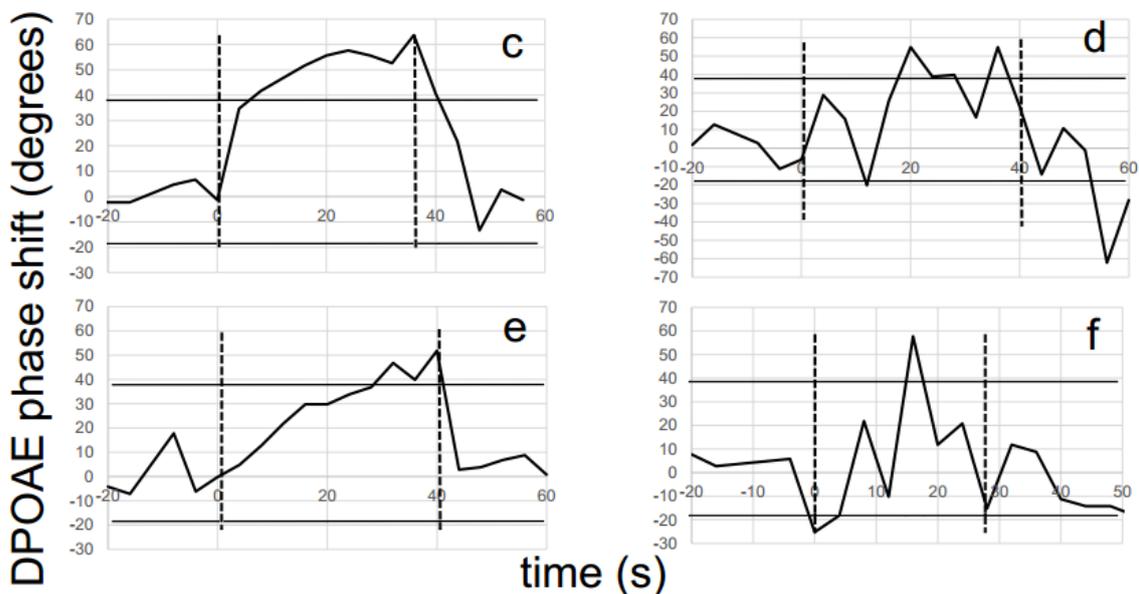


FIGURE 6.7 – Exemples de réponses MD pathologiques du déphasage des DPOAE au test de posture. Les changements de position sont représentés par les pointillés verticaux. Les 2 lignes en traits pleins représentent l'intervalle normatif. c : courbe typique MD proche d'une crise / d et f : courbe instable MD proche d'une crise / e : déphasage croissant franchissant la limite pathologique

Source : Gregory Gerenton - Echodia

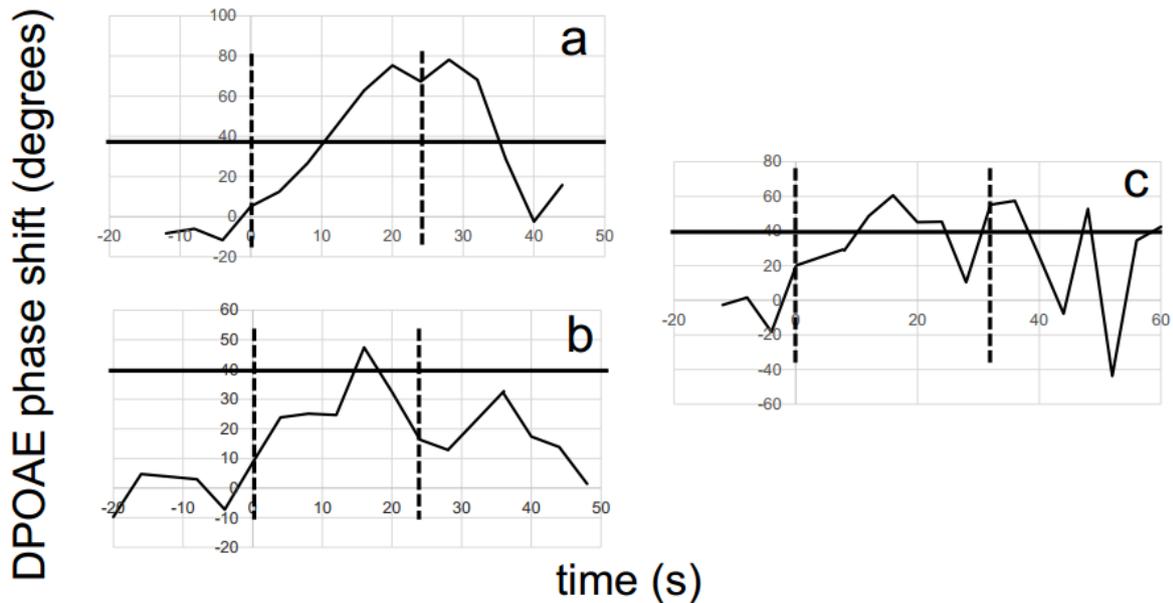


FIGURE 6.8 – Exemples de réponses **MD** pathologiques du déphasage des DPOAE au test de posture lors du retour à la verticale. Les changements de position sont représentés par les pointillés verticaux. Les 2 lignes en traits pleins représentent l'intervalle normatif. **a** : le déphasage reste maximal pendant 10s après que le sujet ait été ré-incliné / **b** : présence de rebond pendant la stabilisation / **c** : oscillations permanentes sans retour à la normale

Source : Gregory Gerenton - Echodia

Sur conseil des rapporteurs de l'article, nous avons également examiné la puissance du **DPOAE** à  $f_2 - f_1$  qui, se trouvant dans cette étude aux alentours de 200Hz, était très souvent bruité et inexploitable. 7 cas sur les 40 oreilles symptomatiques ont tout de même pu être analysés. L'évolution du niveau du **DPOAE** à  $f_2 - f_1$  est présentée sur la figure 6.9 page 51. Dans le premier sous-groupe (n=4 oreilles ; 6.9a), une augmentation significative d'environ 6 dB apparaît sur le premier point après avoir allongé le patient. La mesure revient ensuite à la normale avant qu'un autre pic d'amplitude moindre ne survienne à environ 20s. La figure 6.9b présente les résultats obtenus lors du retour à la position verticale. Même si la variabilité entre les mesures est plus importante, nous devinons les 2 pics inversés aux mêmes latences.

