



HAL
open science

Monitoring des paramètres pressionnels et vasculaires cochléaires au moyen du potentiel microphonique cochléaire: Étude chez le patient

Blandine Lourenço

► **To cite this version:**

Blandine Lourenço. Monitoring des paramètres pressionnels et vasculaires cochléaires au moyen du potentiel microphonique cochléaire: Étude chez le patient. Médecine humaine et pathologie. Université Clermont Auvergne [2017-2020], 2017. Français. NNT: 2017CLFAS004 . tel-01887198

HAL Id: tel-01887198

<https://theses.hal.science/tel-01887198>

Submitted on 3 Oct 2018

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.

*ECOLE DOCTORALE
DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE
AGRONOMIE ET ENVIRONNEMENT*

Thèse

Présentée à l'Université Clermont Auvergne
pour l'obtention du grade de DOCTEUR d'Université
(Décret du 5 juillet 1984)

Spécialité : **Neurosciences**

Soutenue le 19 septembre 2017

Blandine LOURENÇO

Monitoring des paramètres pressionnels et vasculaires cochléaires au
moyen du potentiel microphonique cochléaire - Etude chez le patient

Présidente du jury : Dr. Maria-Livia FANTINI, Clermont-Ferrand

Membres du jury: Pr. Xavier DURANDO, Clermont-Ferrand

Pr. Valérie FRANCO-VIDAL, Bordeaux

Rapporteurs : Pr. Anne CHARPIOT, Strasbourg

Dr. Stéphane BESNARD, Caen

Directeur de Thèse : Pr. Thierry MOM, Clermont-Ferrand

Directeur de Laboratoire : Pr. Paul AVAN, Clermont-Ferrand

Laboratoire de Biophysique Neurosensorielle, UMR INSERM 1107, Neuro-Dol
Faculté de Médecine, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand

&

Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Montpied, Clermont-Ferrand
Centre Jean Perrin, Division de la Recherche clinique, Clermont-Ferrand

*« À force de persévérance, n'importe qui peut parvenir
à déplacer une montagne »*

Présentation de mon parcours avant la thèse

Blandine LOURENÇO, née le 14/06/1990 à Riom (63)

FORMATIONS

2013 : Diplôme d'Ingénieur Génie Biomédical

Polytech Lyon, Université Claude Bernard - Villeurbanne

2013 : Master 2 - Ingénieries pour la Santé et le Médicament, spécialité Physique Médicale

Université Joseph Fourier, Site de la Tronche - Grenoble

2010 : Classes préparatoires aux grandes écoles Maths Sup (MPSI) et Maths Spé (MP)

Lycée La Fayette - Clermont-Ferrand

EXPERIENCES PROFESSIONNELLES

Février/Août 2013 : **Ingénieur d'étude** pour la Modélisation du Novalis Tx et de la technique d'arthérapie sur la plateforme de simulation Monte Carlo GATE

Lieu : Laboratoire de Physique Corpusculaire, Equipe PCSV, UMR CNRS/IN2P3 6533

Université Blaise Pascal – Clermont-Ferrand.

Mai/août 2012 : **Assistant ingénieur** pour le Paramétrage des faisceaux d'électron sur le logiciel de double calcul IMSure et Mesures de dose (rendement en profondeur et profil de dose) sur accélérateurs Clinac 2100c

Lieu : Centre de Radiothérapie Bayard, groupe ORLAM – Villeurbanne.

Mai/août 2011 : **Technicienne biomédicale** pour la participation à la Maintenance, installation et mise en service de dispositifs médicaux dans tous les services de l'établissement hospitalier (réanimation, bloc opératoire, dialyse, radiologie, urologie, ophtalmologie, électroencéphalographie, cardiologie ...)

Lieu : Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Montpied de Clermont-Ferrand

VALORISATIONS SCIENTIFIQUES

Communication affichée aux **52^{èmes} journées de la Société Française des Physiciens Médicaux (SFPM)**

5 au 7 juin 2013 à Nice

« L'arthérapie avec modulation d'intensité à l'aide de la plateforme Monte-Carlo GATE »

Communication orale aux **30^{èmes} journées des Laboratoires Associés de Radiophysique et de Dosimétrie (LARD)** - 3 et 4 juin 2013 à Nice

« Intensity modulated arc therapy using the GATE MC simulation platform in a grid environment »

(www.asso-lard.eu/index.php?page=programme-7)

Liste des travaux pendant la thèse

Communications dans des conférences internationales

Lourenço B, Giraudet F, Sakka L and Avan P. Noninvasive monitoring of intracranial pressure using cochlear microphonics after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. International Workshop Clermont Audiology (Mars 2017), Clermont-Ferrand, France

Lourenço B, Giraudet F, Longeras F, Durando X, Gabrillargues J, Sakka L, and Avan P. Cochlear microphonics: a great comeback as noninvasive tool for intracranial pressure monitoring. IEB Inner Ear Biology (Septembre 2015), Rome, Italy

Communications dans des conférences nationales

Lourenço B, Durando X, Gabrillargues J, Giraudet F, Sakka L and Avan P. Noninvasive intracranial pressure monitoring using cochlear microphonics. NeuroFrance (Mai 2017), Bordeaux, France

Lourenço B, Thivat E, Durando X and Avan P. Audiological measurements to assess malignant gliomas development, Forum de la recherche en cancérologie (Avril 2017), Villeurbanne, France

Lourenço B, Madero B, Khalil T, Chays A, Bazin A, Mom T and Avan P. Potentiel microphonique et surveillance de la fonction cochléaire lors de l'exérèse de neurinomes. Congrès des audioprothésistes (Mars 2017), Paris, France

Lourenço B, Mom T, Durando X, Gabrillargues J and Avan P. Monitorage non invasive des paramètres vasculaires et pressionnels au moyen du potentiel microphonique cochléaire, JED Journées de l'école doctorale (Mai 2015) Clermont-Ferrand, France

Articles dans des revues internationales

Lourenço B, Giraudet F, Mom T and Avan P. Non-conventional clinical applications of otoacoustic emissions: from middle-ear transfer to cochlear homeostasis to access to cerebrospinal fluid pressure. Apple Academic Press. CRC Press a Taylor & Francis Group. (fin d'année 2017)

Lourenço B, Giraudet F, Avan P, Gerenton G, Sakka L, Gabrillargues J, Mountadem S, Monconduit L and Durando X. Nim-o-PIC, noninvasive long-term monitoring of intracranial pressure through the ear. Elsevier Editorial System. Innovation and Research in Biomedical Engineering (soumis juillet 2017).

Lourenço B, Madero B, Tringali S, Dubernard X, Khalil T, Chays A, Bazin A, Mom T and Avan P. Non-invasive intraoperative monitoring of cochlear function by cochlear microphonics during cerebellopontine-angle surgery. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology (soumis juin 2017).

Remerciements

Mes travaux ont bénéficié du soutien financier du projet NIM-o-PIC (1340 ANAP, ANR Tecsan) obtenu par l'Agence Nationale de la Recherche.

Je tiens d'abord à remercier tout particulièrement le Professeur Paul AVAN, directeur du laboratoire de biophysique neurosensorielle, et le Professeur Thierry MOM, directeur de ma thèse, pour leur disponibilité, leurs conseils judicieux et le partage de leurs connaissances durant mes travaux ainsi que pour leur confiance et la liberté qu'ils m'ont accordée dans la réalisation de mon travail.

Je remercie vivement le Professeur Valérie FRANCO-VIDAL, le Docteur Maria-Livia FANTINI et le Professeur Xavier DURANDO de me faire l'honneur d'être membres de mon jury de thèse, ainsi que le Professeur Anne CHARPIOT et le Docteur Stéphane BESNARD d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ma thèse.

Mes seconds remerciements vont à l'ensemble de l'équipe du laboratoire de biophysique. Je remercie à nouveau le Professeur Paul AVAN pour tout ce qu'il apporte dans le laboratoire. Je remercie vivement Laurence CHAUVET pour m'avoir simplifiée les actes administratifs, la gestion de mes déplacements et de mes contrats. Je remercie Fabrice GIRAUDET pour ses idées, son soutien et son implication dans mon travail ainsi que de m'avoir remplacée auprès de quelques patients en mon absence, mais aussi mes collègues doctorantes : Marion SOUCHAL qui m'a suivie durant les trois années, Julie DURON et Sandra GONZALEZ TORRECILLA. Ils ont tous ensemble rendu l'environnement de travail sain, apporté de la bonne humeur et permis des échanges fructueux au travail comme en dehors.

J'adresse également mes remerciements aux post-doctorantes de l'équipe brésilienne, Ludimila LABANCA, Luciana RESENDE, pour leur gentillesse, leur conseil et leur complicité, plus spécialement Sirley CARVALHO qui a été la première à me pousser dans ces années de thèse.

Je remercie également tous les membres de la société Echodia : Thierry HASSOUN, Julien CHARTOIRE, Nathanaël CHASSAGNE, Grégory GERONTON, Romain MOURA et Jeferson DA SILVA pour leur gentillesse, leur convivialité et leur disponibilité face à mes demandes sur le logiciel Echosoftware ou sur l'appareil Elios.

Je souhaite remercier le personnel du service de Neuroréanimation, notamment le Docteur Sophie KAUFFMANN, le Docteur Russell CHABANNE et le Docteur Julien PASCAL ; le secrétariat de consultation et le personnel du service de Neurochirurgie, notamment le Docteur Toufic KHALIL, le Professeur Laurent SAKKA et le Docteur Denis SINARDET ; le personnel du service de Réanimation Médico-Chirurgicale, notamment le Docteur Jean Sébastien FAURE et le Docteur Raiko BLONDONNET ; le personnel du service ORL, notamment les internes Mathilde, Charles, Aubry, Achraf, Laura, Justine et Maéva ; le regretté Docteur Jean GABRILLARGUES du service de Neuroradiologie et le personnel du bloc opératoire de neurochirurgie du CHU Gabriel Montpied de Clermont-Ferrand pour leur collaboration, leur sollicitude et nos échanges.

Je souhaite remercier le personnel des services ORL, de Neurochirurgie et du bloc opératoire de neurochirurgie du CHU de Reims, en particulier le Professeur André CHAYS et le Docteur Arnaud BAZIN pour leur participation et leur bienveillance mais aussi le Docteur Xavier DUBERNARD pour sa participation et son intérêt dans mon travail..

Je souhaite remercier l'équipe de la recherche clinique du Centre Jean Perrin, Angeline GINZAC, Judith PASSILDAS, Catherine ABRIAL, Fabrice KWIATKOWSKI, Emilie GADEA, Mélanie POUGET, Pauline HERVIOU, Isabelle TINET, Ghislaine NIEZGODZKI, pour leur accueil chaleureux, leur aide et leur disponibilité, en particulier Emilie THIVAT. Je remercie également le personnel des services d'oncologie médicale et de radiothérapie, en particulier le Professeur Xavier DURANDO, toujours disponible et soucieux de mon travail et le Docteur Julian BIAU.

Je remercie également l'ensemble des patients que j'ai suivi pour avoir bien voulu participer aux études cliniques et pour leur gentillesse.

Enfin, mes derniers remerciements reviennent à ma famille, notamment à mes parents, mes sœurs et Cédric pour leur soutien indéfectible et à mes amis pour leur présence et pour m'avoir permis de vivre au mieux mes années de thèse.

Sommaire

<i>Introduction générale</i>	27
CHAPITRE 1 BASES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES	29
A) Les mécanismes de l'audition	30
A.1) L'oreille externe	30
A.2) L'oreille moyenne.....	30
A.3) L'oreille interne.....	31
3.a) La cochlée.....	31
3.b) L'organe de Corti.....	31
3.c) Le rôle de la cochlée	31
A.4) Le système nerveux central	35
B/ Les cellules ciliées externes	37
B.1) Anatomie et histologie	37
1.a) Les stéréocils	38
1.b) Le corps cellulaire.....	38
1.c) L'innervation.....	39
1.d) Les cellules de soutien.....	40
B.2) Le mécanisme actif des cellules ciliées externes	42
2.a) La transduction mécano-électrique	42
2.b) La transduction électromécanique	43
2.c) La tonotopie active	44
B.3) Relations avec la strie vasculaire.....	45
B.4) Relations avec la pression	46
C/ Les explorations auditives.....	48
C.1) Le potentiel microphonique cochléaire	48
1.a) Historique	48
1.b) Origine physiologique.....	49
C.2) Les produits de distorsion des otoémissions acoustiques.....	50
2.a) Les otoémissions acoustiques	50
2.b) Les produits de distorsion acoustique	50
C.3) Les potentiels évoqués auditifs précoces	51
D) La vascularisation cochléaire	52
D.1) La strie vasculaire.....	52
D.2) La vascularisation artérielle de la cochlée	53

D.3) La vascularisation veineuse de la cochlée	54
E) L'angle pontocérébelleux	55
E.1) Le paquet acoustico facial	57
1.a) Le nerf facial	57
1.b) Le nerf cochléaire	58
1.c) Le nerf vestibulaire	59
E.2) Le nerf trijumeau	59
E.3) Les nerfs mixtes	59
E.4) La vascularisation principale dans l'angle pontocérébelleux	60
4.a) L'artère cérébelleuse antéro-inférieure	60
4.b) L'artère cérébelleuse postéro-inférieure	60
4.c) L'artère cérébelleuse supérieure	61
4.d) La veine de Dandy	61
E.5) Les interventions chirurgicales dans l'angle pontocérébelleux	61
5.a) L'exérèse du neurinome de l'acoustique ou schwannome vestibulaire	61
5.b) La neurotomie vestibulaire	63
5.c) La décompression de conflit vasculo-nerveux	63
5.d) L'exérèse du méningiome de la fosse postérieure du rocher	64
E.6) La voie d'abord rétro-sigmoïdienne	65
F) L'aqueduc cochléaire	67
G) La pression intracrânienne	69
G.1) Le parcours du liquide cébrospinal	70
G.2) L'hypertension intracrânienne	71
H) L'hémorragie méningée anévrismale	73
H.1) La rupture d'anévrisme intracrânien	74
H.2) L'hydrocéphalie	76
2.a) L'hydrocéphalie aiguë	76
2.b) L'hydrocéphalie tardive ou chronique	76
I) Les gliomes	77
I.1) Les cellules gliales	77
I.2) Les gliomes malins	78
J) Références	80
CHAPITRE 2 TECHNIQUES DE MESURE	87
A) Rappels de notions physiques	88
A.1) La phase	88

A.2) Le déphasage	88
A.3) Les différents types de stimuli	89
3.a) Le son pur	89
3.b) Les bouffées tonales.....	90
3.c) Le clic	90
A.4) Le décibel	91
4.a) Le décibel SPL	91
4.b) Le décibel HL	91
A.5) L'impédance	91
5.a) L'impédance acoustique de l'oreille moyenne	91
5.b) L'impédance électrique des électrodes	93
B) L'otoscopie	95
C) La tympanométrie.....	96
D) Le déphasage des produits de distorsion acoustique (Echodia).....	98
D.1) Enregistrement non invasif du PDA et pression intracrânienne	98
D.2) Limites de la mesure Shift-OAE.....	100
E) Le déphasage du potentiel microphonique cochléaire (Echodia).....	104
E.1) Zone de création du PMC : la base de la cochlée.....	104
E.2) Difficultés de l'enregistrement non invasif du PMC.....	104
E.3) Méthode d'acquisition du déphasage du PMC (Echodia)	105
3.a) Le déphasage du PMC	105
3.b) L'acquisition du PMC.....	106
E.4) Avantages de l'utilisation du DPMC sur le Shift-OAE	107
E.5) Problèmes rencontrés pendant les études cliniques	108
5.a) Etude de la vascularisation cochléaire et exérèse de neurinome (VASCOCH).....	108
5.b) Etude de la pression intracrânienne (HeMAPIC et GMaPIC)	110
F) La mesure des potentiels évoqués auditifs précoces (Echodia).....	112
G) Synthèse des différentes techniques de mesure auditive	114
H) Références.....	115
CHAPITRE 3 ETUDE DU MAINTIEN DE L'INTEGRITE DES FONCTIONS AUDITIVES LORS	
D'INTERVENTIONS CHIRURGICALES SUR L'ANGLE PONTOCEREBELLEUX	117
A) Etat de l'art.....	118
A.1) Les avancées des dernières décennies pour les chirurgies de l'angle pontocérébelleux, en particulier pour l'exérèse des neurinomes de l'acoustique	118
A.2) Les monitorages auditifs existants ou en cours d'étude s'intéressant au nerf cochléaire lors des chirurgies de l'APC.....	119

2.a) Les potentiels évoqués auditifs précoces (PEAp).....	119
2.b) L'électrocochléographie (ECoG) et le potentiel d'action composé (PAC).....	119
A.3) Les monitorages auditifs s'intéressant à la vascularisation cochléaire lors de chirurgies de l'APC.....	121
A.4) Apports d'une recherche clinique utilisant le potentiel microphonique cochléaire en monitoring peropératoire.....	124
B) Description de l'étude clinique VASCOCH.....	126
B.1) Objectifs de l'étude.....	126
B.2) Type d'étude.....	126
B.3) Population étudiée.....	128
B.4) Enregistrement du potentiel microphonique cochléaire.....	128
B.5) Procédures chirurgicales.....	129
B.6) Déroulement du protocole.....	130
B.7) Critères d'évaluation.....	131
B.8) Méthodes d'évaluation.....	132
B.9) Considérations statistiques.....	133
9.a) Nombre de sujets à inclure.....	133
9.b) Tests statistiques et analyse des données.....	135
C) Résultats de l'étude clinique VASCOCH.....	136
C.1) Caractéristiques de la population (données préopératoires).....	136
1.a) Recrutement des patients.....	136
1.b) Description des données préopératoires entre le groupe « contrôle » et le groupe « neurinome ».....	137
C.2) Evolution de l'audition.....	141
C.3) Evolution de l'amplitude du PMC en peropératoire.....	142
C.4) Relations entre dégradation du PMC et les actes chirurgicaux.....	145
4.a) Le groupe contrôle.....	145
4.b) Le groupe neurinome.....	146
C.5) Relations entre dégradation du PMC et l'audition postopératoire.....	147
5.a) Le groupe contrôle.....	147
5.b) Le groupe neurinome.....	148
5.c) Sensibilité et spécificité du monitoring auditif par le PMC.....	149
C.6) Les conséquences des fluctuations du PMC sur l'audition.....	150
D) Discussion.....	151
D.1) Les avantages du PMC par rapport aux autres techniques de monitoring.....	151
D.2) La signification des dégradations peropératoires du PMC par rapport aux différentes étapes chirurgicales d'exérèse des neurinomes de l'acoustique.....	153

D.3) Fiabilité et intérêt pratique du PMC pour le monitoring peropératoire	157
E) Conclusion	158
F) Références.....	159

CHAPITRE 4 SUIVI NON INVASIF DE LA PRESSION INTRACRANIENNE APRES HEMORRAGIE MENINGEE ANEURISMALE ET CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE GLIOME MALIN 165

A) Etat de l'art.....	166
A.1) Gestion actuelle de la pression intracrânienne élevée.....	166
A.2) Les principales mesures non invasives de la pression intracrânienne n'utilisant pas la fonction auditive.....	167
2.a) Le Doppler transcrânien	167
2.b) Le Doppler sur deux segments de l'artère ophtalmique	168
2.c) L'échographie du diamètre de l'enveloppe du nerf optique	170
2.d) La mesure de la pression intraoculaire	170
2.e) La réponse acoustique de l'œil	171
2.f) Les potentiels évoqués visuels au flash	172
2.g) Les propriétés acoustiques des os crâniens	173
A.3) Les mesures non invasives de la pression intracrânienne utilisant la fonction auditive.....	173
3.a) Les déplacements de la membrane tympanique	174
3.b) Les otoémissions acoustiques et les produits de distorsion acoustique	175
3.c) Le potentiel microphonique cochléaire.....	177
A.4) Objectif et apports d'une recherche clinique utilisant le potentiel microphonique cochléaire en monitoring non invasif de la PIC.....	180
B) Description des études cliniques HeMAPIC et GMaPIC	183
B.1) Objectifs des études.....	183
1.a) Etude HeMAPIC	184
1.b) Etude GMaPIC	184
B.2) Type d'étude	184
B.3) Populations étudiées.....	185
3.a) Etude HeMAPIC	185
3.b) Etude GMaPIC	185
B.4) Enregistrement du PMC et des PDA	185
B.5) Déroulement des protocoles	187
5.a) Etude HeMAPIC	187
5.b) Etude GMaPIC	190
B.6) Critères d'évaluation.....	192

6.a) Etude HeMAPIC	192
6.b) Etude GMaPIC	192
B.7) Méthodes d'évaluation	193
7.a) Etude HeMAPIC	193
7.b) Etude GMaPIC	197
B.8) Considérations statistiques	200
8.a) Nombre de sujets à inclure	200
8.b) Tests statistiques et analyse des données	201
C) Résultats préliminaires de l'étude clinique HeMAPIC.....	203
C.1) Caractéristiques de la population	203
1.a) Recrutement des patients	203
1.b) Caractéristiques cliniques et description des données.....	205
C.2) Facteurs associés à la variation de la phase.....	207
2.a) Mesure à proximité de l'embolisation	208
2.b) Les atteintes pathologiques imprévues impliquant la phase du PMC.....	210
2.c) Absence de traitement en présence d'une PIC élevée au moment de la mesure	213
2.d) Absence de complication nécessitant un traitement de la PIC.....	214
2.e) Traitement contre l'augmentation de la PIC.....	216
C.3) Facteurs favorables à une phase stable	218
C.4) Déphasage du PMC et hydrocéphalie versus score de l'IBF	220
D) Résultats préliminaires de l'étude clinique GMaPIC	224
D.1) Caractéristiques de la population	224
1.a) Recrutement des patients	224
1.b) Caractéristiques cliniques (n=28).....	225
D.2) Relations entre le déphasage et l'IRM.....	228
2.a) Le déphasage du PMC	228
2.b) Le déphasage des PDA	234
2.c) Comparaison du déphasage du PMC et des PDA	238
2.d) Résultats globaux des déphasages des réponses cochléaires	241
E) Discussions sur les études HeMAPIC et GMaPIC.....	244
E.1) Compartimentation de la PIC	244
E.2) Capacité prédictive du déphasage des réponses cochléaires	245
2.a) Développement tumoral	245
2.b) Crise de la maladie de Menière.....	246
E.3) Omniprésence de l'HTIC après hémorragie méningée anévrysmale	246
E.4) Absence de gold standards objectifs de la PIC pour les cohortes étudiées	248

E.5) Limites de la mesure non invasive de la PIC par les réponses cochléaires	249
5.a) Augmentation du niveau de bruit en PMC.....	249
5.b) Problème de calibration de la phase des PDA	249
5.c) Identification des effets confondants.....	250
5.d) Indistinction d'une hyperpression ou d'une hypopression	251
5.e) Manque de spécificité	251
F) Conclusion et perspectives.....	253
G) Références.....	254
<i>Conclusion générale</i>	259

Liste des figures

Toutes les images et figures du manuscrit ont été réalisées par mes soins (B. LOURENÇO). Pour celles qui ont été inspirées ou adaptées d'autres images, la source est mentionnée dans le titre.

Figure 1: Les principaux constituants de l'oreille.....	30
Figure 2 : a) Coupe de la cochlée ; b) L'organe de Corti	33
Figure 3 : Parcours du son et création du potentiel microphonique cochléaire ;	34
Figure 4 : Les voies auditives par étage et leurs différents relais à partir d'un son capté par l'oreille gauche (adapté de fig.70 http://www.dralami.edu/anatomie/acoustic/p05.html)	36
Figure 5 : Le mécanisme actif des cellules ciliées externes	37
Figure 6 : La transduction mécano-électrique et les stéréocils des CCE	41
Figure 7 : Détails sur l'innervation et la paroi latérale d'une cellule ciliée externe (adapté de Oghalai, et al. J Neurosci. 1998)	41
Figure 8 : La transduction électromécanique	44
Figure 9 : Représentation de l'influence de la variation de pression intracrânienne sur l'étrier puis sur la membrane tympanique.....	47
Figure 10 : Vascularisation artérielle de la cochlée la plus retrouvée.....	52
Figure 11 : L'angle pontocérébelleux droit (encadré rouge) et ses composantes. ACS : artère cérébelleuse supérieure, AICA : artère cérébelleuse inféro-antérieure, PICA : artère cérébelleuse inféro-postérieure, V : nerf trijumeau, VII : nerf facial, VIII : nerf cochléo vestibulaire, IX X XI : les nerfs mixtes.....	55
Figure 12 : Voie d'abord rétro sigmoïdienne (ou sous occipitale) de l'angle ponto cérébelleux droit. ACS : artère cérébelleuse supérieure, AICA : artère cérébelleuse inféro-antérieure, PICA : artère cérébelleuse inféro-postérieure, V : nerf trijumeau, VII : nerf facial, VIII : nerf cochléo vestibulaire, IX X XI : les nerfs mixtes	56
Figure 13 : Le paquet acoustico facial droit au niveau de l'oreille interne. Pour le nerf facial ; SL : segment labyrinthique, G : genou, ST : segment tympanique, C : coude, SM : segment mastoïdien	56
Figure 14 : Tonotopie des fibres nerveuses cochléaires. Coupe de la cochlée.	58
Figure 15 : Le neurinome de l'acoustique par la voie d'abord rétro sigmoïdienne.....	66

Figure 16 : La neurotomie vestibulaire par voie rétro sigmoïdienne	66
Figure 17 : Décompression d'un conflit entre l'AICA et le nerf facial par pose de teflon. Voie d'abord rétro sigmoïdienne.	66
Figure 18 : L'aqueduc cochléaire : passerelle entre le liquide cérebrospinal et les liquides endocochléaires	67
Figure 19 : Le parcours du liquide cérebrospinal et une coupe des méninges.....	70
Figure 20 : Courbe de pression-volume de Langfitt qui donne la compliance cérébrale.....	72
Figure 21 : Le polygone de Willis (cercle bleu) et les artères pouvant causer des anévrismes cérébraux. Exemple d'un anévrisme venant de se rompre laissant le sang se répandre dans le LCS et créant une hémorragie méningée.	75
Figure 22 : Représentation d'une même coupe de scanner des ventricules cérébraux du patient 16 inclus dans HeMAPIC, avec à droite une image avec une taille normale des ventricules et à gauche une hydrocéphalie aiguë en présence d'une DVE. Index bifrontal (IBF) = A/B.....	75
Figure 23 : Les cellules gliales dans le système nerveux central et leurs interactions (adapté de Pearson Education Inc 2011).....	78
Figure 24 : Représentation de la notion de déphasage	89
Figure 25: Représentation d'un son pur de fréquence 1khz dans le domaine temporel et fréquentiel.....	89
Figure 26 : Représentation d'une bouffée tonale de spectre centré à 1khz dans le domaine temporel et fréquentiel (Adapté de Avan P, exploration fonctionnelle objective des voies auditives, 1997)	90
Figure 27: Représentation d'un clic dans le domaine temporel et fréquentiel. Adapté de Avan P, exploration fonctionnelle objective des voies auditives, 1997.....	90
Figure 28 : L'oreille moyenne et l'ensemble de ses constituants liant le milieu aérien au milieu liquidien.....	92
Figure 29: Installation pour la mesure du DPMC par l'Elios® Echodia	94
Figure 30: Les différents types de tympanogramme selon Jerger.....	97
Figure 31: Installation pour la mesure du Shift-OAE par l'Elios® Echodia	99
Figure 32 : Cheminement du son et sa réception par la mesure A) DPMC, B) Shift-OAE (adapté de Avan et al., 2013)	99
Figure 33 : Correction du Shift-OAE sur deux cas cliniques et un sujet contrôle	101
Figure 34: Comparaison du modèle mathématique de déphasage des PDA dans un conduit étroit selon la fréquence F1 avec un cas contrôle	103

Figure 35 : Correction incohérente chez un patient inclus dans l'étude GMaPIC et avec des images stables de la lésion	103
Figure 36 : Enregistrement d'Electrocochléographie sur un sujet contrôle, en clic alterné...	106
Figure 37 : Monitoring DPMC (étude VASCOCH) à 906 Hz avec artefact fréquentiel.....	109
Figure 38 : Monitoring DPMC (étude VASCOCH) avec bug suite à la mesure de PEAp....	109
Figure 39: Monitoring du DPMC (étude HeMAPIC) avec problème de rotation de phase 360°	111
Figure 40: Monitoring du DPMC (étude HeMAPIC) avec problème de rotation de phase 180°	111
Figure 41 : Les trois profils de dégradation des réponses cochléaires par la mesure des PDA (Adapté de Mom et al., 2014) – a) dégradation brutale, b) dégradation progressive, c) fluctuations	124
Figure 42 : Schéma du recrutement et des patients inclus dans l'étude VASCOCH (en noir), et des patients monitorés avant la validation de l'étude (en vert)	136
Figure 43 : Les différents profils d'évolution du PMC pendant les procédures opératoires d'exérèse de neurinome de l'acoustique.....	143
Figure 44 : Représentation de l'évolution du PMC en fonction du groupe puis de l'audition postopératoire en fonction du PMC peropératoire	144
Figure 45 : Les profils d'évolution du PMC durant les premières étapes chirurgicales, communes aux deux groupes	145
Figure 46 : Les profils d'évolution du PMC dans le groupe neurinome durant les phases de fraisage et de dissection dans le CAI	147
Figure 47: Evolution de la phase du PMC lors de test de posture (U : upright, position verticale ; T : position de Trendelenburg) (Adapté de Büki et al., 2009)	178
Figure 48: Evolution de la phase des PDA et PMC après l'application d'une pression de 400 mm H2O dans le LCS d'une gerbille (Adapté de Büki et al., 2009).....	178
Figure 49: Evolution de la phase du PMC en fonction de l'augmentation de la PIC lors de test de perfusion (Adapté de Sakka et al., 2012)	179
Figure 50: Evolution de la phase du PMC et de la mesure invasive de la PIC chez un trauma crânien grave (figure obtenu par le Dr Giraudet, représentative des résultats de Giraudet et al., 2017).....	180
Figure 51: Le protocole de l'étude HeMAPIC, de l'inclusion à la fin de l'étude. M = mesure durant l'hospitalisation, C = consultation de suivi.....	187
Figure 52: Le protocole de l'étude GMaPIC, de l'inclusion à la fin d'étude.....	190

Figure 53: Schéma de recrutement des patients inclus dans l'étude HeMAPIC	203
Figure 54 : Répartition des facteurs associés à des déphasages significatifs ($\geq 10^\circ$).....	207
Figure 55: Evolution de la phase du PMC au cours du suivi de deux patients ayant eu un déphasage significatif suite à l'embolisation	209
Figure 56 : Evolution de la phase du PMC au cours du suivi d'un patient ayant été traité par ponction lombaire déplétive et ayant fait une crise de Menière.....	210
Figure 57: Evolution de la phase du PMC au cours du suivi de deux patients ayant une atteinte de la PIC concomitante aux mesures.....	212
Figure 58 : Evolution de la phase du PMC au cours du suivi d'un patient traitée à répétition pour une PIC élevée avec les différentes méthodes existantes	213
Figure 59 : Evolution de la phase du PMC au cours du suivi de deux patients n'ayant pas eu de complications nécessitant un traitement suite à l'hémorragie méningée.....	215
Figure 60 : Evolution de la phase du PMC au cours du suivi d'un patient traité avec une dérivation ventriculaire externe.....	216
Figure 61 : Evolution de la phase du PMC au cours du suivi d'un patient traité par des ponctions lombaires déplétives et ayant fait une hypotension.....	217
Figure 62 : Différence de déphasage entre les patients ayant eu un traitement contre la PIC et ceux qui en ont eu aucun a) par nombre de patient b) par nombre de déphasage.....	219
Figure 63 : Evolution stable de la phase du PMC au cours du suivi de patients ayant eu un traitement contre la PIC.....	220
Figure 64 : Répartition des patients par traitement de la PIC reçue en fonction de l'IBF.....	221
Figure 65 : Schéma de recrutement des patients inclus dans l'étude GMaPIC	224
Figure 66 : Les principales localisations des gliomes malins dans l'étude GMaPIC. Adapté de Valcat96, https://fr.wikipedia.org/wiki/Callosotomie	228
Figure 67 : Evolution de la phase du PMC (a)), des PDA (b) et c)) lors du suivi du patient 11, marqué par deux séquences de progression tumorale et de complications de son hydrocéphalie congénitale	230
Figure 68 : Evolution de la phase du PMC (a)) et des PDA (b)) lors du suivi du patient 03 ayant eu deux cycles de progressions tumorales séparés et suivis d'un cycle de régression tumorale	231
Figure 69 : Evolution de la phase du PMC lors du suivi du patient 10 ayant eu des cycles de stabilité	232
Figure 70 : Evolution de la phase du PMC (a)) et des PDA (b)) lors du suivi du patient 14 ayant développé un abcès cérébral et eu un glioblastome évolutif	233

Figure 71 : Différence des déphasages avec les PDA entre les deux oreilles d'un même patient	234
Figure 72 : Evolution de la phase des PDA lors du suivi du patient 08 ayant gardé des images relativement stables de la lésion gliale	235
Figure 73 : Evolution de la phase des PDA lors du suivi a) du patient 04 ayant eu des progressions tumorales b) du patient 05 ayant eu des cycles de stabilités et de régressions tumorales	237
Figure 74 : Différences de déphasage en fonction de la technique utilisée a) sur la même oreille de chaque patient b) sur l'oreille opposée de chaque patient.....	238
Figure 75: Evolution de la phase du PMC (a)) et des PDA (b)) lors du suivi du patient 17..	240
Figure 76 : Evolution de la phase du PMC (a)) et des PDA (b)) lors du suivi du patient 15.	241

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification de Koos (1976) en analogie avec le volume pouvant correspondre à l'étendue de la tumeur d'après le consensus de la conférence de Tokyo en 2003	62
Tableau 2 : Classification de la WFNS	73
Tableau 3 : Classification de Fisher	74
Tableau 4 : Classification histologique de l'OMS des tumeurs gliales.....	79
Tableau 5 : Caractéristiques principales des différentes techniques de mesure auditive.....	114
Tableau 6 : Synthèse des différents monitorages auditifs lors de chirurgie dans l'angle pontocérébelleux	121
Tableau 7 : Les étapes chirurgicales des trois chirurgies principales de l'APC (en italique les étapes spécifiques à chacune d'entre elles)	127
Tableau 8 : La classification de performance auditive de l'AAO-HNS et le statut auditif. ...	133
Tableau 9: Caractéristiques du groupe contrôle. (D en gras : audition inutile mais sans cophose)	139
Tableau 10 : Caractéristiques du groupe neurinome	140
<i>Tableau 11: Tableau de contingence pour le test de Fisher et l'étude d'indépendance entre le groupe et l'évolution de l'audition.....</i>	<i>141</i>
Tableau 12 : Tableau de contingence pour le test de χ^2 de Pearson et l'étude d'indépendance entre le groupe et l'évolution de l'audition	142
Tableau 13: Tableau de contingence pour le test de Fisher et d'indépendance entre le groupe et le type de dégradation	144
Tableau 14 : Tableau de contingence pour l'étude de la sensibilité et de la spécificité du PMC à prédire l'audition postopératoire	149
Tableau 15 : Etude de l'intensité du signal des fluides de la cochlée sur l'IRM préopératoire en séquence écho de gradient T2 (CISS TM ou FIESTA TM).....	156
Tableau 16 : Synthèse des principales méthodes non invasives de mesure de la PIC	182
Tableau 17: Les évaluations cliniques des troubles du LCS suite à une hémorragie méningée	194
Tableau 18: Questionnaire du mini mental test.....	196
Tableau 19 : Les critères RANO pour l'évaluation IRM de l'évolution des gliomes malins (Adapté de Wen et al., 2010).....	198

Tableau 20: Indice de Karnofsky de description de l'état clinique du patient (Adapté de Karnofsky et Burchenal, 1950)	199
Tableau 21: Score du statut neurologique du patient (Adapté de Bleehen and Stenning, 1991)	199
Tableau 22 : Caractéristiques et données des patients du protocole HeMAPIC	206
Tableau 23 : Tableau de contingence pour l'étude de la sensibilité et de la spécificité du PMC à prédire l'hydrocéphalie avec l'IBF comme gold standard	223
Tableau 24 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude GMaPIC.....	226
Tableau 25 : Tableau de contingence pour l'étude de la sensibilité et de la spécificité du PMC à prédire les évolutions tumorales.....	229
Tableau 26 : Tableau de contingence pour l'étude de la sensibilité et de la spécificité des PDA à prédire les évolutions tumorales	235
Tableau 27: Tableau de contingence pour l'étude de la sensibilité et de la spécificité du déphasage des réponses cochléaires à prédire les évolutions tumorales.....	243

Liste des équations

Équation 1 : Loi de Monro Kellie	69
Équation 2 : Définition de la phase d'un signal sinusoïdal.....	88
Équation 3 : Définition du déphasage. F est la fréquence du filtre du microphone.	88
Équation 4 : Définition du décibel de niveau de pression acoustique. I = Intensité sonore, I ₀ = intensité standard du son, P = Pression sonore, P ₀ = pression standard du son	91
Équation 5 : Définition de l'impédance acoustique. R = résistance, M = masse, K = rigidité, f = fréquence	93
Équation 6 : Définition de l'impédance électrique. V = tension, I = intensité	93
Équation 7: Correction sur les primaires du Shift-OAE	102

Liste des photos

Photo 1: Installation de la mesure du PMC sur le patient avant le champage opératoire	128
Photo 2 : Enregistrement continu du signal et installation durant l'intervention.....	131
Photo 3 : Disposition des coils suite à l'embolisation d'un anévrisme localisé sur l'artère communicante antérieur (patient 18).....	208
Photo 4 : Patient avec une dérivation ventriculaire externe en salle de neuroréanimation	217

Liste des abréviations

$\Delta\varphi$: déphasage

φ : phase

ACh : Acétylcholine

ACS : artère cérébelleuse supérieure

AICA : artère cérébelleuse antéro-inférieure

AL : artère labyrinthique

APC : angle ponto cérébelleux

Ca^{2+} : ion calcium

CAE : conduit auditif externe

CAI : conduit auditif interne

CCE : cellule ciliée externe

CCI : cellule ciliée interne

dB : décibel

DPMC : déphasage des potentiels microphoniques cochléaires

GBM : glioblastome

HTIC : hypertension intracrânienne

HM : hémorragie méningée

IRM : imagerie par résonance magnétique

IX : nerf glossopharyngien

K^{+} : ion potassique

LCS : liquide cérébro-spinal

MB : membrane basilaire

NA : neurinome de l'acoustique

Na^{+} : ion sodium

OEA : otoémission acoustique

PAC : potentiel d'action composite

PDA : produit de distorsion des otoémissions acoustiques

PE : potentiel endocochléaire

PEAp : potentiel évoqué auditif précoce

PIC : pression intracrânienne

PICA : artère cérébelleuse postéro-inférieure

PIL : pression intralabyrinthique

PMC : potentiel microphonique cochléaire

PS : potentiel de sommation

REZ : root entry zone, la zone d'émergence de la racine du nerf

Shift-OAE : déphasage des produits de distorsion des otoémissions acoustique

SNC : système nerveux central

SOEM : système olivocochléaire médian

TDM : tomодensitométrie ou scanner

V : nerf trijumeau

VII : nerf facial

VII bis : nerf intermédiaire de Wrisberg

VIII : nerf acoustique

VRS : voie rétro-sigmoïdienne

X : nerf vague

XI : nerf accessoire

Introduction générale

Les dernières années ont laissé place à de nombreuses avancées médicales, montrant de plus en plus d'intérêt à l'amélioration des modalités de soin et du cadre de vie des patients, en apportant plus d'efficacité et moins de risque. L'étude du potentiel microphonique cochléaire (PMC) s'inscrit dans ce cadre avec pour objectif l'amélioration des conditions du patient par le développement de nouveaux outils.

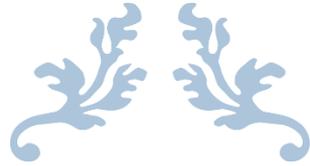
Le PMC n'est pas une récente découverte, ni à ses premières utilisations. Cependant, il n'est de nos jours plus utilisé en clinique et presque plus sollicité dans la recherche. Le laboratoire de Biophysique Neurosensorielle de Clermont-Ferrand et l'entreprise Echodia l'ont pourtant remis au goût du jour. Le PMC est maintenant acquis à l'aide de simples électrodes de façon non invasive et les problèmes d'artefact et de faible amplitude qui ont entravé sa prospérité, ont été surmontés.

Aujourd'hui, de nombreuses applications cliniques s'ouvrent devant les capacités du PMC grâce à deux de ces paramètres. En effet, l'amplitude du PMC par sa relation étroite avec l'activité et le phénomène de mécanotransduction des cellules ciliées externes, permet de suivre la vascularisation cochléaire. La phase du PMC, quant à elle, évolue proportionnellement aux modifications de pression intra labyrinthique, qui par le biais de l'aqueduc cochléaire, correspondent aux changements de la pression intracrânienne (PIC).

Le premier axe des travaux de la thèse utilise l'amplitude du PMC et s'intéresse aux chirurgies dans l'angle pontocérébelleux (APC), avec une attention particulière pour les exérèses de neurinome de l'acoustique. Pour ce type de chirurgie, de nombreux progrès ont déjà été réalisés, notamment en permettant un excellent taux de survie et le monitoring efficace du nerf facial. Cependant, un problème persiste au cours de cette opération : l'arrivée de surdité, malgré la conservation macroscopique du nerf cochléaire et de la cochlée. Cette perte auditive laisse suspecter une implication de la vascularisation de la cochlée. Le monitoring par l'amplitude du PMC paraître un excellent outil pour révéler des ischémies cochléaires et ainsi, permettre de mieux comprendre l'impact des  v nements vasculaires sur l'audition lors d'interventions dans l'APC.