Dans le deuxième sous-groupe (n=3 oreilles ; 6.9c), nous constatons une diminution d'environ 5 dB du niveau du **DPOAE** à  $f_2 - f_1$ , survenue juste après l'inclinaison du corps et persistant pendant 20s.

La figure Fig.7d a été reprise et adaptée de Frank and Kössl (1996). Elle représente le comportement modélisé de deux **DPOAE** en fonction du point d'opération de la touffe ciliaire des **Cellules ciliées externes (CCE)**. Le courant généré par l'ouverture des canaux mécano-sensibles décrit une fonction de Boltzmann (fonction sigmoïde). La figure met en évidence le fait que le niveau du **DPOAE** à  $f_2 - f_1$ , initialement faible dans la position optimale de la touffe ciliaire, augmente lorsque celle-ci est contrainte.

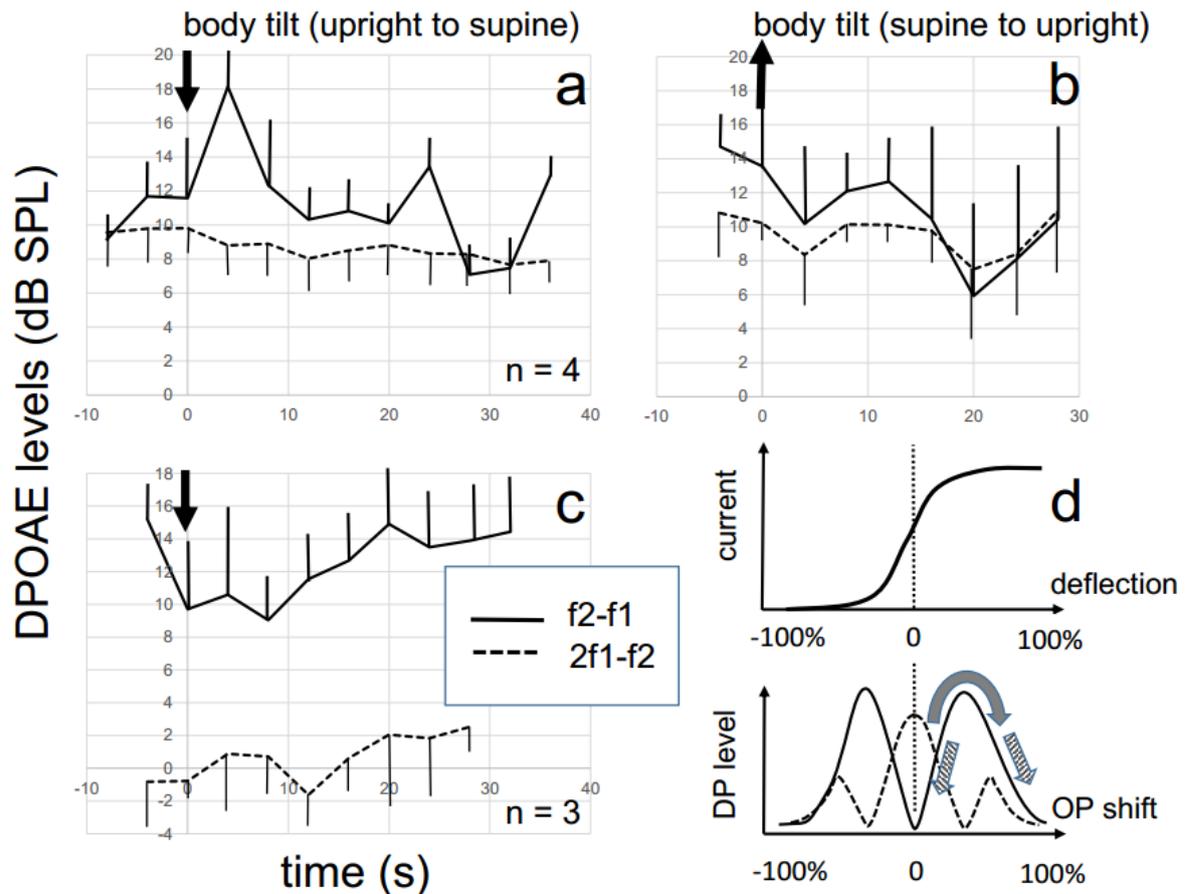


FIGURE 6.9 – Étude du niveau des DPOAE à  $f_2-f_1$  en dB sur des MD pathologiques ( $n=7$ ). **a** : apparition de 2 pics après le basculement / **b** : les 2 pics précédents semblent être inversés lorsqu'on redresse le patient / **c** : diminution passagère du niveau après le basculement / **d** : Puissance du DPOAE généré par rapport à la déflexion des stéréocils des CCE

Source : Gregory Gerenton - Echodia

### Oreilles asymptomatiques

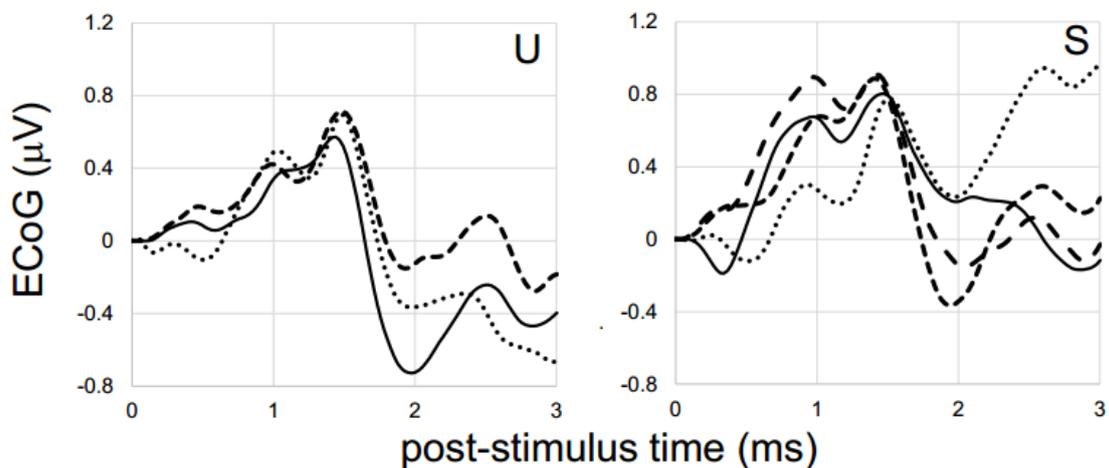
Chez les 33 sujets asymptomatiques au moment de la consultation, 3 avaient des déphasages pathologiques. Les 30 autres montrent des courbes à  $2 * f_1 - f_2$  avec des variations linéaires, où les délais pour atteindre des valeurs palières stables restent inférieurs à 20s, aussi bien pour le passage allongé que pour le retour vertical. Ce profil de résultats a aussi été obtenu pour les patients symptomatiques sur lesquels le déphasage n'était pas pathologique ( $n=10$ ).

Le niveau de DPOAE à  $f_2 - f_1$ , qui était bien au-dessus du bruit de fond dans 13 des 33 oreilles asymptomatiques, n'a pas évolué sur 12 de ces oreilles. Dans un seul cas, il a suivi le comportement précédemment décrit et représenté sur les figures 6.9a et 6.9b page 51. On notera également que cette oreille était l'une des 3 asymptotiques précitées avec un déphasage à  $2 * f_1 - f_2$  excessif.

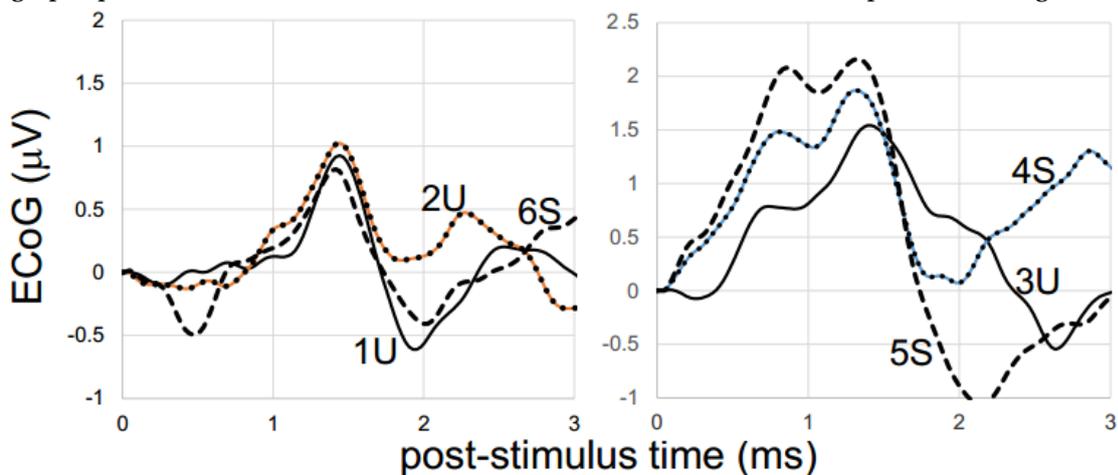
### 6.3.4 Changement dynamique du rapport SP/AP

#### Oreilles symptomatiques

Grâce à la méthode d'acquisition par blocs de 500 moyennages, répétée plusieurs fois dans chaque position, nous avons pu étudier la dynamique temporelle du rapport **SP/AP** sur une échelle de temps d'environ 45s. Chez les 24 patients symptomatiques avec un rapport **SP/AP** pathologique, 13 subissaient de grosses évolutions d'un enregistrement à l'autre dans la position allongée, alors que les courbes étaient parfaitement répétables en position debout. Le graphique 6.10a page 52 en donne un exemple. Nous avons constaté plusieurs fois que le rapport était augmenté dans les premiers enregistrements après le basculement, puis avait tendance à diminuer au fil des répétitions. Chez 4 patients, des variations spontanées non dépendantes de la position ont été enregistrées. Le graphique 6.10b page 52 en est un exemple.



(a) Les 2 graphiques ci-dessus représentent les courbes d'ECoChG réalisées sur un patient. Le graphique de gauche montre des courbes répétables réalisées en position verticale *U*. Le graphique de droite montre des variations du ratio **SP/AP** de 0,4 à 1 en position allongée *S*



(b) Les 2 graphiques ci-dessus représentent les courbes d'ECoChG réalisées sur un patient. Chaque courbe est marquée par un indice indiquant son ordre de réalisation ainsi que la position correspondante, verticale *U*, allongée *S*. Le SP, petit pour les premiers recueils effectués debout (1U et 2U), est soudainement devenu excessif (3U). Il ne cesse de croître après l'inclinaison du corps (4S, 5S) puis diminue soudainement (6S) bien que le patient soit resté en position couchée.

Source : Gregory Gerenton - Echodia

### Oreilles asymptomatiques

Dans l'échantillon des 33 patients asymptomatiques, 2 présentent un rapport **SP/AP** exagéré. 1 cas sur les 2 révèle des fluctuations en position allongée. Tous les autres cas ont des rapports stables. Ainsi, le fait que le rapport **SP/AP** ait tendance à changer avec l'inclinaison du corps semble être caractéristique de la présence de symptômes **MD**.

### 6.3.5 Usage diagnostique combiné du déphasage du DPOAE et du rapport SP/AP

Pour utiliser ces mesures à des fins de diagnostic, les fluctuations du déphasage des **DPOAE** et des rapports **SP/AP** en position allongée pourraient fausser les résultats du fait des fluctuations des valeurs mesurées. En présence de cette situation instable, l'hésitation à poser le diagnostic de **MD** est tout à fait légitime. Le tableau 6.1 page 53 présente le type de réponse obtenue chez les sujets symptomatiques en fonction du type de test utilisé, déphasage des **DPOAE** ou calcul du rapport **SP/AP** en **ECochG**. Les valeurs hors diagonale, marquées en rouge, représentent 27 cas (sur 40) pour lesquels le résultat peut différer en fonction de la mesure exploitée. Si on prend le cas des 16 patients instables en **DPOAE**, on remarque que 6 sont aussi instables en **ECochG**, permettant ainsi un diagnostic aisé. Chez les 10 restants, 7 sont parfaitement stables en **ECochG**, ce qui fait une proportion importante de faux négatifs. L'explication avancée est que le **SP** tire son origine de la région basale de la cochlée, beaucoup plus rigide que la région apicale de laquelle proviennent les **DPOAE**, qui sont donc plus affectées par l'**hydrops**. Il ne faut cependant pas exclure que la méthode de recueil des **ECochG**, même en travaillant avec 500 moyennages, est beaucoup plus longue que celle utilisée dans les **DPOAE** et pourrait niveler à tort des variations rapides. À l'inverse, si on considère les 13 patients instables en **ECochG**, 5 sont parfaitement normaux en **DPOAE**, considérés alors comme faux négatifs.