Le deuxième axe de la thèse utilise la phase du PMC, pour le monitoring non invasif de la PIC. Cette application occupe déjà de nombreux chercheurs, qui jusque-là ne parviennent pas à des résultats suffisamment fiables. Ce type de monitoring permettrait de répondre à de nombreux besoins hospitaliers, comme la généralisation de l'accès à la PIC, à tous les patients susceptibles d'en avoir besoin et cela, en toute sécurité et sans douleur. Une telle avancée bouleverserait la prise en charge actuelle des malades et ne délaisserait pas les patients, dont le rapport bénéfice-risque ne permet pas la mesure invasive de la PIC. Plusieurs études menées au sein du laboratoire montrent déjà une efficacité de la technique sur des cas neurologiques. Les travaux durant cette thèse visent à poursuivre ces recherches en vérifiant cette fois, la fiabilité d'un monitoring non invasif de la PIC sur une période prolongée et chez des patients pour lesquels il est attendu une variation de la PIC.

Dans ce contexte, trois études de recherche clinique ont été mises en place pour apporter des réponses sur l'efficacité et l'intérêt du PMC pour des applications médicales autres que purement audiologique et par rapport à des mesures plus plébiscitées tels que les potentiels évoqués auditifs précoces et les produits de distorsion acoustique. La première étude porte sur le monitoring de l'amplitude du PMC lors de chirurgies dans l'angle ponto cérébelleux, dont l'objectif est d'identifier les gestes ou évènements vasculaires à risque pour l'audition lors d'exérèses du neurinome de l'acoustique pour comprendre comment éviter la surdité postopératoire. La seconde étude se penche sur le monitoring des variations de la PIC chez des patients atteints de gliome malin, tumeur cérébrale qui a tendance à se développer rapidement et dont la croissance engendrera des variations de la PIC. Enfin, la dernière étude s'intéresse au monitoring des variations de la PIC après hémorragie méningée anévrysmale, où des complications au niveau du liquide cébrospinal peuvent survenir et donc entraîner des variations de la PIC.



CHAPITRE 1

Bases anatomiques et physiologiques



Dans ce chapitre sont introduites toutes les notions anatomiques et physiologiques nécessaires à la compréhension de l'ensemble du contenu. Il commence par quelques rappels concernant l'audition et le parcours du son, puis présente l'origine des différents signaux utilisés avant de présenter les bases de chaque étude clinique.

A) Les mécanismes de l'audition

L'oreille est l'organe central dans la transmission du son et s'appuie sur différents mécanismes et constituants. Elle peut être divisée en trois parties fonctionnelles : l'oreille externe, l'oreille moyenne et l'oreille interne. Chacune de ces parties a un rôle bien défini dans la propagation de l'onde sonore et utilise des modes de transmission variés : aérien, osseux, liquidien et nerveux.

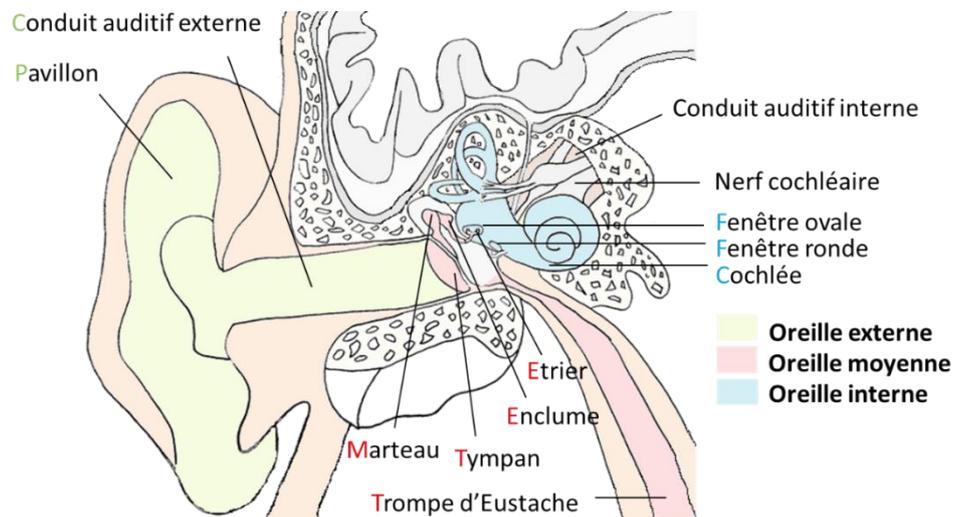


Figure 1: Les principaux constituants de l'oreille

A.1) L'oreille externe

L'oreille externe est constituée de deux éléments, le pavillon et le conduit auditif externe (Figure 1), qui permettent l'amplification des fréquences de l'onde sonore. Les sons sont captés puis dirigés via le conduit auditif externe (CAE) jusqu'à la membrane du tympan. L'arrivée de ces vibrations sonores sur la membrane met en mouvement le tympan.

A.2) L'oreille moyenne

L'oreille moyenne est composée du tympan, de la chaîne des osselets (marteau, enclume et étrier) et de la trompe d'Eustache (Figure 1). Cette dernière n'intervient pas directement dans la transmission du son mais permet l'équipression de part et d'autre du tympan.

L'oreille moyenne a un rôle d'adaptateur d'impédance en permettant la transmission du son du milieu aérien au milieu liquidien. La vibration du tympan (Chapitre 1, A.1) L'oreille externe) met en mouvement le manche du marteau qui lui est lié, entraînant successivement le marteau, l'enclume et l'étrier. Le mouvement de l'étrier, lui-même rattaché à la fenêtre ovale, génère la vibration sonore dans les liquides de l'oreille interne.

A.3) L'oreille interne

L'oreille interne est située dans le rocher, os pétreux de la boîte crânienne. Elle est formée de deux labyrinthes possédant chacun une fonction spécifique. Le labyrinthe postérieur composé du vestibule et de trois canaux semi-circulaires correspond au système vestibulaire et permet principalement l'équilibration. Le labyrinthe antérieur, appelé communément la cochlée, constitue l'organe périphérique de l'audition.

3.a) La cochlée

La cochlée peut se décrire comme une spirale d'un peu plus de deux tours et demi (Figure 2.a). Elle est constituée de trois cavités : la rampe vestibulaire et la rampe tympanique remplies de liquide périlymphatique (de composition proche de celle du liquide cérébro-spinal (LCS) : riche en sodium (Na^+)) et entre elles le canal cochléaire qui contient l'endolymphe, un liquide fortement concentré en ions potassium (K^+). Le canal cochléaire est maintenu par la strie vasculaire et est isolé des rampes vestibulaire et tympanique par respectivement la membrane de Reissner et la membrane basilaire.

3.b) L'organe de Corti

Sur la membrane basilaire repose l'organe neurosensoriel de l'audition : l'organe de Corti (Figure 2.b) lui-même surmonté par la membrane tectoriale. Il est constitué de cellules de soutien et surtout des cellules sensorielles de la cochlée : les cellules ciliées externes (CCE) disposées sur trois rangées et les cellules ciliées internes (CCI) disposées sur une rangée.

3.c) Le rôle de la cochlée

Le rôle de la cochlée est de convertir la vibration sonore liquidienne en un influx nerveux électrique pour le transmettre au cerveau. Cela est rendu possible par le phénomène de

transduction mécano-électrique des cellules ciliées par le moyen de potentiels. Les CCE ont le rôle de détecter, sélectionner et amplifier les vibrations sonores alors que les CCI interceptent le signal et le transforment en influx nerveux pour qu'il soit déchiffrable par le cerveau.

La vibration sonore est envoyée dans l'oreille interne via la fenêtre ovale (Chapitre 1, A.2) L'oreille moyenne) par la chaîne des osselets et est directement transmise à la périlymphe de la rampe vestibulaire. La vibration se propage ainsi jusqu'à l'hélicotreme de la cochlée où les deux rampes communiquent. La rampe tympanique reçoit à ce niveau la vibration, et la renvoie à la base de la cochlée vers la fenêtre ronde. Ces déplacements liquidiens de la base à l'apex de la cochlée provoquent une pression différentielle qui met en mouvement l'endolymphe du canal cochléaire situé entre les rampes montantes et descendantes et fait vibrer la membrane basilaire. La déformation de la membrane basilaire est maximale à sa partie basale pour les sons aigus (donc de hautes fréquences) et maximale vers l'apex pour les sons graves puisqu'elle devient plus large et souple à son sommet (Figure 3.a).

Les cellules de Deiters qui sont ancrées dans la membrane basilaire répercutent la vibration aux CCE qui entraînent à leur tour le mouvement des stéréocils. En raison des basculements d'inclinaison des stéréocils, leurs liens apicaux permettent l'entrée des ions K^+ présents dans l'endolymphe (Figure 3.b), entraînant une différence de potentiel importante et la dépolarisation des CCE. L'électromotilité des CCE est accélérée et conduit à l'amplification de la vibration sonore et des mouvements de la membrane basilaire à des fréquences égales à la fréquence de stimulation.

Sous l'action accrue des stéréocils des CCE, les mouvements liquidiens font osciller les stéréocils des CCI. Les CCI deviennent excitées à leur tour par l'arrivée des K^+ et se dépolarisent. Lors de la dépolarisation des CCI, un neurotransmetteur (le glutamate) est libéré au niveau de leur synapse et va stimuler les fibres nerveuses. Ces dernières créent alors un influx nerveux qui propage le signal au niveau du nerf cochléaire à partir duquel il sera acheminé jusqu'au cerveau. Le cerveau traduit ensuite ce message électrique en sons.

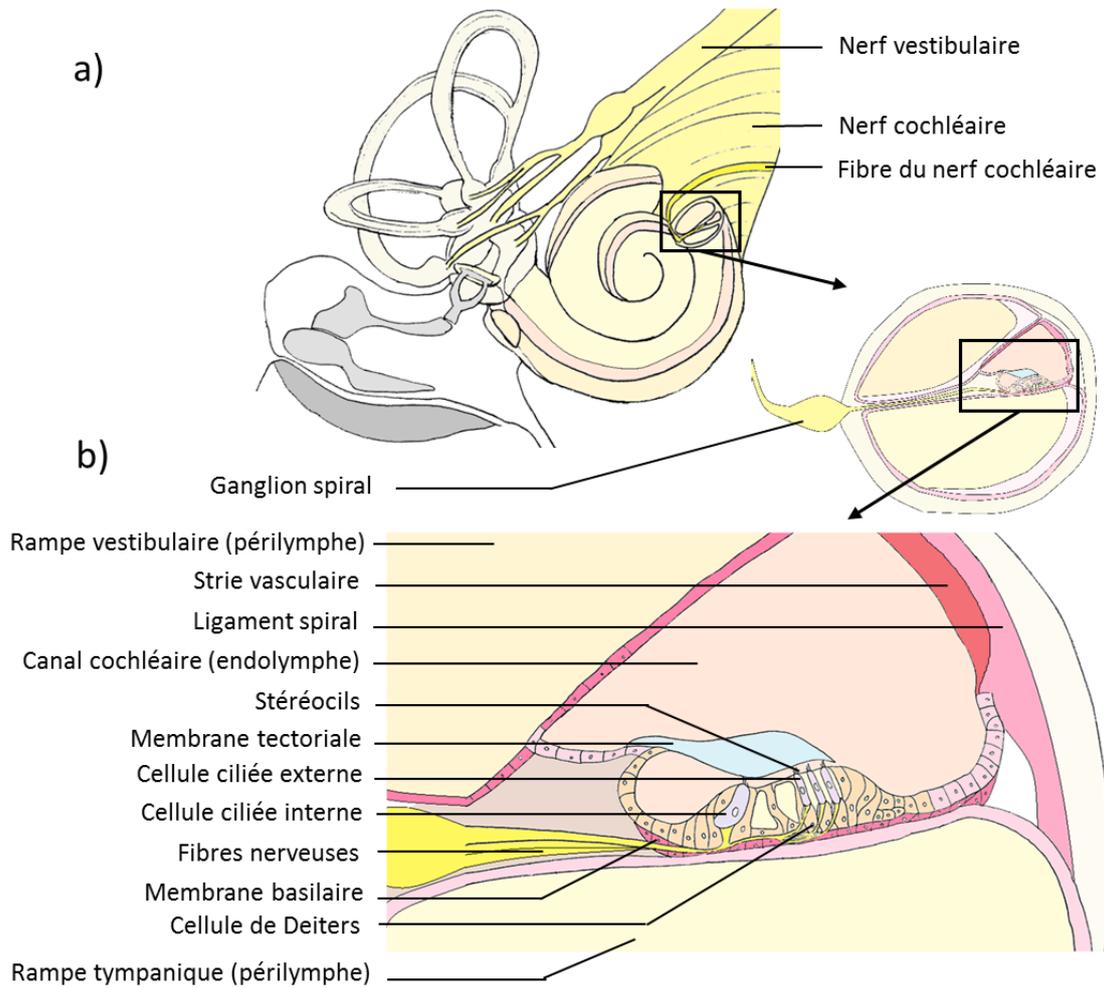


Figure 2 : a) Coupe de la cochlée ; b) L'organe de Corti

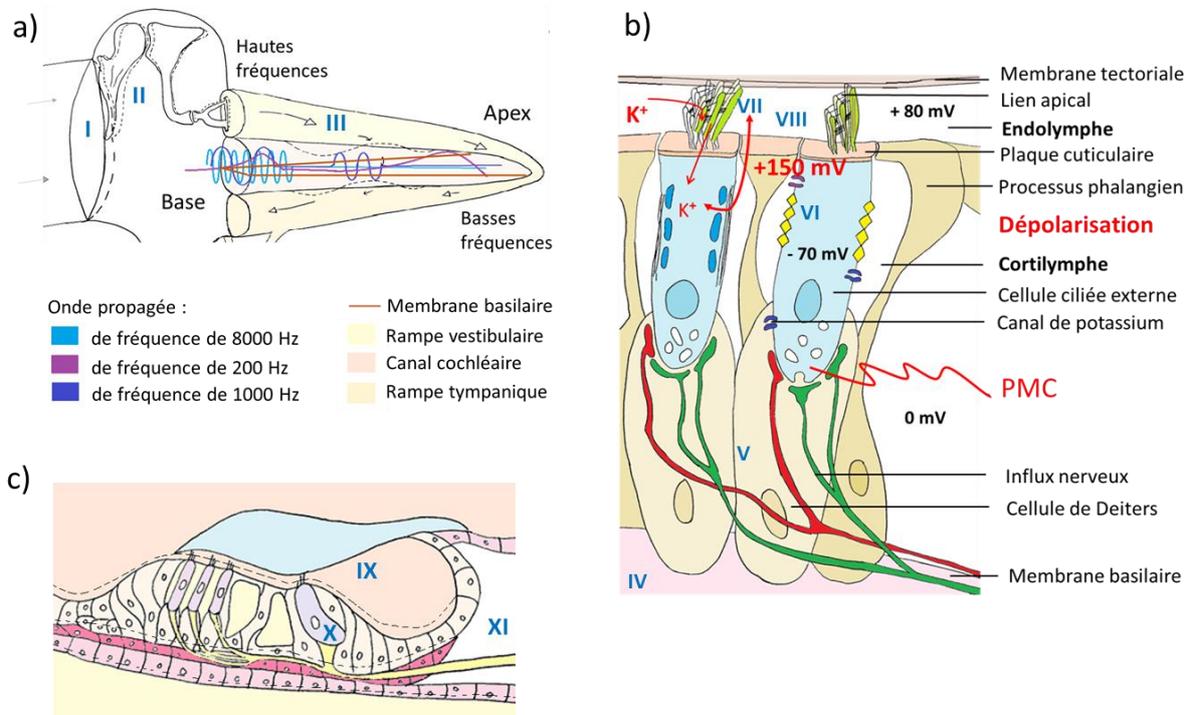


Figure 3 : Parcours du son et création du potentiel microphonique cochléaire ; a) Cochlée déroulée - Couplage mécanique sur la membrane basilaire en fonction de la fréquence de stimulation ; b) Dépolarisation d'une cellule ciliée externe et création du PMC ; c) L'organe de Corti

Légende : Les étapes du parcours du son : **I)** Vibration du tympan, **II)** Vibration de la chaîne ossiculaire, **III)** Mouvement liquidien de la rampe vestibulaire puis de la rampe tympanique, **IV)** Oscillation de la membrane basilaire (à la fréquence du son, ici 1000 Hz), **V)** Oscillation des cellules de Deiters, **VI)** Vibration des CCE, **VII)** Inclinaison des stéréocils des CCE et entrée des K⁺ **VIII)** Déplacement liquidien, **IX)** Inclinaison des stéréocils des CCI, **X)** Vibration des CCI, **XI)** Influx nerveux

A.4) Le système nerveux central

Après la réception du signal au niveau du nerf cochléaire, le parcours du son se poursuit dans le système nerveux central (SNC). L'information auditive est transmise à ce niveau par les voies auditives primaires par le biais de plusieurs relais. Ces relais ont un rôle spécifique pour le décodage et l'interprétation du message auditif. Ils se situent principalement dans le SNC, via les différentes parties du tronc cérébral : le bulbe rachidien, le pont de Varole et le mésencéphale, avant d'atteindre le thalamus puis le cortex auditif (Figure 4).

Le premier relais est véhiculé par les axones du nerf auditif, à la sortie de la cochlée (Chapitre 1, A3.c) Le rôle de la cochlée), jusqu'au niveau des noyaux cochléaires situés dans le bulbe rachidien. Dans ce relais, l'information auditive suit strictement l'organisation tonotopique cochléaire, et elle sera maintenue dans les différents relais sur toute la voie auditive. Le second relais, toujours dans le bulbe du tronc cérébral, passe ensuite par le complexe olivaire supérieur, principalement en controlatéral. A ce niveau, le complexe olivaire supérieur joue un rôle essentiel dans les mécanismes d'audition binaurale et de localisation du son. Le relais suivant atteint le pont du tronc cérébral en passant par le faisceau du lemniscus latéral toujours du côté controlatéral. Les relais suivants ont lieu au niveau du mésencéphale par le biais du colliculus inférieur où les informations émises des deux côtés sont comparées. Enfin, un ultime relais effectué dans le thalamus notamment au niveau du corps géniculé médian, envoie le message au cortex auditif primaire controlatéral. C'est lors de ces étapes que l'information auditive est analysée de façon fine.

La voie auditive dispose aussi d'un mécanisme de rétroaction, partant des niveaux supérieurs pour atteindre les niveaux inférieurs. La partie la plus importante de ce système de rétroaction se situe au niveau du complexe olivaire supérieur, par la voie du faisceau olivocochléaire. Il va agir directement sur les cellules sensorielles de la cochlée, en modifiant la réactivité des stéréocils.

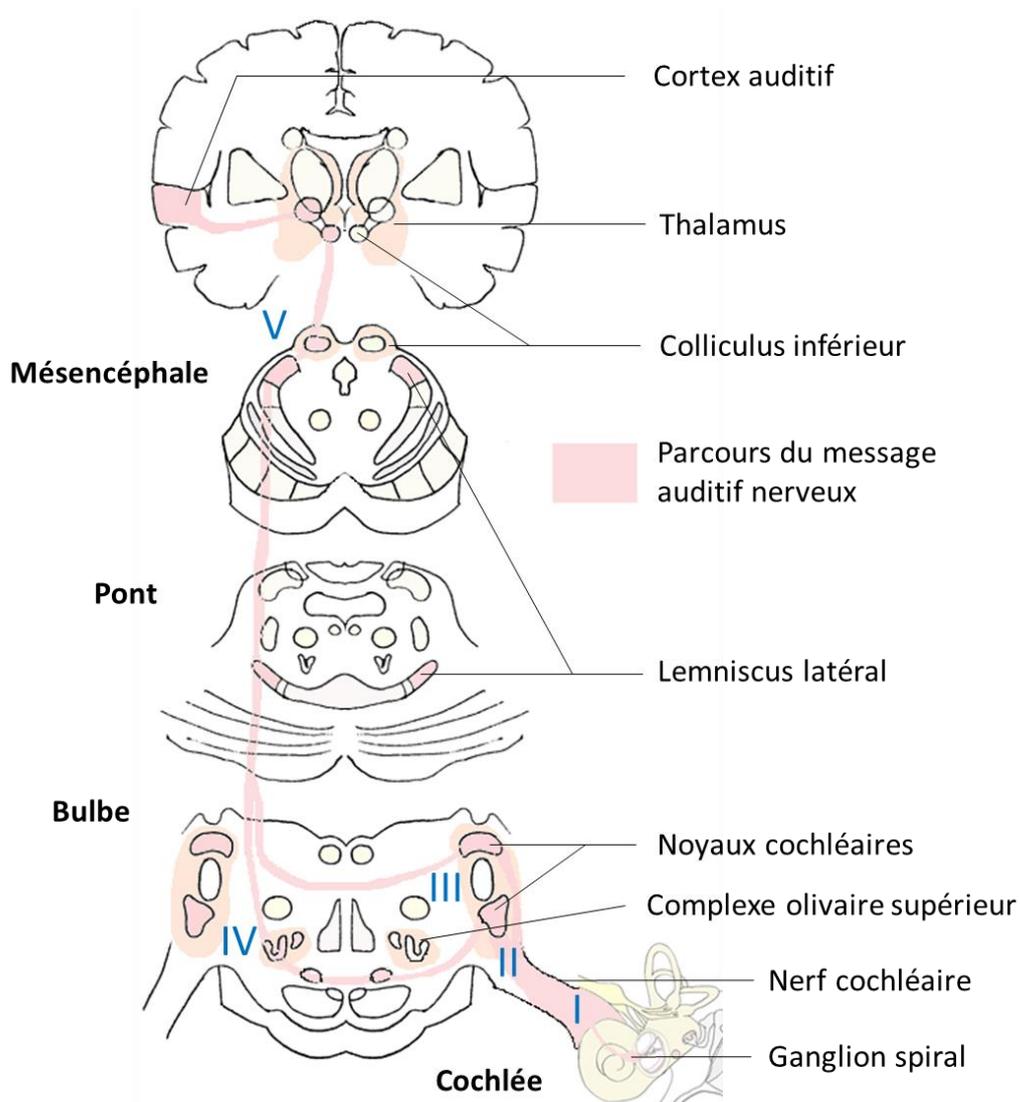


Figure 4 : Les voies auditives par étage et leurs différents relais à partir d'un son capté par l'oreille gauche (adapté de fig.70 <http://www.dralami.edu/anatomie/acoustic/p05.html>)

Légende : Les différents relais :

- I : nerf auditif à la sortie de la cochlée
- II : nerf auditif dans l'angle ponto cérébelleux
- III : noyaux cochléaires
- IV : complexe olivaire supérieur
- V : lemniscus latéral et colliculus inférieur

B/ Les cellules ciliées externes

Les cellules ciliées externes sont des cellules sensorielles de la cochlée, situées dans l'organe de Corti. Leur fonction est uniquement motrice et leur permet de détecter, sélectionner et amplifier les vibrations sonores qu'elles captent. Les CCE ne jouent aucun rôle dans la transmission de l'information auditive jusqu'au cortex cérébral. Leur rôle principal est le mécanisme actif (Figure 5) conduisant à l'amplification cochléaire. Ce dernier est rendu possible grâce à plusieurs éléments anatomiques et physiologiques constituant les CCE.

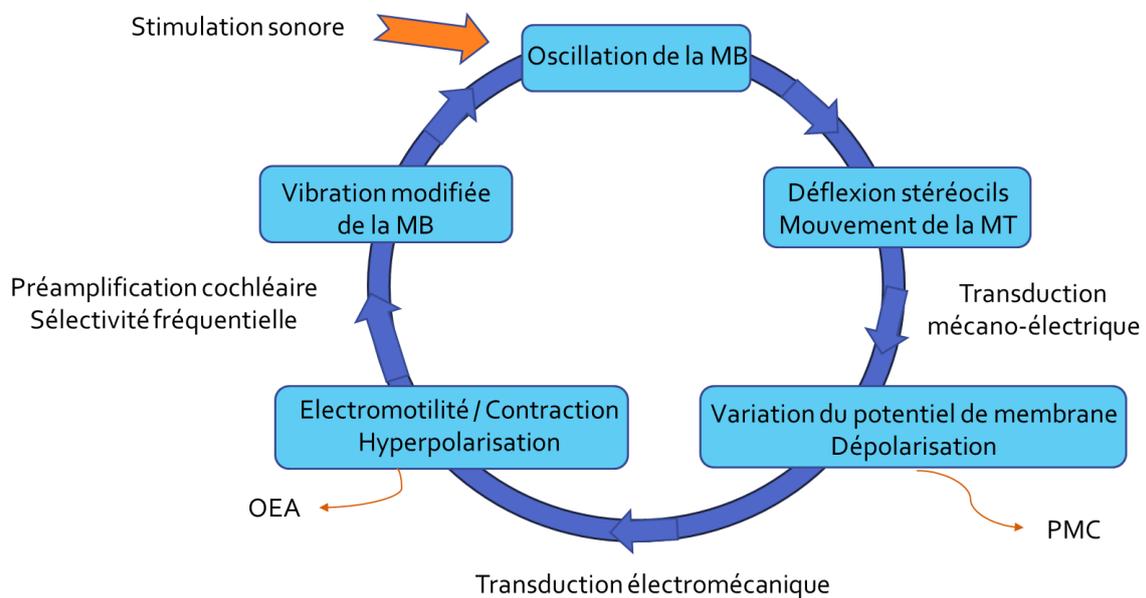


Figure 5 : Le mécanisme actif des cellules ciliées externes

B.1) Anatomie et histologie

Les CCE sont des cellules de forme strictement cylindrique. Elles sont disposées sous la forme de trois rangées parallèles, séparées par l'espace de Nuel au-delà du tunnel de Corti. Les 12 000 CCE sont réparties tous les 10 µm sur chaque rangée, permettant 100 cellules par mm, le long de la membrane basilaire. La longueur des CCE augmente progressivement en partant de la base jusqu'à doubler à l'apex de la cochlée. Ces cellules ne se reproduisent pas et ne sont donc pas remplacées une fois dégradées. Plusieurs éléments anatomiques et histologiques

constituent ces cellules et ont un rôle important dans l'activité et les fonctions des CCE : ils sont de haut en bas dans l'organe de Corti les stéréocils, la paroi latérale des CCE, les cellules de soutien et l'innervation cellulaire.

1.a) Les stéréocils

Les stéréocils sont des structures rigides qui ressemblent à des cils et situées sur le pôle apical des CCE. Ils sont disposés sur trois rangées de taille croissante et forment une touffe ciliaire en W typique. La taille des stéréocils dans cet arrangement passe à l'apex de 3 (la première rangée à l'intérieur du W) à 7 μm sur la rangée la plus extérieure. En effet, tout comme pour les CCE, la hauteur des touffes ciliaires varie de façon croissante de la base à l'apex, partant de 1 μm pour atteindre environ 7 μm .

La structure des stéréocils est essentiellement supportée par des réseaux d'actine réticulés par plusieurs enzymes de myosine, implantés solidement dans la plaque cuticulaire également riche en actine. La plaque cuticulaire constitue le pôle apical des CCE et forme par des jonctions étroites avec les prolongements des cellules de Deiters la lame réticulaire, pour fermer l'espace endolymphatique dans lequel baignent les stéréocils aux corps des CCE.

Les stéréocils les plus longs de la touffe ciliaire entrent en contact avec la membrane tectoriale, et ce de manière plus ferme à la base de la cochlée. Tous les stéréocils d'une CCE sont reliés les uns aux autres par des liaisons filamenteuses minces de deux types : des liens latéraux avec leur cil voisin de taille supérieure et des liens apicaux entre le sommet des stéréocils les plus courts et le côté latéral de leur voisin plus grand (Figure 6). Ces liaisons assurent le déplacement groupé et uniforme de tous les stéréocils lorsque les stéréocils les plus longs sont déviés par les mouvements liquidiens.

1.b) Le corps cellulaire

De la partie apicale à la partie la plus basale, le corps d'une CCE est constitué principalement de la plaque cuticulaire, puis dans sa région centrale de cytoplasme déserté d'organites ou de composants cytosquelettiques. Des mitochondries complètent le corps cellulaire le long de la membrane latérale mais aussi dans la partie basale de la CCE, entre le noyau et le compartiment synaptique qui renferme les vésicules contenant un neurotransmetteur. Le dernier élément constituant le corps cellulaire est celui le plus essentiel à l'activité des CCE : la paroi latérale.

En effet, la paroi latérale des CCE se divise en plusieurs couches : la membrane plasmique externe et interne, un espace extra-cisternal, puis un ensemble membranaire formant des citernes latérales. L'espace extra-cisternal qui sépare la citerne la plus externe de la membrane plasmique interne, renferme les protéines du cytosquelette qui donne la forme cylindrique aux CCE. Ce cytosquelette se compose de filaments d'actine liés par de la spectrine et surmontés de pilier (Figure 7), dans l'axe longitudinal de la contraction cellulaire. La face interne de la membrane plasmique dissimule à forte densité la prestine : une protéine transmembranaire et de transport d'anions. La prestine est une protéine dont le rôle est très important au sein de la CCE puisqu'elle est responsable de l'électromotilité et contraction de la cellule.

1.c) L'innervation

L'innervation des CCE est localisée au niveau de leur pôle synaptique à leur base. Elle est constituée de deux types de fibres nerveuses : celles de l'innervation efférente étendue et celles de l'innervation afférente plus restreinte et éparpillée.

L'innervation afférente (c'est-à-dire qui part des CCE vers les voies supérieures) forme les terminaisons directes des neurones du ganglion spiral dit de type II. Ces neurones de type II expriment moins de 5% de toute la population cellulaire du ganglion spiral et peuvent aussi bien être myélinisés que non myélinisés. Une seule fibre afférente diverge pour créer des branches qui vont pouvoir faire synapse avec une multitude de CCE différentes, qui appartiennent en général à une même rangée. Les signaux synaptiques formés dans les fibres de type II sont faibles et rares et ne peuvent donc pas évoquer un potentiel d'action (Weisz CJ, 2012) : les fibres de type II ne peuvent pas transmettre de message auditif dans les voies supérieures. Les premières hypothèses émises sur la fonction de ces fibres étaient la protection lors des sons les plus forts où la dépolarisation des CCE devient maximale et permet alors d'activer les fibres de type II. Aujourd'hui, une étude récente (Froud KE, 2015) a prouvé que les afférences de type II constituent l'impulsion sensorielle qui dirige le réflexe efférent olivocochléaire. Ce réflexe répond à l'augmentation du son en diminuant rapidement le gain de l'amplificateur cochléaire de manière rétroactive via l'innervation efférente des CCE (Figure 7). Il réagit environ à 70% de la cochlée controlatérale et à 30% de la cochlée ipsilatérale.

L'innervation efférente des CCE (c'est-à-dire qui provient des voies supérieures) est assurée directement par les neurones du système olivocochléaire efférent médian (SOEM), situé dans

le complexe olivaire supérieur médian du tronc cérébral, et sont tous myélinisés. Les synapses entre les CCE et les neurones du système efférent médian s'effectuent par l'intermédiaire de grosses terminaisons axoniques. Le SOEM, par l'intermédiaire des fibres efférentes, a le rôle de modérer l'électromotilité des CCE en modulant le potentiel de membrane des CCE et en contrôlant le gain de l'amplificateur cochléaire. Pour cela, le neurotransmetteur utilisé par le système efférent médian est l'acétylcholine.

1.d) Les cellules de soutien

La base des CCE est ancrée dans des cellules de soutien : les cellules de Deiters. Ces cellules entourent l'innervation des CCE et assurent le couplage entre les CCE et la membrane basilaire, et donc indirectement le couplage entre la membrane tectoriale et la membrane basilaire. Les cellules de Deiters ont un prolongement qui donne le processus phalangien, ce dernier se positionne entre les plaques cuticulaires des CCE et les plaques phalangiennes adjacentes (Figure 3.b). Les plaques cuticulaires des CCE et les surfaces supérieures des processus phalangiens associés étroitement, forment alors ensemble la lame réticulaire, une barrière étanche à l'endolymphe dont la composition ionique est bien différente de celle présente dans les CCE. Cette barrière endolymphatique se prolonge en direction de la strie vasculaire par les cellules de Hensen et dans la direction opposée par les piliers de Corti jusqu'aux cellules ciliées internes. Les parois latérales des CCE sont séparées des processus phalangiens par les espaces de Nuel remplis de cortilymphe (liquide très proche de la périlymphe).

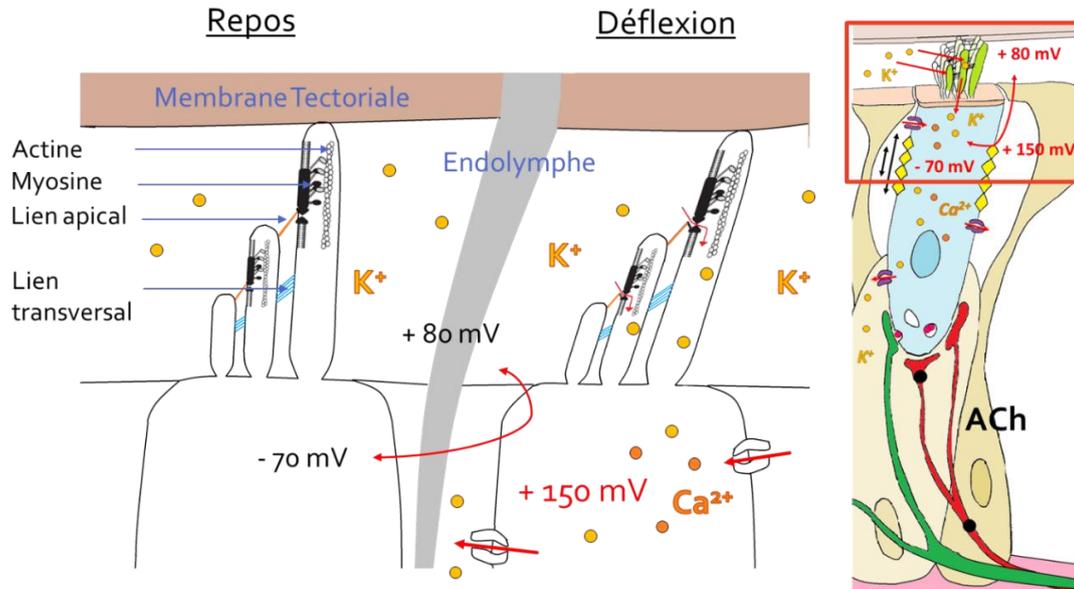


Figure 6 : La transduction mécano-électrique et les stéréocils des CCE

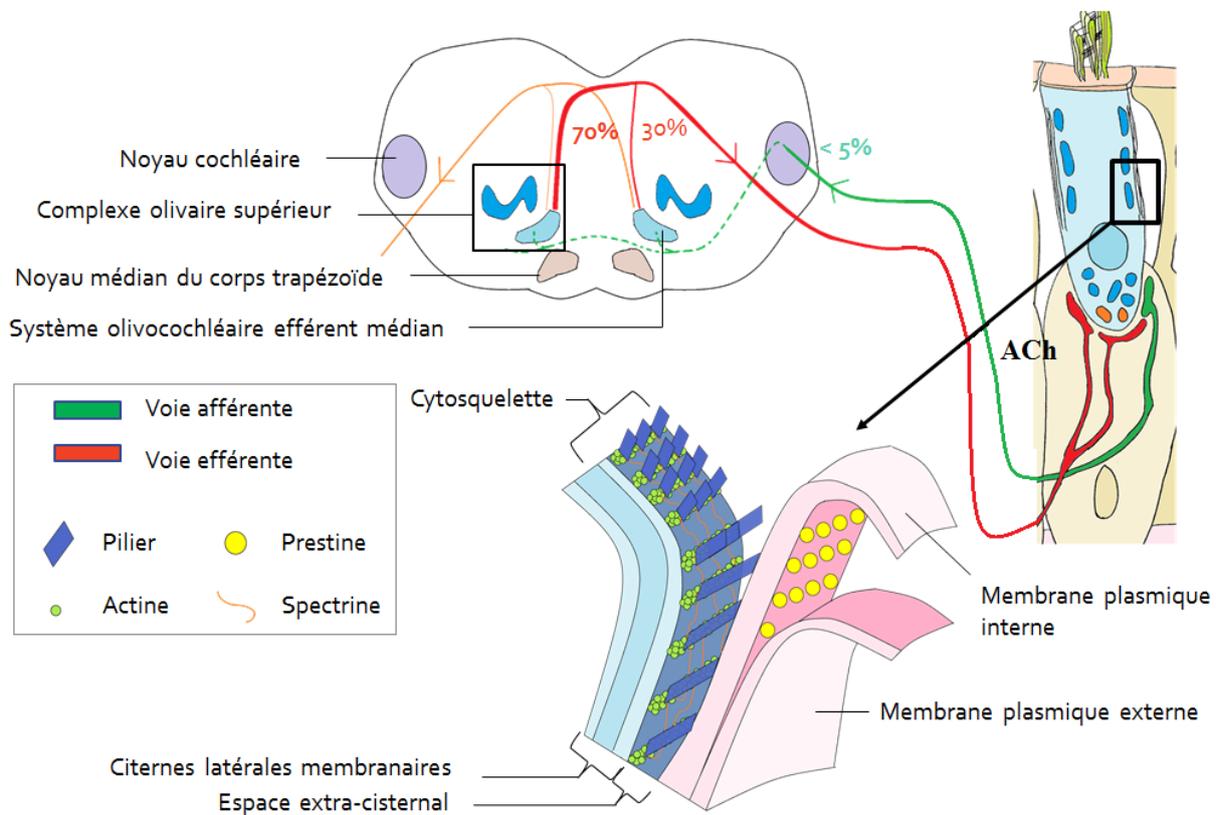


Figure 7 : Détails sur l'innervation et la paroi latérale d'une cellule ciliée externe (adapté de Oghalai, et al. J Neurosci. 1998)

B.2) Le mécanisme actif des cellules ciliées externes

Le mécanisme actif des CCE permet l'amplification cochléaire par un gain pouvant atteindre jusqu'à 50 dB, mais pour cela tout un cycle est implémenté (Figure 5). Lors d'une stimulation sonore, toute la chaîne auditive en partant du système tympano-ossiculaire transmet l'information sonore jusqu'aux liquides de la cochlée. L'onde de pression sonore entraîne des mouvements de va et vient dans les liquides du labyrinthe et fait osciller la membrane basilaire (MB). A partir de là, le cycle de l'activité des CCE commence. Le mouvement de la MB se répercute sur les cellules de Deiters puis sur les CCE et enfin sur les stéréocils qui sont déviés de leur position de repos. La déflexion des stéréocils enclenche des événements au sein des CCE lors de la transduction mécano-électrique. Elle s'accompagne d'une variation du potentiel de membrane des CCE et de leur dépolarisation. Suite à la dépolarisation, il se produit la transduction électromécanique responsable de la contraction des CCE qui mène à terme à l'hyperpolarisation. L'électromotilité a lieu essentiellement sur les CCE correspondantes aux fréquences acoustiques égales à celles de la stimulation et assure ainsi la sélectivité fréquentielle. L'amplification cochléaire est également activée par les mouvements de contraction des CCE au site sélectionné. Elle est plus ou moins importante selon la hauteur des sons : elle est élevée pour les sons faibles et inversement réduite pour les sons forts. Ces mouvements amplifiés changent la vibration appliquée à la MB et de nouveaux cycles commencent jusqu'à atteindre l'amplification optimale permettant notamment l'activité des cellules ciliées internes.

2.a) La transduction mécano-électrique

Les cils des CCE baignent dans une endolymphe riche en ions potassiques (K^+) dont le potentiel électrique est de +80 mV. Le corps cellulaire des CCE baigne dans la cortilymphe de l'espace de Nuel, un liquide très proche de la périlymphe, amenant le potentiel de la cellule à -70 mV. Lors d'une stimulation sonore, le déplacement vers le haut de la membrane basilaire crée une force de cisaillement qui entraîne un déplacement latéral des stéréocils des CCE, à l'origine de la transduction mécano-électrique (Figure 6). Cette déflexion de la touffe ciliaire augmente la tension sur les liens apicaux et active le système actine-myosine dans le stéréocil. Les canaux de transduction qui se situent au niveau du lien apical s'ouvrent alors et autorisent l'entrée d'un courant K^+ présent dans l'endolymphe, à l'intérieur de la CCE. Cette propagation de K^+ entraîne une variation du potentiel membranaire de la cellule, avec une différence de potentiel de 150

mV, et dépolarise le corps de la cellule ciliée. L'évènement suivant est l'entrée d'ions calciques (Ca^{2+}) conduisant à l'hyperpolarisation de la CCE. La littérature donne à ce niveau plusieurs descriptions sur la localisation des canaux Ca^{2+} . Elles sont basées sur les observations faites sur différents types de mammifères, pour lesquels la libération du Ca^{2+} se fait quelque peu différemment. Néanmoins la version que je privilégie est la suivante. La dépolarisation libère un neurotransmetteur dans les fibres afférentes de type II. Les fibres de type II vont acheminer l'information au système efférent médian, qui par le biais des fibres efférentes, libère de l'acétylcholine (ACh) dans la CCE. Le récepteur d'ACh entraîne l'entrée d'un courant calcique, qui à son tour active des canaux K^+ sensibles au calcium situé sur la membrane du corps cellulaire. Ces canaux assurent la sortie du potassium et amènent l'hyperpolarisation des CCE. Le potassium sortant est alors recyclé par la strie vasculaire dans « la périlymphe ». La déflexion des stéréocils en sens opposé relâche la tension sur les liens apicaux et permet aux canaux K^+ de se refermer. Dans le même temps, la dépolarisation provoque une contraction longitudinale de la CCE qui amplifie la vibration initiale du complexe membrane basilaire-membrane tectoriale et joue un rôle de filtre sélectif (tonotopie active).

2.b) La transduction électromécanique

La vibration de la membrane basilaire induit un cisaillement de la touffe ciliaire des CCE à l'origine de la cascade d'évènements conduisant à la dépolarisation (Chapitre 1, B.2.a) La transduction mécano-électrique). La transduction électromécanique correspond à l'étape de contraction de la CCE. Cette contraction est spécifique de la position de la CCE sur l'organe de Corti et est générée par un moteur : la prestine (Chapitre 1, B.1.b) Le corps cellulaire). La prestine via son rôle de transport d'anion va en effet être à l'origine d'une modification moléculaire quasi instantanée du maillage protéique de la membrane latérale des CCE.