Oreille symptomatique		Positif en DPOAE			Total
		Normale stable	Excessif stable	Instable	
Positif en ECochG	Normale stable	2	7	7	16
	Excessif stable	3	5	3	11
	Instable	5	2	6	13
Total		10	14	16	40

TABLEAU 6.1 – Classification des réponses aux tests de DPOAE et d'ECochG dans les oreilles symptomatiques.

En résumé, les variations de l'état cochléaire mises en évidence par les **DPOAE**, ne sont pas systématiquement les mêmes que celles relevées par l'**ECochG**. Ces instabilités ont été constatées chez 60% des patients symptomatiques, mais très rarement chez les sujets asymptomatiques. Afin de minimiser l'impact de ces variations sur la sensibilité du diagnostic, nous avons utilisé un algorithme de diagnostic combinant le monitoring apical par les **DPOAE** et basal par l'**ECochG**, en considérant pathologiques tous les

patients dépassant les normales dans au moins l'un des 2 tests. Le tableau 6.2 page 54 présente la synthèse des résultats obtenus. On en déduit la sensibilité du test combiné, 94% avec un  $IC_{95\%} = [82\%; 99\%]$ . Ceci permet d'augmenter la spécificité du test à 88% avec un  $IC_{95\%} = [71\%; 96\%]$ . La valeur prédictive positive, représentant la probabilité de souffrir d'un **hydrops** si le test combiné est positif, s'élève à 90,4%. À l'opposé, la valeur prédictive négative, représentant la probabilité de ne pas être pathologique si le test combiné est négatif, est de 93,5%.

	Symptomatique, proche d'une crise	Asymptomatique, entre les crises
Nombre de sujets dans l'étude	40	33
Sujet positif DPOAE	30	3
Sujet positif ECochG	24	2
<b>Sujet positif DPOAE et/ou ECochG</b>	<b>38</b>	<b>4</b>
Sujet négatif DPOAE	10	30
Sujet négatif ECochG	16	31
<b>Sujet négatif DPOAE et ECochG</b>	<b>2</b>	<b>29</b>

TABLEAU 6.2 – Tableau récapitulatif du nombre de patients diagnostiqués en fonction du type de test utilisé.

### 6.3.6 Discussion

Lors d'une précédente étude menée dans notre laboratoire [Avan et al. \(2011\)](#), nous avons montré que les changements du déphasage des **DPOAE** induits par l'inclinaison du corps sortaient de la plage normative dans l'oreille **MD** testée quelques jours après une crise, lorsque les symptômes étaient encore présents. Chez 41 patients atteints de **MD** certain, le déphasage postural du **DPOAE** à  $2 * f_1 - f_2$  autour de 1 kHz était positif pour 42 des 45 oreilles pathologiques. La présente étude confirme la grande sensibilité de la mesure du **DPOAE**, estimée à 75%, avec une excellente spécificité de 91%. L'un des apports de cette nouvelle étude est d'avoir réalisé la mesure d'**ECochG** presque au même instant que celle de **DPOAE**. Largement utilisé pour le diagnostic du **MD**, le calcul du rapport **SP/AP** tel que décrit par [Gibson et al. \(1983\)](#) montre une sensibilité diagnostique légèrement inférieure, estimée à 60%, valeur déjà rapportée dans la littérature par [Levine et al. \(1998\)](#); [Ferraro and Tibbils \(1999\)](#); [Ohashi et al. \(2009\)](#); [Moon et al. \(2012\)](#). Enfin, le troisième critère étudié est la puissance des **DPOAE** à  $f_2 - f_1$  en réponse au test de posture. Bien qu'il ne soit exploitable que pour 7 des 40 oreilles symptomatiques, ces variations importantes de niveau suggèrent de grands changements dans le point de fonctionnement des **CCE**, tel que décrit par [Frank and Kössl \(1996\)](#). Une caractéristique commune aux trois tests est leur remarquable instabilité à court terme dans les oreilles les plus symptomatiques.

La capacité de détecter objectivement les caractéristiques d'un **hydrops** semble donc variable, en particulier dans le cas où celui-ci déforme l'environnement des **CCE** visées par les mesures de **DPOAE** ou de l'**ECochG**. L'hypothèse sous-jacente est que l'inflammation liée à l'**hydrops**, contraignant le canal cochléaire, entraîne une déformation statique de la position au repos de l'organe de Corti. Cette déformation modifie l'orientation de la touffe ciliaire des **CCE**, changeant ainsi leurs points d'opération définis d'après la capacité d'ouverture de leurs canaux mécano-sensibles. Il en résulte la modification des propriétés électriques et mécaniques des cellules.

En réponse à des stimuli transitoires, un rapport **SP/AP** excessif reflète une dépolarisation exagérée des cellules ciliées ([Gibson, 1991](#)). Dans une cochlée normale, le **SP** provient principalement des **Cellules ciliées internes (CCI)** basale, en réponse à des clics de forte intensité ([Durrant et al., 1998](#)). Notre hypothèse est que dans une oreille hydropique, la contribution des **CCE** sur le niveau du **SP** pourrait augmenter et devenir dominante. Pour appuyer ce concept, des courbes d'**ECochG** réalisées sur des souris *Tecta* <sup>$\Delta^{ENT}/\Delta^{ENT}$</sup> , dont les stéréocils des **CCE** sont détachés de la membrane tectoriale, montrent une forte composante DC en réponse à des bouffées tonales ([Legan et al., 2000](#)). Une autre étude est en faveur de notre hypothèse. [Salt et al. \(2009\)](#) ont montré que l'injection d'un gel à l'apex d'une cochlée de cochon d'Inde, affectant la régulation de pression périlymphatique en bloquant l'hélicotreme, produisait des changements du **SP** et du **Potentiel microphonique cochléaire (PMC)** interprétés comme un changement du point d'opération des **CCE**. En résumé, notre avis est que sur un **MD** actif, une augmentation du **SP** signale un changement du point d'opération des **CCE** basale, en raison d'une membrane basilaire déformée par le canal cochléaire gonflé.

Les **DPOAE** sont eux générés par les **CCE** à proximité de la zone stimulée par les fondamentaux  $f_1$  et  $f_2$ . Ainsi, en réponse à  $f_2 = 1,2$  kHz, le **DPOAE** provient des **CCE** apicales. En fonction de la position de la touffe ciliaire des **CCE**, le courant généré par l'ouverture de leurs canaux mécano-sensibles décrit une fonction de Boltzmann. Le

niveau résultant du **DPOAE** généré correspond à la dérivée seconde de cette fonction pour le **DPOAE** à  $f_2 - f_1$ , et à sa dérivée troisième pour  $2 * f_1 - f_2$  (Frank and Kössl, 1996; Brown and Gibson, 2011). Dans le cas de patient souffrant de **MD**, le comportement de **DPOAE** soulève plusieurs questions. En premier lieu, la présence de **DPOAE** dans les oreilles **MD**, malgré les pertes auditives peut sembler paradoxale, mais a déjà été rapportée (Fetterman, 2001). Un stimulus d'une intensité de 72dB SPL garantit que les **DPOAE** dépendent peu de la force du gain cochléaire, probablement réduit chez le Menière, et reflète plutôt la persistance des propriétés non linéaires des **CCE** (Avan et al., 2013). En position couchée, la **pression intra-crânienne (PIC)** légèrement augmentée par rapport à la position verticale se transmet aux fluides cochléaires via l'aqueduc cochléaire, poussant ainsi sur la platine de l'étrier ce qui augmente la rigidité mécanique de l'interface entre l'oreille moyenne et l'oreille interne (Avan et al., 2000). Dans des oreilles normales, l'inclinaison du corps induit un décalage de phase modérée du **DPOAE** à  $2 * f_1 - f_2$ , d'environ 10 degrés en moyenne (Avan et al., 2011). Des mesures invasives de la **PIC** dans des environnements neurochirurgicaux ont permis de confirmer qu'une variation de 10 degrés du déphasage des **DPOAE** à basse fréquence correspond à une augmentation de la pression d'eau de 60 mm (Büki et al., 1996), ce qui est une estimation raisonnable de ce que l'inclinaison du corps pourrait produire.

Dans des oreilles souffrant de **MD**, la rigidité du canal cochléaire étant déjà augmentée par l'**hydrops**, l'effet de l'inclinaison du corps s'en retrouve modifié. Dans un modèle électromécanique à constantes localisées de l'oreille tel que décrit par Zwislocki (1962); Avan et al. (2000), l'effet des deux augmentations de pression se combine, rigidifiant d'autant plus la platine de l'étrier, augmentant donc le déphasage des **DPOAE** induit par le test de posture. De plus, le fait que la position de repos des **CCE** peut être modifiée par l'**hydrops** est susceptible de changer l'effet d'amortissement négatif des **CCE** le long de la membrane basilaire. Ceci pourrait entraîner des modifications de la propagation des stimuli et des **DPOAE**, se traduisant par une rotation de la valeur de déphasage.

En plus de confirmer que les **DPOAE** fluctuent en quelques secondes à proximité d'une crise de **MD**, notamment après l'inclinaison du corps, (Avan et al., 2011), nous avons observé que le rapport **SP/AP** dépasse souvent la plage normale. Ces variations dynamiques du **DPOAE** et de l'**ECochG**, présents presque exclusivement dans les oreilles symptomatiques, ne se confirment pas systématiquement comme indiqué dans le tableau 6.1 page 53. Une raison probable est que si la fonction cochléaire varie significativement en quelques secondes, la procédure de calcul de la moyenne requise pour la collecte des données de l'**ECochG**, plus longue que celle du **DPOAE**, peut niveler à tort les rapides excursions anormales du **SP**. L'existence de fluctuations lentes de **SP** dans les oreilles hydropiques, s'étalant sur plusieurs minutes, suggère également que la phase du **DPOAE**, surveillée sur un intervalle de temps de l'ordre de 1 minute dans le présent protocole, aurait probablement révélé des dérives anormales sur une surveillance prolongée. Il est important de rappeler que le **SP** est généré par la zone basale de la cochlée, alors que les **DPOAE** sont générés à l'apex. D'après la figure 6.1 page 44, l'audiogramme moyen des patients est relativement plat, suggérant que l'**hydrops** affecte la sensibilité des zones cochléaires apicales et basales à des degrés similaires. Il pourrait en revanche influencer différemment le point d'opération des cellules ciliées à cause de la relative souplesse de la membrane basilaire apicale (a contrario de la rigidité de la membrane basilaire basale).

## 6.4 Conclusions et perspectives de l'étude

L'étude du rapport **SP/AP** a montré une assez faible sensibilité à l'**hydrops**, estimée à 60%, similaire à celle identifiée dans de précédentes études prospectives (Levine et al., 1998; Ferraro and Tibbils, 1999; Ohashi et al., 2009; Moon et al., 2012). De plus, Yamamoto et al. (2010) ont confirmé que les oreilles avec un **hydrops** visible à l'**IRM** peuvent avoir un rapport **SP/AP** normal. La première piste d'amélioration serait de remplacer les clics de stimulation par des bouffées tonales à 1kHz, 2kHz ou 4kHz qui peuvent faciliter la lecture de l'onde **SP** (Gibson, 1991), ou encore de travailler sur la polarisation des bouffées tonales (Iseli and Gibson, 2010). Une autre amélioration possible dans la technique de recueil serait de réaliser les mesures à des cadences de répétition par seconde plus élevées, qui ont tendance à augmenter l'amplitude de l'onde **SP** dans les oreilles **MD** (Wuyts et al., 2001).

La présente étude propose une autre méthode d'exploration pour la détection des **hydrops** actifs, basée sur la mesure du **DPOAE** à  $2 * f_1 - f_2$  et du rapport **SP/AP** de l'**ECochG**. Cette combinaison permet de diminuer le risque de manquer les variations transitoires des réponses cochléaires en offrant deux délais de moyennage. Le **DPOAE**, plus court, pour les variations rapides et l'**ECochG**, plus longue, pour les fluctuations lentes. Ces 2 types de tests offrent de plus une image de 2 zones cochléaires distinctes, apicale pour le **DPOAE** et basale pour l'**ECochG**, permettant ainsi de mieux détecter l'**hydrops** susceptible d'affecter de manière inégale les différentes parties de la membrane basilaire. En termes de performance diagnostique, la combinaison des deux tests, le déphasage du **DPOAE** à  $2 * f_1 - f_2$  et le rapport **SP/AP**, a permis d'atteindre une bonne sensibilité de 94% avec une valeur prédictive positive de 90%, sans affecter significativement la spécificité (81%).