A l'état de repos, des ions Cl^- sont liés aux molécules de prestine dans la membrane latérale de la cellule ciliée (Figure 8). Lors de la dépolarisation de la CCE, les ions Cl^- sont détachés de leurs sites de liaison avec la prestine et attirés vers l'intérieur du cytoplasme (Figure 8) suite au changement du potentiel de membrane. Ce déplacement de charges infère une modification de la conformation des protéines de prestine et réduit leur surface sur la membrane, le résultat étant un raccourcissement du corps cellulaire de la CCE. Cette électromotilité se produit préférentiellement aux fréquences acoustiques égales à celles de la stimulation et est responsable d'une amplification cochléaire. Ce phénomène d'amplification mais aussi de sélectivité fréquentielle a pour conséquence d'augmenter les stimuli faiblement intenses qui

pourraient ne pas être perçus, sans affecter les stimuli de forte intensité dont l'amplification endommagerait les CCE. A contrario, lorsque la CCE se repolarise, les anions Cl^- se lient à nouveau à la prestine, dilatant leur surface et entraînant un allongement de la CCE.

L'électromotilité des CCE est contrôlée par le système efférent médian (Chapitre 1, B.1.c) L'innervation), c'est donc lui qui module l'activité des CCE et l'amplification des sons. Il permet d'assurer une protection aux fortes intensités de stimulation en réduisant le gain de l'amplificateur cochléaire. En effet, le SOEM libère le récepteur d'ACh qui est responsable de la modification du potentiel de membrane par la sortie des ions potassiques et qui conduit à l'hyperpolarisation des CCE.

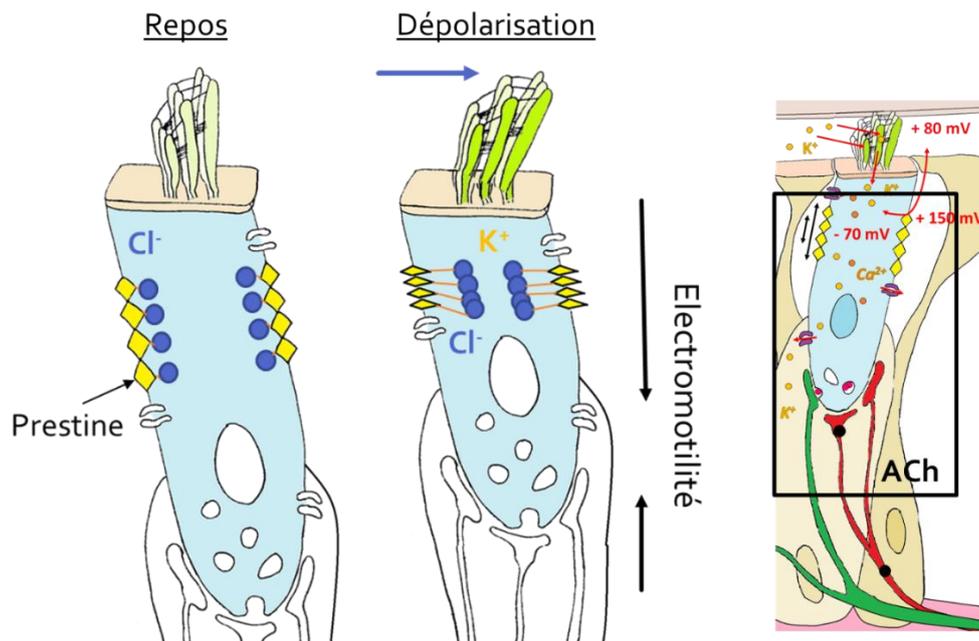


Figure 8 : La transduction électromécanique

2.c) La tonotopie active

L'amplification et le filtrage du son sont réalisés par les CCE par le biais de la tonotopie cochléaire. La tonotopie cochléaire est basée sur le couplage mécanique réalisée entre la membrane tectoriale et la membrane basilaire lors de l'excitation des CCE. En effet, le stéréocil le plus long des CCE fait contact avec la membrane tectoriale alors que les cellules de Deiters font la liaison entre la membrane basilaire et les CCE. Ce couplage est surtout efficace et ferme à la base de la cochlée et devient de plus en plus lâche en se rapprochant de l'apex. En effet, la

rigidité des stéréocils et des cellules de Deiters diminue de la base à l'apex de la cochlée alors que la longueur des CCE est de plus en plus longue en s'approchant de l'apex. Par ailleurs, les mouvements d'inclinaison des cils sont plus prononcés à l'endroit où l'onde propagée a son amplitude maximale. L'énergie produite par la contraction des CCE est alors accentuée, cycle par cycle, sur l'organe de Corti, au site accordé à la fréquence de stimulation, selon l'agencement tonotopique cochléaire : les sons aigus à la base (hautes fréquences), les sons graves à la base de la cochlée (basses fréquences). Ainsi, la vibration du complexe membrane basilaire - membrane tectoriale est amplifiée au site où les CCE sont accordées au son entrant.

B.3) Relations avec la strie vasculaire

La strie vasculaire est une structure multicouche complexe. En partant de la paroi en contact avec l'espace endolymphatique, elle est composée d'une couche de cellules marginales, d'une couche constituée de capillaires et de cellules intermédiaires au centre, puis de multiples couches de cellules basales contre les fibrocytes du ligament spiral. Entre les cellules basales et les fibrocytes du ligament spiral puis entre les cellules basales et les cellules intermédiaires se trouvent des jonctions communicantes permettant le transport des ions K^+ dans la strie vasculaire. D'autres jonctions, cette fois serrées, entre les cellules marginales adjacentes et les cellules basales limitent les mouvements ioniques. Les K^+ sont alors absorbés par les cellules marginales à partir des espaces intracellulaires avant d'être sécrétés dans l'endolymphe. Ce processus constitue le recyclage des ions K^+ . Les ions potassiques de l'endolymphe qui sont entrés dans la CCE au moment de la déflexion des stéréocils sont évacués dans les cellules de Deiters lors de la repolarisation des CCE. Ils sont ensuite transportés via les fibrocytes du ligament spiral dans la strie vasculaire avant d'être rejetés dans l'endolymphe et permettre un nouveau cycle. Le transport ionique dans la strie vasculaire va être à l'origine de la création du potentiel endocochléaire (PE), un potentiel continu qui est généré à partir des cellules intermédiaires. En effet, le PE dépend fortement du rapport de la concentration des ions potassiques présents dans les cellules intermédiaires et dans les espaces intercellulaires ; il est un potentiel d'équilibre du K^+ . Son rôle est essentiel à la fonction normale des cellules ciliées externes puisqu'il permet d'intensifier l'afflux de K^+ et alors de renforcer la dépolarisation cellulaire et la motilité des stéréocils. Ainsi, la diminution du PE est responsable de l'altération de la boucle des CCE qui elle-même dégrade l'activité des CCE jusqu'à mettre en jeu l'intégrité de la cochlée. Une telle défaillance du PE peut être provoquée par différentes causes dont l'arrêt

de l'apport sanguin de la strie vasculaire. Cela peut arriver lorsque la vascularisation cochléaire est mise en danger (ischémie ou vasospasme) comme durant une intervention chirurgicale pour exérèse de neurinome de l'acoustique. L'atteinte de la vascularisation de la cochlée est par conséquent visible à travers la chute de l'amplitude du signal des produits de distorsion acoustique (PDA) et du potentiel microphonique cochléaire (PMC) qui sont deux réponses cochléaires dépendant du bon fonctionnement des CCE (Chapitre 1, C.1) Le potentiel microphonique cochléaire et Chapitre 1, C. 2.b) Les produits de distorsion acoustique).

B.4) Relations avec la pression

Lors de l'émission d'une stimulation sonore, une pression est exercée sur la chaîne tympano ossiculaire puis via la fenêtre ovale et les liquides intracochléaires, sur la membrane basilaire. Le mouvement oscillatoire de la membrane se déploie sur les cellules de Deiters et sur les CCE et les stéréocils répondent par des mouvements cycliques d'inclinaison. Des modifications de cette pression entraînent inéluctablement des variations dans la transmission des signaux générés par les CCE tels que les PDA et le PMC (Chapitre 1, C/ Les explorations auditives). Le paramètre de ces signaux révélateur des changements de pression au sein de la cochlée est la phase. En effet, la réponse des signaux cochléaires ne sera pas transmise dans un même espace-temps lorsque la pression sera modifiée, puisque la tension exercée sur l'étrier changera tout comme la rigidité de l'oreille (Figure 9). Ces changements de pression intralabyrinthique surviennent par exemple lors d'un changement de posture (passage de la position debout à la position allongée) puisque la pression intracrânienne (PIC) s'en trouve modifiée. En effet, l'aqueduc cochléaire effectue la communication en termes de pression entre l'espace sous-arachnoïdien qui contient le liquide cébrospinal et l'espace périlymphatique de la cochlée. Il permet alors la transmission instantanée des variations de la PIC à la pression intracochléaire.

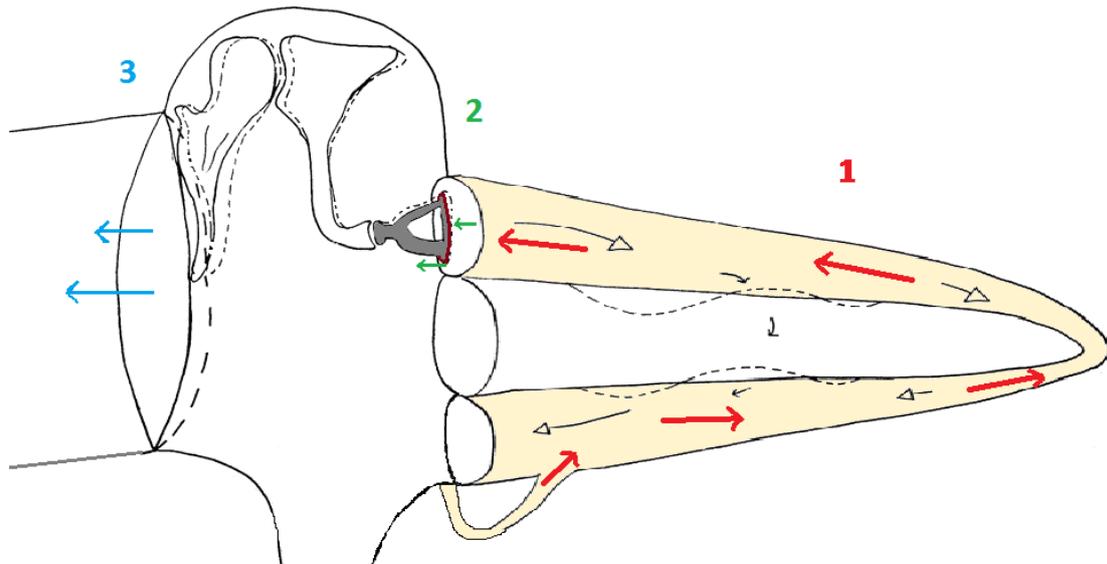


Figure 9 : Représentation de l'influence de la variation de pression intracrânienne sur l'étrier puis sur la membrane tympanique

Légende :

1 = transmission de la variation de la pression intracrânienne via l'aqueduc cochléaire dans la périlymphe, au niveau de la fenêtre ronde

2 = tension infligée par la variation de la pression intralabyrinthique sur le ligament annulaire de la platine de l'étrier dans la fenêtre ovale

3 = répercussion sur le déplacement de la membrane tympanique notamment après activation du réflexe stapédien.

Le parcours de l'onde sonore représentée par les flèches noires est alors modifié lors de la variation de la pression. Toute réponse cochléaire émise en retour sera également modifiée par ce changement de pression en terme de phase.

C/ Les explorations auditives

C.1) Le potentiel microphonique cochléaire

1.a) Historique

Le potentiel microphonique cochléaire (PMC) a été découvert en 1933, sur le chat, par les américains EG. Wever et CW Bray, ce qui lui a valu longtemps le nom de phénomène de Wever et Bray. L'origine et le rôle de ce phénomène électrique restent pour autant mal compris. On ne sait alors que ce potentiel électrique reproduit tel un microphone les caractéristiques de l'onde sonore émettrice, ce qui lui donna son appellation actuelle de potentiel microphonique. H. Davis et AJ. Derbyshire reproduisirent l'expérience, et conclurent à une origine plutôt cochléaire du PMC, tout comme le feront CS Hallpike et AF Rawdon-Smith. Le premier enregistrement sur un humain a eu lieu en 1935 par B. Fromm, au niveau de la niche de la fenêtre ronde et le promontoire cochléaire. Ce n'est qu'en 1952 que H. Davis, I. Tasaki et JP. Legoux établissent de façon certaine la provenance du PMC dans l'organe de Corti et précisent sa distribution spatiale. Dans les années 60, RJ. Ruben utilisa pour la première fois le PMC à fin clinique ; ce qui conduisit en 1971 au premier enregistrement non invasif via des électrodes de surface (EJ. Moore). L'étude des PMC prend alors une plus grande ampleur pour aboutir dans les années 1970 à de nombreuses preuves que les PMC sont produits par les cellules ciliées externes. A cette époque, il n'est possible d'accéder au fonctionnement de l'oreille interne que par le biais du potentiel microphonique ; il faudra attendre les années 1975-1980 pour voir de nouvelles techniques arriver et du même fait, pour voir l'utilisation du PMC réduite. En France, JP. Legoux a entrepris de nombreuses recherches sur le PMC ce qui lui a permis de trouver avec ses collaborateurs, l'origine de sa non linéarité et d'étudier sa sensibilité aux agressions extérieures, qui peuvent entraîner des surdités neurosensorielles. Il démontra également le rôle de transmetteur de l'oreille moyenne, en mesurant simultanément la pression acoustique en avant de la membrane du tympan et l'amplitude du PMC, qui informe de la pression acoustique intracochléaire. En effet, il démontra que les pressions intracochléaire et microphonique sont exactement en phase.

L'utilisation principale du PMC aujourd'hui est pour le diagnostic des neuropathies auditives. Ces neuropathies se caractérisent par une altération de la fonction auditive périphérique (absence ou dégradation sévère des PEA, seuils auditifs incompatibles avec les seuils de

discrimination de la parole, altération des réflexes acoustiques) avec préservation de l'intégrité des CCE. Etant donné que les otoémissions acoustiques sont absentes chez un grand nombre des patients atteints de neuropathies auditives, le diagnostic repose exclusivement sur la détection du PMC. L'utilisation du potentiel microphonique en clinique est donc restreinte à cette utilisation au profit des techniques d'électrocochléographie et des otoémissions acoustiques. Il est par contre toujours sollicité dans différents types de recherche, même s'il reste rare, pour comprendre le fonctionnement de l'oreille interne à l'échelle moléculaire, et pour de nouvelles applications diagnostiques ou de surveillance chez l'homme.

1.b) Origine physiologique

L'ensemble des cellules ciliées ne baigne pas dans les mêmes liquides : leur partie apicale, où reposent les stéréocils, baigne dans l'endolymphe alors que leur corps cellulaire baigne dans la cortilymphe. Du fait que les diverses structures et liquides sont de composition différente, ils présentent des potentiels de repos très distincts (Figure 3). Celui de l'endolymphe dans la rampe cochléaire est de +80 mV contre -70 mV pour l'espace intracellulaire des CCE (-35 mV pour les CCI) ce qui induit une différence de potentiel de 150 mV de part et d'autre de la membrane des CCE (115 mV pour les CCI).

Sous l'effet d'une stimulation sonore, la membrane basilaire finit par entrer en mouvement et fait vibrer les cellules ciliées, amenant à l'inclinaison des stéréocils dont l'extrémité est solidaire de la membrane tectoriale (Chapitre 1, A 3.c) Le rôle de la cochlée). La pression au sein de la cochlée s'en trouve affectée et cette inclinaison des cils entraîne une modulation de la perméabilité membranaire au potassium qui conduit à la dépolarisation de la cellule sensorielle (Figure 3). En réponse à la dépolarisation et à la contraction des cellules ciliées, un potentiel électrique est produit : c'est le potentiel microphonique cochléaire. Il reflète alors le courant de transduction / intracellulaire produit par les CCE lors de leur dépolarisation (il est donc dépendant du potentiel endocochléaire). Il est un potentiel de récepteur alternatif qui suit la fréquence de simulation. Le PMC naît principalement des cellules ciliées externes de la base de la cochlée alors que les cellules ciliées internes contribuent seulement pour une très faible part à sa formation.

C.2) Les produits de distorsion des otoémissions acoustiques

2.a) Les otoémissions acoustiques

La cochlée n'est pas un simple capteur de sons, elle émet également des sons, en absence ou en réponse à une stimulation acoustique, appelés respectivement otoémissions acoustiques (OEA) spontanées ou provoquées. Les OEA ont été décrites pour la première fois par Kemp en 1978. Elles représentent des ondes sonores émises lors de la vibration et de la contraction des CCE de l'organe de Corti. Ces ondes acoustiques sont un reflet des mécanismes actifs cochléaires médiés par les CCE, en particulier leur rôle dans l'amplification des mouvements de la partition cochléaire, par leur activité contractile. Les OEA témoignent donc de l'intégrité du fonctionnement des CCE. Une fois générées, les OEA se propagent par voie rétrograde de la fenêtre ovale, vers l'oreille moyenne puis jusqu'au conduit auditif externe où elles peuvent être enregistrées à l'aide d'un microphone. Elles servent notamment au dépistage auditif des nouveaux nés. De nombreuses mesures dérivent des OEA, en particulier les produits de distorsion acoustique (PDA) qui sont les plus couramment utilisés et les plus étudiés de nos jours.

2.b) Les produits de distorsion acoustique

Les produits de distorsion des otoémissions acoustiques (PDA) sont des OEA provoquées et émises par la cochlée en réponse à deux sons purs continus, appelés primaires, de fréquences f_1 et f_2 proches ($f_2 > f_1$). Lorsqu'on envoie simultanément deux sons purs aux fréquences f_1 et f_2 dans l'oreille, ils sont transmis et amplifiés dans l'oreille moyenne par le tympan et les osselets pour parvenir à la cochlée à travers les mouvements imprimés par l'étrier dans la fenêtre ovale. Ces mouvements produisent une vibration liquidienne responsable d'un déplacement vibratoire de la membrane basilaire. Ces vibrations de la membrane basilaire le long de la partition cochléaire arrivent à leur maximum dans les régions spécifiques aux fréquences de stimulation. Les CCE correspondant à ces deux fréquences se contractent et amplifient les sons de la région correspondante mais comme elles sont proches, des perturbations oscillatoires surviennent et les stéréocils ont un déplacement qui distord l'onde acoustique. Les deux fréquences de stimulation sont mal distinguées et génèrent des PDA à une fréquence $mf_1 - nf_2$ (combinaison des fréquences f_1 et f_2 avec m et n des entiers naturels). Le PDA donnant les meilleurs résultats chez l'homme et le plus facile à trouver correspond à $2f_1 - f_2$ qui est alors le

plus utilisé. Son étude permet d'apprécier la fonctionnalité des CCE dans la région fréquentielle codant pour f_2 et ainsi d'investiguer les différentes régions et le fonctionnement de la partition cochléaire fréquence par fréquence.

C.3) Les potentiels évoqués auditifs précoces

Les potentiels évoqués auditifs précoces (PEAp), aussi appelés les potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral, permettent l'enregistrement dans les dix premières millisecondes de l'activité électrique des voies nerveuses auditives, du nerf auditif au colliculus inférieur (Figure 4), en réponse à un stimulus sonore. Ils ont été décrits et recueillis la première fois chez l'homme par Jewett au moyen d'électrodes de surface.

Lors d'une stimulation sonore, la membrane basilaire entre en oscillation et provoque la contraction des CCE. Les vibrations des stéréocils des CCE entraînent des mouvements liquidiens qui font vibrer les stéréocils des CCI et dépolarisent les CCI. Lors de cette dépolarisation, un neurotransmetteur est libéré et forme un influx électrique qui est acheminé par le nerf acoustique jusqu'au cortex auditif cérébral (Chapitre 1, A 3.c) Le rôle de la cochlée). Durant le parcours de cet influx nerveux, une amplification des ondes électriques survient à plusieurs étages, en résultat des changements de direction des courants neuronaux. Chaque zone d'amplification correspond à un relais des voies auditives et apparaît sous forme de pics d'onde.

La technique de mesure des PEA_p repose sur le recueil de la succession de ces pics, au nombre de cinq principaux, suite à une stimulation sonore. L'onde I représente le ganglion spiral et le nerf auditif à la sortie de la cochlée, l'onde II correspond au nerf auditif à l'entrée de l'angle pontocérébelleux, l'onde III est le premier relais du tronc cérébral : le noyau cochléaire, l'onde IV représente le complexe olivaire supérieur et enfin l'onde V correspond au relais du lemniscus latéral controlatéral au colliculus inférieur.

D) La vascularisation cochléaire

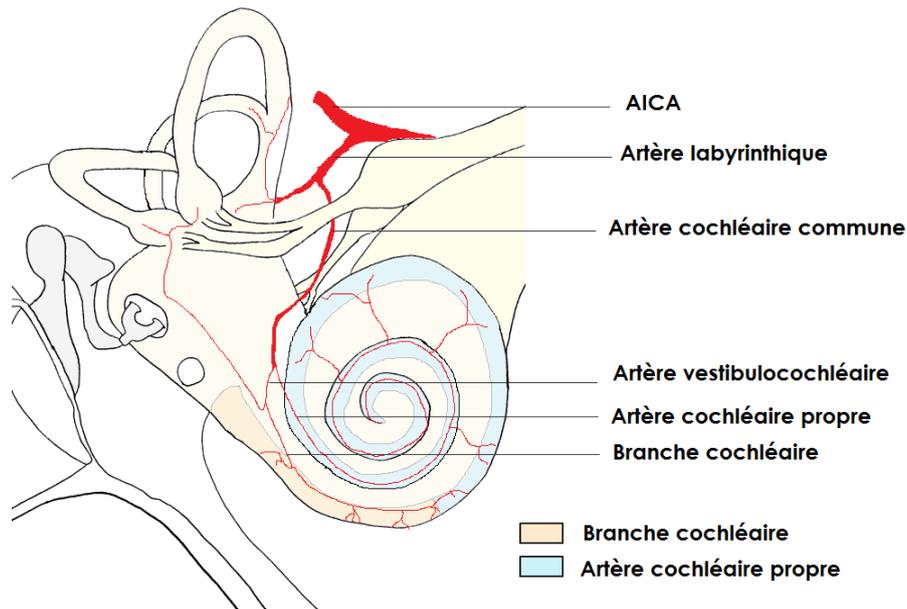


Figure 10 : Vascularisation artérielle de la cochlée la plus retrouvée

D.1) La strie vasculaire

La strie vasculaire est l'épithélium qui recouvre la paroi latérale du canal cochléaire (Figure 2). Elle est constituée de trois types cellulaires dont les cellules marginales qui sont des acteurs importants dans les échanges ioniques au sein de la cochlée (Chapitre 1,B.3) Relations avec la strie vasculaire). Elles sont responsables du transport du potassium dans l'endolymphe et de son recyclage, et ont donc un rôle primordial pour le maintien du potentiel endolymphatique à 80 mV, sans lequel les cellules sensorielles ne pourraient être dépolarisées (Figure 3).

La strie vasculaire possède une vascularisation très dense qui lui apporte les éléments nécessaires à son bon fonctionnement et par conséquent conduit à une bonne activité des cellules de la cochlée. Une ischémie de la cochlée ou de la strie vasculaire pendant près de deux minutes entraîne la disparition du potentiel endocochléaire très sensible à l'anoxie. Il en découle une altération de la boucle de fonctionnement des cellules ciliées qui se répercute sur la fonction cochléaire. Le PMC, créé par les CCE au moment de leur dépolarisation, reflète parfaitement le potentiel endolymphatique et serait donc capable d'évaluer une ischémie cochléaire par son effondrement.

Un cas typique en clinique peut s'intéresser à l'étude d'une telle ischémie et à son retentissement sur l'intégrité auditive. Il s'agit de la chirurgie pour exérèse de neurinome de l'acoustique, où une surdité peut s'installer en post-opératoire bien que le nerf auditif et la cochlée aient été clairement respectés durant l'intervention.

D.2) La vascularisation artérielle de la cochlée

La cochlée est dotée d'une vascularisation de type terminal puisque ses artères proviennent toutes de l'artère labyrinthique (ou artère auditive interne) (Figure 10), ce qui la rend très sensible à tout problème de vascularisation.

L'origine et le trajet de l'artère labyrinthique sont encore aujourd'hui mal définis : le développement au stade embryologique de cette artère est complexe et donne des possibilités très variées. Ainsi, dans la littérature, la description anatomique claire et rigoureuse de cette artère demeure introuvable et les descriptions disponibles sont basées sur des études post mortem. Ces dernières ont permis de dévoiler les parcours les plus empruntés par cette artère. L'artère labyrinthique (AL) résulte le plus souvent de la boucle que forme l'artère cérébelleuse antéro-inférieure (AICA) au niveau du conduit auditif interne (CAI) ; l'AICA naît quant à elle du tronc de l'artère basilaire. L'AL peut aussi dans certains cas provenir directement du tronc basilaire puis suivre le nerf cochléaire dès son origine sur toute sa longueur. Lorsque l'AL naît de la boucle formée par l'AICA, l'AICA s'introduit dans le CAI, et donne majoritairement une AL unique qui s'insère entre le nerf facial et le nerf cochléaire. L'AL aborde le nerf cochléaire à un niveau variable du paquet acoustico facial selon son lieu de séparation de l'AICA. Dans certains cas où l'AL est double, l'une se situe sous le nerf facial et l'autre sous le nerf auditif. Il existe également des configurations où l'AL peut être triple ou alors inexistante lorsque l'AICA atteint dans de rares cas le fond du conduit auditif interne.

L'AL donne naissance au fond du CAI à deux branches : l'artère vestibulaire alimentant les cavités vestibulaires ainsi que les canaux semi-circulaires et l'artère cochléaire commune. Cette dernière se divise à son tour en deux pour former l'artère vestibulocochléaire et l'artère cochléaire propre. La première se scinde en deux pour laisser une branche en direction du vestibule mais aussi pour donner une branche cochléaire qui vascularise le premier quart basal du canal cochléaire. La seconde, l'artère cochléaire propre, sert à vasculariser le reste du canal

cochléaire en allant de la partie du tour basal restant jusqu'à l'apex. L'artère cochléaire propre devient à ce niveau une artère spiralée du modiolus d'où sont issues de nombreuses branches radiales : les artères radiales internes et externes. La strie vasculaire et le ligament spiral bénéficient de réseaux provenant des artères radiales externes arrivant du dessus de la rampe vestibulaire alors que le ganglion spiral et la membrane basilaire sont alimentés par les branches radiales internes.

A cause de sa fonction terminale dans l'approvisionnement vasculaire de la cochlée, l'artère labyrinthique est très sensible aux ischémies et aux spasmes. C'est pourquoi, toute privation d'apport sanguin de la cochlée conduit à une altération de la fonction cochléaire voir à une surdité. Pour conserver l'audition, il est donc important que la vascularisation de la cochlée ne soit pas impactée et qu'il n'y ait pas de vasospasme qui se forme.

Une autre artère naissant de l'AICA est importante pour la préservation de l'audition : l'artère subarcuata qui, malgré son rôle de vascularisation du labyrinthe osseux, peut parfois s'aventurer dans le CAI avant de rejoindre la fosse subarcuata.

D.3) La vascularisation veineuse de la cochlée

La vascularisation veineuse de la cochlée est multiple et sans voie principale. Elle paraît ne pas impacter l'intégrité cochléaire puisque la résection de l'une de ces voies n'entraîne aucune séquelle sur l'audition. Néanmoins, deux voies prédominent ; celle de la veine spirale antérieure pour la rampe vestibulaire et la lame spirale et celle de la veine spirale postérieure pour la rampe tympanique et le ganglion spiral.

E) L'angle pontocérébelleux

L'angle pontocérébelleux (APC) est l'espace situé entre le pont de Varole du tronc cérébral (aussi appelé la protubérance), la portion antérieure et latérale du cervelet et la face postérieure de l'os du rocher (Figure 11). L'APC est protégé par la dure mère et renferme la citerne ponto-cérébelleuse qui contient du liquide cébrospinal (LCS) et est principalement constitué d'ensembles vasculaires et nerveux, organisés en trois parties (Figure 12) :

- Région antéro-interne composée du nerf trijumeau (V), de l'artère cérébelleuse supérieure (ACS) et de la veine de Dandy (la veine pétreuse supérieure)
- Région médio-interne constituée des nerfs du paquet acoustico facial et de l'artère cérébelleuse antéro-inférieure (AICA)
- Région inféro-externe contenant les nerfs mixtes et l'artère cérébelleuse postéro-inférieure (PICA)

Différentes pathologies sont rencontrées dans l'angle ponto-cérébelleuse ; des tumeurs parmi lesquelles le neurinome de l'acoustique (ou schwannome vestibulaire) qui est celle la plus répandue dans cet espace, mais aussi le méningiome du rocher. Les autres pathologies concernent les éléments nerveux et sont la neurotomie vestibulaire et les compressions par conflit vasculo-nerveux.

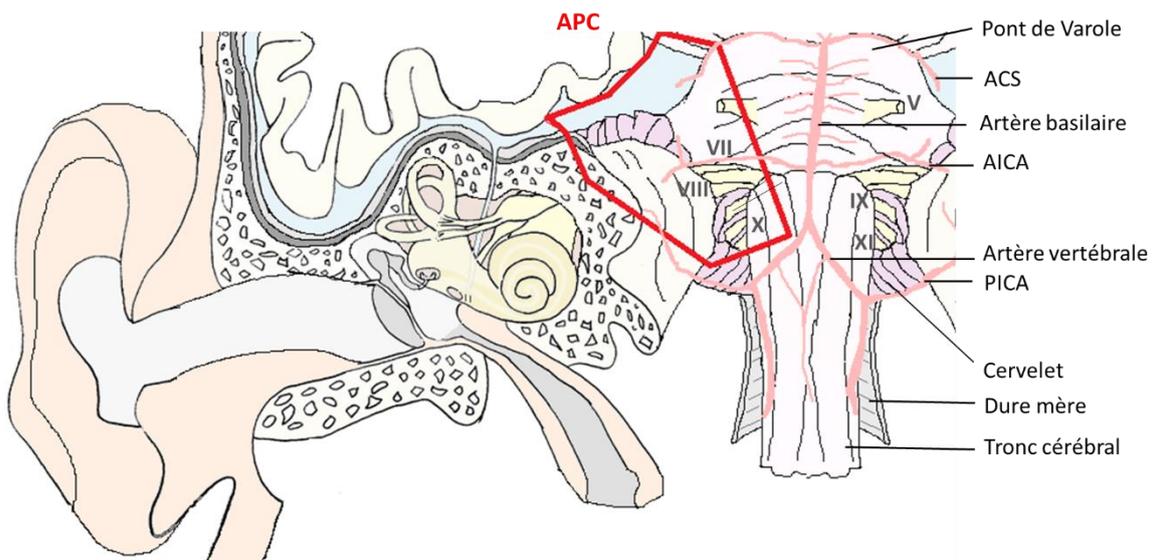


Figure 11 : L'angle pontocérébelleux droit (encadré rouge) et ses composantes. ACS : artère cérébelleuse supérieure, AICA : artère cérébelleuse inféro-antérieure, PICA : artère cérébelleuse inféro-postérieure, V : nerf trijumeau, VII : nerf facial, VIII : nerf cochléo vestibulaire, IX X XI : les nerfs mixtes

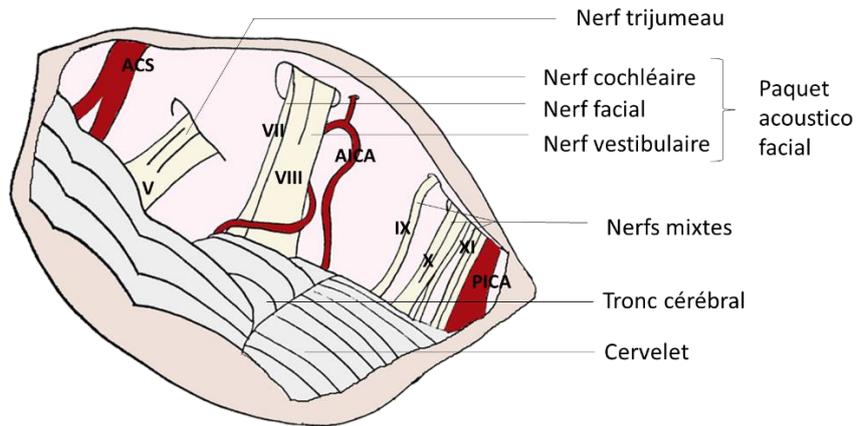


Figure 12 : Voie d'abord rétro sigmoïdienne (ou sous occipitale) de l'angle ponto cérébelleux droit. ACS : artère cérébelleuse supérieure, AICA : artère cérébelleuse inféro-antérieure, PICA : artère cérébelleuse inféro-postérieure, V : nerf trijumeau, VII : nerf facial, VIII : nerf cochléo vestibulaire, IX X XI : les nerfs mixtes

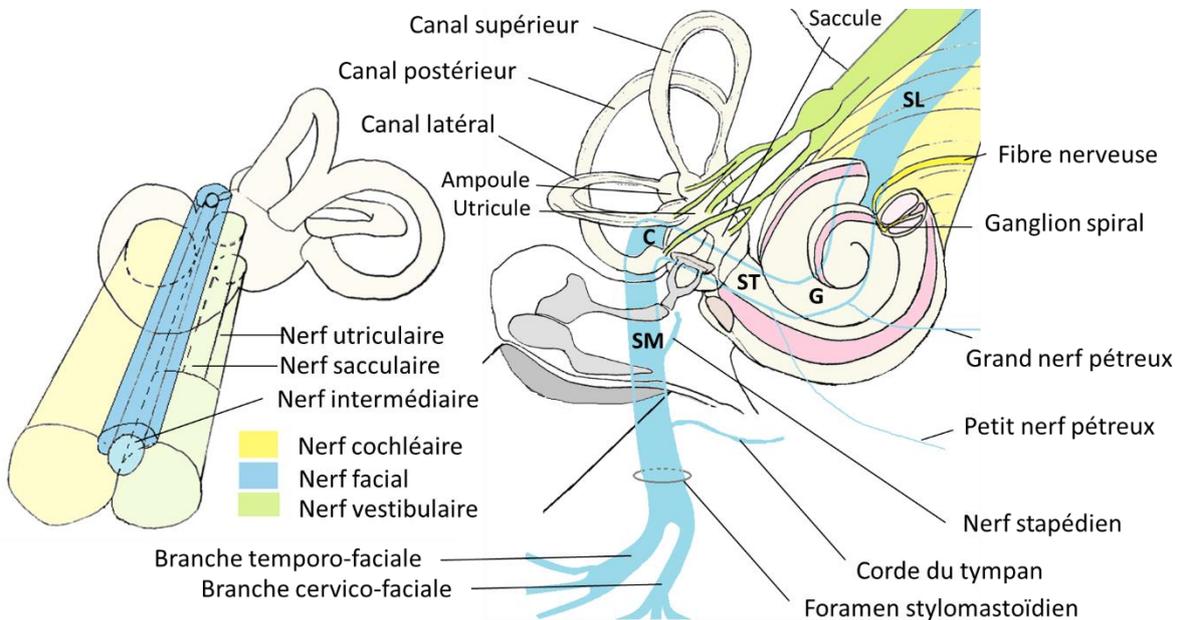


Figure 13 : Le paquet acoustico facial droit au niveau de l'oreille interne. Pour le nerf facial ; SL : segment labyrinthique, G : genou, ST : segment tympanique, C : coude, SM : segment mastoïdien

E.1) Le paquet acoustico facial

Le paquet acoustico-facial contient comme son nom l'indique, le nerf facial (VII et VII bis) et le nerf acoustique (VIII) ; le nerf acoustique étant l'ensemble nerf vestibulaire et nerf cochléaire. Ces nerfs apparaissent au niveau du tronc cérébral, font leur chemin dans l'angle ponto-cérébelleux et s'enfoncent dans le rocher et le conduit auditif interne. A ce niveau, le nerf acoustique termine sa course alors que le nerf facial continue son trajet jusqu'à la base du crâne (Figure 13).

1.a) Le nerf facial

Le nerf facial est l'ensemble de deux nerfs : le nerf facial à proprement dit (VII) et le nerf intermédiaire de Wrisberg (VII bis). Il est un nerf mixte avec deux racines : une racine motrice correspondant au nerf VII qui contient également des fibres végétatives, et une racine sensitive correspondant au nerf VII bis qui possède aussi une fonction sensitive. Ces racines poursuivent le même chemin dans l'angle pontocérébelleux en suivant le nerf acoustique dans le conduit auditif interne. A la sortie du conduit auditif interne, les deux racines se réunissent et forment le canal facial (aqueduc de Fallope) caractérisé par un parcours en forme de Z. Ce canal facial peut se représenter par trois portions : labyrinthique, tympanique et mastoïdienne séparées respectivement par le genou et le coude. Dans le segment labyrinthique, le nerf facial passe en avant de la cochlée et en arrière du vestibule (Figure 13). Le canal facial arrive ensuite au niveau du ganglion géniculé où il décrit une angulation de 75° pour former le genou. A ce niveau, le nerf intermédiaire donne naissance à deux branches : le grand nerf pétreux superficiel (fonction végétative du facial pour la sécrétion lacrymale) et le petit nerf pétreux superficiel. Le canal facial poursuit son trajet sur la partie médiane du tympan jusqu'au coude à partir duquel il change complètement de direction en prenant verticalement la portion mastoïdienne. Dans ce segment, le canal facial donne naissance à deux branches, la première provient du nerf facial pour le muscle stapédien (fonction motrice) et la seconde provient du nerf intermédiaire pour la corde du tympan (fonction végétative du facial pour la sécrétion salivaire et sensorielle pour le goût au 2/3 antérieurs de la langue). Le canal facial se termine alors et laisse le nerf facial quitter l'espace intra-pétreux par le foramen stylomastoïdien où il prodigue des rameaux moteurs à différents muscles avant de se diriger dans la parotide et constituer ses deux branches terminales : la branche temporo-faciale ascendante (branche supérieure) et la branche cervico-faciale descendante (branche inférieure).

1.b) Le nerf cochléaire

Le nerf cochléaire se forme, enroulé dans le canal spiral de la cochlée, à partir des ganglions spiraux que joignent l'ensemble des fibres nerveuses provenant de l'organe de Corti (Figure 2). Ces fibres nerveuses, assemblées à la sortie de la cochlée, deviennent le nerf cochléaire qui prend alors son chemin dans le conduit auditif interne. Il pénètre ensuite dans le tronc cérébral où il se sépare en deux noyaux cochléaires selon un agencement reproduisant la tonotopie cochléaire (Simon, 2009). En effet les fibres de la base de la cochlée correspondant aux hautes fréquences sont dans la partie dorsale des noyaux alors que les fibres apicales (fréquences basses) sont dans la partie ventrale des noyaux. Les fibres continuent ensuite leur chemin par le lemnicus latéral puis le colliculus inférieur dans le tronc cérébral avant de terminer dans le cortex auditif (Figure 4). Le nerf cochléaire permet donc la transmission nerveuse du son jusqu'au cerveau.

Ainsi lors du développement d'un neurinome de l'acoustique, ce sont les fréquences élevées les premières touchées, puisque la tumeur sur le nerf vestibulaire écrase d'abord la partie extérieure du nerf cochléaire qui correspond aux fibres nerveuses apicales (Figure 14).

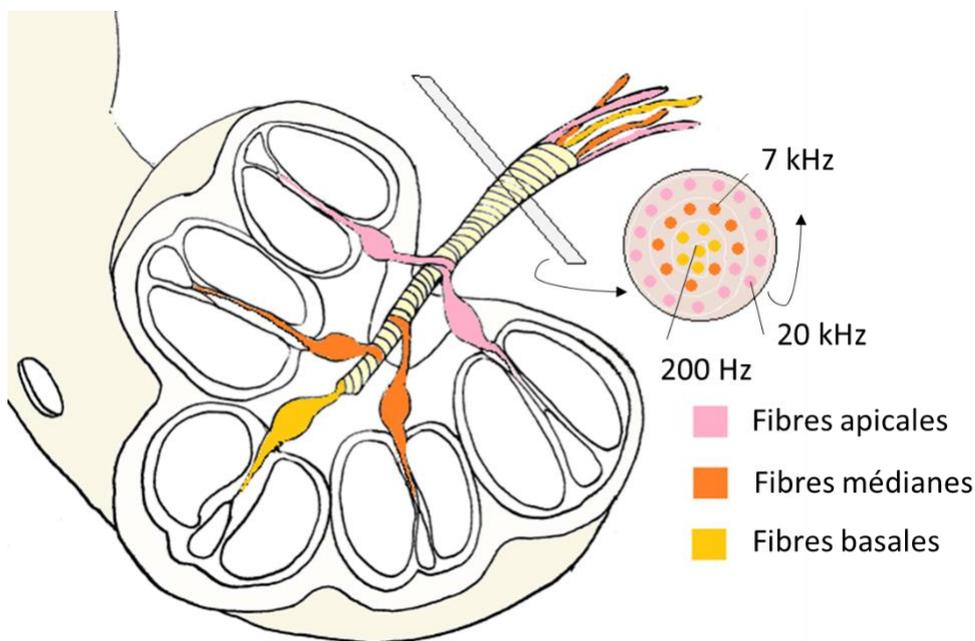


Figure 14 : Tonotopie des fibres nerveuses cochléaires. Coupe de la cochlée.