Sur le versant physiologique, nous pensons que les fluctuations rapides de fonctionnement cochléaire observées chez les malades symptomatiques peuvent être, non seulement une caractéristique du **MD** par rapport à une altération de l'homéostasie du point d'opération des **CCE**, mais aussi une cause de faible sensibilité de l'**ECochG**, que la procédure de moyennage a tendance à niveler. De plus, les variations spontanées des réponses des cellules ciliées semblent être une caractéristique typique des oreilles **MD** symptomatiques, peut-être en relation avec une incapacité à réguler les fluctuations de la pression des fluides cochléaires.

# Conclusion

Pour mener à bien ces travaux, nous avons développé des méthodes de mesures et de traitement des signaux innovantes, tout en respectant les normes applicables aux appareils médicaux. Ces méthodes nous ont permis d'obtenir un test capable d'objectiver l'**hydrops endolymphatique\*** avec une sensibilité de 94%, en combinant une mesure de **Produits de distorsion des oto-émissions acoustiques (DPOAE)** et une mesure d'**ÉlectroCochléographie (ECochG)**. Ces résultats ont été obtenus sur une population de 73 patients souffrant d'une **maladie de Menière certaine (MD)**. Pour que le test soit objectif, il est important de le réaliser à proximité d'une crise, lorsque les symptômes de l'**hydrops** sont encore présents.

Nous avons de plus mis en évidence que les variations de pression intra-cochléaire peuvent être de l'ordre d'une dizaine de secondes chez les sujets souffrant d'un **MD**. La sensibilité des différentes méthodes de mesures utilisées est donc très variable en fonction de leur durée d'acquisition. Ce constat apporte un élément de réponse à la grande variabilité de sensibilité des publications utilisant la mesure d'**ECochG** pour diagnostiquer le **MD**.

Les méthodes de mesure développées, basées sur le suivi de la pression intra-cochléaire, sont de plus capables de donner une image de la **pression intra-crânienne (PIC)** de manière non invasive. Cette nouvelle voie de recherche fait l'objet de plusieurs études en cours au sein du laboratoire de biophysique sensoriel de Clermont-Ferrand. Elles pourraient s'avérer très utiles pour surveiller la **PIC** en routine dans différents domaines, par exemple chez les patients souffrant de migraine, dans les véhicules d'intervention du SAMU et plus généralement en neurologie.

Sur un plan personnel, cette thèse m'a permis de découvrir le domaine de la physiologie cochléaire en apprenant aux côtés de gens passionnés dont les compétences sont internationalement reconnues. C'est pour moi une chance et un honneur d'avoir publié un article avec eux.

# Glossaire

**IC<sub>95%</sub>** intervalle de confiance à 95%. [43](#), [44](#), [46–48](#), [54](#)

**ANOVA** analyse de la variance. [39](#)

**AP** Potentiel d'action global. [3](#), [20](#), [25](#), [29](#), [47](#)

**CCE** Cellules ciliées externes. [12](#), [14](#), [17–20](#), [36](#), [40](#), [50](#), [51](#), [55–57](#)

**CCI** Cellules ciliées internes. [12–14](#), [20](#), [55](#)

**diaphonie\*** La diaphonie est l'interférence d'un premier signal avec un second. Dans ce cas on trouve des traces du premier signal, dans le signal du second, souvent à cause de phénomènes d'induction électromagnétique. [30](#)

**DPOAE** Produits de distorsion des oto-émissions acoustiques. [3](#), [18](#), [19](#), [25](#), [27](#), [30](#), [32–34](#), [36–40](#), [42](#), [43](#), [45](#), [46](#), [49–51](#), [53](#), [55–58](#)

**ECochG** ÉlectroCochléoGraphie. [3](#), [20](#), [25](#), [27](#), [29](#), [43](#), [44](#), [47](#), [53](#), [55–58](#)

**FTW** transformée de Fourier rapide. [31–33](#), [37](#)

**hydrops** Hydrops est un terme médical qui désigne un oedème, le gonflement d'un organe ou d'un tissu dû à une accumulation de liquides dans le milieu interstitiel. Dans le cas d'un hydrops endolymphatique, c'est l'augmentation de la pression de l'endolymphe. il relève soit d'une hypersécrétion d'endolymphe, soit de son insuffisante réabsorption. [19](#), [20](#), [22–25](#), [29](#), [36](#), [40](#), [47](#), [53–58](#)

**IRM** Imagerie par résonance magnétique. [24](#), [42](#), [57](#)

**MD** Maladie de Menière certaine définie selon les critères établis par l'AAO-HNS. [42–51](#), [53](#), [55–58](#)

**nystagmus spontané\*** En médecine le nystagmus est un mouvement d'oscillation involontaire et saccadé du globe oculaire. Les oscillations peuvent se produire dans un plan vertical, horizontal, de torsion ou dans une combinaison de ceux-ci. [22](#)

**OAE** Oto-émissions acoustiques. [17](#), [18](#), [27](#), [30](#), [31](#), [36](#), [40](#)

**PEA** Potentiels évoqués auditifs. [19](#), [20](#), [47](#)

**PIC** pression intra-crânienne. [19](#), [25](#), [56](#), [58](#)

**PMC** Potentiel microphonique cochléaire. [20](#), [55](#)

**RSB** rapport signal sur bruit. [32–34](#), [43](#)

**SP** Potentiel de sommation. [3](#), [20](#), [25](#), [29](#), [47](#), [53](#), [55–57](#)

**SP/AP** Évaluation du rapport d'amplitude entre l'onde du **Potentiel de sommation (SP)** et l'onde du **Potentiel d'action global (AP)** sur un recueil d'**ÉlectroCochléoGraphie (ECochG)**. [20](#), [25](#), [29](#), [43](#), [44](#), [47](#), [48](#), [52](#), [53](#), [55–57](#)

# Bibliographie

- Avan, P., Büki, B., Maat, B., Dordain, M., and Wit, H. (2000). Middle ear influence on otoacoustic emissions. i : Noninvasive investigation of the human transmission apparatus and comparison with model results. *Hearing Research*, 140(1-2) :189–201.
- Avan, P., Büki, B., and Petit, C. (2013). Auditory distortions : origins and functions. *Physiological Reviews*, 93(4) :1563–1619.
- Avan, P., Giraudet, F., Chauveau, B., Gilain, L., and Mom, T. (2011). Unstable distortion-product otoacoustic emission phase in menière's disease. *Hearing Research*, 277(1-2) :88–95.
- Büki, B., Avan, P., Lemaire, J. J., Dordain, M., Chazal, J., and Ribári, O. (1996). Otoacoustic emissions : a new tool for monitoring intracranial pressure changes through stapes displacements. *Hearing Research*, 94(1-2) :125–139.
- Büki, B., Jünger, H., and Avan, P. (2012). Cochlear function in menière's disease. *International Journal of Audiology*, 51(5) :373–378.
- Brown, D. J. and Gibson, W. P. R. (2011). On the differential diagnosis of menière's disease using low-frequency acoustic biasing of the 2f1-f2 dpoae. *Hearing Research*, 282 :119–127.
- Chung, W. H., Cho, D. Y., Choi, J. Y., and Hong, S. H. (2004). Clinical usefulness of extratympanic electrocochleography in the diagnosis of menière's disease. *Otology & Neurotology*, 25(2) :144–149.
- Durrant, J. D., Wang, J., Ding, D. L., and Salvi, R. J. (1998). Are inner or outer hair cells the source of summing potentials recorded from the round window? *The Journal of the Acoustical Society of America*, 104 :370–377.
- Ferraro, J. A. and Tibbils, R. P. (1999). Sp/ap area ratio in the diagnosis of menière's disease. *American Journal of Audiology*, 8(1) :21–28.
- Fetterman, B. L. (2001). Distortion-product otoacoustic emissions and cochlear microphonics : Relationships in patients with and without endolymphatic hydrops. *The Laryngoscope*, 111 :946–954.
- Frank, G. and Kössl, M. (1996). The acoustic two-tone distortions 2f1-f2 and f2-f1 and their possible relation to changes in the operating point of the cochlear amplifier. *Hearing Research*, 98(1-2) :104–115.
- Gerenton, G., Giraudet, F., Djennaoui, I., Pavier, Y., Gilain, L., Mom, T., and Avan, P. (2015). Abnormal fast fluctuations of electrocochleography and otoacoustic emissions in menière's disease. *Hearing Research*, 327 :199–208.
- Gibson, W. P. (1991). The use of electrocochleography in the diagnosis of menière's disease. *Acta Oto-Laryngologica*, 111(sup485) :46–52.

- Gibson, W. P. R., Prasher, D. K., and Kilkenny, G. P. (1983). Diagnostic significance of transtympanic electrocochleography in menière's disease. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 92(2) :155–159.
- Havia, M., Kentala, E., and Pyykkö, I. (2002). Hearing loss and tinnitus in menière's disease. *Auris Nasus Larynx*, 29(2) :115–119.
- House, J. W., Doherty, J. K., Fisher, L. M., Derebery, M. J., and Berliner, K. I. (2006). Menière's disease : prevalence of contralateral ear involvement. *Otology & Neurotology*, 27(3) :355–361.
- Iseli, C. and Gibson, W. (2010). A comparison of three methods of using transtympanic electrocochleography for the diagnosis of menière's disease : Click summing potential measurements, tone burst summing potential amplitude measurements, and biasing of the summing potential using a low frequency tone. *Acta Oto-Laryngologica*, 130(1) :95–101.
- Jewett, D. and Williston, J. (1971). Auditory-evoked far fields averaged from the scalp of humans. *Brain*, 94(4) :681–96.
- Kim, D. O., Molnar, C. E., and Matthews, J. W. (1980). Cochlear mechanics : nonlinear behavior in two-tone responses as reflected in cochlear-nerve-fiber responses and in ear-canal sound pressure. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 67(5) :1704–1721.
- Legan, P. K., Lukashkina, V. A., Goodyear, R. J., Kössl, M., Russell, I. J., and Richardson, G. P. (2000). A targeted deletion in a-tectorin reveals that the tectorial membrane is required for the gain and timing of cochlear feedback. *Neuron*, 28 :273–285.
- Levine, S., Margolis, R. H., and Daly, K. A. (1998). Use of electrocochleography in the diagnosis of menière's disease. *Laryngoscope*, 108(7) :993–1000.
- McNeill, C., Cohen, M. A., and Gibson, W. P. (2009). Changes in audiometric thresholds before, during and after attacks of vertigo associated with menière's syndrome. *Acta Oto-Laryngologica*, 129(12) :1404–1407.
- Menière, P. (1861). Sur une forme de surdité grave d pendant d'une l sion de l'oreille interne. *Bulletin de l'Académie imp riale de médecine*, XXVI :241.
- Mom, T., Gilain, L., and Avan, P. (2009). Effects of glycerol intake and body tilt on otoacoustic emissions reflect labyrinthine pressure changes in menière's disease. *Hearing Research*, 250(1-2) :38–45.
- Moon, I. J., Park, G. Y., Choi, J., Cho, Y. S., Hong, S. H., and Chung, W. H. (2012). Predictive value of electrocochleography for determining hearing outcomes in menière's disease. *Otology & Neurotology*, 33(2) :204–210.
- Nakashima, T., Naganawa, S., Sugiura, M., Teranishi, M., Sone, M., Hayashi, H., Nakata, S., Katayama, N., and Ishida, I. M. (2007). Visualization of endolymphatic hydrops in patients with menière's disease. *Laryngoscope*, 117(3) :415–420.
- Ohashi, T., Nishino, H., Arai, Y., Hyodo, M., and Takatsu, M. (2009). Clinical significance of the summing potential-action potential ratio and the action potential latency difference for condensation and rarefaction clicks in menière's disease. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 118(4) :307–12.