1.c) Le nerf vestibulaire

Le nerf vestibulaire se forme à partir de cinq branches (Figure 13). Trois d'entre elles donnent le nerf utriculaire et proviennent respectivement de la macule de l'utricule, de l'ampoule du canal semi-circulaire latéral et de l'ampoule du canal semi-circulaire supérieur. Les deux dernières branches naissent de la macule du saccule et de l'ampoule du canal semi-circulaire postérieur et donnent le nerf sacculaire. Dans le conduit auditif interne, ces deux nerfs (utriculaire et sacculaire) s'unissent pour constituer le nerf vestibulaire qui finit sa course dans le tronc cérébral. Le rôle du nerf vestibulaire est de transmettre les messages nerveux concernant l'équilibre au cerveau.

E.2) Le nerf trijumeau

Le nerf trijumeau est un nerf mixte puisqu'il possède une racine motrice permettant principalement la mastication et une racine sensitive permettant la sensation de douleur au niveau de la face. Comme les autres nerfs crâniens, il est double pour pouvoir assurer ses fonctions dans chaque hémiface mais possède plus de fibres nerveuses sur l'hémiface gauche. Il est composé comme son nom le laisse penser de trois branches nerveuses : le nerf ophtalmique (V1), le nerf maxillaire (V2) et le nerf mandibulaire (V3). Ces trois nerfs fusionnent au niveau du ganglion de Gasser pour former un unique nerf qui chemine au-dessus du rocher avant de pénétrer dans le pont du tronc cérébral (Figure 11 et Figure 12).

E.3) Les nerfs mixtes

Les nerfs mixtes sont l'ensemble de trois nerfs mixtes (ayant à la fois une fonction motrice et une fonction sensitive) : le nerf glossopharyngien (IX), le nerf vague (X) et le nerf accessoire (XI) dont les rôles tournent autour de la déglutition et de la phonation. Ces trois nerfs ont leurs noyaux dans la partie inférieure du tronc cérébral et suivent la même direction dans l'angle ponto-cérébelleux jusqu'au foramen jugulaire à la base du crâne.

Le nerf IX permet une innervation motrice et sensitive du muscle stylo-pharyngien pour atteindre l'oropharynx, une innervation motrice et sensitive de la glande parotide et l'innervation sensorielle de la gustation.

Le nerf X permet principalement une innervation végétative (régulation de la fréquence cardiaque et rôle important au niveau des organes digestifs), mais aussi des innervations motrices, sensibles et sensorielles au niveau du pharynx et du larynx. Il possède alors des branches cervicales, thoraciques et abdominales, ce qui lui confère la plus grande région parcourue par un nerf crânien, d'où son nom de nerf vague.

Le nerf XI permet essentiellement une innervation motrice des muscles striés sterno-cléido-mastoïdien et trapèze. Il a été longtemps décrit comme possédant une racine crâniale et une racine spinale mais les travaux de Lachman (Lachman et al, 2002) laissent penser que sa racine crâniale n'est en réalité qu'une partie du nerf X. Depuis cette découverte, le nerf accessoire peut-être appelé le nerf spinal et a perdu son étiquette sensitive.

E.4) La vascularisation principale dans l'angle pontocérébelleux

4.a) L'artère cérébelleuse antéro-inférieure

L'AICA est l'artère la plus imposante de l'APC. Elle est très inconstante d'un individu à l'autre : elle peut être simple ou double et son trajet peut varier. Son nom vient du fait qu'elle vascularise la partie antéro-inférieure du cervelet. Elle provient du tronc basilaire dont elle est la première branche, puis arrive dans l'espace pontocérébelleux. Son parcours ressemble à une courbe dont le sommet est très près du conduit auditif interne puisqu'il croise la partie inférieure du nerf VIII ou celle du nerf VII. La position de l'AICA est souvent entre le VII et le VIII. Son trajet prend fin dans le flocculus où elle donne plusieurs branches dont la principale est l'artère labyrinthique ; artère qui suit le paquet acoustico-facial dans le conduit auditif interne pour vasculariser l'oreille interne ([Figure 10](#), [Figure 11](#) et [Figure 12](#)). Elle peut parfois entraîner un spasme facial de l'hémiface en venant comprimer le nerf facial.

4.b) L'artère cérébelleuse postéro-inférieure

La PICA est aussi une artère volumineuse dans l'APC. Elle provient de la face postérieure de l'artère vertébrale et vient faire une boucle au niveau des nerfs mixtes avant de se diriger vers l'hémisphère cérébelleux. Elle donne naissance à plusieurs branches, chacune à l'attention des nerfs mixtes ([Figure 11](#) et [Figure 12](#)). Elle peut dans certains cas se cheminer à hauteur du paquet

acoustico-facial pour y faire une boucle et provoquer la compression du nerf facial et un spasme facial de l'hémiface.

4.c) L'artère cérébelleuse supérieure

L'ACS provient de l'artère basilaire dont elle est la deuxième branche juste avant la formation de l'artère cérébrale postérieure. Elle sert principalement à la vascularisation de la partie supérieure et dorsale du cervelet (Figure 11 et Figure 12). Son parcours fait une courbe avec une boucle au niveau de la racine du nerf trijumeau ce qui peut la rendre responsable de névralgie faciale si elle comprime le nerf trijumeau.

4.d) La veine de Dandy

La veine de Dandy est la veine pétreuse supérieure et la veine la plus connue de l'APC. Elle provient de l'union de veines cérébelleuses, de veines de l'angle pontocérébelleux et de veines pontiques. Elle chemine le long du bord externe du nerf trijumeau pour aller jusqu'au sinus pétreux supérieur. Tout comme l'ACS, la veine de Dandy peut causer une névralgie faciale par compression des racines du nerf trijumeau.

E.5) Les interventions chirurgicales dans l'angle pontocérébelleux

5.a) L'exérèse du neurinome de l'acoustique ou schwannome vestibulaire

Le neurinome de l'acoustique (NA) est une tumeur bénigne qui provient des cellules de Schwann (I.1 Les cellules gliales) et qui se développe sur le nerf acoustique. Il apparaît la plupart du temps sur le nerf vestibulaire et rarement sur le nerf auditif d'où son autre nom de schwannome vestibulaire. Il représente à lui seul 80% des tumeurs se développant dans l'APC alors que les tumeurs de l'APC représentent 8% des tumeurs intracrâniennes.

Malgré son statut bénin, le NA peut entraîner de graves complications et doit donc être retiré quand son développement devient trop important. En effet, en prenant naissance dans le CAI, sa croissance amène son développement dans l'APC, un lieu étroit et riche en éléments nerveux et vasculaires. Un volume trop important du NA peut conduire à une paralysie faciale ou une

surdité, mais aussi en comprimant le tronc cérébral situé à proximité, peut faire survenir des dommages cérébraux importants pouvant entraîner la mort.

La compression du paquet acoustico facial amène les premiers signes cliniques plus ou moins visibles dominés par une surdité unilatérale, d’abord sur les hautes fréquences, puisqu’elles sont les premières touchées par la compression du nerf auditif. (Figure 14). La compression réalisée par le développement du NA peut aussi affecter la vascularisation en altérant le flux artériel de l’artère cochléaire, seule source vasculaire de la cochlée, et entraîner une surdité d’ordre endocochléaire (D.2 La vascularisation artérielle de la cochlée) puisqu’il y a disparition des OEA (Bonfils et Uziel, 1988).

Le NA se classe morphologiquement selon quatre stades (Koos, 1976), correspondant à son étendue et son effet de masse dans l’APC (Tableau 1 et Figure 15). De nombreuses autres classifications existent mais se r f rent uniquement aux dimensions du NA avec des variations notables. La classification de Koos reste alors la classification communément utilisée.

Classification de Koos		Consensus Tokyo 2003
Stade I	Tumeur purement intracanalalaire	Taille < 1 cm
Stade II	Tumeur intracanalalaire et qui s’étend dans l’angle ponto cérébelleux sans atteindre le tronc cérébral	Taille de 1 à 2 cm
Stade III	Tumeur intracanalalaire qui s’étend dans l’angle ponto cérébelleux et fait contact avec le tronc cérébral mais sans le déformer ; le 4 ^{ème} ventricule (V4) reste en place.	Taille de 2 à 4 cm
Stade IV	Tumeur intracanalalaire et qui s’étend dans l’angle ponto cérébelleux en déformant le tronc cérébral et le V4	Taille > 4 cm

Tableau 1 : Classification de Koos (1976) en analogie avec le volume pouvant correspondre à l’étendue de la tumeur d’après le consensus de la conférence de Tokyo en 2003

Le neurinome de l’acoustique peut être retiré lors d’une exérèse par chirurgie otoneurochirurgicale. Plusieurs voies d’abord sont possibles : la voie rétrosgmoïde qui permet une préservation de l’audition, la voie sus-pétreuse qui permet également de préserver l’audition mais seulement pour des tumeurs intra-canalaires, et la voie transtympanique qui elle sacrifie l’audition.

5.b) La neurotomie vestibulaire

La neurotomie vestibulaire s'adresse aux patients ayant un vertige périphérique invalidant causé par le dysfonctionnement de la fonction vestibulaire de l'oreille interne : il s'agit de la maladie de Ménière ou de l'hydrops labyrinthique. Cette pathologie est une atteinte rare qui se décrit par des crises répétitives de vertige, pouvant être accompagnées de nausées ou de vomissements, d'acouphènes et de perte auditive. Ces crises peuvent durer de quelques heures à quelques jours et sont très invalidantes pour le patient. Au fur à mesure des crises, l'audition se trouve fortement dégradée et ce de façon irréversible.

Un moyen pour stopper ces crises est la neurotomie vestibulaire qui consiste à venir sectionner le nerf vestibulaire lors d'une intervention otoneurochirurgicale par voie rétro sigmoïdienne. Le nerf vestibulaire étant responsable de la transmission du message sur l'équilibre, il ne peut plus émettre d'information une fois sectionnée. Ainsi les messages altérés qui entraînent les vertiges dans le cadre de la maladie de Ménière ne peuvent plus être communiqués au cerveau et les crises sont donc éliminées.

5.c) La décompression de conflit vasculo-nerveux

Dans l'APC deux types principaux de conflits neurovasculaires sont rencontrés : un conflit avec le nerf trijumeau ou avec le nerf facial au niveau de leur REZ : la zone d'émergence de la racine du nerf où se fait la transition de la myéline centrale vers la myéline périphérique. La compression vasculaire sur le nerf entraîne l'excitation de ses potentiels et donc une activité involontaire et altérée du nerf. Plusieurs éléments de vascularisation peuvent être responsables du conflit, aussi bien artériel que veineux et même parfois conjointement, en créant un double conflit vasculaire. La décompression microvasculaire par intervention microchirurgicale est un bon moyen de libérer le conflit en faisant un débouclage : l'élément vasculaire en cause est déplacé et maintenu éloigné du nerf à l'aide d'un petit fragment de teflon (Figure 17).

Conflit vasculaire avec le nerf facial : le spasme de l'hémiface

Il est caractérisé par la survenue de mouvements cloniques involontaires, souvent au niveau oculaire. Au fil du temps, ces mouvements atteignent même le bas du visage au niveau labial et deviennent constants jusqu'à être toniques, laissant place à une grimace incessante. Il est souvent causé par un conflit vasculo-nerveux au niveau de la REZ du VII, souvent très près du

sillon bulbo protubérantielle, avec la PICA ou l'AICA (Figure 17) et parfois conjointement/ou uniquement avec l'artère vertébrale. Certains cas reportent également l'implication double de la PICA avec l'AICA ; la PICA agissant au niveau de la REZ du VII et l'AICA entre le VII et le reste du paquet acoustico facial.

Conflit vasculaire avec le nerf trijumeau : la névralgie faciale

La névralgie faciale ou névralgie trigéminal est caractérisée par la survenue brutale de décharges électriques dans l'une ou plusieurs régions du nerf trijumeau. La douleur est déclenchée en général par les mouvements de la mâchoire ou de la langue, par la déglutition ou même l'élocution. Elle est très souvent causée par une boucle de l'artère cérébelleuse supérieure ou une de ses branches, parfois en collaboration avec la veine de Dandy ; elle est rarement causée par l'AICA. Le conflit peut dans le cas du V avoir lieu n'importe où dans l'APC puisque la REZ du nerf trijumeau s'étend sur plusieurs millimètres. Le conflit peut se trouver de la racine du V à sa division en trois branches nerveuses.

5.d) L'exérèse du méningiome de la fosse postérieure du rocher

Le méningiome est une tumeur souvent bénigne qui se développe au niveau d'une méninge, une membrane fibreuse qui enveloppe le système nerveux central. Le développement d'un méningiome est lent puisqu'il ne croît que de quelques millimètres par an et les symptômes peuvent apparaître que tardivement. Le méningiome de la fosse supérieure du rocher se situe au niveau de l'APC et peut être opéré par voie rétro sigmoïdienne. Il se développe au niveau de la dure mère, une enveloppe qui protège le cerveau (Figure 18). Il représente 10% des tumeurs de l'APC. La fosse postérieure du rocher est la région qui se situe à l'arrière du crâne et qui contient le cervelet, le tronc cérébral ainsi que la plupart des nerfs crâniens. L'exérèse de la tumeur est l'option de choix pour s'en débarrasser dans la mesure où aucun traitement médicamenteux ne permet de l'éliminer.

E.6) La voie d'abord rétro-sigmoïdienne

La voie d'abord rétro-sigmoïdienne (VRS) fait partie des trois voies d'abord permettant une préservation auditive, avec la voie sus-pétreuse et la voie rétro-labyrinthique, contrairement à la voie trans-labyrinthique qui sacrifie inévitablement l'audition.

La VRS est la voie d'abord de prédilection pour les interventions ayant lieu dans l'APC puisqu'elle est adaptée à la microchirurgie. Elle donne un bon accès aux différents éléments vasculaires et nerveux présents dans l'APC (Figure 12), notamment le paquet acoustico facial, ce qui rend possible une préservation du nerf facial et du nerf cochléaire. Elle se trouve au niveau de structures facilement identifiables (sinus sigmoïde, mastoïde et cervelet), ce qui permet de conserver des repères spatiaux et elle est également mini-invasive en s'exposant peu aux fuites du LCS. La contrainte de cette voie reste le manque d'accès au fond du conduit : le CAI doit être fraisé pour atteindre son fond. La difficulté de ce fraisage est d'éviter les différents éléments vasculaires et surtout la boucle du canal semi-circulaire postérieur dont l'ouverture provoquerait une surdité.

La position opératoire du patient utilisée pour cette voie est le décubitus latéral du côté opposé de l'oreille opérée. Une têtère à pointes permet de maintenir la tête tournée sur le côté opposé. Un monitoring du nerf facial accompagne souvent la VRS ce qui permet sa préservation.

Les principales étapes pour atteindre l'APC par la VRS sont par ordre chronologique : l'incision de la peau derrière l'oreille en arrière de la mastoïde, l'ouverture crânienne en retirant un fragment de l'os occipital bas, l'incision de la dure mère juste en arrière du sinus sigmoïde et l'aspiration du LCS en attendant la rétraction du cervelet. La voie fait alors découvrir l'APC et ses structures nerveuses et vasculaires. Il est alors possible de procéder à l'exérèse de neurinome de l'acoustique ou de méningiome de la fosse postérieure, à une neurotomie vestibulaire ou à une décompression vasculo-nerveuse.

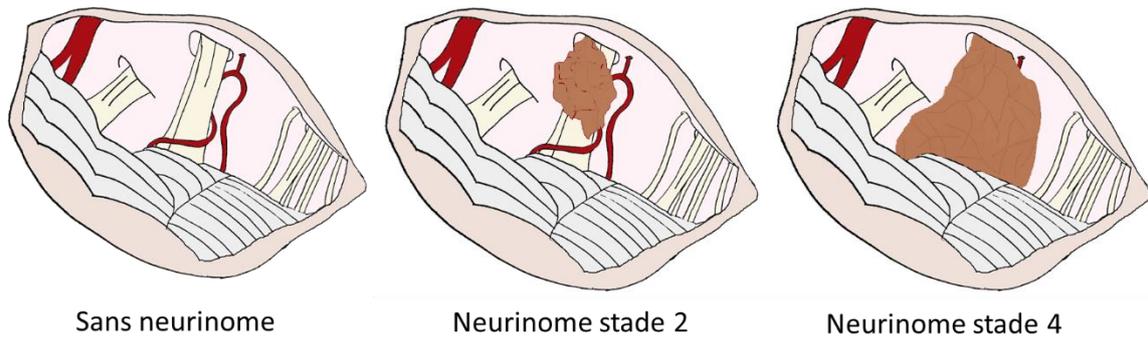


Figure 15 : Le neurinome de l'acoustique par la voie d'abord rétro sigmoïdienne

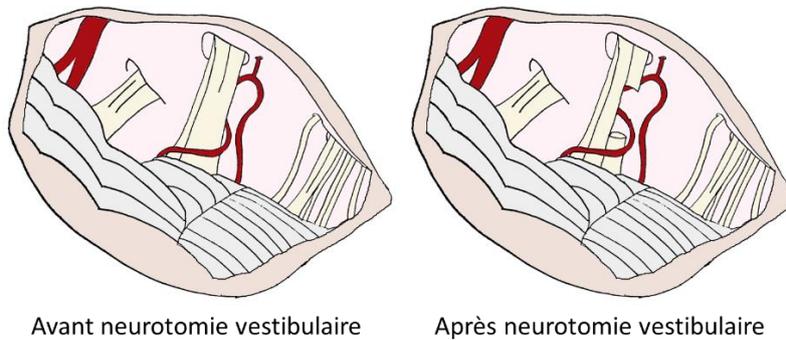


Figure 16 : La neurotomie vestibulaire par voie rétro sigmoïdienne

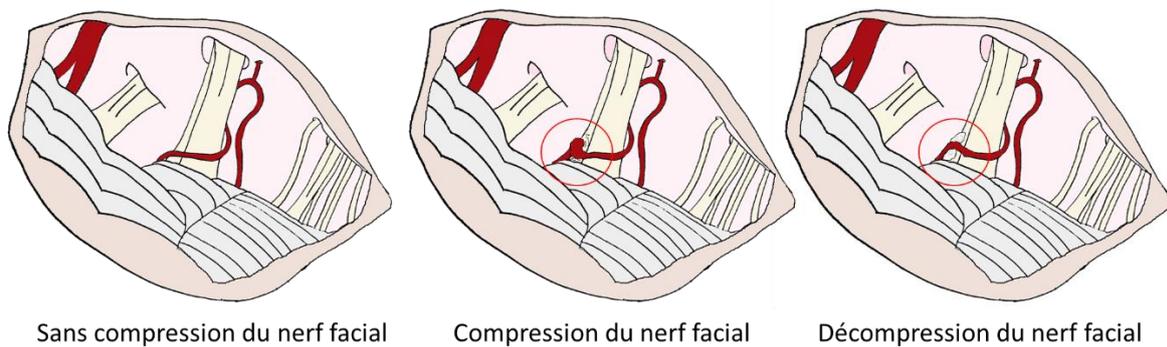


Figure 17 : Décompression d'un conflit entre l'AICA et le nerf facial par pose de teflon. Voie d'abord rétro sigmoïdienne.

F) L'aqueduc cochléaire

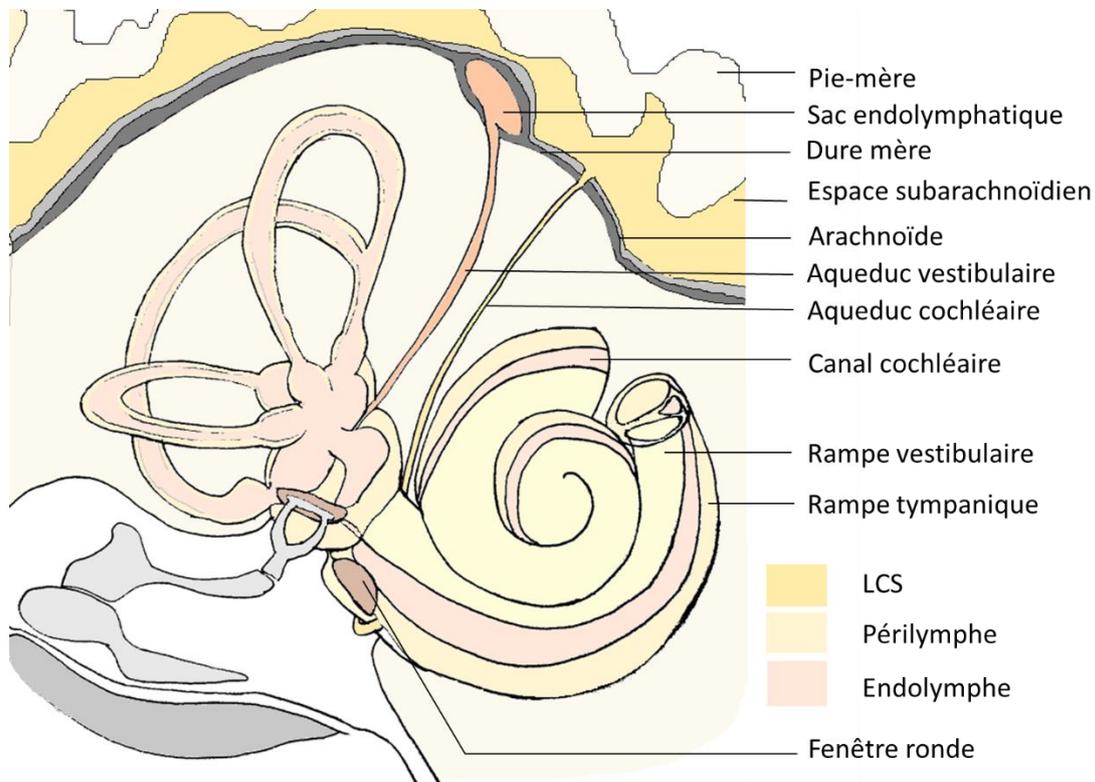


Figure 18 : L'aqueduc cochléaire : passerelle entre le liquide cébrospinal et les liquides endocochléaires

L'aqueduc cochléaire est un canal osseux de longueur variable de 6 à 12 mm qui relie l'espace sous-arachnoïdien, où circule le LCS, à la rampe tympanique de la cochlée, où circule la périlymphe, à travers l'os temporal (Figure 18). Il joint la rampe tympanique au niveau d'un orifice situé sur la partie non enroulée du tour basal de la cochlée, non loin de la membrane de la fenêtre ronde, et prend fin dans la fosse cérébrale postérieure. L'aqueduc cochléaire effectue une communication directe entre l'espace sous-arachnoïdien et l'espace périlymphatique. Il représente la voie de communication pressionnelle la plus importante de la cochlée et permet de filtrer les variations normales de la pression intracrânienne, telles que celles induites par les battements du cœur et la respiration. Il permet de maintenir un équilibre pressionnel entre le liquide périlymphatique de l'oreille interne et le liquide cébrospinal ; cette égalisation de pression se produit de manière instantanée. Les variations « anormales » de pression du LCS

sont donc transmises aux liquides endocochléaires et modifient l'impédance acoustique de l'oreille interne.

Il existe toujours la controverse de si l'aqueduc cochléaire permet le passage de fluide ou du moins de substances moléculaires du LCS à la rampe tympanique, ce qui pourrait expliquer la similitude entre la composition de ces deux liquides (riche en sodium et faible en potassium). Il a été suggéré la présence possible d'une autre voie qui permettrait la transmission de ces composants spécifiques mais rien n'a été encore prouvé.

G) La pression intracrânienne

La pression intracrânienne (PIC) représente la pression exercée sur l'ensemble des composants de la boîte intracrânienne : le parenchyme cérébral (80%), le sang (5%) et le liquide cébrospinal (15%). La PIC dépend de la loi de Monro-Kellie (Équation 1). Cette loi se base sur le fait que la boîte intracrânienne est inextensible et que de ce fait, son volume doit être maintenu constant ; ce volume correspond à la somme des volumes des trois compartiments du crâne.

$$V_{total} = V_{parenchyme} + V_{sang} + V_{LCS}$$

Équation 1 : Loi de Monro Kellie

Toute augmentation de l'un de ces volumes doit être compensée par la diminution équivalente de l'un ou des deux autres volumes pour maintenir une PIC constante. L'élément le plus adaptable de la boîte intracrânienne est le LCS, c'est donc lui le plus souvent qui va permettre de moduler le changement de volume. Le LCS est drainé si une augmentation de volume survient dans le parenchyme ou dans le sang intracérébral ; il est secrété plus abondamment si les autres volumes diminuent. Le sang cérébral peut lui aussi aider à la modulation des volumes par dilatation ou vasoconstriction des artérioles, quant au volume parenchymateux il est essentiellement incompressible. Lorsqu'un des volumes ne peut plus être compensé par un autre, la PIC augmente et peut entraîner une hypertension intracrânienne (HTIC) ou une ischémie cérébrale.

La valeur moyenne normale de la PIC est de 15 cm H₂O en décubitus dorsal (soit 10 mmHg). Elle varie en fonction de la position debout (jusqu'à 20 cmH₂O) et couchée. La mesure de la PIC se fait par ponction lombaire en extrayant du LCS (dans la mesure où la responsabilité d'une occupation de l'espace intracrânien est écartée lors de HTIC) en décubitus ou de manière continue à l'aide d'un capteur parenchymateux ou d'un cathéter intraventriculaire (Figure 19). L'utilisation d'un capteur parenchymateux ou d'un cathéter intraventriculaire est extrêmement invasive et peut entraîner plusieurs complications telles que des hémorragies ou une infection. En effet, la dérivation ventriculaire externe, qui est le gold standard en France, consiste en le placement d'un cathéter dans la corne frontale d'un des ventricules latéraux. Lorsque cette voie ventriculaire n'ai pas accessible, le capteur parenchymateux est utilisé. Il a l'avantage d'être

relativement moins invasif en pénétrant de seulement quelques millimètres dans le parenchyme cérébral mais il ne permet pas la soustraction de LCS, seulement la mesure de la PIC. En raison des complications liées au statut invasif de ces méthodes, le développement d'une méthode de mesure non invasive de la PIC aurait un impact significatif dans le suivi et le traitement des patients ayant une PIC anormale.

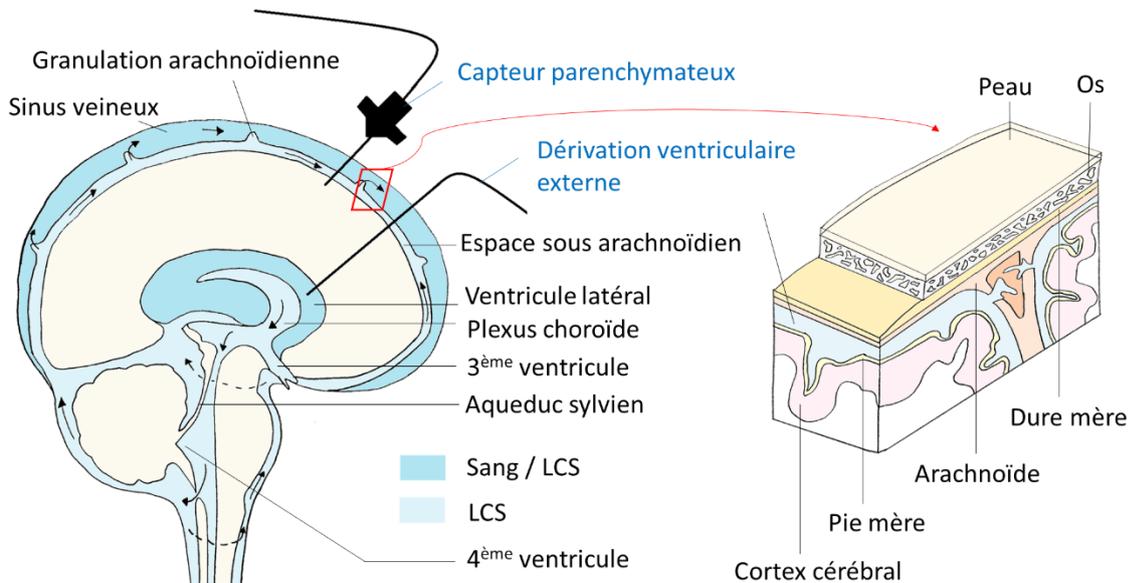


Figure 19 : Le parcours du liquide cébrospinal et une coupe des méninges

G.1) Le parcours du liquide cébrospinal

Le LCS naît du plexus choroïde qui se trouve dans les ventricules cérébraux. Les ventricules sont au nombre de quatre : une paire de ventricule latéral, le troisième ventricule (V3) et le quatrième ventricule (V4). Le LCS débute son parcours des ventricules latéraux, il rejoint ensuite le troisième ventricule puis le quatrième ventricule via l'aqueduc de Sylvius avant d'atteindre l'espace sous arachnoïdien (Figure 19). Dans l'espace sous arachnoïdien, le LCS passe dans les granulations arachnoïdiennes afin de pénétrer dans le système cérébral de drainage veineux.

Le LCS est produit tous les jours à une quantité proche de 500 mL et reste à une quantité proche de 150 mL. Sa réabsorption se fait dans l'espace sous arachnoïdien via les granulations arachnoïdiennes par le sinus veineux dure-mérien. Ce drainage ne s'effectue donc pas dans les

ventricules où le LCS est sécrété. C'est pour cette raison que quand le LCS ne peut plus être absorbé, il n'y a plus d'équilibre et le LCS s'accumule dans les ventricules causant leur dilatation jusqu'à l'hydrocéphalie (Chapitre 1, H.2) L'hydrocéphalie).

Dans le cas de l'hydrocéphalie aiguë suite à une hémorragie méningée, ce sont des caillots sanguins qui bloquent l'accès des villosités arachnoïdiennes. Le cas de l'hydrocéphalie chronique de l'adulte est particulier, en effet il n'y a pas de problème au niveau de la réabsorption du LCS.

G.2) L'hypertension intracrânienne

L'hypertension intracrânienne (HTIC) se décrit comme une augmentation de la PIC au-delà des valeurs physiologiques permettant une compensation par les volumes intracrâniens. La courbe pression-volume de Langfitt représente la relation entre la PIC et les volumes intracrâniens (Figure 20). Elle est composée de deux phases : la première correspond à une phase de bonne compensation entre la PIC et le volume alors que la seconde correspond à une compensation plus pauvre avec une augmentation exponentielle de la PIC par rapport au volume intracrânien jusqu'à la décompensation. Dans cette deuxième phase, une faible élévation du volume intracrânien induit une forte augmentation de la PIC et une HTIC pathologique.

L'hypertension intracrânienne se définit comme une valeur de PIC supérieure à 20 mmHg (\approx 27 cmH₂O) en position couchée ; valeur qui correspond au début de la seconde phase de la courbe de Langfitt. Dès 15 mmHg, la PIC est considérée comme anormale mais elle n'est pathologique qu'à partir de 20 mmHg.

L'HTIC peut être due à une augmentation du volume parenchymateux (telle une tumeur cérébrale ou tout œdème), à une augmentation du volume sanguin (telles des hémorragies ou thromboses) ou à une augmentation du volume du LCS (telle une hydrocéphalie) (Équation 1).

Les symptômes principaux sont des céphalées, des vomissements et des nausées, des troubles visuels et/ou des troubles de la vigilance. L'HTIC peut entraîner un engagement cérébral si l'un des volumes vient à comprimer le tronc cérébral mais aussi une ischémie cérébrale lorsque la PIC se rapproche de la pression artérielle moyenne.

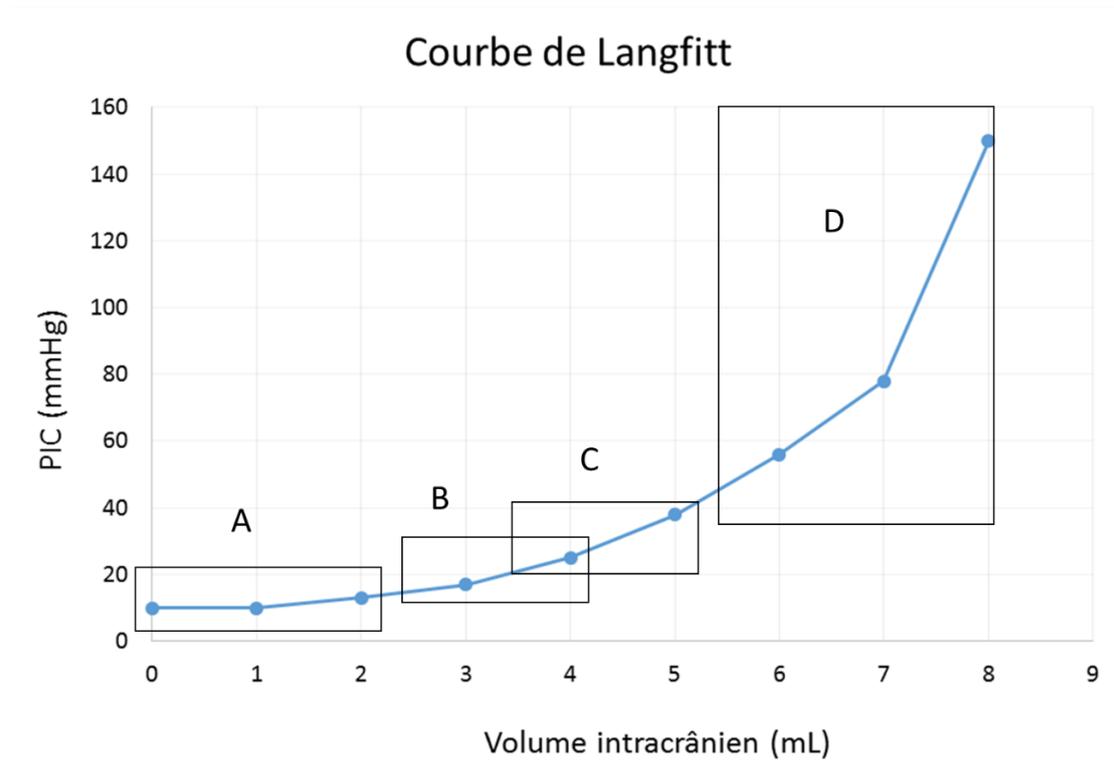


Figure 20 : Courbe de pression-volume de Langfitt qui donne la compliance cérébrale. A = PIC normale ou bien compensée, B = Mécanisme compensateur devient faible avec début de HTIC, C = compliance de la boîte intracrânienne très faible, D = HTIC grave et pathologique, décompensation.

H) L'hémorragie méningée anévrysmale

L'hémorragie méningée (HM) est aussi appelée hémorragie sous-arachnoïdienne. Elle se caractérise par un épanchement sanguin dans le LCS renfermé dans les espaces sous-arachnoïdiens qui entourent et protègent le cerveau ([Figure 19](#)). Les méninges sont les espaces fibreux contenant le LCS et divisés en trois feuillets : la dure mère, l'arachnoïde et la pie mère. Le sang se répand dans le LCS à partir de la brèche vasculaire créé par la rupture d'anévrysme et sous l'effet de la pression qu'elle engendre.

Une HM est provoquée à 85% par des ruptures d'anévrysme intracrânien : on parle alors d'HM anévrysmale. L'HM est marquée en général par l'arrivée brutale de céphalées pouvant être accompagnées de nausées ou vomissements. Le syndrome méningé se complète par une photophobie et une raideur dans la nuque. D'autres symptômes peuvent être des troubles de la vigilance ou une perte de connaissance pouvant aller jusqu'au coma.

Elle est diagnostiquée en plus des signes cliniques par tomодensitométrie (TDM) ou si celle-ci ne révèle rien, par une ponction lombaire permettant de montrer la présence de sang dans le LCS. Les complications à l'HM sont principalement le vasospasme (surveillé par doppler transcrânien) et l'hydrocéphalie. L'évaluation de la gravité de l'HM peut être donnée par la classification neurologique de la World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) ([Tableau 2](#)), allant du grade I au grade V. L'HM peut également être évaluée par une classification scannographique : l'échelle de Fisher ([Tableau 3](#)).

Grade	Glasgow Coma Scale	Déficit moteur
I	15	Absent
II	13 – 14	Absent
III	13 – 14	Présent
IV	7 – 12	Présent ou absent
V	3 - 6	Présent ou absent

Tableau 2 : Classification de la WFNS

Grade	Aspect du scanner
1	Pas d'hémorragie évidente
2	Hémorragie sous arachnoïdienne avec dépôts de moins d'un millimètre d'épaisseur
3	Hémorragie sous arachnoïdienne avec dépôts de plus d'un millimètre d'épaisseur
4	Hémorragie sous arachnoïdienne avec une hémorragie intra-ventriculaire ou un hématome parenchymateux.

Tableau 3 : Classification de Fisher

H.1) La rupture d'anévrisme intracrânien

Un anévrisme est une dilatation ou une malformation de la paroi artérielle qui forme une sorte de sac arrondi de diamètre variable (Figure 21). Un anévrisme n'est pas dangereux tant que sa taille reste petite et ne menace pas de se rompre. La rupture d'anévrisme entraîne la libération du sang contenu dans l'anévrisme, mais aussi celui de l'artère au niveau duquel il s'est formé. Dans le cas des HM, ce sont les artères cérébrales qui sont touchées par l'anévrisme et qui libèrent le sang dans les méninges et le LCS, entraînant des dommages pouvant entraîner la mort (Figure 21). Les principales artères affectées et responsables de l'anévrisme sont celles du polygone de Willis (Figure 21), incluant les artères cérébrales antérieures, l'artère communicante antérieure, les artères communicantes postérieures, les artères cérébrales postérieures, les artères sylviennes et plus rarement les artères cérébrales supérieures, l'artère basilaire ou une de ses branches dont les artères vertébrales. Au fur à mesure de l'écoulement sanguin, le sang coagule ou colmate l'anévrisme de lui-même assurant l'arrêt de l'épanchement.

L'examen permettant d'identifier l'anévrisme est l'angiographe ou l'artériographie, suite auquel la décision d'embolisation ou de chirurgie (plus rarement) est prise. L'anévrisme est traité afin de prévenir une deuxième rupture mais ne soigne pas l'hémorragie méningée. La technique employée est la pose de coils par artériographie dans le sac anévrisimal afin de l'emboliser et empêcher qu'il ne se rompe à nouveau.

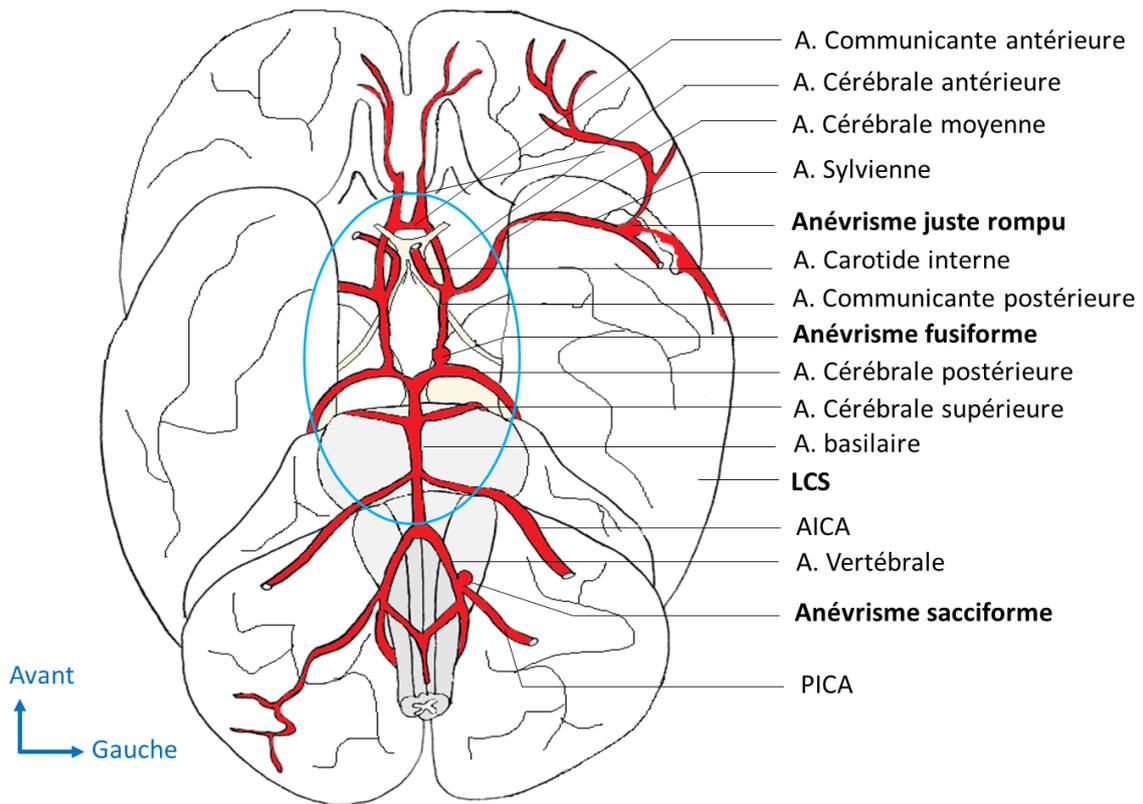


Figure 21 : Le polygone de Willis (cercle bleu) et les artères pouvant causer des anévrismes cérébraux. Exemple d'un anévrisme venant de se rompre laissant le sang se répandre dans le LCS et créant une hémorragie méningée.

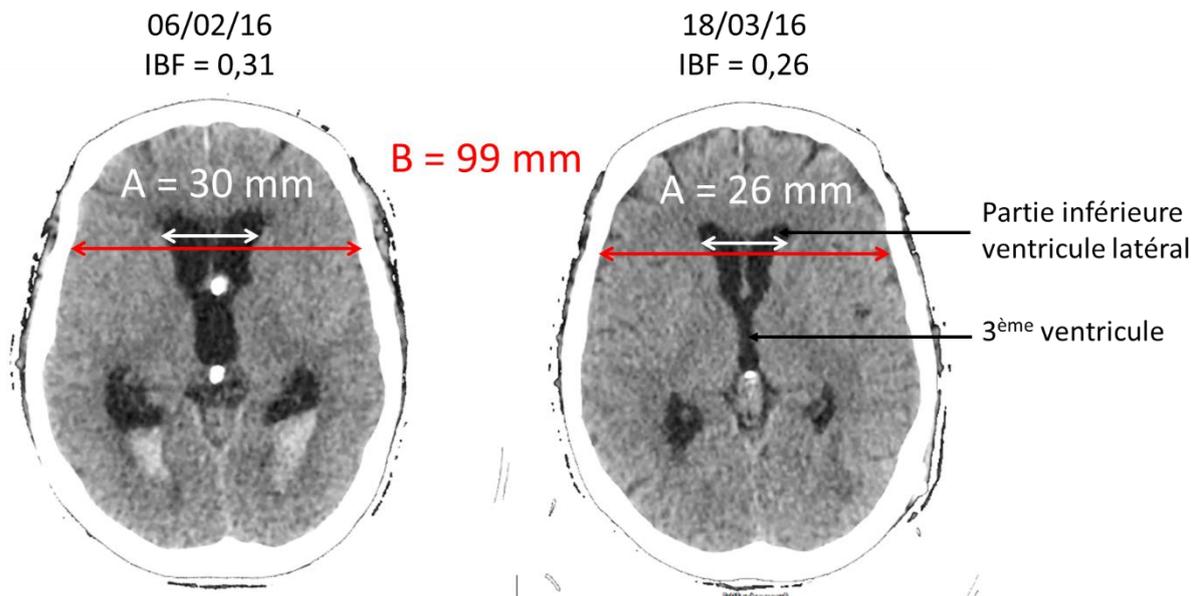


Figure 22 : Représentation d'une même coupe de scanner des ventricules cérébraux du patient 16 inclus dans HeMAPIC, avec à droite une image avec une taille normale des ventricules et à gauche une hydrocéphalie aiguë en présence d'une DVE. Index bifrontal (IBF) = A/B

H.2) L'hydrocéphalie

L'hydrocéphalie correspond à un trouble du flux du LCS qui peut être dû à un problème de résorption du LCS ou à une obstruction de ses voies de circulation ; le LCS s'accumule et entraîne l'augmentation du volume des cavités ventriculaires intracrâniennes. L'hydrocéphalie est une des complications pouvant se déclarer suite à une HM. Elle se déclenche chez environ 15% des patients. Elle peut être de deux formes : une hydrocéphalie aiguë ou une hydrocéphalie tardive dite aussi chronique ou à pression normale.

2.a) L'hydrocéphalie aiguë

L'hydrocéphalie aiguë survient dans les premiers jours suivant l'HM. Elle est causée par l'engorgement des cavités ventriculaires par des caillots sanguins. Le LCS s'accumule dans les systèmes ventriculaires du cerveau sans pouvoir circuler et provoque une dilatation ventriculaire. La boîte crânienne étant inextensible (Équation 1 : Loi de Monro Kellie), l'augmentation de LCS entraîne une pression intracrânienne importante. Cette hydrocéphalie est traitée en général par la pose d'une dérivation ventriculaire externe jusqu'à ce que l'obstruction disparaisse. Les symptômes de l'hydrocéphalie aiguë correspondent à ceux de l'hémorragie méningée avec surtout de l'hypertension intracrânienne. Elle est diagnostiquée par une TDM cérébrale en mesurant la taille des ventricules à l'aide de l'index bifrontal (Figure 22) (IBF). L'IBF est l'envergure maximale des cornes frontales rapportée au diamètre endocrânien sur une même coupe axiale. Sa valeur est strictement supérieure à 0,30 en cas d'hydrocéphalie et augmente avec sa gravité.

2.b) L'hydrocéphalie tardive ou chronique

L'hydrocéphalie chronique survient quelques semaines à quelques mois après l'HM. Elle est causée par une altération de l'évacuation du LCS sans obstacle visible. Elle est traitée par la pose d'une dérivation interne ventriculo-péritonéale ou une dérivation interne ventriculo-cardiaque dont la valve doit être vérifiée annuellement. Les symptômes de cette forme d'hydrocéphalie sont des troubles de la marche, des troubles de la mémoire et des troubles sphinctériens. Elle ne semble pas être marquée par une hypertension intracrânienne puisque la pression apparaît « normale ».

I) Les gliomes

Les gliomes sont des tumeurs cérébrales se développant à partir des cellules gliales et qui s'insinuent petit à petit dans le parenchyme cérébral, provoquant un effet de masse et des déficits neuronaux. Ils représentent presque la moitié des tumeurs intracrâniennes.

I.1) Les cellules gliales

Les cellules gliales proviennent des cellules souches du système nerveux tout comme les neurones. Ces cellules souches donnent des cellules progénitrices capables de former, soit des neuroblastes qui deviendront à maturité les neurones, soit des glioblastes qui deviendront à maturité des cellules gliales de deux types : soit des astrocytomes, soit des oligodendrocytes. Les neurones sont les unités fonctionnelles du système nerveux qui ne pourraient survivre sans l'action des cellules gliales. Les cellules gliales existent sous forme de cinq types, chacun ayant une fonction particulière qui permet le maintien structural et fonctionnel du système nerveux.

Au niveau du système nerveux périphérique, seul un type de cellules gliales subsiste, ce sont les cellules de Schwann. Ces cellules ont pour rôle la myélinisation des axones des neurones périphériques. Une cellule de Schwann fabrique la myéline autour d'un seul axone contrairement à l'oligodendrocyte qui peut myéliniser plusieurs axones à la fois.

Tous les autres types de cellules gliales se situent dans le système nerveux central (Figure 23), il s'agit des épendymocytes, la microglie, des astrocytes et des oligodendrocytes. Les épendymocytes sont les cellules du plexus choroïde. Elles ont pour fonction la sécrétion / réabsorption du LCS dans les ventricules en faisant interface entre le parenchyme et le LCS. La microglie sert à la défense immunitaire et à la phagocytose. Elle a un rôle passif de surveillance des neurones jusqu'à ce qu'elle détecte les micro-organismes responsables de lésion. Elle s'active alors pour éliminer les éléments étrangers. Les oligodendrocytes contribuent à la formation de la myéline autour des axones des neurones du système nerveux central. Ils permettent ainsi l'acheminement rapide de l'influx nerveux. Les astrocytes sont les cellules gliales qui détiennent le plus grand nombre de fonctions. En effet, les astrocytes assurent entre autres le soutien, la protection et la nutrition des neurones. Un rôle de soutien par leur faculté à s'agripper aux vaisseaux sanguins pour maintenir l'organisation et la place des neurones (Figure 23) ; un rôle de protection en contribuant à la confection de la barrière hémato-encéphalique ;

un rôle de nutrition en permettant les échanges métaboliques et trophiques et l'élimination des déchets entre les neurones et les vaisseaux sanguins. De plus, les astrocytes veillent à la bonne transmission et au recyclage des neurotransmetteurs, en assurant l'homéostasie au niveau synaptique. Enfin, les astrocytes participent au processus de cicatrisation du tissu cérébral, une action qui peut être délétère puisque cela empêche la reconnexion synaptique avec les neurones rescapés de lésions.

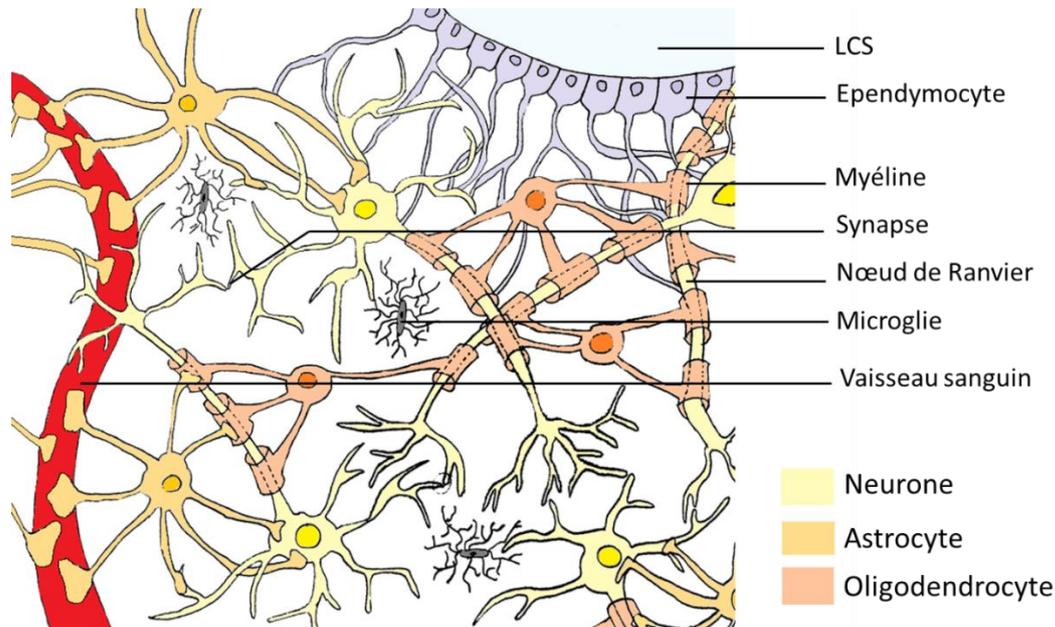


Figure 23 : Les cellules gliales dans le système nerveux central et leurs interactions (adapté de Pearson Education Inc 2011)

1.2) Les gliomes malins

Les cellules gliales prolifèrent tout au long de la vie (elles se divisent par mitose) contrairement aux neurones qui ne se développent que lors des premières années de la vie. Comme elles sont régulièrement renouvelées, des altérations dans leur croissance peuvent survenir pour former une tumeur cérébrale gliale : les gliomes.

Les gliomes peuvent être de plusieurs types puisqu'ils se développent aussi bien à partir des astrocytes, des oligodendrocytes ou même des glioblastes et donnent respectivement des astrocytomes, des oligodendrogliomes et des glioblastomes (primaires). Les glioblastomes

peuvent survenir aussi de l'évolution d'astrocytomes ou d'oligodendrogliomes (glioblastome secondaire). Un autre type de tumeur gliale provient de cellules mixtes : les oligoastrocytomes.

Le caractère malin d'une tumeur signifie que malgré son ablation et des traitements permettant sa disparition, elle est susceptible de se développer à nouveau. Les gliomes malins correspondent aux gliomes de haut grade selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (Tableau 4).

Les glioblastomes sont les tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes (25%) avec les astrocytomes. Ce sont des tumeurs virulentes à progression rapide, toujours malignes qui finissent par réapparaître malgré les traitements actuels. La médiane de survie pour cette tumeur ne dépasse pas quelques années. Les symptômes des gliomes malins reflètent la pression qui est exercée par la masse tumorale ou par les œdèmes sur les structures cérébrales environnantes et dépendent de la localisation de la tumeur. Principalement il est noté des céphalées, des nausées, des syndromes déficitaires ou des convulsions.

Le gold standard pour le traitement des gliomes malins est actuellement l'exérèse la plus totale de la tumeur ou une biopsie, suivi d'une radio-chimiothérapie (STUPP, 2005) puis d'une chimiothérapie adjuvante avec surveillance par IRM tous les trois mois (Oncomip, 2011).

Grade OMS	Type histologique de la tumeur gliale	Type de la lésion
Grade I	Astrocytomes pilocytiques	Circonsrite et bénigne
Grade II	Oligoastrocytomes bien différenciés Oligodendrogliomes bien différenciés Astrocytomes diffus	Infiltrante de bas grade et pré-maligne
Grade III	Oligodendrogliomes anaplasiques Oligoastrocytomes anaplasiques Astrocytomes anaplasiques	Infiltrante de haut grade et maligne
Grade IV	Glioblastomes multiformes	Infiltrante haut grade et maligne

Tableau 4 : Classification histologique de l'OMS des tumeurs gliales

J) Références

- Arterin, L., Anatomisi, M., Önemi Adéréhime Haïdara, K., Peltier, J., Zunon-Kipré, Y., Adonis N 'da, H., Drogba, L., Le Gars, D., Adonis, H., 2015. Microsurgical Anatomy of the Labyrinthine Artery and Clinical Relevance. *Orig. Investig. Turk Neurosurg* 25, 539–543. doi:10.5137/1019-5149.JTN.9136-13.0
- Ashmore, J., 2008. Cochlear Outer Hair Cell Motility. *Physiol. Rev.* 88, 173–210. doi:10.1152/physrev.00044.2006
- Avan, P., 1997. Exploration fonctionnelle objective des voies auditives, *Exploratio*. ed. EMInter, Paris.
- Avan, P., Büki, B., Petit, C., 2013. Auditory distortions: origins and functions. *Physiol. Rev.* 93, 1563–619. doi:10.1152/physrev.00029.2012
- Bonafé, A., 2000. Conflits neurovasculaires de l'angle ponto-cérébelleux. *J Radiol* 81, 694–701.
- Bonfils, P., Uziel, A., 1988. Evoked otoacoustic emissions in patients with acoustic neuromas. *Am. J. Otol.* 9, 412–7.
- Bret, P., Chazal, J., Janny, P., Renaud, B., Tommasi, M., Lemaire, J.J., Bret, M., Jouvet, A., 1990. [Chronic hydrocephalus in adults]. *Neurochirurgie.* 36 Suppl 1, 1–159.
- Bret, P., Guyotat, J., Chazal, J., 2002. Is normal pressure hydrocephalus a valid concept in 2002? A reappraisal in five questions and proposal for a new designation of the syndrome as "chronic hydrocephalus". *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 73, 9–12.
- Carlborg, B.I., Farmer, J.C., n.d. Transmission of cerebrospinal fluid pressure via the cochlear aqueduct and endolymphatic sac. *Am. J. Otolaryngol.* 4, 273–82.
- Chays, A., Labrousse, M., Bazin, A., Pierot, L., Rousseaux, P., 2010. Conflits vasculo-nerveux dans l'angle ponto-cérébelleux. Pathogénie et traitement chirurgical Vasculo-neural compression syndromes in the ponto-cerebellar angle. Surgical treatment Mots clés. e-mémoires l'Académie Natl. Chir. 9, 95–99.
- Ciuman, R.R., 2009. Communication routes between intracranial spaces and inner ear: function, pathophysiologic importance and relations with inner ear diseases. *Am. J. Otolaryngol.* 30, 193–202. doi:10.1016/j.amjoto.2008.04.005
- Collet, L., Veuillet, E., Berger-Vachon, C., Morgon, A., 1992. Evoked otoacoustic emissions: relative importance of age, sex and sensorineural hearing-loss using a mathematical model of the audiogram. *Int. J. Neurosci.* 62, 113–22.
- Dallos, P., 1976. Production of cochlear potentials by inner and outer hair cells. *J. Acoust. Soc. Am.* 60, 510. doi:10.1121/1.381086

- Dancer, A., 1992. Experimental look at cochlear mechanics. *Audiology* 31, 301–12.
- Davis, H., 1983. An active process in cochlear mechanics. *Hear. Res.* 9, 79–90.
- Demanez, J.P., Demanez, L., 2003. Anatomophysiology of the central auditory nervous system: basic concepts. *Acta Otorhinolaryngol. Belg.* 57, 227–36.
- Doyon, D., Marsot-Dupuch, K., Francke, J.-P., Benoudiba, F., Domengie, F., 2006. Les nerfs crâniens, 2nd ed.
- Duntze, J., Litré, C.-F., Eap, C., Théret, E., Bazin, A., Chays, A., Rousseaux, P., 2011. Adjunctive use of endoscopy during microvascular decompression in the cerebellopontine angle: 27 case reports. *Neurochirurgie* 57, 68–72.
- Eggermont, J.J., 1974. Basic principles for electrocochleography. *Acta Otolaryngol. Suppl.* 316, 7–16.
- Ernest J. Moore, 1971. Human Cochlear Microphonics and Auditory Nerve Action Potentials from Surface Electrodes. University of Wisconsin--Madison.
- Feijen, R.A., Segenhout, J.M., Albers, F.W.J., Wit, H.P., 2004. Cochlear aqueduct flow resistance depends on round window membrane position in guinea pigs. *J. Assoc. Res. Otolaryngol.* 5, 404–10.
- Ferraro John A., 2000. Clinical Electrocochleography: Overview of Theories, Techniques and Applications John A. Ferraro *Electrophysiology* 1275 [WWW Document]. *Audiol.* Online. URL <http://www.audiologyonline.com/articles/clinical-electrocochleography-overview-theories-techniques-1275-1275> (accessed 4.14.17).
- Fettiplace, R., Hackney, C.M., 2006. The sensory and motor roles of auditory hair cells. *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 19–29. doi:10.1038/nrn1828
- Frolenkov, G.I., Atzori, M., Kalinec, F., Mammano, F., Kachar, B., 1998. The membrane-based mechanism of cell motility in cochlear outer hair cells. *Mol. Biol. Cell* 9, 1961–8.
- Froud, K.E., Wong, A.C.Y., Cederholm, J.M.E., Klugmann, M., Sandow, S.L., Julien, J.-P., Ryan, A.F., Housley, G.D., 2015. Type II spiral ganglion afferent neurons drive medial olivocochlear reflex suppression of the cochlear amplifier. *Nat. Commun.* 6, 7115. doi:10.1038/ncomms8115
- Gopen, Q., Rosowski, J.J., Merchant, S.N., 1997. Anatomy of the normal human cochlear aqueduct with functional implications. *Hear. Res.* 107, 9–22.
- Goutman, J.D., Elgoyhen, A.B., Gómez-Casati, M.E., 2015. Cochlear hair cells: The sound-sensing machines. *FEBS Lett.* 589, 3354–61. doi:10.1016/j.febslet.2015.08.030
- Guerit, J., 1998. Les potentiels évoqués.
- Guinan, J.J., Salt, A., Cheatham, M.A., 2012a. Progress in cochlear physiology after Békésy. *Hear. Res.* 293, 12–20. doi:10.1016/j.heares.2012.05.005

- Guinan, J.J., Salt, A., Cheatham, M.A., 2012b. Progress in cochlear physiology after Békésy. *Hear. Res.* 293, 12–20. doi:10.1016/j.heares.2012.05.005
- Hallpike, C.S., Rawdon-Smith, A.F., 1934. The “Wever and Bray phenomenon”. A study of the electrical response in the cochlea with especial reference to its origin. *J. Physiol.* 81, 395–408.
- Hawthorne, C., Piper, I., 2014. Monitoring of Intracranial Pressure in Patients with Traumatic Brain Injury. *Front. Neurol.* 5, 121. doi:10.3389/fneur.2014.00121
- Hibino, H., 2006. Molecular and Physiological Bases of the K⁺ Circulation in the Mammalian Inner Ear. *Physiology* 21, 336–345. doi:10.1152/physiol.00023.2006
- Hibino, H., Kurachi, Y., 2006. Molecular and Physiological Bases of the K⁺ Circulation in the Mammalian Inner Ear. *Physiology* 21.
- Hofman, R., Segenhout, J.M., Albers, F.W.J., Wit, H.P., 2005. The relationship of the round window membrane to the cochlear aqueduct shown in three-dimensional imaging. *Hear. Res.* 209, 19–23. doi:10.1016/j.heares.2005.06.004
- James, A.L., Thorp, M.A., 2007. Menière’s disease. *BMJ Clin. Evid.* 2007.
- Jansen, A.H.P., Reits, E.A.J., Hol, E.M., 2014. The ubiquitin proteasome system in glia and its role in neurodegenerative diseases. *Front. Mol. Neurosci.* 7, 73. doi:10.3389/fnmol.2014.00073
- Jewett, D.L., Williston, J.S., 1971. Auditory-evoked far fields averaged from the scalp of humans. *Brain* 94, 681–96.
- Kanzaki, J., Tos, M., Sanna, M., Moffat, D.A., Monsell, E.M., Berliner, K.I., 2003. New and modified reporting systems from the consensus meeting on systems for reporting results in vestibular schwannoma. *Otol. Neurotol.* 24, 642–8; discussion 648–9.
- Kemp, D.T., 1978. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J. Acoust. Soc. Am.* 64, 1386–91.
- Kolb, B., Whishaw, I.Q., 2014. *An introduction to brain and behavior.* Worth Publishers.
- Koos, W., 1977. [Microsurgery as a condition for progress in the treatment of acoustic nerve neurinoma]. *Wien. Med. Wochenschr.* 127, 246–9.
- Lachman, N., Acland, R.D., Rosse, C., 2002. Anatomical evidence for the absence of a morphologically distinct cranial root of the accessory nerve in man. *Clin. Anat.* 15, 4–10. doi:10.1002/ca.1084
- Langfitt, T.W., Kassell, N.F., Weinstein, J.D., 1965. Cerebral blood flow with intracranial hypertension. *Neurology* 15, 761–73. doi:10.1212/WNL.15.8.761
- Lee, C.-C., Liao, C.-H., Lin, C.-F., Yang, T.-F., Hsu, S.P.C., Yen, Y.-S., Shih, Y.-H., 2014. Brainstem auditory evoked potential monitoring and neuro-endoscopy: Two tools to

- ensure hearing preservation and surgical success during microvascular decompression. *J. Chinese Med. Assoc.* 77, 308–316. doi:10.1016/j.jcma.2014.02.016
- Legatt, A.D., 2015. Electrophysiologic auditory tests. *Handb. Clin. Neurol.* 129, 289–311. doi:10.1016/B978-0-444-62630-1.00017-2
- Legoux, J.P., 1953. [Review of some recent researches on the microphonic potential of the cochlea]. *Ann. Otolaryngol.* 70, 546–9.
- Legoux, J.P., Avan, P., Lenoir, M., 1986. Modifications of cochlear microphonic frequency responses following transient changes of hydrostatic pressure in the perilymph. *Hear. Res.* 23, 105–13.
- Liu, C., Chen, X., Xu, L., 1992. Cochlear microphonics and recruitment. *Acta Otolaryngol.* 112, 215–20.
- Louis, D.N., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W.K., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Kleihues, P., Ellison, D.W., 2016. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 131, 803–820. doi:10.1007/s00401-016-1545-1
- Magnan, J., Bremond, G., Chays, A., Gignac, D., Florence, A., 1991. Vestibular neurotomy by retrosigmoid approach: technique, indications, and results. *Am. J. Otol.* 12, 101–4.
- Mahattanakul, W., Nath, F., 2005. Selective vestibular neurotomy for Menière's disease: a neurosurgical procedure? *Br. J. Neurosurg.* 19, 409–12. doi:10.1080/02688690500390078
- Marshall, W.J., Jackson, J.L., Langfitt, T.W., 1969. Brain swelling caused by trauma and arterial hypertension. Hemodynamic aspects. *Arch. Neurol.* 21, 545–53.
- Miyazaki, H., Deveze, A., Magnan, J., 2005. Neuro-otologic surgery through minimally invasive retrosigmoid approach: endoscope assisted microvascular decompression, vestibular neurotomy, and tumor removal. *Laryngoscope* 115, 1612–7. doi:10.1097/01.mlg.0000172038.22929.63
- Mokri, B., 2001. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology* 56, 1746–8.
- Mom, T., Chazal, J., Gabrillargues, J., Gilain, L., Avan, P., 2005. Cochlear blood supply: an update on anatomy and function. *Fr ORL* 88, 81–88.
- Mom, T., Gilain, L., Avan, P., 2008. [Cochlear ischemia: from fundamental data to clinical hope]. *Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac.* 125, 301–8. doi:10.1016/j.aorl.2008.08.003
- Mukherji, S.K., Baggett, H.C., Alley, J., Carrasco, V.H., 1998. Enlarged cochlear aqueduct. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* 19, 330–2.
- Nguyen, J.-P., Bendib, B., Lacombe, H., Keravel, Y., Brugières, P., Gray, F., 2006. Neurinomes intracrâniens. *EMC - Neurol.* 3, 1–13. doi:10.1016/S0246-0378(06)17074-8

Oncomip - Référentiels, 2011. . Neurologie.

Parietti, C., Bussienne, J., Knecht, C., Beurton, R., Simon, C., 2000. La neurotomie vestibulaire par voie rétrosgmoïde : résultats fonctionnels. Evaluation au travers d'une triple approche clinique (otoneurologique, orthoptique et médecine physique). *Rev Laryngol Otol Rhinol* 121, 203–8.

Patuzzi, R.B., Yates, G.K., Johnstone, B.M., 1989. The origin of the low-frequency microphonic in the first cochlear turn of guinea-pig. *Hear. Res.* 39, 177–88.

Pellet, W., Roche, P.-H., 2003. Microchirurgie du schwannome vestibulaire : les interrogations persistantes. *Neurochirurgie* 50, 2–3.

Ruben, R.J., Bordley, J.E., Nager, G.T., Sekula, J., Knickerbocker, G.G., Fisch, U., 1962. [Clinical studies on microphonic potentials and functional currents of the human cochlea]. *Otolaryngol. Pol.* 16, 181–92.

Samii, M., Gerganov, V., Samii, A., 2006. Improved preservation of hearing and facial nerve function in vestibular schwannoma surgery via the retrosigmoid approach in a series of 200 patients. *J. Neurosurg.* 105, 527–35. doi:10.3171/jns.2006.105.4.527

Santarelli, R., Scimemi, P., Dal Monte, E., Arslan, E., 2006. Cochlear microphonic potential recorded by transtympanic electrocochleography in normally-hearing and hearing-impaired ears. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 26, 78–95.

Saroul, N., Giraudet, F., Gilain, L., Mom, T., Avan, P., 2015. Physiologie cochléaire : bases anatomiques, cellulaires et électrophysiologiques. *EMC - Oto-rhino-laryngologie* 20, 1–21. doi:10.1016/S0246-0351(15)46983-1

Sarrazin, J., Hélie, O., Cordoliani, Y., 2000. Tumeurs de l'angle ponto-cérébelleux chez l'adulte. *J. Radiol.* 81, 675–90. doi:JR-06-2000-81-6-0221-0363-101019-ART2

Sarrazin, J.-L., Marsot-Dupuch†, K., Chaÿas, A., 2006. Pathologie de l'angle pontocérébelleux. *J. Radiol.* 87, 1765–82. doi:JR-11-2006-87-11-C2-0221-0363-101019-200605213

Sauvage, J., Puyraud, S., Roche, O., Rahman, A., 1999. Anatomie de l'oreille interne, Elsevier, Paris. ed.

Schmerber, S., 2002. Nouvelle technologie d'identification et d'interprétation des potentiels évoqués auditifs précoces per-opératoires. Université Joseph-Fourier - Grenoble I.

Shanks, J., Shohet, J., 2008. Tympanometry in Clinical Practice History and Development of Tympanometry.

Shi, X., 2011. Physiopathology of the cochlear microcirculation. *Hear. Res.* 282, 10–24. doi:10.1016/j.heares.2011.08.006

Simon, E., Perrot, X., Mertens, P., 2009. [Functional anatomy of the cochlear nerve and the central auditory system]. *Neurochirurgie.* 55, 120–6. doi:10.1016/j.neuchi.2009.01.017

- Smith, D.W., Keil, A., 2015. The biological role of the medial olivocochlear efferents in hearing: separating evolved function from exaptation. *Front. Syst. Neurosci.* 9, 12. doi:10.3389/fnsys.2015.00012
- Smith, M., 2008. Monitoring Intracranial Pressure in Traumatic Brain Injury. *Anesth. Analg.* 106, 240–248. doi:10.1213/01.ane.0000297296.52006.8e
- Sohmer, H., Pratt, H., 1976. Recording of the cochlear microphonic potential with surface electrodes. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 40, 253–60.
- Starr, A., Picton, T.W., Slinger, Y., Hood, L.J., Berlin, C.I., 1996. Auditory neuropathy. *Brain* 119 (Pt 3, 741–53.
- Sterkers, J.M., 1981. Retro-Sigmoid Approach for Preservation of Hearing in Early Acoustic Neuroma Surgery, in: *The Cranial Nerves*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 579–585. doi:10.1007/978-3-642-67980-3_79
- Stupp, R., Mason, W.P., van den Bent, M.J., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M.J.B., Belanger, K., Brandes, A.A., Marosi, C., Bogdahn, U., Curschmann, J., Janzer, R.C., Ludwin, S.K., Gorlia, T., Allgeier, A., Lacombe, D., Cairncross, J.G., Eisenhauer, E., Mirimanoff, R.O., European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, 2005. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 352, 987–996. doi:10.1056/NEJMoa043330
- Tasaki, I., Davis, H., Legoux, J. -P., 1952. The Space-Time Pattern of the Cochlear Microphonics (Guinea Pig), as Recorded by Differential Electrodes. *J. Acoust. Soc. Am.* 24, 502–519. doi:10.1121/1.1906928
- Thalen, E., Wit, H., Segenhout, H., Albers, F., 2002. Inner ear pressure changes following square wave intracranial or ear canal pressure manipulation in the same guinea pig. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 259, 174–9.
- Thiers, F.A., Nadol, J.B., Liberman, M.C., 2008. Reciprocal synapses between outer hair cells and their afferent terminals: evidence for a local neural network in the mammalian cochlea. *J. Assoc. Res. Otolaryngol.* 9, 477–89. doi:10.1007/s10162-008-0135-x
- Toma, A.K., Holl, E., Kitchen, N.D., Watkins, L.D., 2011. Evans' index revisited: the need for an alternative in normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 68, 939–44. doi:10.1227/NEU.0b013e318208f5e0
- Traboulsi, R., Avan, P., 2007. Transmission of infrasonic pressure waves from cerebrospinal to intralabyrinthine fluids through the human cochlear aqueduct: Non-invasive measurements with otoacoustic emissions. *Hear. Res.* 233, 30–9. doi:10.1016/j.heares.2007.06.012
- Veillon, F., Casselman, J.W., 2013. *Imagerie de l'oreille et de l'os temporal - Volume 1 : Anatomie et imagerie normales.*

- Weisz, C.J.C., Lehar, M., Hiel, H., Glowatzki, E., Fuchs, P.A., 2012. Synaptic transfer from outer hair cells to type II afferent fibers in the rat cochlea. *J. Neurosci.* 32, 9528–36. doi:10.1523/JNEUROSCI.6194-11.2012
- Wit, H.P., Feijen, R.A., Albers, F.W.J., 2003. Cochlear aqueduct flow resistance is not constant during evoked inner ear pressure change in the guinea pig. *Hear. Res.* 175, 190–9.
- Yamakami, I., Ito, S., Higuchi, Y., 2014. Retrosigmoid removal of small acoustic neuroma: curative tumor removal with preservation of function. *J. Neurosurg.* 121, 554–63. doi:10.3171/2014.6.JNS132471
- Zdebik, A.A., Wangemann, P., Jentsch, T.J., 2009. Potassium ion movement in the inner ear: insights from genetic disease and mouse models. *Physiology (Bethesda)*. 24, 307–16. doi:10.1152/physiol.00018.2009
- Zhang, M., 2012. Response pattern based on the amplitude of ear canal recorded cochlear microphonic waveforms across acoustic frequencies in normal hearing subjects. *Trends Amplif.* 16, 117–26. doi:10.1177/1084713812448547



CHAPITRE 2

Techniques de mesure



Ce chapitre présente les différentes techniques de mesure utilisées dans le cadre des trois études cliniques avec quelques rappels de notions physiques et la description des problèmes rencontrés. Les mesures utilisées proviennent pour la plupart de procédés développés au sein du laboratoire de biophysique neurosensorielle, dirigé par le Professeur Paul AVAN, et de dispositifs médicaux confectionnés par la société Echodia.

A) Rappels de notions physiques

A.1) La phase

Le son est une onde de déformation mécanique qui se propage dans des milieux matériels (solide, liquide ou gaz) et représente une variation de pression. Dans le système auditif, l'onde sonore traverse trois types de milieu matériel : l'air, l'os et les liquides.

Comme les mouvements de compression et de détente de l'air sont périodiques, les variations de pression enregistrées représentent une fonction sinusoïdale. L'onde sonore peut alors s'apparenter à une sinusoïde et la phase (Équation 2) devient un paramètre servant à décrire le mouvement vibratoire.

$$\text{Phase (}^\circ\text{)} = \frac{\text{Distance (m)} * \text{Fréquence (Hz)} * 360^\circ}{\text{Vitesse de propagation (m. s}^{-1}\text{)}}$$

Équation 2 : Définition de la phase d'un signal sinusoïdal

La phase représente alors la situation instantanée du signal durant son cycle et peut s'apparenter à un temps mesuré. L'évolution du signal au cours du temps peut dans ce cas s'exprimer en degrés.

A.2) Le déphasage

La mesure du déphasage permet d'obtenir le décalage en degré entre deux ondes sonores et de comparer deux vibrations de même fréquence (Figure 24), notamment leur temps d'apparition ou de transmission (Équation 3).

$$\Delta\varphi (^\circ) = 2 * \pi * F \text{ (Hz)} * \Delta t \text{ (s)}$$

Équation 3 : Définition du déphasage. F est la fréquence du filtre du microphone.

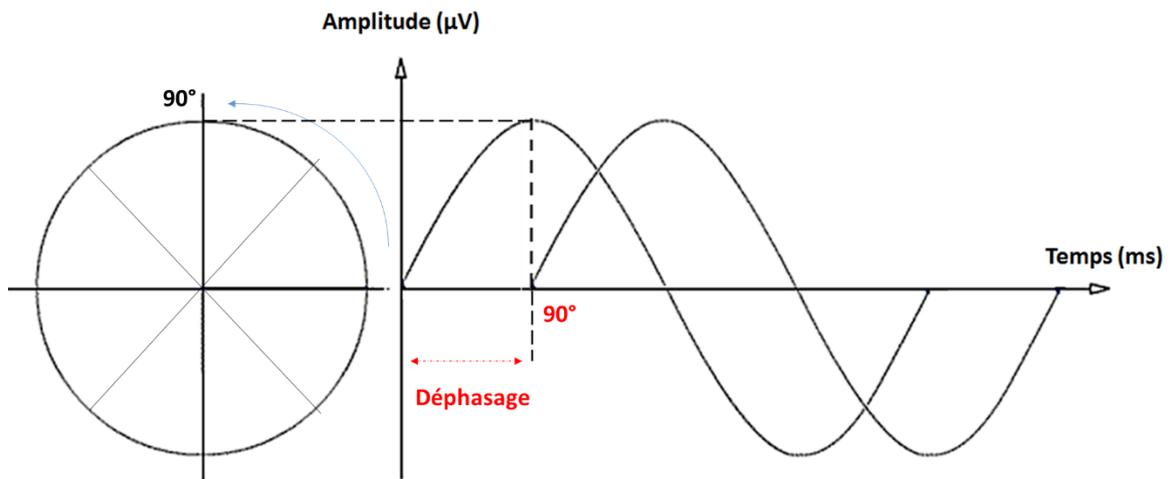


Figure 24 : Représentation de la notion de déphasage

A.3) Les différents types de stimuli

3.a) Le son pur

Un son pur se caractérise par une fréquence unique et une amplitude stable (Figure 25). Ainsi ce type de son permet d'étudier un seul élément de la gamme fréquentielle sans résultantes. Il est utilisé pour l'acquisition des otoémissions acoustiques (OEA).

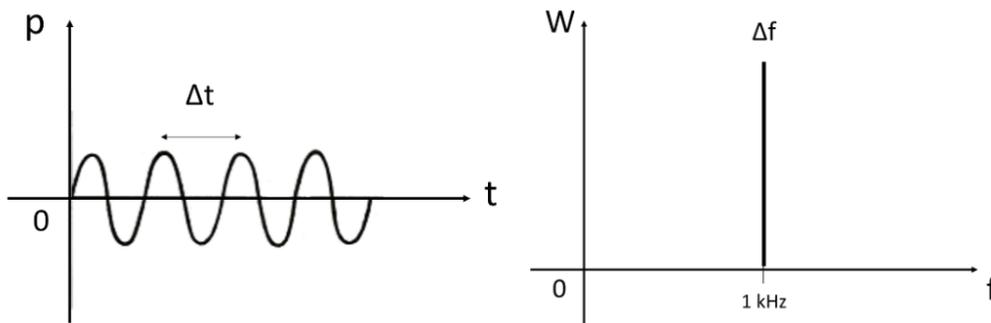


Figure 25: Représentation d'un son pur de fréquence 1kHz dans le domaine temporel et fréquentiel.

3.b) Les bouffées tonales

Le stimulus en bouffées tonales se décrit par un temps de montée, un temps de plateau puis un temps de descente, le tout dans une enveloppe trapézoïdale. La durée de la bouffée tonale est alors assez longue permettant d'obtenir un spectre fréquentiel de largeur restreinte, centré à la fréquence du signal sinusoïdal (Figure 26). La bouffée tonale est utilisée pour la mesure du potentiel microphonique cochléaire (PMC).

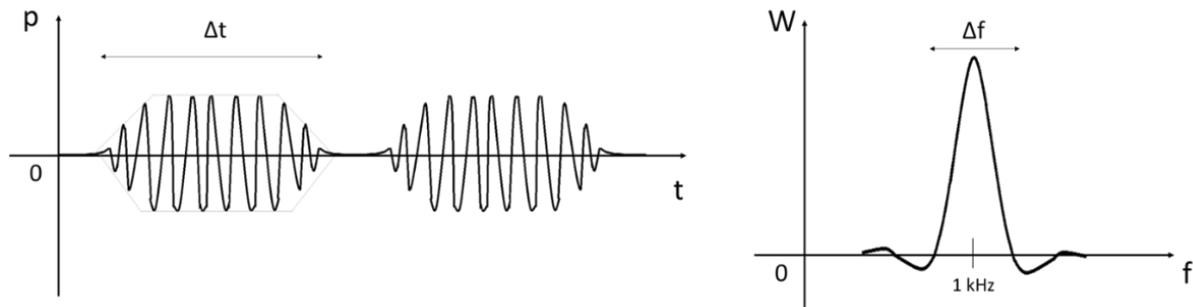


Figure 26 : Représentation d'une bouffée tonale de spectre centré à 1kHz dans le domaine temporel et fréquentiel (Adapté de Avan P, exploration fonctionnelle objective des voies auditives, 1997)

3.c) Le clic

Le stimulus sous forme de clic se caractérise par un son très court et dont le spectre fréquentiel est très large, sans spécificité fréquentielle (Figure 27). Ainsi, une grande partie de la gamme fréquentielle de l'organe de Corti mais aussi des fibres nerveuses auditives est stimulée et permet d'obtenir une réponse de l'activité globale. Ce type de stimulus est utilisé pour l'enregistrement des potentiels évoqués auditifs précoces (PEAp).

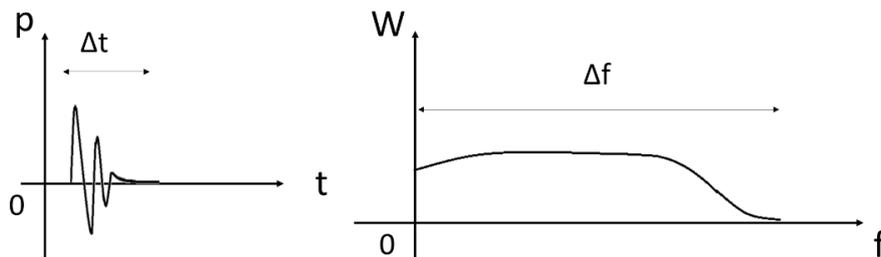


Figure 27: Représentation d'un clic dans le domaine temporel et fréquentiel. Adapté de Avan P, exploration fonctionnelle objective des voies auditives, 1997

A.4) Le décibel

Le niveau de référence de l'intensité acoustique est de 20 µPa alors que le seuil de douleur acoustique est de 20 Pa. Il y a donc une différence de 10^{12} entre l'intensité acoustique minimale perçue et l'intensité acoustique maximale supportée. L'unité du décibel (dB) est donc utilisée afin de mettre en place une échelle permettant de lire facilement les degrés d'intensités acoustiques : il s'agit d'une échelle logarithmique.

4.a) Le décibel SPL

L'unité d'intensité acoustique utilisée pour les différentes mesures décrites dans le chapitre 2 est le dB SPL (Équation 4) qui correspond au niveau de pression acoustique (Sound Pressure Level). Le 0 dB SPL correspond à une pression sonore (P) égale au seuil auditif normal moyen (P_0) à 1000 Hz.

$$dB\ SPL = 10 \log \frac{I}{I_0} = 20 \log \frac{P}{P_0}$$

Équation 4 : Définition du décibel de niveau de pression acoustique. I = Intensité sonore, I_0 = intensité standard du son, P = Pression sonore, P_0 = pression standard du son

4.b) Le décibel HL

L'unité décibel utilisé pour l'examen de l'audiogramme est le dB HL (Hearing Level) et n'a rien à voir avec le dB SPL. Il correspond au niveau de l'audition d'un sujet par rapport au niveau de l'audition de la population normale, à une fréquence donnée. Cette échelle permet de rendre plus lisible le seuil de perte auditive par fréquence et de décrire l'audiogramme.

A.5) L'impédance

5.a) L'impédance acoustique de l'oreille moyenne

L'impédance acoustique se définit par le rapport entre la pression exercée sur le système et la vitesse vibratoire à adopter en réaction. Ainsi, à une pression donnée, plus l'impédance acoustique est grande, plus la résistance du milieu augmente et moins une vitesse importante est nécessaire.

L'oreille moyenne est constituée de la membrane tympanique et de trois osselets qui forment la chaîne ossiculaire (Chapitre 1, A.2) L'oreille moyenne). Ce système tympano-ossiculaire sert à transmettre les vibrations acoustiques du milieu aérien du conduit auditif externe aux liquides de l'oreille interne. Pour cela, une adaptation d'impédance acoustique est nécessaire puisqu'un changement de milieu important a lieu. Cette adaptation va dépendre de chaque élément permettant le bon fonctionnement de l'oreille moyenne et se caractérise par trois paramètres principaux : la résistance due aux frottements des articulations des osselets, la masse du système tympano-ossiculaire, la rigidité de la membrane tympanique et des ligaments (Figure 28 et Équation 5). Ces paramètres, mis à part la résistance, dépendent de la fréquence. A fréquence élevée, la masse des osselets devient le paramètre prépondérant de l'impédance alors qu'à basse fréquence il s'agit de la rigidité. Dans les fréquences utilisées en cliniques, c'est alors la rigidité qui apparaît comme le paramètre principal. Un test permet de détecter les variations de rigidité de l'oreille à une fréquence donnée, c'est l'impédancemétrie. Elle consiste à l'application de sons forts afin de provoquer des variations de rigidité par la contraction du muscle stapédien de l'étrier. Il s'agit de produire le réflexe stapédien qui conduit à l'augmentation bilatérale de la rigidité du système tympano-ossiculaire.

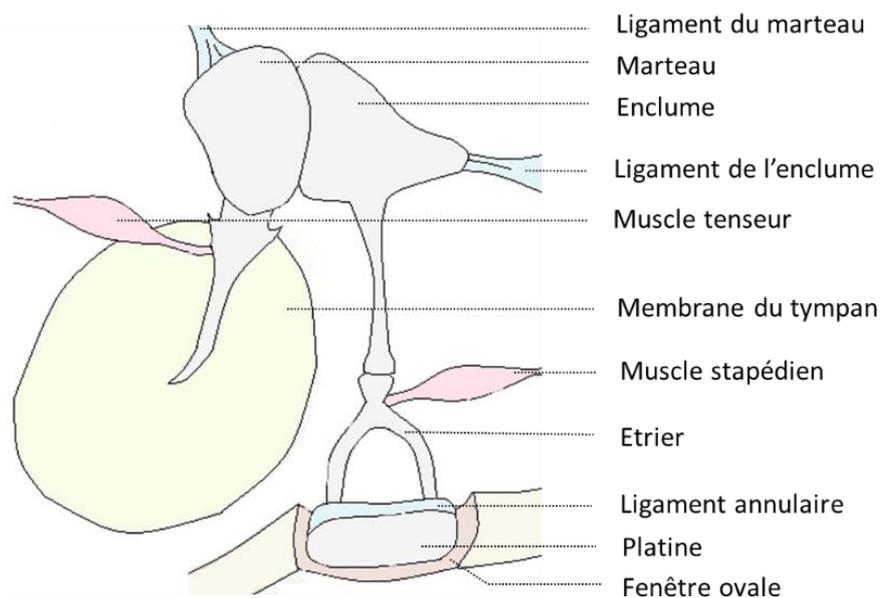


Figure 28 : L'oreille moyenne et l'ensemble de ses constituants liant le milieu aérien au milieu liquidien.

$$Z = \sqrt{R^2 + \left(2\pi fM - \frac{K}{2\pi f}\right)^2}$$

Équation 5 : Définition de l'impédance acoustique. R = résistance, M = masse, K = rigidité, f = fréquence

5.b) L'impédance électrique des électrodes

L'impédance électrique révèle la difficulté à conduire le courant à travers un circuit quand est exercée une différence de potentiel donnée (Équation 6). Dans le cas des électrodes de surface durant les mesures électrophysiologiques, l'impédance renseigne sur l'efficacité du contact avec la peau et évalue la faculté à laisser passer le courant à travers le circuit créé.

$$Z = V/I$$

Équation 6 : Définition de l'impédance électrique. V = tension, I = intensité

La qualité d'un signal électrophysiologique va dépendre surtout de la connexion électrique entre les électrodes et la peau. Lors des mesures du potentiel microphonique cochléaire (PMC) et des potentiels évoqués auditifs (PEAp), la valeur du courant I est connue et la différence de potentiel aux bornes du circuit mesurée. Ainsi, l'impédance est calculée (Équation 6) et une valeur élevée signifie que la conduction des électrodes est très faible et que le courant est détecté difficilement, probablement en raison d'une peau peu conductrice (peau sèche). Dans ce cas, les mesures électrophysiologiques seront très facilement perturbées par le bruit et moins répétables. En effet, une impédance élevée va conduire à une plus grande sensibilité aux parasites par rapport à la réponse recherchée (PEAp ou PMC). Ces artefacts détectés peuvent être de cause extérieure avec entre autres des interférences électriques tel que le secteur à 50 Hz mais surtout d'origine physiologique telles que les activités myogéniques, respiratoires ou électroencéphalographiques. Ces artefacts peuvent être éliminés si l'impédance des électrodes est bonne, à l'aide de plusieurs mécanismes successifs incluant une amplification, un échantillonnage, un moyennage et des filtrages du signal. Une impédance est considérée comme idéale lorsqu'elle se stabilise entre 1 et 5 kΩ et est valide jusqu'à 10 kΩ. Il est également important que chaque impédance des électrodes constituant le circuit électrique reste proche

l'une de l'autre. Pour cela, il suffit de bien nettoyer la peau avec par exemple du gel abrasif. Le circuit électrique pour les mesures électrophysiologiques est composé d'au moins trois électrodes : une borne positive, une borne négative et la masse (Figure 29). La masse est la borne de référence des potentiels électriques du circuit et sert à réduire l'influence du rayonnement électromagnétique perturbateur du dispositif de mesure utilisé ou provenant d'éléments extérieurs et du corps. Elle a donc pour rôle de maintenir le niveau de potentiel dans une plage de valeur acceptable en agissant sur la source ou la sortie du courant.

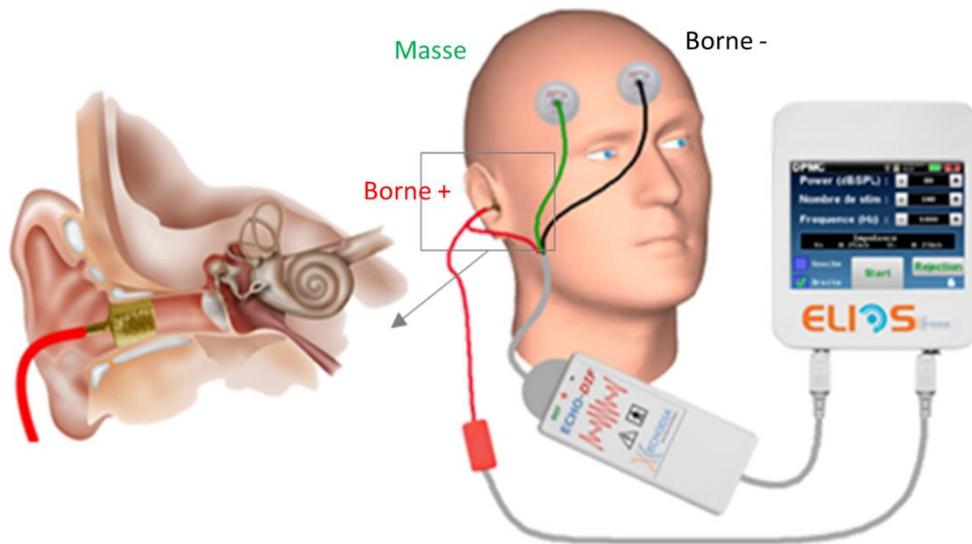


Figure 29: Installation pour la mesure du DPMC par l'Elios® Echodia

B) L'otoscopie

L'otoscopie est la première mesure à réaliser avant tout test auditif. Elle permet de vérifier l'état du conduit auditif externe (CAE) et surtout que rien ne gêne le passage jusqu'à la membrane du tympan. Ce test est nécessaire puisque les sons générés pour n'importe quel test, même ceux qui évaluent l'oreille interne, vont traverser les oreilles externe et moyenne. Ainsi, si un dysfonctionnement existe au niveau de l'oreille externe, telle que la présence d'un bouchon de cérumen obstructif ou un CAE comportant une sténose, l'examen auditif devient difficilement interprétable et peu fiable.

C) La tympanométrie

La tympanométrie est utilisée pour renseigner sur l'état fonctionnel de l'oreille moyenne et sur l'origine de troubles auditifs. Ce test est au même titre que l'otoscopie important à réaliser avant tout autre test auditif pour vérifier l'état de l'oreille moyenne et rendre fiable la mesure du PMC, des PDA ou des PEAp. La tympanométrie a été réalisée chez tous les patients inclus dans les trois études cliniques et notamment pour celles s'intéressant à la pression intracrânienne (PIC). En effet, dans les deux recherches cliniques de mesure de la PIC, les patients sont suivis sur plusieurs semaines et plusieurs mois avec des mesures répétées du PMC et des PDA. Il est donc important de s'assurer que l'oreille moyenne soit dans le même état et réponde de la même façon face à la pression, d'une mesure à l'autre pour ne pas entraîner de biais à la mesure. L'équipe de Hof (Hof et al., 2012) a ainsi montré l'influence d'une déviation de la pression au sein de l'oreille moyenne sur l'amplitude et le résultat donné en OEA.

La tympanométrie consiste à modifier la pression de l'air dans le conduit auditif externe (de -400 à +200 daPa) pour déplacer la membrane du tympan d'avant en arrière et ainsi évaluer la mobilité et la compliance du système tympano-ossiculaire. On mesure ainsi la capacité de réponse de la membrane du tympan face à un son continu. Les variations de mouvement du tympan sont enregistrées sous forme de courbe de compliance ou tympanogramme, donnant le déplacement de la membrane du tympan en fonction de la pression d'air dans le CAE. La transmission du son au niveau de la chaîne tympano-ossiculaire est optimale lorsque la pression atmosphérique et la pression dans l'oreille moyenne sont équilibrées. Ainsi, lorsque la fonctionnalité de la trompe d'Eustache est normale, le pic de compliance est à la pression atmosphérique normale soit proche de 0 daPa.

On différencie 5 types de tympanogramme selon la classification de Jerger (1970) ([Figure 30](#))

- Tympanogramme normal : type A, le pic du tympanogramme est centré sur 0 daPa.
 - o Tympanogramme As (A shallow) : amplitude du pic faible

Il est évocateur d'une plus faible compliance de l'oreille moyenne. Les patients qui présentent ce type de tympanogramme ont généralement eu des problèmes de l'oreille moyenne (otite moyenne, otospongiose ou tympanosclérose) durant l'enfance.

- o Tympanogramme Ad (A deep) : amplitude du pic important

Il est évocateur d'une forte compliance de l'oreille moyenne. Il peut se présenter chez les patients ayant eu plusieurs perforations ou des aérateurs transtympaniques dans le passé mais il peut aussi être signe d'une désarticulation de la chaîne des osselets.

- Tympanogramme plat : type B

Il est évocateur d'un dysfonctionnement de l'oreille moyenne et notamment de la présence d'épanchement liquidien qui se traduit par une impossibilité de mise en mouvement du tympan. Le tympanogramme sera plus ou moins plat selon l'importance ou la viscosité de l'épanchement liquidien présent dans la caisse du tympan.

- Tympanogramme décalé : type C

Il est évocateur d'une dysfonction de la trompe d'Eustache par exemple après intubation. Ces tympanogrammes se retrouvent généralement auprès de patients ayant été enrhumés ou sur le point de l'être. Ils traduisent la présence d'une dépression dans l'oreille moyenne associée à une dysfonction tubaire.

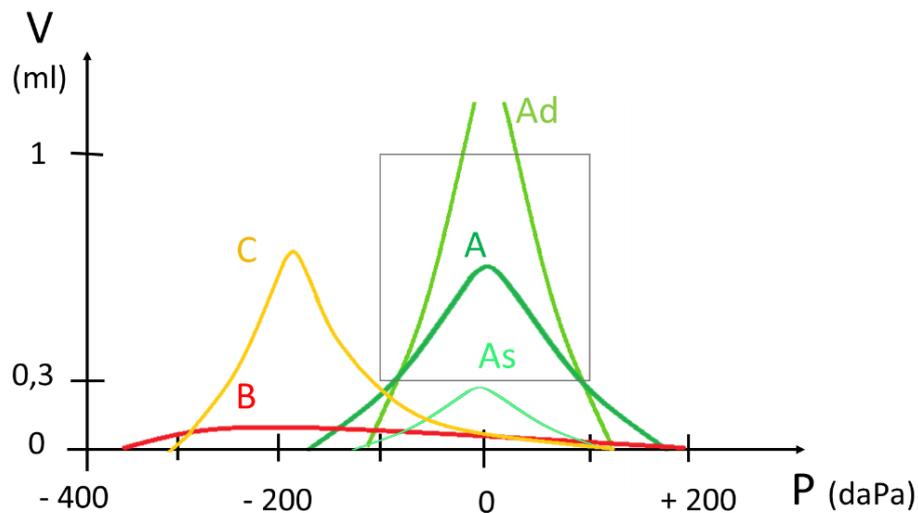


Figure 30: Les différents types de tympanogramme selon Jerger

Légende :

A = tympanogramme normal

As = tympanogramme de profil normal mais de faible amplitude

Ad = tympanogramme de profil normal mais d'amplitude importante

B = tympanogramme plat

C = tympanogramme décalé

D) Le déphasage des produits de distorsion acoustique (Echodia)

D.1) Enregistrement non invasif du PDA et pression intracrânienne

Les produits de distorsion acoustique (PDA) sont enregistrés au moyen d'une seule sonde acoustique munie d'un émetteur et d'un récepteur. L'émetteur envoie une stimulation de deux sons purs continus à la cochlée et un microphone réceptionne le produit de distorsion propagé en retour à travers l'oreille moyenne ([Figure 31](#)). Le PDA est créé par les mouvements des touffes stéréociliaires des cellules ciliées externes (CCE), dans les régions correspondant aux fréquences de la stimulation (Chapitre 1, C. 2.b) Les produits de distorsion acoustique).

Depuis les dernières années, une technique de mesure des PDA non invasive a été développée par le laboratoire de Biophysique neurosensorielle de Clermont-Ferrand et est la propriété de l'entreprise Echodia. Elle s'intéresse au déphasage des produits de distorsions des otoémissions acoustiques (Shift-OAE). Cette technique a été brevetée pour une utilisation de détection de la pression régnant au sein de la cochlée. La mesure Shift-OAE peut être réalisée directement sur le boîtier de l'appareil ELIOS® d'Echodia ([Figure 31](#)) ou branchée sur un ordinateur via le logiciel Echosoft®.

L'hypothèse pour cette mesure est que le Shift-OAE correspond de manière indirecte à la variation de la pression intralabyrinthique (PIL), elle-même équivalente à la variation de la pression intracrânienne par l'intermédiaire de l'aqueduc cochléaire. En effet, l'espace subarachnoïde qui contient le liquide cébrospinal (LCS) communique via l'aqueduc cochléaire avec l'espace périlymphatique de la cochlée (Chapitre 1, F) L'aqueduc cochléaire). A travers cette communication, les variations de la pression du LCS sont transmises à la pression intralabyrinthique (PIL) en quelques secondes. Ces modifications de la PIL engendrent une tension sur le ligament annulaire qui relie l'étrier à la fenêtre ovale ([Figure 28](#)), et entraîne un déplacement de l'étrier. Les mouvements de l'étrier font varier la rigidité et l'impédance acoustique de l'oreille. Finalement, lors d'une variation de la PIL, la phase du signal est altérée durant la propagation du son et le retour des otoémissions acoustiques vers la sonde ([Figure 32.b](#)) puisque les caractéristiques du milieu se trouvent changées. Cela se répercute aussi sur l'environnement dans lequel sont les CCE et entraîne une différence temporelle de la réponse cochléaire acoustique sous forme de déphasage. Il est donc possible par l'intermédiaire de la mesure non invasive de la phase du PDA d'obtenir indirectement les variations de la PIL.

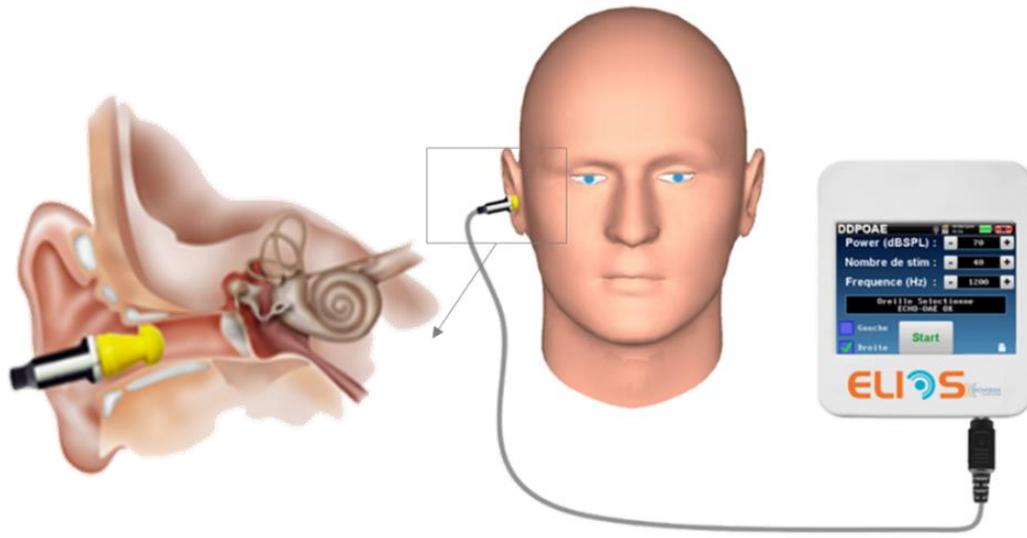


Figure 31: Installation pour la mesure du Shift-OAE par l'Elios® Echodia

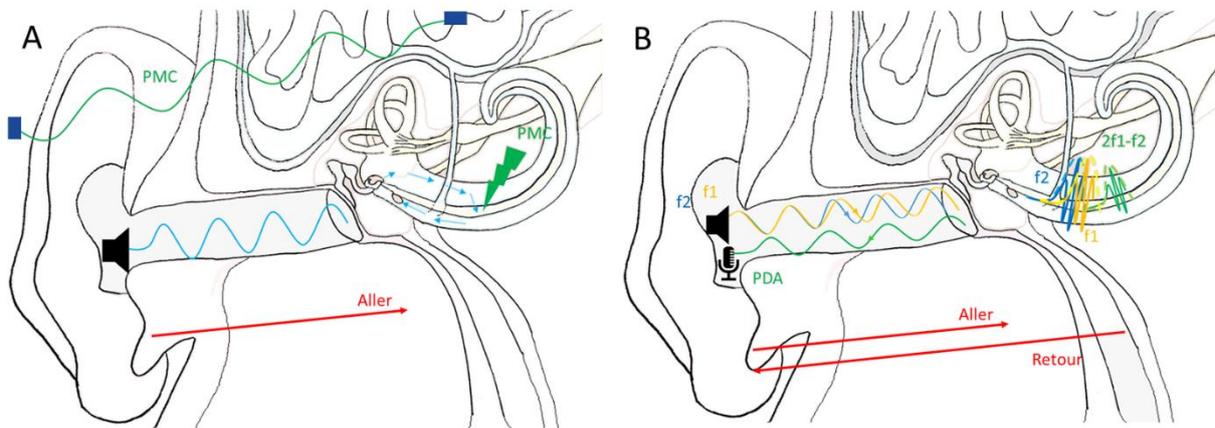


Figure 32 : Cheminement du son et sa réception par la mesure A) DPMC, B) Shift-OAE (adapté de Avan et al., 2013)

D.2) Limites de la mesure Shift-OAE

L'inconvénient principal et connu des PDA est leur limite d'apparition. En effet, il n'est plus possible d'obtenir des OEA lorsqu'une perte auditive neurosensorielle est supérieure à 40 dB HL. De plus leur enregistrement est très sensible au bruit extérieur puisque l'utilisation de sons purs continus ne permet pas d'utiliser des intensités supérieures à 76 dB SPL. Ainsi la réponse acoustique est facilement masquée par le bruit environnant ou électrique du lieu de mesure. C'est d'ailleurs cette contrainte qui a empêché l'utilisation du Shift-OAE pour l'étude clinique HeMAPIC où les patients sont inclus en salle de neuroréanimation, un milieu bruyant et chargé en dispositifs médicaux de surveillance. Les deux inconvénients cités ci-dessus ont également écarté l'utilisation des OEA du bloc opératoire et de l'étude clinique VASCOCH, où une grande partie des patients ont une perte auditive importante.

Finalement, la technique des Shift-OAE a été uniquement utilisée pour l'étude clinique GMaPIC. Elle a ainsi pu permettre une comparaison de l'évolution de sa phase avec celle du potentiel microphonique cochléaire (PMC). Le Shift-OAE est censé être plus important que celui en PMC puisque les modifications de pression influenceront la transmission de la réponse deux fois en OEA (trajet aller et retour à travers l'oreille externe et l'oreille moyenne) contre une en PMC puisque la réponse est rayonnée électriquement par la peau et captée à travers les tissus ([Figure 32](#)) (Buki et al, 2009). Cependant, l'étude a surtout révélé un problème de répétabilité de la mesure Shift-OAE au cours du temps.

Le problème rencontré est la dérive très nette de la phase du Shift-OAE chez certains patients sans raison physiologique apparente, lors d'une même mesure ou d'une mesure à l'autre ([Figure 33](#)), en particulier dans les CAE de petit volume. Le bouchon ou l'embout de la sonde, utilisé pour cette technique ne prend pas forme en s'ajustant dans le CAE comme celui utilisé en DPMC et ne permet donc pas d'assurer l'occupation d'un même volume dans le CAE d'une mesure à l'autre ou de s'adapter de manière immuable lors d'une même mesure (le bouchon peut faire de petits déplacements). Pour certains patients, notamment avec des petits CAE où le conduit forme difficilement un cylindre parfait, plusieurs positions d'équilibre sont possibles avec un même bouchon d'OEA ([Figure 33](#), sujet volontaire). Il est fort probable que cela affecte la phase des sons dans le CAE, puisque son volume entre la sortie de la sonde et la membrane du tympan n'est pas maintenu à une valeur stable et constante. Ce phénomène de déviation de la phase est d'autant plus important puisque l'enregistrement des PDA mesure deux fois la

phase qui dérive : celle qui provient du stimulus sonore qui excite les CCE et se répercute sur leurs réponse et celle lors de la réception de la réponse acoustique dans le CAE (Figure 32b). La correction à appliquer pour neutraliser la dérive de phase consiste donc à soustraire deux fois la dérive du stimulus (Équation 7). Cependant, le stimulus et la réponse cochléaire n'ont pas exactement la même fréquence ce qui fait que l'hypothèse d'un facteur 2 est approximative.

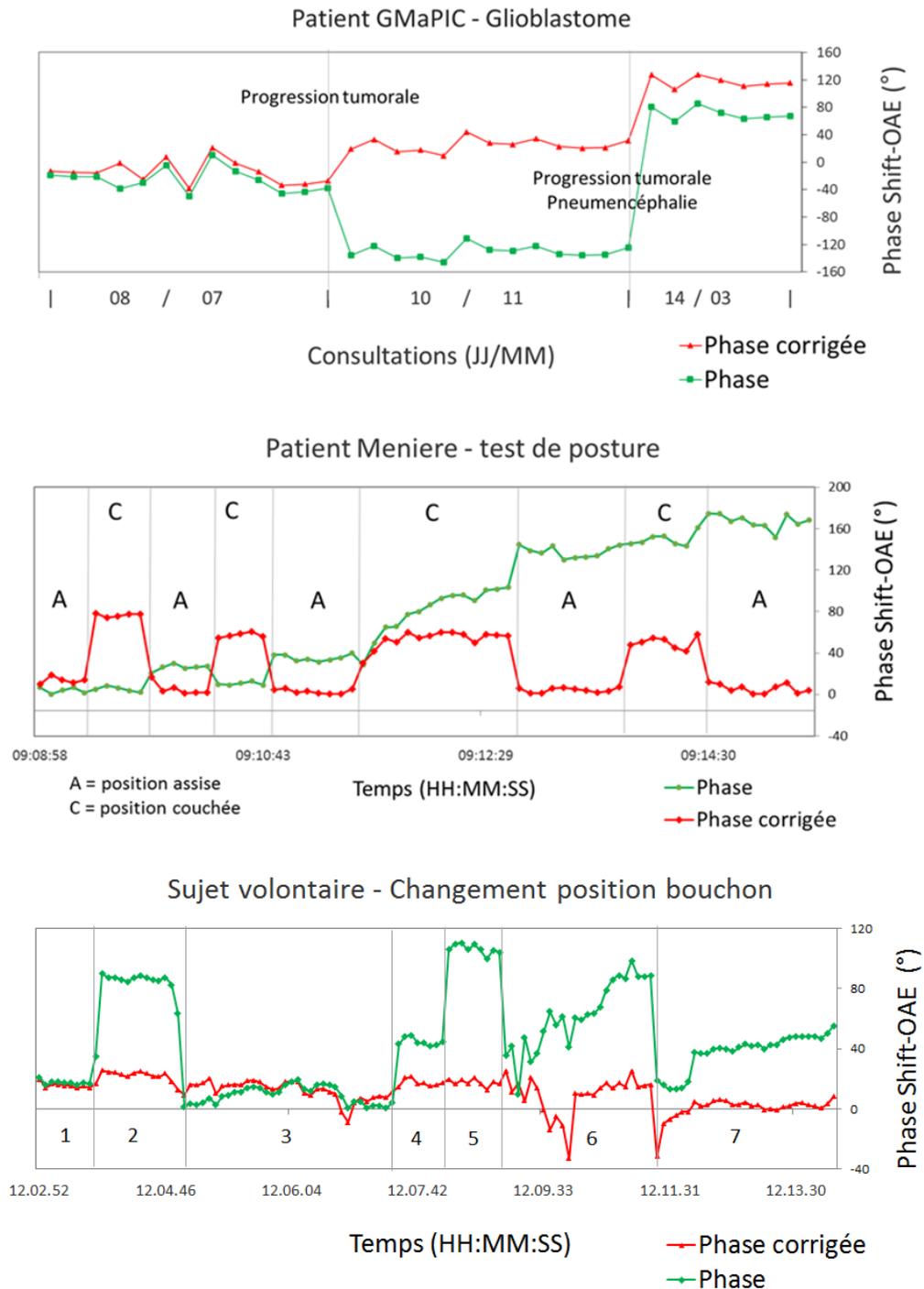


Figure 33 : Correction du Shift-OAE sur deux cas cliniques et un sujet contrôle

$$\text{CORRECTION } \Phi = - 2 * (2\Phi_{F1} - \Phi_{F2}) \quad \text{avec } \Phi \text{ la phase}$$

Équation 7: Correction sur les primaires du Shift-OAE

Un sujet volontaire qui reproduit facilement les déviations de la phase à travers deux positions d'équilibre du bouchon dans un CAE étroit a été comparé à un modèle informatisé d'impédance mécanique de l'oreille et modélisant l'influence de la PIC (Avan et al, 2000) (basé sur le circuit analogique électroacoustique équivalent à l'oreille humaine publié par Zwislocki (1962)) afin de valider l'explication et la solution à la dérive de phase des PDA. Ce modèle suppose que la phase des stimuli parvenant à la cochlée et des réponses de celle-ci revenant au CAE varie avec les paramètres de masse et d'élasticité du volume d'air enfermé entre la sonde et le tympan. La prédiction par le modèle du déphasage engendré est représentée en bleu sur la [Figure 34](#), lors de la variation des paramètres cités ci-dessus pour tenir compte de petits déplacements de la sonde de mesure dans le CAE. Il montre bien un effet de phase important et qui évolue en fonction de la fréquence appliquée. Les résultats de déphasage du sujet volontaire est représenté en orange ([Figure 34](#)). La fréquence F1 de mesure des PDA n'a pu être variée qu'entre 700 et 1600 Hz ; en dessous de 700 Hz l'oreille ne répond pas suffisamment pour que l'effet soit mesurable et au-delà de 1600 Hz, l'appareil de mesure atteint ces limites. Néanmoins, dans le profil spectral où le modèle et le cas contrôle ont pu être comparés, l'accord entre mesure et prédiction est excellent ([Figure 34](#)) et confirme notre hypothèse que la phase du son dans le CAE est extrêmement sensible à la mise en place de l'embout de la sonde. La [Figure 33](#) montre à travers deux cas cliniques (un patient inclus dans GMaPIC mesuré tous les trois mois pour un glioblastome et un test de changement de posture chez un patient pour le diagnostic de la maladie de Menière) et un sujet volontaire (modification volontaire de la position de la sonde dans le CAE), l'efficacité de la correction utilisée a posteriori des enregistrements. Les mesures de phase non corrigées (en vert) décrivent dans ces trois exemples des dérivations anormales évidentes alors que les mesures de phases corrigées (en rouge) des PDA rétablissent l'allure de phase attendue sans retirer l'effet pathologique. Ainsi dans le cas du glioblastome, la phase augmente à chaque consultation puisque la tumeur a progressé en volume ; la maladie de Menière est bien diagnostiquée dans le cas suivant après correction par l'exagération du déphasage au changement de posture et par des valeurs équivalentes dans une même position. Enfin le sujet volontaire (sans problème particulier ou de pression intracrânienne) illustre le problème de positionnement de la sonde en la retirant / remettant sept fois d'affilé : la correction égalise la phase autour d'une valeur stable pour correspondre à un état normal et fixe de la PIC.

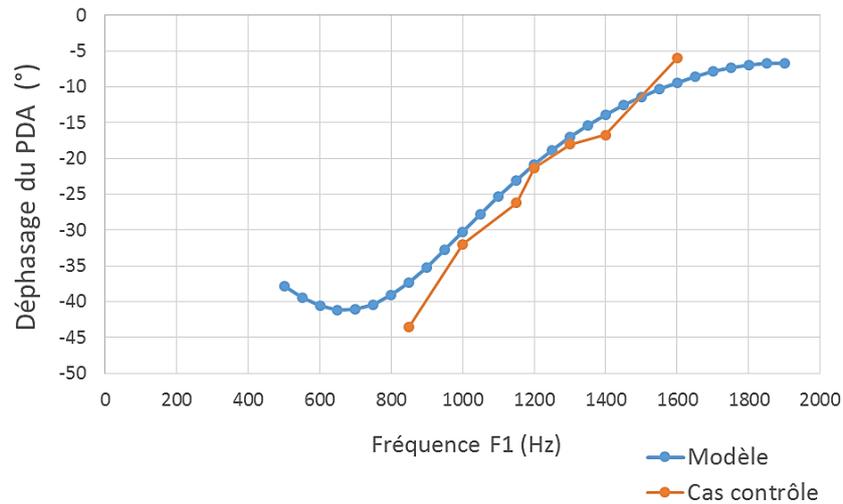


Figure 34: Comparaison du modèle mathématique de déphasage des PDA dans un conduit étroit selon la fréquence F1 avec un cas contrôle

Cependant, cette correction n'est pas fiable à 100% puisque son application a été dans de rares cas plutôt à l'origine de résultats incohérents. En effet, le patient représenté dans la [Figure 35](#) a maintenu un état stable aussi bien sur les IRM qu'à travers ses signes cliniques tout en long de son suivi, ce qui laisse préposer de résultats stables du déphasage des PDA, comme c'est le cas en mesure non corrigée (en vert). Toutefois, la mesurée corrigée de la phase des PDA (en rouge) montre quant à elle une augmentation du déphasage au fur et à mesure des consultations et une évolution totalement absurde « en chute libre » lors de la deuxième consultation (26/02). Il est alors fort probable que la cause de la déviation de la phase ne soit pas uniquement due aux raisons développées plus haut et qu'un autre élément perturbateur ou concomitant lors de cette mesure rentre en jeu.

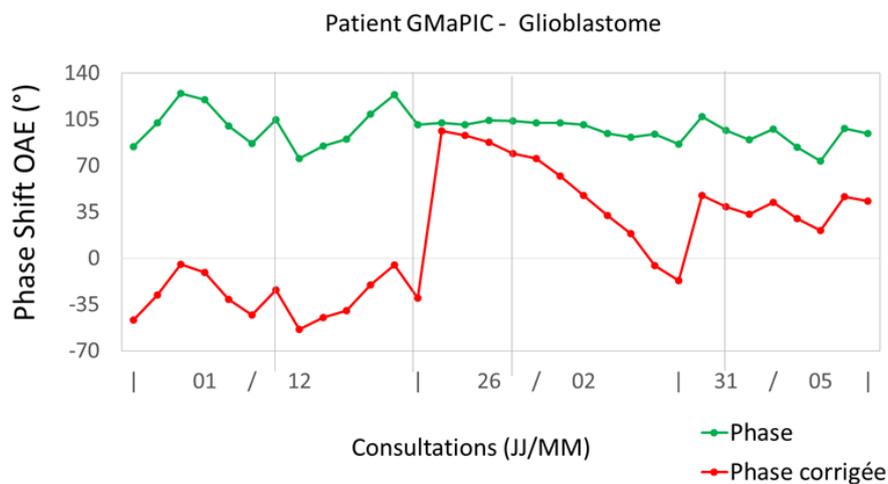


Figure 35 : Correction incohérente chez un patient inclus dans l'étude GMaPIC et avec des images stables de la lésion

E) Le déphasage du potentiel microphonique cochléaire (Echodia)

Le potentiel microphonique cochléaire (PMC) est un potentiel électrique alternatif qui est le reflet fidèle des courants ioniques de mécanotransduction générés par les déflexions des touffes stéréociliaires des cellules ciliées externes (CCE) en réponse à un stimulus sonore (Chapitre 1, C.1) Le potentiel microphonique cochléaire). Le PMC dépend alors du fonctionnement normal des CCE, du contenu ionique de l'endolymphe dans le canal cochléaire et de l'approvisionnement vasculaire de la cochlée (Chapitre 1, D.1) La strie vasculaire). L'utilisation de ce signal, pour des applications cliniques, a été très restreinte ces dernières années de par la difficulté de l'enregistrer de manière non invasive et de l'émergence d'autres signaux tels que les otoémissions acoustiques (OEA).

E.1) Zone de création du PMC : la base de la cochlée

L'onde de pression sonore qui pénètre dans les liquides cochléaires provient de la base de la cochlée et se répand le long de la membrane basilaire par les couplages mécaniques créés par les CCE. Ce couplage est très efficace à la base de la cochlée puisqu'il y est très ferme avant de devenir de plus en plus souple au fur et à mesure qu'il se rapproche de l'apex. Les CCE situées à la base de la cochlée sont aussi plus proches de l'électrode de stimulation et répondent toujours quelle que soit la fréquence de la stimulation au stimulus, en apportant leurs contributions individuelles qui sont plus efficaces de par leur couplage. Ainsi il est largement admis que la réponse du PMC provient toujours principalement de la base de la cochlée même si les basses fréquences sont stimulées (Figure 3) (Patuzzi et al., 1989 ; Sohmer et al., 1980 ; Büki et al., 2009). En effet, cela a été confirmé par Patuzzi (Patuzzi et al., 1989) qui en amputant les deux spires apicales de la cochlée chez le cobaye, a obtenu une réponse PMC inchangée.

E.2) Difficultés de l'enregistrement non invasif du PMC

Les caractéristiques du PMC qui le rendent difficile à recueillir de façon non invasive sont sa faible amplitude, qui peut atteindre quelques microvolts ou centaines de nanovolts dans le CAE, sa sensibilité aux interférences électromagnétiques, son impédance source élevée et sa contamination par des artéfacts d'origine biologique (signaux électriques neurologiques et

musculaires) et environnemental (instruments électriques constituant l'appareillage) notamment le bruit électrique provenant de l'écouteur. C'est d'ailleurs ce dernier inconvénient qui a apporté une mauvaise réputation et l'arrêt de l'utilisation du PMC.

E.3) Méthode d'acquisition du déphasage du PMC (Echodia)

Depuis les dernières années, une technique de mesure du PMC non invasive a été développée par notre laboratoire à Clermont-Ferrand et est la propriété de l'entreprise Echodia. Il s'agit du déphasage du potentiel microphonique cochléaire (DPMC). Le procédé mis en œuvre permet de s'affranchir des artéfacts tant d'origine biologique que d'origine extérieure en permettant cependant le recueil non invasif du PMC en dehors de la boîte crânienne. Cette technique a été brevetée et permet, tout comme les Shift-OAE, de détecter les variations de la PIL. En effet, dans des conditions identiques, la répétition de l'émission d'une même stimulation acoustique donne strictement la même réponse des CCE. Toutefois, lors d'une modification de l'environnement des CCE telle qu'une variation de la PIL, le temps de la réponse va être impactée en laissant place à une différence temporelle : le déphasage.

3.a) Le déphasage du PMC

Le PMC, comme un bon microphone, reproduit fidèlement le son transmis dans l'oreille que ce soit en terme d'amplitude, de phase ou de fréquence du son. Or, lors d'une variation de la PIL, la phase du son est altérée durant la propagation du son, ce qui n'est sensiblement pas le cas de l'amplitude et de la fréquence, puisque les caractéristiques du milieu se trouvent changées. Cela se répercute aussi sur l'environnement dans lequel sont les CCE et entraîne une différence temporelle de la réponse cochléaire électrique sous forme de déphasage. Ce déphasage du PMC permet alors d'obtenir de manière indirecte les variations de la pression intracrânienne puisqu'elles sont transmises à celles de la PIL. Le DPMC reflète, tout aussi bien que le Shift-OAE, les modifications de l'impédance de l'oreille induites par le changement de rigidité de la cochlée (Chapitre 2, D) Le déphasage des produits de distorsion acoustique (Echodia)).

Cependant, le DPMC sera plus faible que celui observé avec la technique Shift-OAE, puisque le signal en PMC n'effectue qu'un seul trajet à travers les caractéristiques modifiées des milieux de l'oreille, contre deux en Shift-OAE (Figure 32, Sakka et al., 2012 ; Buki et al., 2009).

3.b) L'acquisition du PMC

Le signal électrique émis par la cochlée est complexe et comprend principalement trois signaux électriques élémentaires qui forment une réponse cochléaire globale enregistrable par électrocochléographie (ECoG). Le premier est un potentiel électrique alternatif correspondant aux mouvements de la touffe stéréociliaire des CCE : le PMC ; le second est un potentiel électrique continu, lié principalement aux mouvements des CCI : le potentiel de sommation (PS) ; le dernier est un potentiel électrique composite représentant les réponses synchrones des fibres nerveuses cochléaires et surtout du nerf auditif : le potentiel d'action composé (PAC). Le PAC est le potentiel le plus étudié en ECoG, il correspond à l'onde I des PEAp, alors que le potentiel de sommation porte moins d'intérêt comme son rôle reste peu connu. L'utilisation de l'alternance de la polarité des clics comme stimulation élimine le PMC de l'ECoG, comme c'est souvent le cas lors de l'enregistrement de l'ECoG (Figure 36). Pour maintenir le PMC, la stimulation doit utiliser des clics de raréfaction ou de condensation, c'est-à-dire avec une polarité constante.

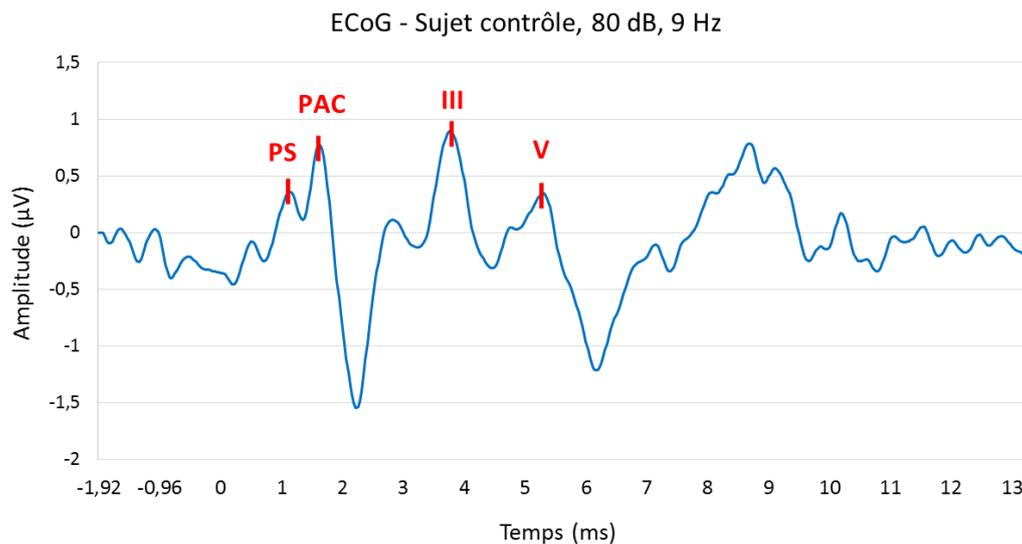


Figure 36 : Enregistrement d'Electrocochléographie sur un sujet contrôle, en clic alterné

La technique permettant d'obtenir le DPMC se déploie en plusieurs étapes essentielles. Le stimulus appliqué est de type « bouffées tonales » à phases alternées avec son spectre centré sur une fréquence de 1 kHz (Figure 26) afin d'obtenir un effet maximal des modifications de la PIL sur la phase de la réponse cochléaire (Avan et al., 2000). Ces bouffées tonales sont répétées à l'identique une centaine de fois à intervalle de temps connu et constant. En appliquant un

moyennage synchrone, la réponse cochléaire est obtenue soustraite des parasites d'origine biologique puisqu'ils surviennent de façon aléatoire et irrégulière dans le temps. Le stimulus à phases alternées à 180° une fois sur deux, permet quant à lui d'éliminer et de déduire de la réponse cochléaire une valeur globale du PMC, contenant le bruit parasite lié aux systèmes de mesure de l'appareil. Cet artefact de caractéristique similaire au PMC et à la stimulation, en termes d'intensité et de fréquence, est évincé en supprimant les composantes d'origine temporelle inférieure à 2 ms, c'est-à-dire égale à celle de la stimulation. En effet l'artefact de l'installation apparaît dès l'enclenchement de l'appareil alors que le PMC mettra plus de 2 ms pour être émis et propagé dans les différents milieux de l'oreille (Zwislocki, 1983). Ce procédé permet de se défaire de tout type d'artefacts et d'isoler la composante PMC des deux autres signaux émis par la cochlée.

Pour obtenir ce signal, l'installation comporte des capteurs sous forme de trois électrodes ([Figure 29](#)) ; deux électrodes de surface placées respectivement au milieu du front et sur la tempe et servant respectivement à la borne négative et à la masse, puis une troisième électrode (émission) bouchon mousse entourée d'une fine feuille d'or placée dans le CAE servant de borne positive. Les électrodes sont reliées au boîtier ECHO-DIF® qui permet l'extraction et l'isolation du signal PMC. Cette mesure DPMC peut être réalisée directement sur l'appareil ELIOS® d'Echodia ([Figure 29](#)) ou branchée sur un ordinateur via le logiciel Echosoftware®.

E.4) Avantages de l'utilisation du DPMC sur le Shift-OAE

Le PMC a un grand intérêt par rapport aux PDA grâce à sa faculté à persister malgré le bruit acoustique environnant et des pertes auditives ou des neuropathies. En effet l'intensité acoustique pour une stimulation à bouffées tonales peut atteindre jusqu'à 90 dB SPL, en respectant les règles d'exposition auditive, rendant le DPMC bien plus robuste que les Shift-OAE. De plus, l'électrode utilisée comme émetteur en DPMC n'entraîne aucun problème de répétabilité de son positionnement dans le conduit auditif externe et donc aucun biais de l'oreille externe sur la mesure du déphasage.

E.5) Problèmes rencontrés pendant les études cliniques

5.a) Etude de la vascularisation cochléaire et exérèse de neurinome (VASCOCH)

L'étude VASCOCH se déroule au bloc opératoire avec une mesure continue de l'amplitude du PMC durant toute l'intervention. Dans la salle, de nombreux appareils électriques sont utilisés et certains d'entre eux peuvent gêner l'enregistrement du PMC. En effet durant les actes de cautérisation, de fraisage du conduit auditif interne ou durant l'utilisation de l'aspirateur à ultrason ou du monitoring électromyographique du nerf facial (NIM-3, Medtronic®, Minneapolis-USA), le bruit est trop conséquent pour acquérir le signal. Cependant, dès l'arrêt de ces manœuvres, le PMC est mesurée en quelques secondes permettant de distinguer quelle a été l'influence de ces gestes opératoires sur le signal et la vascularisation de la cochlée.

Un seul monitoring du PMC a été contrecarré par le parasite fréquentiel d'un appareil du bloc opératoire. La mesure PMC avait été réalisée à 906 Hz car cette fréquence donnée la réponse la plus ample en préopératoire et qu'à 1000 Hz l'amplitude du PMC était trop faible (< 5 dB). Cependant, à partir de l'étape chirurgicale d'exploration de l'angle ponto cérébelleux, avec la mise en place et l'utilisation du microscope, la fréquence de 906 Hz correspondait aussi à celle d'un artefact (fréquence électromagnétique environnante). En effet, l'évolution de la phase est devenue très large et répétitive alors que la sélection d'un point montre l'apparition d'artéfact aux fréquences de 400Hz, 900Hz, 1200Hz et 1900 Hz ([Figure 37](#)). Le monitoring de ce patient n'a pas pu être interprété et a été retiré de l'analyse de l'étude VASCOCH.

Un dernier problème est survenu au cours de cette étude VASCOCH. La mesure peropératoire continue du PMC était arrêtée en fin d'intervention ou à des moments clés de la chirurgie pour vérifier l'état du nerf auditif avec une mesure de PEAp. Les PEAp sont enregistrés sous la même installation que le PMC permettant de reprendre l'une ou l'autre mesure instantanément. Un bug fréquent avait lieu lors de la reprise de l'acquisition du PMC après celle de PEAp, avec la disparition complète de l'amplitude du signal et l'apparition d'une phase totalement aléatoire ([Figure 38](#)). Ce problème est remédié par le redémarrage du dispositif (Elios® Echodia) et a eu lieu uniquement lorsque le monitoring se faisait directement sur l'appareil (CHU de Reims) sans l'intermédiaire de l'ordinateur.

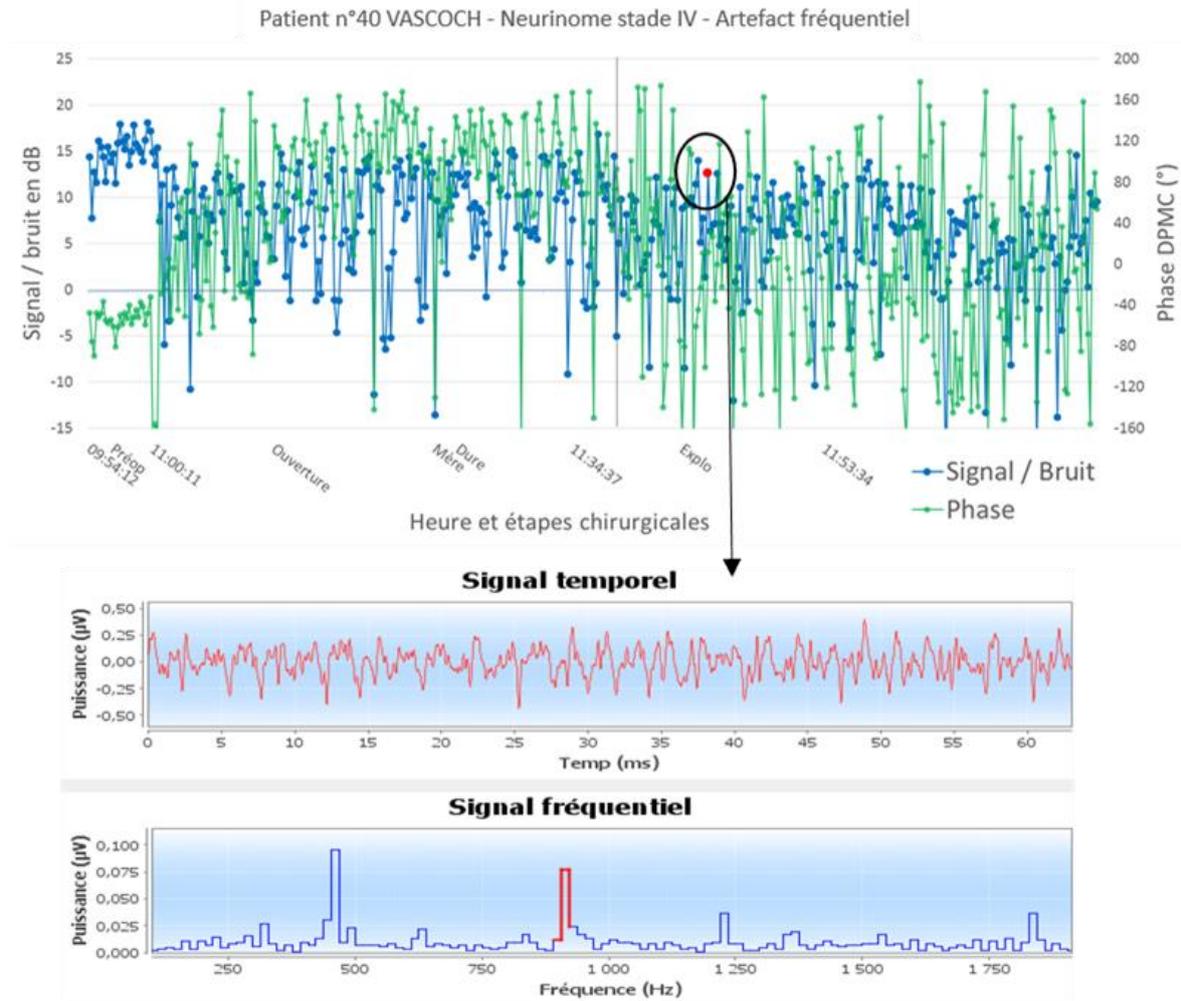


Figure 37 : Monitoring DPMC (étude VASCOCH) à 906 Hz avec artefact fréquentiel

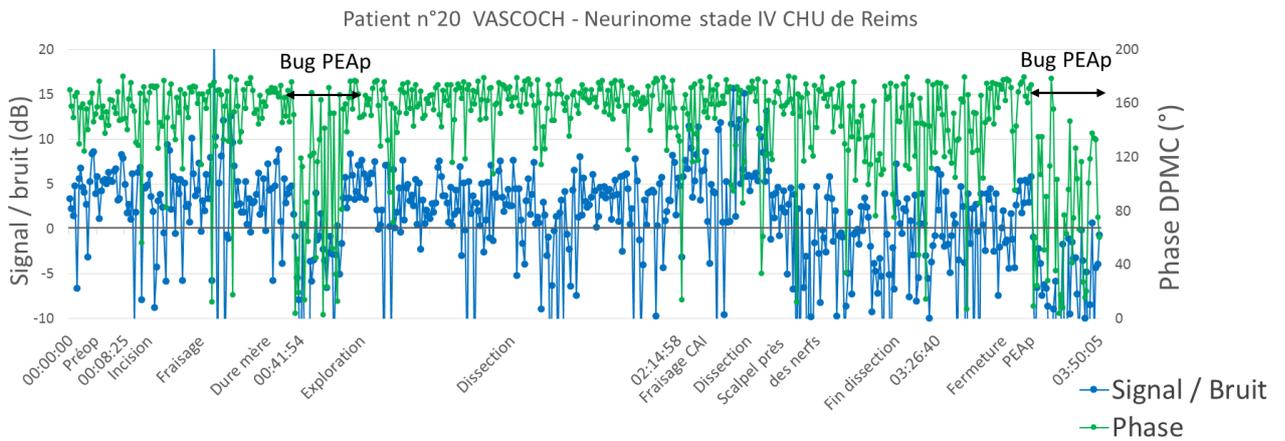


Figure 38 : Monitoring DPMC (étude VASCOCH) avec bug suite à la mesure de PEAp

5.b) Etude de la pression intracrânienne (HeMAPIC et GMaPIC)

Les études cliniques sur la variation de la pression intracrânienne s'intéressent à l'évolution de la phase du PMC. Les patients étaient mesurés en salle de consultation, dans leur chambre d'hospitalisation (neurochirurgie et oncologie médicale) ou en chambre de réanimation. Seul ce dernier lieu était en contact avec de nombreux dispositifs médicaux de surveillance et dans un cadre potentiellement bruyant ou avec des perturbations électromagnétiques. Cependant, la mesure du DPMC a toujours été possible sans problèmes particuliers d'artefact mais certains patients n'avaient pas de réponse dans l'une ou les deux oreilles.

Finalement deux problèmes ont été observés. Le premier concerne un bug logiciel de la rotation de phase du signal PMC. Le logiciel ne permet pas encore d'extraire les données en « centrant la phase ». Ainsi dans une même série de données, certains points auront une phase négative à une centaine de degrés et d'autres auront une phase positive. Il faut ensuite manuellement retranscrire la phase à $\pm 360^\circ$ pour obtenir une valeur centrée de chaque mesure ([Figure 39](#)). De même, il est arrivé chez une patiente de l'étude HeMAPIC ([Figure 40](#)) un décalage de fréquence proche de 180° pour une série de points lors d'une même mesure suite à un test de posture. Ce déphasage important n'est en rien physiologique mais certainement dû à une erreur du logiciel dans la rotation de phase. Le second et dernier problème constaté a été d'ordre matériel. En effet, il m'a été impossible sur un patient d'obtenir de bonnes impédances (elles restaient supérieures à 20 k Ω) et d'acquérir le signal DPMC. La réjection était totale et le signal temporel très élevé. Le problème provenait de la carte électronique de l'ECHO-DIF qui a dû être réparée par les techniciens de la société ECHODIA.

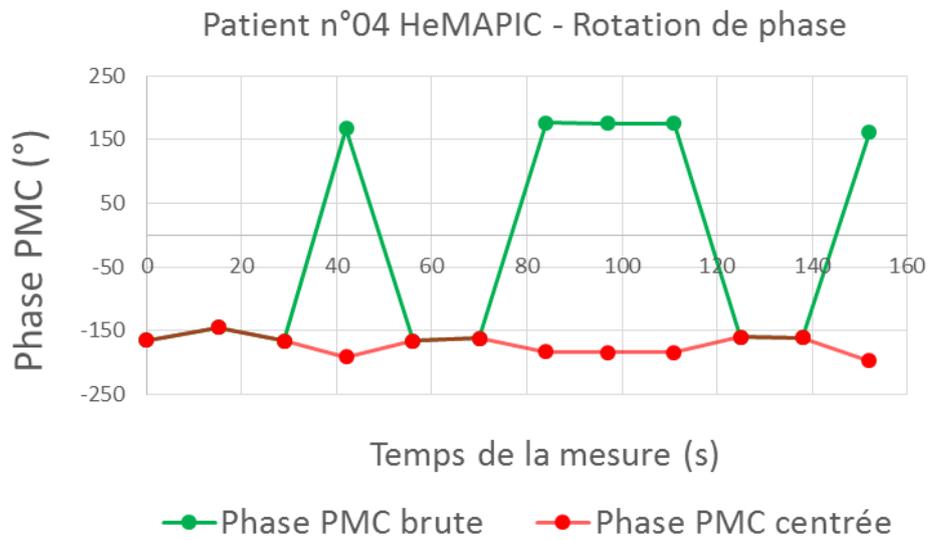


Figure 39: Monitorage du DPMC (étude HeMAPIC) avec problème de rotation de phase 360°

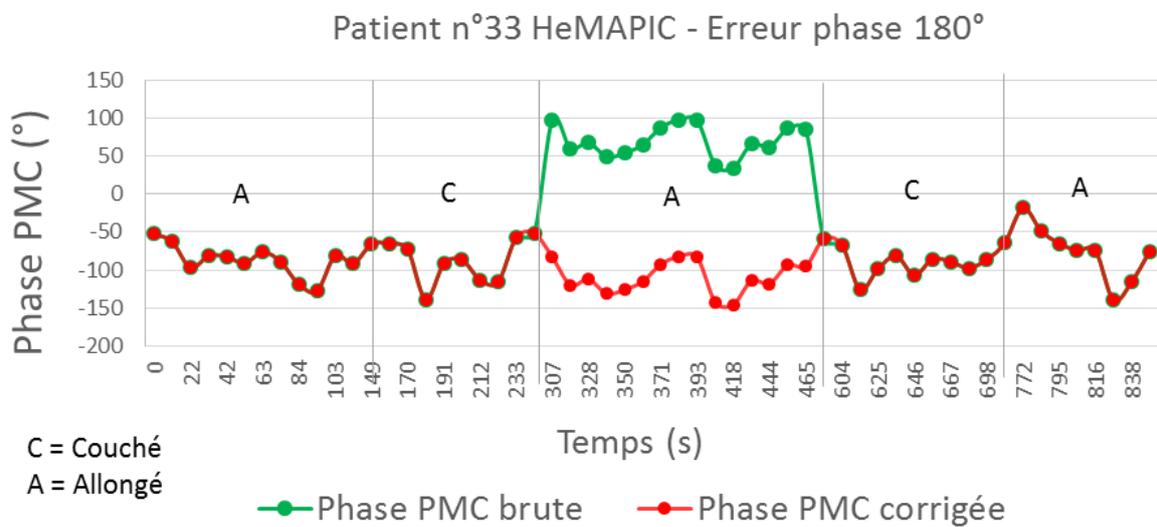


Figure 40: Monitorage du DPMC (étude HeMAPIC) avec problème de rotation de phase 180°

F) La mesure des potentiels évoqués auditifs précoces (Echodia)

La mesure des potentiels évoqués auditifs précoces (PEAp) bénéficie dans le cadre de l'étude VASCOCH de la même installation que celle pour la mesure du DPMC ; à savoir des électrodes de surface et une électrode dorée intra auriculaire ([Figure 29](#)), pour permettre son utilisation au bloc opératoire sans modifier le montage du DPMC. Cette mesure nécessite sinon en règle générale une électrode de surface sur chaque mastoïde et un bouchon intra auriculaire mousse (et non doré). Le stimulus sonore se présente sous forme de clics afin de permettre l'activation des fibres auditives par les CCI de toute la gamme fréquentielle et d'ainsi créer un message électrique global à destination du cortex auditif. Cependant, le spectre efficace des clics domine dans les fréquences les plus aiguës (2 à 4 kHz) puisque les potentiels d'action les mieux synchronisés du nerf auditif sont ceux codant à ces fréquences.

Du fait de l'utilisation d'électrodes de surface, la réponse électrique perçue contient les PEAap mais aussi de nombreux artefacts dont le bruit électrique de la salle d'examen et les activités physiologiques tels que les potentiels myogéniques et électroencéphalographiques. Afin d'isoler la réponse des PEAap et d'éliminer au maximum les artefacts, différents procédés sont alors appliqués : amplification, échantillonnage, moyennage et filtrage.

L'enregistrement des PEAap permet d'étudier le circuit auditif, du nerf auditif au tronc cérébral à travers 5 pics d'ondes numérotés de I à V et représentant les différents relais d'acheminement du son (Chapitre 1, C.3) Les potentiels évoqués auditifs précoces). L'étude des latences des pics d'apparition des ondes et des délais entre ces derniers renseigne de la localisation d'une atteinte auditive dans le cas des surdités neurosensorielles ou d'autres pathologies. Le temps normal moyen d'apparition des ondes de I à V sont respectivement de 1.5 ms, 2.6 ms, 3.6 ms, 4.5 ms et 5.5 ms après le stimulus. Dans le cas d'un neurinome de l'acoustique, le délai entre l'onde I (nerf auditif) et l'onde III (tronc cérébral), qui correspond à la latence du nerf acoustique, serait ralenti et donc plus important qu'à la normale (> 2.1 ms).

La mesure PEAap est très étudiée pour la préservation de l'audition en peropératoire lors des chirurgies d'exérèse du neurinome de l'acoustique, d'autant plus que plusieurs des ondes donnent des informations multiples et utiles. L'onde I reflète l'activité des cellules sensorielles cochléaires et est donc très sensible aux variations d'oxygénation de la cochlée. Les ondes II à V sont quant à elles sensibles aux agressions mécanique, thermique ou vasculaire dans l'angle

ponto cérébelleux. La latence de l'onde V et son décalage durant la chirurgie peut refléter le niveau de perte auditive.

Cependant, cette technique a également des limites. Les PEAp mesurés de manière non invasive sont souvent absents chez les patients atteints de neurinomes de l'acoustique de stade élevé (grade III et surtout IV selon la classification de Koos) et demande une acquisition assez longue pour isoler la réponse.

G) Synthèse des différentes techniques de mesure auditive

	Oto-scopie	Tympanométrie	PDA	PEAP	ECoG	PMC
Origine	Oreille externe	Oreille moyenne	Electromotilité des CCE	Nerf auditif au colliculus inférieur	Cellules sensorielles cochléaires Nerf auditif	Dépolarisation des CCE
Avantages	Simple Rapide	Simple Rapide	Rapide Simple Toute la partition fréquentielle	Informations sur toute la voie auditive	Informations dur nerf auditif	Robuste Base de la cochlée (CCE)
Limites	CAE sinueux	Etanchéité du CAE	Bruit Perte neurosensorielle Position sonde	Coopération patients Artefacts (moyennage grand) Bonne impédance	Parasites (moyennage grand) Coopération patient Souvent invasif	Bonne impédance Artefacts ?
Usages cliniques	Otite Etat du CAE	Problèmes sur : Tympan Osselets Trompe Eustache	Dépistage auditif Diagnostic de la maladie de Menière Test fonctionnalité des CCE toutes fréquences	Diagnostic neurinome Activité du tronc cérébral Localisation atteinte auditive Monitoring neurinome	Diagnostic hydrops Seuil auditif Implant cochléaire Monitoring neurinome Troubles pression endolymphatique	Neuropathie auditive Fonctionnalité des CCE

Tableau 5 : Caractéristiques principales des différentes techniques de mesure auditive

H) Références

- Aurengo, A., Petitclerc, T., Kas, A., 2013. *Biophysique*, LAVOISIER. ed.
- Avan, P., 1997. *Exploration fonctionnelle objective des voies auditives*, Exploratio. ed. EMInter, Paris.
- Avan, P.A.L., Hassoun, T.C., 2007. Non invasive method for detecting an electric parameter depending on the intralabyrinth pressure (pil) in a subject. WO2008096064 A2.
- Büki, B., Giraudet, F., Avan, P., 2009. Non-invasive measurements of intralabyrinthine pressure changes by electrocochleography and otoacoustic emissions. *Hear. Res.* 251, 51–9. doi:10.1016/j.heares.2009.02.004
- Cheatham, M.A., Naik, K., Dallos, P., 2011. Using the cochlear microphonic as a tool to evaluate cochlear function in mouse models of hearing. *J. Assoc. Res. Otolaryngol.* 12, 113–25. doi:10.1007/s10162-010-0240-5
- Guerit, J., 1998. *Les potentiels évoqués*.
- Guidelines for screening for hearing impairment and middle-ear disorders. Working Group on Acoustic Immittance Measurements and the Committee on Audiologic Evaluation. American Speech-Language-Hearing Association., 1990. . ASHA. Suppl. 17–24.
- Hof, J.R., de Kleine, E., Avan, P., Anteunis, L.J.C., Koopmans, P.J., van Dijk, P., 2012. Compensating for Deviant Middle Ear Pressure in Otoacoustic Emission Measurements, Data, and Comparison to a Middle Ear Model. *Otol. Neurotol.* 33, 504–511. doi:10.1097/MAO.0b013e3182536d9f
- Jerger, J., 1970. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch. Otolaryngol.* 92, 311–24.
- Ohmura, M., Satoh, H., Honjo, I., n.d. Influence of altered middle ear pressure on cochlear microphonics. *Acta Otolaryngol.* 104, 255–60.
- Patuzzi, R.B., Yates, G.K., Johnstone, B.M., 1989. The origin of the low-frequency microphonic in the first cochlear turn of guinea-pig. *Hear. Res.* 39, 177–88.
- Russell, I.J., Sellick, P.M., 1978. Intracellular studies of hair cells in the mammalian cochlea. *J. Physiol.* 284, 261–90.
- Santarelli, R., Scimemi, P., Dal Monte, E., Arslan, E., 2006. Cochlear microphonic potential recorded by transtympanic electrocochleography in normally-hearing and hearing-impaired ears. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 26, 78–95.
- Shanks, J., Shohet, J., 2008. *Tympanometry in Clinical Practice History and Development of Tympanometry*.

Sohmer, H., Kinarti, R., Gafni, M., 1980. The source along the basilar membrane of the cochlear microphonic potential recorded by surface electrodes in man. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 49, 506–14.

Sohmer, H., Pratt, H., 1976. Recording of the cochlear microphonic potential with surface electrodes. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 40, 253–60.

Zwislocki, J.J., 1983. Some current concepts of cochlear mechanics. *Audiology* 22, 517–29.



CHAPITRE 3

Etude du maintien de l'intégrité des fonctions auditives lors d'interventions chirurgicales sur l'angle pontocérébelleux



Ce chapitre est consacré à l'étude clinique « VASCOCH » qui s'intéresse à l'évolution de l'amplitude du potentiel microphonique cochléaire (PMC) lors de chirurgies dans l'angle pontocérébelleux (APC). L'étude se concentre particulièrement sur les exérèses de neurinome de l'acoustique où le risque de perdre l'audition durant l'opération est élevé et où la vascularisation cochléaire est remise en cause. L'amplitude du PMC permet de suivre la vascularisation de la cochlée et de mieux connaître la physiopathologie des pertes auditives occasionnées par les manœuvres chirurgicales dans l'APC.

A) Etat de l'art

A.1) Les avancées des dernières décennies pour les chirurgies de l'angle pontocérébelleux, en particulier pour l'exérèse des neurinomes de l'acoustique

Les chirurgies dans l'angle pontocérébelleux (APC) et en particulier les chirurgies pour exérèse de neurinome de l'acoustique (NA) ont bénéficié ces dernières décennies de nombreuses avancées techniques et technologiques (Koerbel et al., 2005). Ces progrès interviennent notamment à la phase du diagnostic grâce à l'imagerie et les explorations fonctionnelles et permettent un dépistage précoce des lésions. Les progrès les plus importants restent ceux pour le traitement chirurgical. L'utilisation de l'endoscopie, la popularisation de la microchirurgie, l'apparition de nouvelles voies d'abord et de techniques de surveillance de la fonction faciale ont permis une forte diminution de la morbi-mortalité (Setty et al., 2015). La conservation d'une fonction faciale normale est à présent possible pour le plus grand nombre de patients (Alobaid et al., 2015). Le challenge actuel pour la chirurgie de l'exérèse de neurinome de l'acoustique est de permettre le maintien d'une audition résiduelle. En effet, les surdités postopératoires sont une complication courante lors de l'exérèse du NA (Hummel et al., 2016). Les conséquences de la surdité unilatérale résultante sont reconnues très nuisibles à la qualité de vie des patients dont l'audition préopératoire était utile (Kitterick et al., 2015), d'autant plus que l'implantation cochléaire est impossible si la chirurgie a endommagé les voies auditives au niveau du canal auditif interne ou de l'APC. Cependant la préservation d'une audition utile reste compliquée. Trois mécanismes peuvent être responsables d'une dégradation auditive lors des manœuvres chirurgicales dans l'APC : les blessures du nerf acoustique, l'ouverture labyrinthique et l'ischémie cochléaire. La destruction labyrinthique est aujourd'hui évitable par l'émergence de nouvelles approches (voie d'abord rétrosigmoïde, rétrolabyrinthique, de la fosse moyenne) qui longent la capsule labyrinthique ; elle peut cependant survenir lors du fraisage au niveau du conduit auditif interne. En revanche, le maintien de l'intégrité du nerf cochléaire est encore difficile d'autant plus que la tumeur masque souvent les trois nerfs du paquet acoustico-facial. L'ischémie cochléaire est aussi un événement délétère fréquent pendant les chirurgies de l'APC mais peu d'outils permettent de l'identifier. De nombreuses études se penchent alors sur le développement de technique de surveillance de la fonction auditive en peropératoire pour améliorer le taux de préservation auditif en postopératoire.

A.2) Les monitorages auditifs existants ou en cours d'étude s'intéressant au nerf cochléaire lors des chirurgies de l'APC

2.a) Les potentiels évoqués auditifs précoces (PEAp)

La méthode de surveillance pionnière et la plus employée utilise les potentiels évoqués auditifs précoces (PEAp). En effet, les PEAp permettent d'avoir des informations sur l'ensemble de la voie auditive, de la périphérie à la partie supérieure du tronc cérébral, et donc détectent plusieurs des mécanismes responsables de la détérioration de l'audition. L'onde I permet d'avoir des informations sur l'activité des cellules ciliées internes mais aussi sur les variations de l'oxygénation cochléaire alors que les changements de latence de l'onde V reflètent les dommages sur le nerf cochléaire (Aihara et al., 2014). Cette technique peut être utilisée de manière non invasive mais rencontre plusieurs limites. Le rapport du signal sur le bruit est faible ce qui oblige un temps d'acquisition du signal long et la détection d'événements vasculaires cochléaires trop tardive (Telischi et al., 1999 ; Oh et al., 2012). Les PEAp sont également très sensibles aux artefacts engendrés par les manœuvres chirurgicales et les sources de bruit électrique du bloc opératoire. L'onde I est souvent très peu robuste dans ces conditions et aussi absente dans de nombreux cas de NA, même en préopératoire. Le monitoring de l'évolution de l'amplitude et de la latence des PEAp donne des résultats de faux positifs puisque la conservation de la forme des PEAp peut être en désaccord avec l'audition postopératoire. En effet, il est possible d'obtenir une perte auditive postopératoire même lorsque les PEAp sont préservés jusqu'à la fin de la chirurgie (Matthies et Samii, 1997; Hummel et al., 2016; Neu et al., 1999) et à l'inverse, l'audition peut être préservée malgré la perte peropératoire des PEAp (Hummel et al., 2016; Neu et al., 1999). De plus, les tumeurs volumineuses conduisent souvent à la disparition ou l'altération des PEAp en préopératoire, ce qui rend la technique inutile en peropératoire. Enfin, la dégradation des PEAp ne permet pas de conclure sur la cause de la perte auditive : l'onde V peut disparaître aussi bien suite à une ischémie que suite à la blessure du nerf cochléaire.

2.b) L'électrocochléographie (ECoG) et le potentiel d'action composé (PAC)

D'autres méthodes plus robustes (faible taux de faux positifs et de faux négatifs) sont également apparues pour le monitoring peropératoire de l'intégrité auditive durant les chirurgies d'exérèse de neurinome : l'électrocochléographie (ECoG) et l'enregistrement direct du potentiel d'action

composé (PAC). Ces techniques sont axées sur la surveillance de la fonction cochléaire et notamment des réponses de la partie distale du nerf cochléaire (Møller, 1996; Gouveris and Mann, 2009).

L'ECOG s'intéresse à l'activité électrique des potentiels évoqués cochléaires en réponse à une stimulation sonore. Cette technique permet d'étudier l'activité des cellules ciliées internes et l'état des fibres du nerf cochléaire. A ce jour, l'enregistrement de l'ECOG utilise principalement des électrodes transtympaniques ou une électrode sur la membrane tympanique (Gouveris et Mann, 2009) et se concentre sur l'analyse de l'onde N1, correspondant au PAC. Certaines équipes se sont aussi intéressées à l'identification du potentiel de sommation (Morawski et Al., 2006; Schlake et al., 2001). A ma connaissance, seul un auteur (Møller, 1996) a mesuré le PAC de l'ECOG via une technique non invasive. Des études récentes font l'émergence de l'enregistrement du PAC par une électrode directement positionnée sur le nerf cochléaire (Colletti et al., 2000; Yamakami et al., 2009). La proximité immédiate de l'électrode avec le nerf permet d'obtenir une très bonne amplitude de signal et d'avoir presque instantanément les altérations vasculaires et nerveuses. Les inconvénients principaux de la technique sont qu'elle est invasive et qu'en cas de NA de grandes tailles, l'électrode est difficilement positionnable et gêne la visibilité du champ opératoire (Oh et al., 2012). Dans le cas des tumeurs plus petites, la mesure nécessite une position appropriée et stable tout au long de la procédure chirurgicale. Une autre difficulté est que le signal varie plus ou moins de la même façon que ce soit un problème au niveau de la vascularisation cochléaire ou du nerf cochléaire. Il est donc difficile de repérer avec précision la cause de la dégradation auditive postopératoire. L'étude la plus récente propose de surveiller directement les réponses des noyaux cochléaires du tronc cérébral face à une stimulation électrique directe (Nakatomi et al., 2015) afin d'aider le chirurgien à identifier clairement le nerf cochléaire. Cette technique très prometteuse nécessite néanmoins toujours le placement invasif de l'électrode dans le champ opératoire. Jusqu'à présent, il n'est pas clairement démontré que cela peut prévenir la perte auditive postopératoire d'autant qu'une perte auditive liée au nerf cochléaire peut se produire pendant la phase postopératoire (Hummel et al., 2016).

A.3) Les monitorages auditifs s'intéressant à la vascularisation cochléaire lors de chirurgies de l'APC

Technique	PEAp (latence onde V et interpic I-V)	ECoG (onde N1) PAC direct	OEA (PDA)
Invasif	NON	OUI	NON
Continu	NON	POSSIBLE	NON
Temps d'acquisition	Jusqu'à plusieurs minutes	Quelques secondes	Quelques secondes
Faux positif	OUI	OUI (mais rare)	NON
Faux négatif	OUI (37,5%)	OUI (mais rare)	OUI (atteinte du nerf)
Avantages	Informations sur l'ensemble de la voie auditive	Information rapide sur le nerf cochléaire	Grande sensibilité à la vascularisation
Limites	<ul style="list-style-type: none"> - Détection tardive - Non distinction entre lésion du nerf et vascularisation - Absence en préopératoire - Artefacts et interférences électriques importantes 	<ul style="list-style-type: none"> - Positionnement de l'électrode - Non distinction entre lésion du nerf et vascularisation - Impossible pour les neurinomes de grade IV - Manque d'informations sur certaines parties du nerf auditif (CAI) 	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilité importante au bruit et aux pertes auditives > 40 dB - Aucune information sur nerf cochléaire

Tableau 6 : Synthèse des différents monitorages auditifs lors de chirurgie dans l'angle pontocérébelleux

Les techniques précédentes sont les plus populaires et s'intéressent en grande partie au monitoring du nerf cochléaire (Tableau 6). Cependant, malgré la conservation macroscopique du nerf cochléaire et du labyrinthe, des surdités postopératoires sont souvent retrouvées. En effet, il est établi que le maintien d'une vascularisation cochléaire performante est indispensable pour la préservation de l'audition dans les chirurgies de l'APC. Il est aussi admis que l'apport sanguin artériel de la cochlée est de type terminal et est assuré par l'artère labyrinthique. L'artère labyrinthique est donc à l'origine de l'alimentation sanguine de toute la cochlée, y compris la strie vasculaire dans l'organe de Corti. Un des rôles de la strie vasculaire est de maintenir le potentiel endolympatique cochléaire essentiel à l'activité des CCE. Pour cette raison, en cas d'ischémie cochléaire, par exemple l'atteinte de l'artère labyrinthique, le potentiel endocochléaire s'effondre et les CCE ne peuvent plus assurer leur rôle d'amplificateur cochléaire (Chapitre 1 B.3) Relations avec la strie vasculaire). Deux réponses cochléaires sont directement affectées par la détérioration de l'activité des CCE : les otoémissions acoustiques

(OEA) (Chapitre 1 C.2) Les produits de distorsion des otoémissions acoustiques), des réponses acoustiques émises lors de la contraction des CCE en réponse à des sons, et le potentiel microphonique cochléaire (PMC) (Chapitre 1 C.1) Le potentiel microphonique cochléaire), un signal électrique produit lors de la transduction des canaux ioniques des CCE de la base de la cochlée en réponse à une stimulation sonore. Ces deux mesures auditives reflètent les mécanismes actifs des CCE de la cochlée et sont donc sensibles à des souffrances de la vascularisation cochléaire.

L'ischémie cochléaire peut survenir sous différentes formes et différents degrés de sévérité durant les chirurgies de l'APC (Mom et al., 2014, 2000; Telischi et al., 1999; Morawski et al., 2004). L'intervention de secours par administration de médicaments vasoactifs est concevable (Bischoff et al., 2008; Scheller et al., 2007; Mom et al., 2014) à condition que l'ischémie soit détectée sous quelques dizaines de secondes et ne soit pas due à un dommage terminal, par exemple une section de l'artère labyrinthique, le seul apport sanguin à la cochlée. La détection de l'ischémie cochléaire lors des chirurgies de l'APC montre alors un grand intérêt.

Plusieurs études se sont donc concentrées sur le monitoring de la vascularisation cochléaire, en priorité au moyen des OEA, sous la forme des produits de distorsion acoustique (PDA), mais aussi à l'aide du PMC. Des travaux fondamentaux ont été réalisés chez l'animal, en cherchant une relation entre les variations du débit sanguin cochléaire mesuré par vélocimétrie laser Doppler et les variations de la réponse de la fonction cochléaire monitorée par la mesure continue des PDA et du PMC, lors de gestes de compression ou d'occlusion volontaires de l'artère labyrinthique (Mom et al., 1997; Morawski et al., 2006; Bohórquez et al., 2005; Yavuz et al., 2005). L'expérience a montré une bonne corrélation entre les deux paramètres et l'amplitude des PDA et du PMC s'est révélée être un outil très sensible aux variations de la vascularisation cochléaire. Les changements de l'amplitude des PDA sont par exemple survenus entre 5 à 8 secondes après la compression de l'artère labyrinthique.

A ma connaissance, seule l'équipe de Winzenburg s'est intéressée à la faisabilité de l'enregistrement peropératoire du PMC (extrait de l'ECOG) chez l'homme (Winzenburg et al., 1993), et cela via une technique invasive et une technologie plus ancienne. Elle n'a par contre signalé aucune altération spécifique du PMC concomitante aux manœuvres chirurgicales malgré les bons résultats obtenus plus récemment en laboratoire sur l'animal. Les PDA ont été de leur côté bien plus sollicités chez l'homme, pour exploiter cette haute sensibilité des CCE à l'ischémie cochléaire en pratique chirurgicale. Plusieurs équipes ont ainsi obtenu une bonne

aptitude de l'état des PDA à suivre la vascularisation cochléaire : les PDA ont détecté efficacement les ouvertures labyrinthiques et les interruptions vasculaires (Morawski et al., 2004). L'équipe du professeur Mom (Mom et al., 2014) a quant à elle pu décrire trois événements vasculaires et profils de dégradations de l'amplitude des PDA rapportés à la fonction auditive postopératoire (Figure 41). Le premier profil « P1 » correspond à une perte abrupte et définitive du signal des PDA et donne lieu à une cophose postopératoire. Ce profil est attribué à un saignement aigu de l'artère labyrinthique. Le second profil « P2 » apparaît lors de la dissection tumorale et s'identifie par une diminution progressive et complète de l'amplitude des PDA. Le mécanisme précis entraînant la perte progressive du signal n'est pas identifié mais il conduit toujours à une cophose postopératoire. Le dernier profil « P3 » intervient lors de fluctuations des PDA qui peuvent durer jusqu'à des dizaines de minutes avant de récupérer totalement le niveau d'amplitude initial du signal. Ce profil est assigné à des phénomènes de vasospasme sur l'artère labyrinthique qui retentissent de manière plus ou moins prononcée sur l'audition postopératoire en fonction de la durée et de la fréquence des spasmes.

Malgré ces résultats probants, les PDA rencontrent plusieurs limitations : il est rare d'obtenir des PDA pour une perte auditive neurosensorielle supérieure ou égale à 40 dB à la meilleure fréquence et sa mesure est facilement parasitée par les bruits extérieurs alors que le bloc opératoire produit des bruits d'intensité minimale de 70 dB. Il est alors difficile de maintenir une mesure continue en PDA et d'utiliser durant toute la surveillance les mêmes paramètres fréquentiels.

L'équipe de Yokoyama (Yokoyama et al., 1999) s'est intéressée à l'utilisation du PMC dans des conditions de surdité et a permis de montrer l'acuité du PMC à donner une réponse relativement grande, malgré un seuil audiométrique élevé chez des patients allant se faire opérer pour exérèse du NA. Le PMC paraît alors être une bonne alternative aux PDA, en étant aussi sensible à l'état de fonctionnement des CCE et donc à la vascularisation de la cochlée et en ayant l'avantage d'être robuste à la perte auditive des patients et au bruit présent au bloc opératoire.

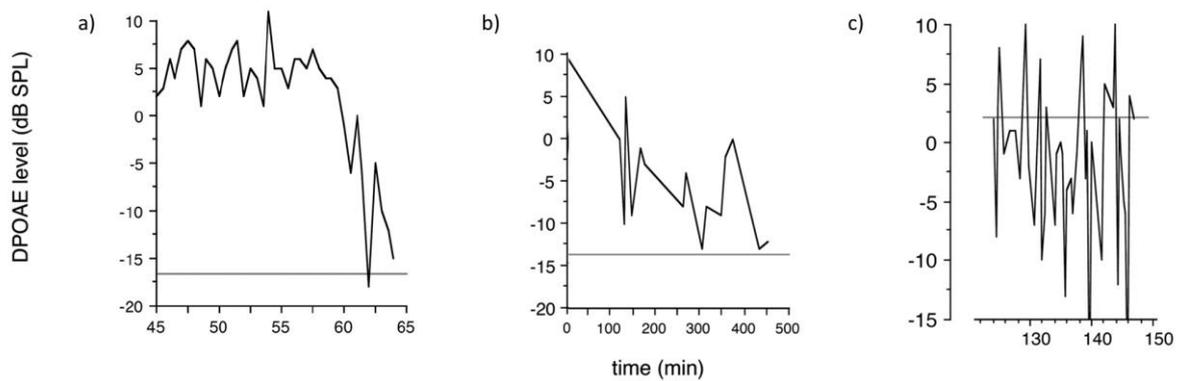


Figure 41 : Les trois profils de dégradation des réponses cochléaires par la mesure des PDA (Adapté de Mom et al., 2014) – a) dégradation brutale, b) dégradation progressive, c) fluctuations

A.4) Apports d'une recherche clinique utilisant le potentiel microphonique cochléaire en monitoring peropératoire

Aujourd'hui, malgré les nombreuses avancées pour les chirurgies d'exérèse du neurinome de l'acoustique (NA), la préservation de l'intégrité auditive reste compliquée et aléatoire. La raison principale au manque d'efficacité pour conserver l'audition est que les processus entraînant la perte de l'audition sont mal détectés, notamment la vascularisation cochléaire. Une meilleure compréhension des engagements de la vascularisation permettrait certainement d'améliorer le taux de conservation de l'audition postopératoire et de mieux connaître la physiopathologie des pertes auditives occasionnées par les manœuvres chirurgicales dans l'APC.

Pour cet objectif, la collecte de données doit pouvoir être ininterrompue avec une résolution de temps élevée. Le taux d'échantillonnage des PEAp est trop lent car une mesure unique nécessite la moyenne d'au moins 1 000 réponses exemptes d'artefact. Les OEA peuvent être collectés toutes les quelques secondes, mais ils nécessitent un environnement silencieux (Mom et al., 2014) que ne permet pas le bloc opératoire. Le choix se porte alors sur l'ECOG, avec l'extraction de son potentiel microphonique cochléaire, qui peut être collecté toutes les 10 secondes.

L'enregistrement du PMC offre théoriquement l'opportunité de détecter tôt l'altération de la fonction cochléaire en particulier lorsqu'une ischémie cochléaire se produit. En effet, le PMC est principalement produit par les cellules ciliées externes de la base de la cochlée en réponse à la stimulation sonore. Il n'est donc pas affecté pendant la chirurgie mais en revanche très

sensible à l'ischémie cochléaire puisque la fonction des CCE dépend directement du potentiel endocochléaire produit par la strie vasculaire.

La recherche clinique sur le monitoring continu non invasif du PMC en peropératoire a pour objectif d'identifier et de détecter les mécanismes provoquant la perte auditive dans des cas de NA où elle est quasi inévitable (principalement des grades III ou IV), par rapport à des cas contrôles où la procédure et l'abord chirurgical dans l'APC sont similaires et ne constituent pas une menace majeure pour l'audition. Le PMC devrait permettre une meilleure compréhension des phénomènes vasculaires impliqués lors des manœuvres chirurgicales, ce qui est essentiel pour espérer préserver l'audition de manière plus systématique et de statuer sur les possibilités de conservation de l'audition. Cette étude clinique a aussi pour objectif de vérifier la faisabilité et de clarifier la contribution informative du PMC dans une telle application clinique.

B) Description de l'étude clinique VASCOCH

Dans le cadre de cette recherche clinique, j'ai été en charge des inclusions des patients, de la mesure continue et non invasive du PMC au bloc opératoire de neurochirurgie de Reims et pour une bonne partie des cas au bloc opératoire de neurochirurgie du CHU de Clermont-Ferrand (j'ai été relayée par les internes ORL du CHU de Clermont-Ferrand lorsque j'étais sur Reims). Je me suis également occupée de l'analyse et la collecte des données.

Les références de l'étude auprès des différents comités d'éthique sont les suivantes :

- CPP Sud-Est VI : AU1025
- ANSM : B130630-32
- ID RCB : 2013-A00033-42

B.1) Objectifs de l'étude

L'étude clinique s'intitule « Etude du maintien de l'intégrité des fonctions auditives lors d'une intervention chirurgicale sur l'angle pontocérébelleux » ou VASCOCH.

L'objectif principal de cette recherche est d'étudier à l'aide de la mesure de l'amplitude du potentiel microphonique cochléaire, les événements peropératoires ayant un retentissement sur l'intégrité des fonctions auditives, lors de chirurgies de l'angle pontocérébelleux. Les résultats espérés seraient de mettre en évidence une relation entre certains actes opératoires et phénomènes vasculaires avec une dégradation du signal PMC en peropératoire et la détérioration de la fonction auditive en postopératoire. Deux autres volontés sont d'améliorer les connaissances actuelles sur la physiopathologie de la surdité postopératoire et de valider le système de monitoring peropératoire de l'audition par le PMC, comme outil de surveillance fiable et informatif pour toutes les chirurgies de l'APC.

B.2) Type d'étude

Cette recherche biomédicale a une visée physiopathologique et rentre dans le cadre d'une étude prospective, multicentrique avec un groupe témoin en simple insu. En effet, l'étude a été menée dans deux centres nationaux (4 prévus au départ mais n'ayant pas donné d'inclusions) dans

Chapitre 3 – Etude du maintien de l'intégrité des fonctions auditives lors d'interventions chirurgicales sur l'angle pontocérébelleux

lesquels une équipe otoneurochirurgicale réalise des chirurgies de l'angle pontocérébelleux : les centres hospitaliers universitaires de Clermont-Ferrand et de Reims.

Cette étude s'intéresse à toutes les interventions chirurgicales de l'angle pontocérébelleux (APC) et comprend un groupe témoin. Ce groupe témoin est constitué des sujets opérés dans l'APC pour des interventions autres que l'exérèse de neurinome de l'acoustique (NA) ou de méningiome de la fosse postérieure. En effet, il est reconnu que la probabilité de surdité postopératoire est bien plus importante chez les patients opérés de NA que les autres pathologies de l'APC, notamment avec une probabilité quasi nulle dans les cas de décompression d'un conflit vasculo-nerveux ; l'angle pontocérébelleux étant plus à découvert. Ainsi, ce groupe témoin, dont l'abord chirurgical est exactement le même que pour les exérèses de NA (voie d'abord rétrosigmoïde, ouverture de la dure mère, exploration dans l'angle, dissection dans l'angle, Tableau 7), permettra de comparer les évolutions du signal PMC dans ces procédures similaires et évaluer leurs conséquences pour l'audition.

Exérèse du neurinome de l'acoustique	Neurotomie vestibulaire	Décompression vasculaire du nerf trijumeau ou facial
Approche rétrosigmoïde	Approche rétrosigmoïde	Approche rétrosigmoïde
Ouverture de la dure mère	Ouverture de la dure mère	Ouverture de la dure mère
Exploration dans l'angle	Exploration dans l'angle	Exploration dans l'angle
<i>Dissection dans l'angle (debulking de la tumeur)</i>	<i>Dissection entre les nerfs vestibulaire et cochléaire</i>	<i>Dissection du nerf / vaisseau</i>
	<i>Section du nerf vestibulaire</i>	<i>Décompression et déplacement du vaisseau, contrôle endoscopique</i>
<i>Fraisage dans le CAI</i>		
<i>Dissection dans le CAI</i>		
Suture de la dure mère	Suture de la dure mère	Suture de la dure mère
Fin de chirurgie	Fin de chirurgie	Fin de chirurgie

Tableau 7 : Les étapes chirurgicales des trois chirurgies principales de l'APC (en italique les étapes spécifiques à chacune d'entre elles)

B.3) Population étudiée

La population incluse dans l'étude sont des patients âgés entre 18 et 75 ans et devant bénéficier d'une chirurgie de l'APC. Les interventions chirurgicales permettant d'inclure un patient sont : les exérèses d'une tumeur de l'APC (neurinome de l'acoustique ou d'un autre nerf, méningiome de la fosse postérieure), les neurotomies vestibulaires pour une maladie de Menière ou hydrocs labyrinthique unilatéral invalidant et les décompressions microchirurgicales d'un conflit vasculo-nerveux responsables d'une névralgie du trijumeau ou d'un spasme de l'hémiface. Le patient doit évidemment avoir une réponse cochléaire avec le PMC utile en préopératoire sur l'oreille du côté opéré. Les chirurgies doivent être réalisées par la voie d'abord rétrosigmoidale permettant la conservation de l'audition. L'intervention chirurgicale doit être menée par une double équipe : un neurochirurgien et un chirurgien otorhinolaryngologiste. Le protocole VASCOCH prévoit d'inclure initialement 90 patients sur quatre centres nationaux. Cependant les inclusions ont été réalisées sur seulement deux centres et le nombre d'inclusions a donc été revu à la baisse.

B.4) Enregistrement du potentiel microphonique cochléaire

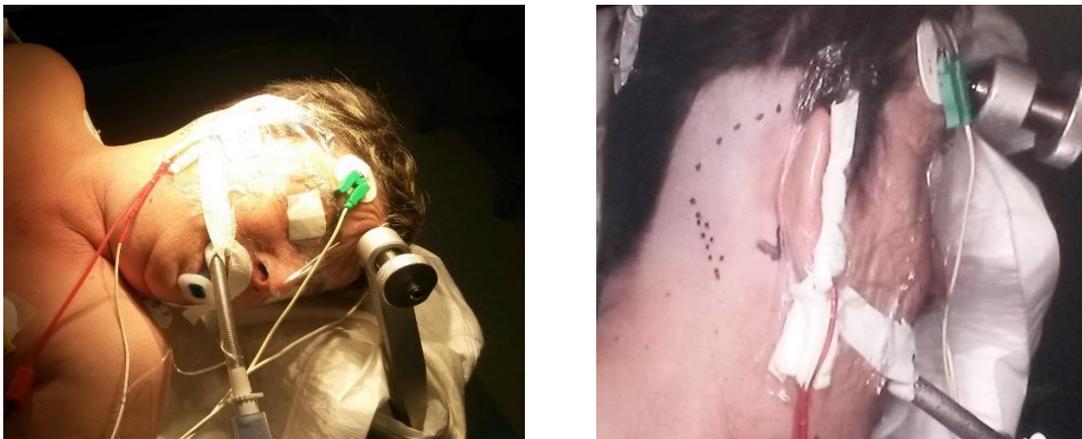


Photo 1: Installation de la mesure du PMC sur le patient avant le champage opératoire

Le PMC est enregistré de manière non invasive avec un bouchon recouvert d'or servant d'électrode positive, solidement maintenu à l'intérieur du canal auditif externe du côté opéré (Photo 1), à travers lequel les stimuli sonores sont appliqués. Les électrodes négative et de référence sont positionnées sur le front. Le stimulus sonore est une bouffée tonale de 100 ms à une fréquence entre 0,8 et 1,125 kHz, initialement choisie en fonction du spectre des artefacts

électriques et de la meilleure réponse en amplitude sur le patient. Pour assurer une surveillance peropératoire fiable, le rapport signal sur bruit (S / B) devait être ≥ 5 dB au début de la chirurgie. En conséquence et en fonction des seuils d'audition préopératoire à haute fréquence des sujets (comme le PMC est généré dans la partie basale de la cochlée qui encode les hautes fréquences), le niveau de stimulation a été ajusté entre 80 et 95 dB SPL (en moyenne 90 dB). Les électrodes ont été connectées à une plate-forme ECoG (gain préamplificateur x100 000) qui a calculé la moyenne de 100 réponses de stimuli répétés et extrait le PMC à la fréquence de stimulation par analyse de Fourier (Elios, Echodia). Un point de données a été recueilli toutes les 10 secondes. L'installation autorise, si nécessaire, l'enregistrement des PEAp par le même équipement en réponse à des clics (polarité alternative, 90 dB HL, débit 17 / s) au début et à la fin de la chirurgie, pour recueillir des informations supplémentaires sur la fonctionnalité du nerf cochléaire.

B.5) Procédures chirurgicales

Les procédures chirurgicales des résections de neurinome de l'acoustique et des autres chirurgies (notamment les chirurgies « contrôle ») partagent les mêmes actes opératoires initiaux et finaux, mais différent par leur étape principale : la dissection tumorale dans l'angle puis le fraisage et la dissection dans le CAI pour les neurinomes, la dissection / séparation du nerf vestibulaire avec le nerf cochléaire pour les neurotomies et la dissection artérielle puis le débouclage pour les décompressions. Pour les neurotomies vestibulaires et les décompressions, le chirurgien reste dans l'angle pontocérébelleux. L'ensemble des étapes chirurgicales est résumé dans le [Tableau 7](#). Le nerf facial a été surveillé en peropératoire par électromyographie (NIM-3, Medtronic®, Minneapolis-USA). L'approche rétrosigmaïde a été utilisée dans tous les cas et consiste en une incision cutanée en arc de cercle, en arrière de la mastoïde, suivie d'une ouverture de l'os et des méninges. Elle est réalisée sous microscope opératoire, qui permet une dissection très fine.

Pour la résection tumorale, la première étape a été le décollement / debulking de la tumeur dans l'angle après que la dure-mère ait été ouverte. Une fois que la tumeur est suffisamment réduite en sécurité pour la rendre mobile, le CAI est fraisé pour exposer sa gaine durale, qui a été ouverte. L'identification systématique des nerfs cochléaire et facial près du fond du CAI, libérés de la tumeur, est donc possible. La dissection intracanalair est ensuite réalisée de manière rétrograde du fond du CAI jusqu'à l'angle. L'étape suivante est l'identification du nerf facial

dans l'angle, si cela n'a pas déjà été fait lors de la première partie de la procédure chirurgicale, en utilisant une stimulation à 0,06 mA. La résection tumorale est délibérément arrêtée si elle met en danger le nerf facial, même si de petits morceaux de tumeur adhérents au nerf facial doivent être laissés en place (résection non complète). Enfin, la dure-mère est solidement fermée, puis l'incision suturée en couches.

Pour la neurotomie vestibulaire, le nerf vestibulocochléaire est exposé après la dissection de l'arachnoïde, puis est disséqué jusqu'à sa racine pendant que le nerf facial est identifié devant lui. Les nerfs vestibulaire et cochléaire sont séparés à l'aide de micro-instruments au niveau d'un sillon souvent traversé par une artériole. Une fois distinctement séparé, le nerf vestibulaire est sectionné puis la dure-mère est fermée après l'hémostase.

Dans les cas de conflit vasculo-nerveux, par exemple responsable de la névralgie du trijumeau, après ouverture de la dure mère, le nerf du trijumeau et le vaisseau responsable de la compression sont identifiés à l'aide d'un endoscope et séparés soigneusement. Le vaisseau est ensuite repositionné à l'écart du nerf et est fixé dans sa nouvelle localisation afin d'être maintenu en place. Une fois le débouclage effectué et contrôlé sous endoscopie, la dure mère est fermée.

B.6) Déroulement du protocole

Le protocole se déroule en trois temps : le temps préopératoire, le temps peropératoire et le temps postopératoire ([Figure 42](#)). Les temps pré et postopératoire sont principalement animés par une visite médicale pratiquée en routine où sont adjoints des tests otologiques : l'audiométrie vocale et tonale et parfois les potentiels évoqués auditifs précoces. Dans le temps préopératoire, il y a une visite, la veille de l'intervention, pour proposer l'inclusion dans l'étude au patient. Durant cette visite, je vérifie le respect des critères d'éligibilité du patient pour participer à l'étude alors que le patient prend information de l'étude et peut donner son consentement éclairé et écrit. Pour être inclus, le patient doit avoir un signal du PMC suffisant sur l'oreille du côté à opérer (environ 5 dB d'amplitude au-dessus du niveau de bruit). Pour cela, le stimuli à la fréquence de 1000 Hz est d'abord testé à une amplitude variable entre 80 et 95 dB selon le seuil auditif du patient. Puis, la fréquence (entre 0.8 et 1.125 kHz) et l'intensité du signal sont adaptées afin d'obtenir les paramètres de mesure optimaux pour la plus grande amplitude de signal du PMC (au moins 5 dB en S/B).

Le temps principal est le temps peropératoire. Le jour de l'intervention chirurgicale, après anesthésie générale, l'installation du patient sur la table opératoire se fait de manière classique pour une voie d'abord rétrosigmaïde. Le matériel de surveillance du nerf facial est ensuite placé ainsi que la têtère. C'est à ce moment que le dispositif médical Elios est installé sur le patient. La bétadine disposée sur le front et l'oreille du patient permet d'obtenir des impédances parfaites. Afin d'assurer un maintien de l'électrode auriculaire durant toute l'intervention, une compresse sous TégadermTM est ajustée sur le matériel et l'oreille, tout en respectant la zone opératoire (Photo 1). L'ensemble de la connectique est ensuite maintenu au niveau de la table jusqu'à l'ordinateur sur lequel la mesure est suivie en temps réel (Photo 2). Le signal PMC est alors vérifié avant le champage du patient et s'il le faut, les paramètres sont ajustés par rapport à ceux obtenus la veille. Durant la chirurgie, la mesure par PMC est enregistrée de manière quasi continue et les différents temps opératoires ainsi que leurs heures de commencement sont notées sur le logiciel de recueil du signal. L'évolution et les modifications du signal cochléaire restent à l'insu des chirurgiens afin de ne pas influencer leurs gestes et décisions. Une mesure de PEAp est réalisée en tout début et en fin d'intervention afin de vérifier l'état du nerf cochléaire.

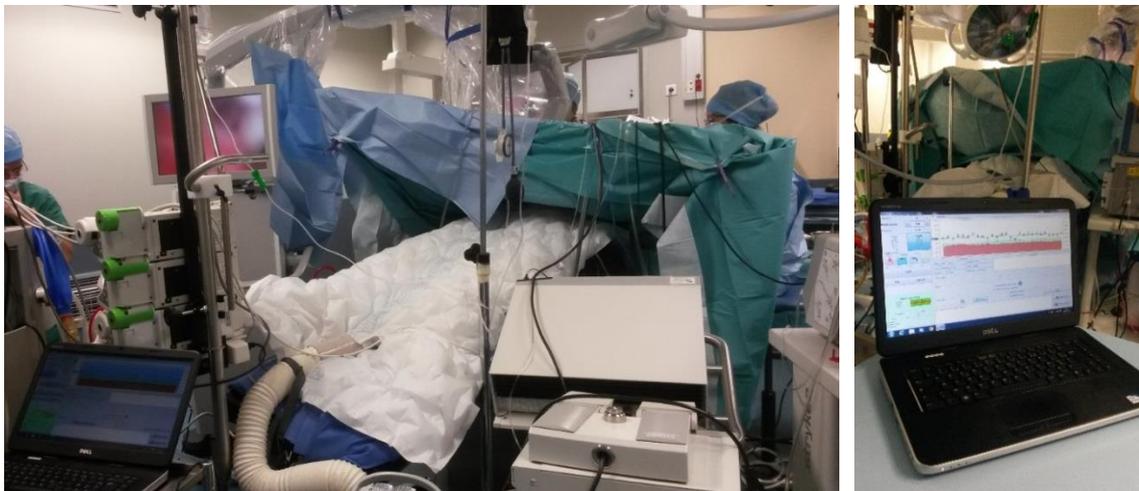


Photo 2 : Enregistrement continu du signal et installation durant l'intervention

B.7) Critères d'évaluation

Le critère d'évaluation principal de l'étude se base sur la présence d'une dégradation des réponses cochléaires mesurées par le PMC, lors de la chirurgie de l'angle pontocérébelleux.

Cette dégradation peut se manifester surtout par une diminution de l'amplitude du signal sur au moins deux mesures consécutives mais aussi d'une variation de la phase du signal. Si la dégradation du signal est majeure, elle se manifestera par une disparition complète de l'amplitude du PMC.

Deux autres critères d'évaluation, secondaires, sont également étudiés. Le premier s'attache à la répartition des altérations peropératoires du signal PMC selon des profils définis dans les données expérimentales utilisant les PDA (Mom et al., 2014) : dégradation abrupte, dégradation progressive et dégradation fluctuante. Le second s'intéresse aux différents temps opératoires, lesquels seront corrélés aux mesures et profils de dégradation concomitants pour permettre la mise en évidence de l'implication d'un acte chirurgical dans un événement vasculaire ou dans la perte auditive postopératoire.

B.8) Méthodes d'évaluation

L'audition des patients est évaluée en période préopératoire et postopératoire, et classée selon l'un des quatre grades A, B, C, ou D de performance auditive en accord avec les recommandations de l'académie américaine d'ORL et de la fondation américaine de chirurgie cervico-faciale (AAO-HNS) (Tableau 8). Cette classification de l'acuité auditive se base sur, à la fois, le seuil tonal moyen (STM) et le seuil de discrimination de la parole (SDS). Le STM représente la perte tonale moyenne et est obtenu à partir des fréquences 500, 1000, 2000 et 3000 Hz. Le SDS est quant à lui recherché à une intensité de stimulation correspondant au seuil d'intelligibilité (SRT) auquel sont ajoutés 35 dB. Le SRT représente le niveau en dB pour lequel le patient a répété 50% des mots dissyllabiques envoyés. Le SDS est obtenu en utilisant des listes de mots monosyllabiques.

La réponse cochléaire enregistrée par le signal PMC durant toute l'intervention chirurgicale est évaluée en premier lieu par la présence ou l'absence du signal PMC en fin d'intervention. Le signal est considéré comme perdu lorsque l'amplitude du PMC est nulle ou inférieure au niveau de bruit et qu'en même temps la phase du signal est très instable et changeante d'une mesure à l'autre. Il est ensuite recherché l'origine de la perte du signal en terme de dégradation de l'amplitude du PMC. La dégradation est considérée abrupte si de quelques secondes à une minute l'amplitude du PMC chute de plus de 5 dB. La dégradation est dite progressive si la chute de plusieurs dB du PMC se fait sur un temps plus long ; en général elle se caractérise par

une diminution de l'amplitude sur une durée de plus de cinq minutes. Enfin, l'amplitude du signal peut être fluctuante, quand elle alterne des séquences de détérioration et de récupération plus ou moins complètes de dB. Ces dégradations peuvent survenir sans engendrer de perte totale du signal.

Classe AAO-HNS	Seuil tonal moyen	Seuil de discrimination de la parole	Audition
A	STM \leq 30 dB HL	SDS \geq 70 %	Utile
B	30 dB HL < STM \leq 50 dB HL	50 % \leq SDS < 70%	Utile
C	STM > 50 dB HL	SDS \geq 50 %	Conservée
D	Tout niveau	SDS < 50 %	Inutile

Tableau 8 : La classification de performance auditive de l'AAO-HNS et le statut auditif.

L'évaluation de la corrélation entre un évènement cochléaire, notamment une dégradation de l'amplitude du signal PMC, et un acte chirurgical est possible par la notation horaire et descriptive des différents évènements opératoires en peropératoire. L'horloge du logiciel d'enregistrement du signal PMC est identique à celle utilisée pour les indications des gestes chirurgicaux. Les différents temps opératoires relevés lors de chaque intervention sont : l'incision et l'approche rétrosigmoïde, l'ouverture de la dure mère, les manipulations dans l'angle pontocérébelleux, les phases d'exérèse de tumeur dans l'angle et dans le conduit auditif interne, la séparation des nerfs cochléaire et vestibulaire, la neurotomie vestibulaire, le déplacement d'éléments vasculaires, le débouclage et la fermeture (Tableau 7). En fin d'intervention, l'aspect et l'intégrité anatomique du nerf cochléo-vestibulaire, de l'artère labyrinthique et le respect du labyrinthe osseux sont relevés pour aider à l'interprétation de l'état du signal PMC et de l'audition en postopératoire.

B.9) Considérations statistiques

9.a) Nombre de sujets à inclure

Le nombre de patients doit être suffisant pour que dans chaque sous-groupe étudié, il y ait un certain nombre d'évènements peropératoires susceptibles de provoquer une dégradation du signal acoustique ou électrophysiologique en rapport avec une altération auditive. Etant donné

qu'il s'agit d'une étude multicentrique, il est probable que les populations étudiées dans chaque centre ne soient pas tout à fait égales, notamment par les pathologies justifiant la chirurgie (neurinome, névralgie faciale...), le moment choisi pour poser l'indication chirurgicale (stade du neurinome) ou le type de chirurgie réalisé (neurotomie, décompression vasculo-nerveuse). Tous ces facteurs ont inévitablement une influence sur l'audition préopératoire et sur ses chances de préservation. En effet, les patients atteints d'un hydrops labyrinthique ou d'un neurinome auront plutôt une perte auditive moyenne à sévère du côté affecté alors que ceux atteints d'une névralgie du trijumeau ou spasme de l'hémiface auront a priori une audition normale. Cependant, par ordre décroissant de prévalence, il y aura plus de patients opérés de neurinomes, que de neurotomies vestibulaires ou de conflits vasculo-nerveux. Cet ordre s'applique aussi à la probabilité de surdité post opératoire qui est relativement importante chez les patients opérés d'un neurinome et en principe quasi nulle en cas de décompression d'un conflit vasculo-nerveux.

A l'origine de l'étude, quatre centres devaient collaborer et il avait été décidé d'inclure 90 patients. Cependant, seulement deux de ces centres (Clermont et Reims) ont finalement participé aux inclusions. Les estimations d'inclusions possibles de départ retenues étaient empiriques issues de l'expérience locale. La question de l'estimation mathématique de la taille des échantillons requis pour aboutir à une conclusion nous semblant peu pertinente pour l'objectif principal de la présente étude. Ainsi, le nombre d'inclusions a été revu à la baisse, se concentrant sur le plus grand nombre possible d'inclusions par les deux centres.

L'objectif in fine de cette étude revient à identifier les événements peropératoires ayant pu aboutir à la perte de l'audition, dans les configurations opératoires les plus variées possibles. A l'inverse, les données publiées disponibles concernent les pourcentages de patients à audition préservée ou dégradée en post-opératoire, sans rapporter de donnée peropératoire permettant de savoir si une dégradation de l'audition a pu être consécutive à tel ou tel événement. Ceci est d'autant plus limitant pour la présente application que les équipes qui ont publié ces données ont des critères de choix d'intervention propres à chaque étude, en termes de taille des neurinomes et des voies d'abord. Ces facteurs confondants très importants dans l'interprétation des issues post-opératoires des précédentes études, ne sont pas transposables au présent contexte. C'est pourquoi la présente étude est délibérément basée sur le nombre d'inclusions que l'on peut espérer dans la période d'étude, afin de commencer par documenter la nature et la chronologie des événements susceptibles de contribuer à expliquer l'issue auditive

d'interventions dans l'APC. Chaque patient servant de son propre témoin au décours de la procédure qui lui est propre, nous estimons que la diversité des inclusions, malgré un appariement probablement très incomplet entre groupes (par exemple, les neurinomes ont une audition de départ dégradée, alors qu'elle est normale dans les conflits vasculaires servant de témoins), sera un atout et non un obstacle à l'interprétation des données.

9.b) Tests statistiques et analyse des données

L'analyse statistique sera réalisée avec le logiciel R (<http://cran.r-project.org/>). Les variables quantitatives seront présentées sous forme de moyenne et écart-type. Les variables qualitatives seront exprimées en effectifs et pourcentages associés. Des représentations graphiques seront, autant que possible, associées à ces analyses.

L'analyse des données s'intéressera principalement à la relation entre les événements cochléaires donnés par le signal PMC et le déroulement de la chirurgie. En particulier, tout accident vasculaire labyrinthique devrait être relié à une altération spécifique des signaux en accord avec les données expérimentales déjà étudiées sur les PDA (Figure 41) et réciproquement. L'objectif sera de réaliser une corrélation entre les réponses cochléaires peropératoires et les performances auditives postopératoires. L'analyse des données s'attachera d'autre part à la comparaison des performances auditives des patients entre les périodes pré et post opératoires, à l'aide de tableaux de contingence et d'un test du Chi-carré avec seuil de significativité placé à 5%. Le niveau des réponses cochléaires à chaque moment clé de la chirurgie sera soigneusement comparé aux données correspondantes du compte rendu opératoire, afin d'affiner si possible les critères pronostiques auditifs. Les données postopératoires seront comparées aux données peropératoires, essentiellement sur un mode qualitatif, comparant le type d'altération peropératoire des réponses cochléaires et le grade auditif postopératoire. Des tableaux de contingence et un test du Chi² seront utilisés au besoin, avec un seuil de significativité à 5%. Cette analyse fine des réponses cochléaires couplée à l'évolution des performances auditives des patients permettra de préciser la proportion des différents mécanismes conduisant à une surdité postopératoire. Les données cliniques et d'imagerie préopératoires seront confrontées à l'issue fonctionnelle postopératoire.

C) Résultats de l'étude clinique VASCOCH

C.1) Caractéristiques de la population (données préopératoires)

1.a) Recrutement des patients

Les inclusions des patients ont eu lieu entre Mars 2014 et Septembre 2016. 57 patients ont été éligibles pour participer à cette étude mais seuls 49 d'entre eux ont été inclus. La raison de l'exclusion a été à chaque fois le manque de réponse cochléaire par la mesure du PMC réalisée la veille de l'intervention. Néanmoins, 9 des patients inclus ont finalement eu une réponse cochléaire peropératoire inexploitable le jour de l'intervention pour raisons techniques (décrites dans Chapitre 2 E.5.a) Etude de la vascularisation cochléaire et exérèse de neurinome (VASCOCH)) : problème d'artefacts, signal devenu insuffisant le jour de l'intervention par rapport à la veille, monitoring incomplet pour bug logiciel.

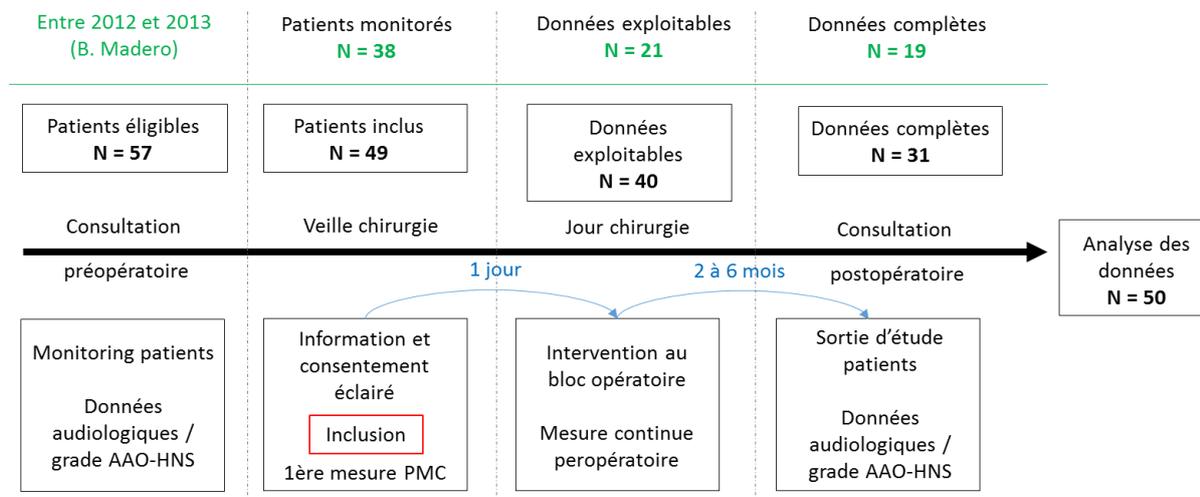


Figure 42 : Schéma du recrutement et des patients inclus dans l'étude VASCOCH (en noir), et des patients monitorés avant la validation de l'étude (en vert)

L'étude s'est terminée le 29 Septembre 2016 malgré un nombre d'inclusions inférieur à celui initialement prévu (49 inclusions pour 90 prévues). En effet, seuls deux centres sur les quatre engagés ont réellement participé aux inclusions. La diversité des cas déjà inclus était cependant très satisfaisante alors que les moyens ne permettaient plus que d'inclure les patients dans un seul centre, lui-même recruteur d'uniquement 5-6 cas par an. L'étude ayant été déjà prolongée

d'une année et le nombre d'inclusions annuelles étant restreint, il a été décidé d'arrêter l'étude pour commencer l'analyse des données. A ce jour, 31 des sujets inclus ont leurs données complètes, un des centres ayant perdu de vue un grand nombre des patients (pas de données postopératoires) (Figure 42).

Dans tous les cas où les données peropératoires ont été exploitables, la surveillance était continue et complète, sauf pendant de courts intervalles de quelques dizaines de secondes, quand les artefacts électriques ou les bruits acoustiques étaient trop importants, à savoir pendant le fraisage du CAI et la cautérisation avec la mono- ou bipolaire.

19 autres patients ont été monitorés avant la validation de l'étude par les commissions d'éthique (Comité de Validation du CHU de Clermont-Ferrand, Comité de Protection des Personnes Sud Est et Agence Nationale de la Santé et du Médicament) entre Mai 2012 et Mai 2013 par une interne ORL, Beatriz MADERO, qui a mis en place cette étude. Les données obtenues avec ces patients sont ajoutées aux patients recrutés durant l'étude VASCOCH et sont intégrées à l'analyse.

Dans la suite du manuscrit, les données et analyses sont établies sur les N=50 patients (Figure 42). Le groupe contrôle comprend tous les patients opérés pour une chirurgie à moindre risque pour l'audition, soit essentiellement les neurotomies vestibulaires et les décompressions vasculo-nerveuses, alors que le groupe neurinome est constitué uniquement des résections de neurinome de l'acoustique et de méningiome de la fosse postérieure.

1.b) Description des données préopératoires entre le groupe « contrôle » et le groupe « neurinome »

Les données préopératoires et postopératoires sont rassemblées dans le Tableau 9 pour le groupe contrôle et dans le Tableau 10 pour le groupe neurinome.

Type de chirurgie

La répartition des inclusions à travers les différentes interventions chirurgicales de l'angle pontocérébelleux est inégale, avec 31 (62%) patients dans le groupe neurinome, contre 19 (48%) dans le groupe contrôle. Cependant, cette proportion est un atout puisque le but de l'étude est la recherche d'évènements vasculaires délétères pour l'audition, leur classification et leur description et lien avec un acte opératoire particulier. Ceci est principalement possible grâce à

l'étude de cas du groupe neurinome, le groupe contrôle permettant juste de statuer sur les événements moins dangereux et intervenant dans les premières étapes de la chirurgie. Parmi le groupe contrôle, 11 sujets ont été opérés pour une neurotomie vestibulaire, 6 sujets pour une décompression vasculo-nerveuse, 1 sujet pour une tumeur des nerfs mixtes et 1 sujet pour un hémangiome. Le groupe neurinome est constitué de 28 exérèses de neurinome de l'acoustique, 1 exérèse d'un neurinome facial et de 2 exérèses de méningiome de la fosse postérieure.

Age et sexe

La population totale compte exactement 25 femmes et 25 hommes soit une parité des sexes parfaite. Cette parité se trouve cependant modifiée selon le bras de randomisation, avec en particulier deux fois plus d'hommes dans le groupe contrôle (n=13) que de femmes (n=6) et près d'un tiers de femmes (n=19) en plus que d'hommes dans le groupe neurinome (n=12).

La moyenne d'âge du groupe contrôle est 53.68 ans ([36 :68], SD=8.7) contre 48.77 ans ([28 :70], SD=10.86) pour le groupe neurinome. La moyenne d'âge entre les deux groupes n'est pas statistiquement différent (Test t de Student ; p=0.086).

Audition préopératoire

Le groupe contrôle compte 7 auditions préopératoires classées A selon l'AAO-HNS, 3 en classe B, 6 en classe C et 3 en classe D sans cophose. Le groupe neurinome a 8 patients en classe A en peropératoire, 14 en classe B, 8 en classe C et 1 en classe D sans cophose. L'audition semble mieux préservée dans le groupe neurinome puisque la plupart des patients opérés par la voie rétrosgmoïde sont des patients chez lesquels l'audition est utile ou peut être préservée. Les nombreuses auditions faibles chez les cas contrôles s'expliquent par la baisse auditive induite par la maladie de Menière chez les patients opérés pour neurotomie vestibulaire. Néanmoins dans les deux groupes, les auditions préopératoires utiles sont majoritaires. L'audition préopératoire dans les deux groupes n'est pas statistiquement différente (Test de Fisher exact, p=0.1).

Grade des neurinomes de l'acoustique

L'étude vise à identifier des événements vasculaires responsables de la perte auditive en association avec des actes opératoires et non au maintien de l'audition en postopératoire. Pour cette raison, la majorité des neurinomes inclus dans l'étude était de haut grade. En effet, 69% des neurinomes étaient de grade III (n=7) ou de grade IV (n=13).

Dégradation du PMC en perop	ID	Age	Sexe	Groupe contrôle Type de chirurgie	Classification auditive	
					Préop.	Postop.
Aucune	FG	48	M	Neurotomie vest.	A	A
	LM1	60	F	Neurotomie vest	B	B
	JS	36	M	Neurotomie vest	B	B
	BF	39	M	Neurotomie vest	C	B
	MS1	53	F	Neurotomie vest	C	C
	GL	47	F	Neurotomie vest	C	C
	FM	64	F	Neurotomie vest	C	C
	MS2	53	F	Neurotomie vest	C	D
	MR	50	M	Neurotomie vest	D	D
	JR	62	F	Neurotomie vest	D	D
	TM2	54	F	Neurotomie vest	D	D
	PS	51	F	Tumeur nerfs mix.	A	A
Fluctuante	BL	59	F	Decompr. Vasc. VII	A	A
	JV	43	F	Decompr. Vasc. V	A	A
	RF	53	F	Decompr. Vasc. V	A	A
	CC	58	F	Decompr. Vasc. VII	A	A
	FA	56	M	Decompr. Vasc. VII	A	A
	BR	66	M	Decompr. Vasc. VII	B	B
	DO	68	F	Hémangiome	C	B

Tableau 9: Caractéristiques du groupe contrôle. (D en gras : audition inutile mais sans cophose)

Légende: Perop : peropératoire, Preop : préopératoire, Postop : postopératoire, vest. : vestibulaire ; Vasc. : vasculaire ; V : nerf du trijumeau ; VII : nerf facial. **D** (en gras): class D sans cophose.

Chapitre 3 – Etude du maintien de l'intégrité des fonctions auditives lors d'interventions chirurgicales sur l'angle pontocérébelleux

Dégradation du PMC en perop	ID	Age	Sexe	Tumeur			Classification auditive		PEAp lors de la chirurgie	
				Type	Grade	Résection	Préop	Postop	Début	Fin
Aucune	CP	59	M	NA	I	Complète	C	D	norm	abs
	DR	45	F	NF	II	Incomplète	A	<i>D</i>	norm	abs
	DM	70	F	NA	II	Incomplète	B	B	norm	norm
	PP	61	M	NA	II	Complète	C	<i>D</i>	alter	abs
	MN	44	F	NA	III	Incomplète	B	B		
	MS3	35	M	NA	IV	Incomplète	A	A	alter	norm
	TM1	56	M	NA	IV	Incomplète	A	B	norm	
	LL	36	M	NA	IV	Incomplète	B	B	abs	
	LO	54	M	NA	IV	Complète	B	<i>D</i>	alter	abs
	CD	52	F	M	IV	Complète	B	<i>D</i>	abs	
Fluctuante	LM2	29	M	NA	II	Complète	B	C	norm	norm
	BD	61	F	NA	IV	Incomplète	B	D	alter	
Fluctuante + perte temp.	CF	43	M	NA	III	Incomplète	B	<i>D</i>	alter	
	BA	46	M	NA	IV	Complète	A	<i>D</i>	norm	abs
Progressive + perte perm.	DJ1	53	M	NA	III	Complète	A	<i>D</i>		
	SA	40	M	NA	IV	Complète	A	<i>D</i>	norm	
Abrupte	DJ2	65	M	M	III	Complète	C	<i>D</i>	norm	abs
	PC	55	M	NA	IV	Complète	B	<i>D</i>	abs	abs
	GM	57	F	NA	IV	Complète	B	<i>D</i>	alter	abs
Abrupte + perte perm.	MP	51	F	NA	II	Complète	B	<i>D</i>		
	PN	28	F	NA	II	Complète	A	<i>D</i>	norm	abs
	KA	57	F	NA	II	Complète	C	<i>D</i>	alter	abs
	PB	47	F	NA	II	Complète	C	<i>D</i>	norm	norm
	HF	40	M	NA	III	Complète	B	<u>D</u>	alter	
	CS	37	F	NA	III	Complète	B	<i>D</i>	norm	norm
	US	60	M	NA	III	Complète	C	<u>D</u>	abs	abs
	CY	46	M	NA	IV	Complète	A	<i>D</i>	norm	abs
	MM	49	M	NA	IV	Incomplète	B	<i>D</i>	alter	
	CH	51	M	NA	IV	Incomplète	C	<i>D</i>	abs	
	CE	29	M	NA	IV	Complète	C	<i>D</i>	norm	abs
	BS	56	F	NA	IV	Incomplète	D	<i>D</i>	alter	

Tableau 10 : Caractéristiques du groupe neurinome

Légende: Le type de dégradation du PMC inscrit pour chaque patient correspond à celui qui est considéré comme le plus délétère pour l'audition, souvent le dernier évènement de dégradation ou celui ayant conduit à la perte totale du PMC.

Perop : peropératoire, Preop : préopératoire, Postop : postopératoire, Perm : permanent, Temp : temporaire, NA : neurinome de l'acoustique, NF : neurinome du facial, M : méningiome; Norm : normal (et symétrique); Alter : altéré (manque les ondes III et/ou V ou latence augmentée); Abs : absent.

D (en gras) : class D sans cophose. *D* (en italique) : nerf cochléaire reporté sectionné par le chirurgien, D (en souligné) : ouverture labyrinthique

C.2) Evolution de l'audition

Dans le groupe contrôle, dans lequel la chirurgie dans l'APC n'est pas sensée menacer l'audition, seulement 3 des 19 patients du groupe ont une audition inutile en préopératoire. Comme attendu, la classe de l'audition en postopératoire est demeurée inchangée (Tableau 9) pour toutes les décompressions vasculaires et pour 9 des 11 cas de neurotomie vestibulaire (82%), un cas ayant amélioré son audition d'une classe (C à B). Le seul patient du groupe qui a subi une perte auditive (classe D), a été opéré pour une neurotomie vestibulaire et avait déjà une audition compromise en préopératoire (classe C).

Dans le groupe neurinome, l'audition préopératoire était principalement utile, de classe A pour 8 cas, B pour 14 cas, C pour 8 cas et D pour seulement 1 cas. Contrairement au groupe contrôle, le résultat postopératoire a été beaucoup moins favorable (Tableau 10) avec 23 patients (74,2%) souffrant d'une cophose (classe D), 1 patient ayant baissé de deux classes (B à D non en cophose), 1 patient avec une légère diminution (B à C), tandis que 5 cas ont tout de même conservé une audition utile (A ou B).

L'évolution néfaste de l'audition dans le groupe neurinome par rapport au groupe contrôle est confirmée statistiquement. L'évolution de l'audition est significativement différente dans les deux groupes (Test de Fisher ; $p=5,022.10^{-7}$; Tableau 11), tout comme le taux de conservation d'une audition utile en postopératoire (Test du χ^2 de Pearson avec la correction de continuité de Yates ; $p=9.029.10^{-6}$; Tableau 12).

Evolution de la classe	Contrôle	Neurinome	Total
-1	2 10.5%	0	2 4%
0	16 84.2 %	5 16.1%	21 42%
+1	1 5.3%	10 32.2%	11 22%
+2	0	10 32.2%	10 20%
+3	0	6 19.3%	6 12%
Total	19	31	50

Tableau 11: Tableau de contingence pour le test de Fisher et l'étude d'indépendance entre le groupe et l'évolution de l'audition

Evolution audition	Contrôle	Neurinome	Total
Utile (A et B)	16 84.2%	5 16.1%	21 42%
Inutile (C et D)	3 15.8 %	26 74.9%	29 58%
Total	19	31	51

Tableau 12 : Tableau de contingence pour le test de χ^2 de Pearson et l’étude d’indépendance entre le groupe et l’évolution de l’audition

C.3) Evolution de l’amplitude du PMC en peropératoire

La classification des événements peropératoire de l’amplitude du PMC a identifié comme attendu 4 profils ([Figure 43](#)) semblables à ceux obtenus en DPOAE (Mom et al., 2014) ; stabilité quand l’amplitude s’est maintenu au même niveau pendant toute la chirurgie ([Figure 43a](#)) et des dégradations de trois types : fluctuante ([Figure 43b](#)), progressive ([Figure 43d](#)) ou abrupte ([Figure 43e](#)) (décrites dans Chapitre 3 B.8) Méthodes d’évaluation), souvent accompagnées de perte permanente du signal. Tout au long de la procédure chirurgicale, plusieurs patients ont pu afficher plusieurs de ces profils ou en répété à différentes étapes. Deux exemples sont le sujet SA ([Figure 43c](#)) et le sujet BS ([Figure 43e](#)). Le premier a montré des fluctuations du PMC durant les premières manœuvres puis une diminution progressive à partir du debulking de la tumeur dans l’angle avec la perte du signal durant le fraisage du CAI alors que le second a également montré des fluctuations en début d’intervention puis une chute abrupte au fraisage du CAI, et à nouveau une chute abrupte à la dissection de la tumeur au fond de CAI ayant cette fois conduit à sa disparition. Chaque événement ou modification du PMC ont été mis en relation avec l’acte opératoire concomitant pour être classé. Pour simplifier les interprétations, seul l’évènement le plus marquant a été pris en compte dans le [Tableau 10](#), c’est-à-dire le dernier événement ou celui conduisant à la perte du signal (exemple pour SA ([Figure 43c](#)), l’évènement retenu est la dégradation progressive avec perte du signal).