- Pyykkö, I., Nakashima, T., Yoshida, T., Zou, J., and Naganawa, S. (2013). Menière's disease : a reappraisal supported by a variable latency of symptoms and the mri visualisation of endolymphatic hydrops. *BMJ Open*, 3(2).
- Salt, A. N., Brown, D. J., Hartsock, J. J., and Plontke, S. K. (2009). Displacements of the organ of corti by gel injections into the cochlear apex. *Hearing Research*, 250(1-2) :63–75.
- Sohmer, H. and Feinmesser, M. (1967). Cochlear action potentials recorded from the external ear in man. *Annals of Otolaryngology & Rhinology*, 76(2) :427–35.
- Uchida, K., Kitahara, M., and Y, Y. (1994). Electrocochleography in experimental endolymphatic hydrops. *Acta Oto-Laryngologica*, 114(sup510) :24–28.
- Von Békésy, G. (1960). *Experiments in Hearing*. McGraw-Hill.
- Whitfield, I. and Ross, H. (1965). Cochlear microphonic and summing potentials and the outputs of individual hair cell generators. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 38(1) :126–131.
- Wuyts, F. L., Van de Heyning, P. H., Van Spaendonck, M., Van der Stappen, M., D'Haese, P., Erre, J.-P., Charlet de Sauvage, R., and Aran, J.-M. (2001). Rate influences on tone burst summing potential amplitude in electrocochleography : clinical(a) and experimental(b) data. *Hearing Research*, 152(1-2) :1–9.
- Yamamoto, M., Teranishi, M., Naganawa, S., Otake, H., Sugiura, M., Iwata, T., Yoshida, T., Katayama, N., Nakata, S., Sone, M., and Nakashima, T. (2010). Relationship between the degree of endolymphatic hydrops and electrocochleography. *Otology & Neurotology*, 15 :254–260.
- Zwislocki, J. J. (1962). Analysis of the middle ear function. part i : input impedance. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 34 :1514–1523.

# **Annexes**

# Annexe A : Extrait de publication

Hearing Research 327 (2015) 199–208



Contents lists available at ScienceDirect

## Hearing Research

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/heares](http://www.elsevier.com/locate/heares)



Research paper

## Abnormal fast fluctuations of electrocochleography and otoacoustic emissions in Menière's disease



Grégory Gerenton<sup>a</sup>, Fabrice Giraudet<sup>a</sup>, Idir Djennaoui<sup>a, c, 1</sup>, Yoann Pavier<sup>c</sup>,  
Laurent Gilain<sup>a, c</sup>, Thierry Mom<sup>a, c</sup>, Paul Avan<sup>a, b, \*</sup>

<sup>a</sup> Laboratory of Neurosensory Biophysics, UMR INSERM 1107, School of Medicine, University of Auvergne, 28 Place Henri Dunant, 63000, Clermont-Ferrand, France

<sup>b</sup> Biophysics, Centre Jean Perrin, 30 rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand, France

<sup>c</sup> ENT Department, University Hospital, 30 rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand, France

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 20 May 2015

Received in revised form

10 July 2015

Accepted 23 July 2015

Available online 29 July 2015

#### Keywords:

Endocochlear hydrops

Hydrostatic pressure

Otoacoustic emissions

Electrocochleography

Hair cell physiology

### ABSTRACT

The responses of cochlear hair cells to sound stimuli depend on the resting position of their stereocilia bundles, which is sensitive to the chemical and mechanical environment. Cochlear hydrops, a hallmark of Menière's disease (MD), which is likely to come with disruption of this environment, results in hearing symptoms and electrophysiological signs, such as excessive changes in the cochlear summing potential (SP) and in the postural shifts of distortion-product otoacoustic emissions (DPOAEs). Here, SP from the basal part of the cochlea and DPOAEs from the apical part of the cochlea were recorded concomitantly in 73 patients with a definite MD, near an attack ( $n = 40$ ) or between attacks with no clinical symptoms ( $n = 33$ ), to compare their sensitivities to posture and evaluate their stability. The phase of the 2f<sub>1</sub>-f<sub>2</sub> DPOAEs was monitored during body tilt, with stimuli  $f_1 = 1$  kHz and  $f_2 = 1.2$  kHz at 72 dB SPL. Extra-tympanic electrocochleography was performed in response to 95-dBnHL clicks. The normal limits of the DPOAE phase shift with body tilt,  $[-18^\circ, +38^\circ]$ , and of the SP to action-potential (AP) ratio,  $<0.40$ , were exceeded in 75% and 60% of patients, respectively, near an attack. In these patients, but not in the asymptomatic ones, both tests reveal fluctuating cochlear responses from one data sample to the next. They emphasize how hydrops hinders normal hair-cell operation and may generate fast fluctuations in inner-ear functioning. If these fluctuations also occur on shorter time scales, it might explain the imperfect diagnostic sensitivity of SP and DPOAE tests, as averaging procedures would tend to level out transient fluctuations characteristic of hydrops.

© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved.

### 1. Introduction

At present, in the absence of histopathological confirmation of endolymphatic hydrops, the diagnosis of Menière's disease (MD) rests on clinical symptoms. MD is labeled 'definite' when two or

more definitive episodes of vertigo with hearing loss and tinnitus and/or aural fullness have been documented (The American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAOHN) Committee on Hearing and Equilibrium, 1995). A number of patients initially experience only one category of symptoms, either cochlear or vestibular (Pykkö et al., 2013; House et al., 2006; Havia et al., 2002), before their symptomatology progresses toward a fuller version eventually diagnosed as MD, which may take 5 years in 20% cases (Pykkö et al., 2013). Nowadays, endolymphatic hydrops, a hallmark of MD even though its relation to the symptoms is not yet fully understood (Merchant et al., 2005), can be visualized by magnetic resonance imaging techniques (MRI-Nakashima et al., 2007). Correlations have been reported between its size and electrophysiological signs (Gürkov et al., 2012). However, MRI often reveals hydrops in asymptomatic ears, contralateral

*Abbreviations:* AP, action potential; DPOAE, distortion-product otoacoustic emission; ECoG, electrocochleography; MD, Menière's disease; MRI, magnetic resonance imaging; OHC, outer hair cell; SNR, signal to noise ratio; SP, summing potential

\* Corresponding author. Biophysics, School of Medicine, 28 Place Henri Dunant, 63000, Clermont-Ferrand, France.

E-mail address: [paul.avan@udamail.fr](mailto:paul.avan@udamail.fr) (P. Avan).

<sup>1</sup> Present address, ENT Department, University Hospital, 1 Avenue Molière, 67098 Strasbourg, France.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2015.07.016>

0378-5955/© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved.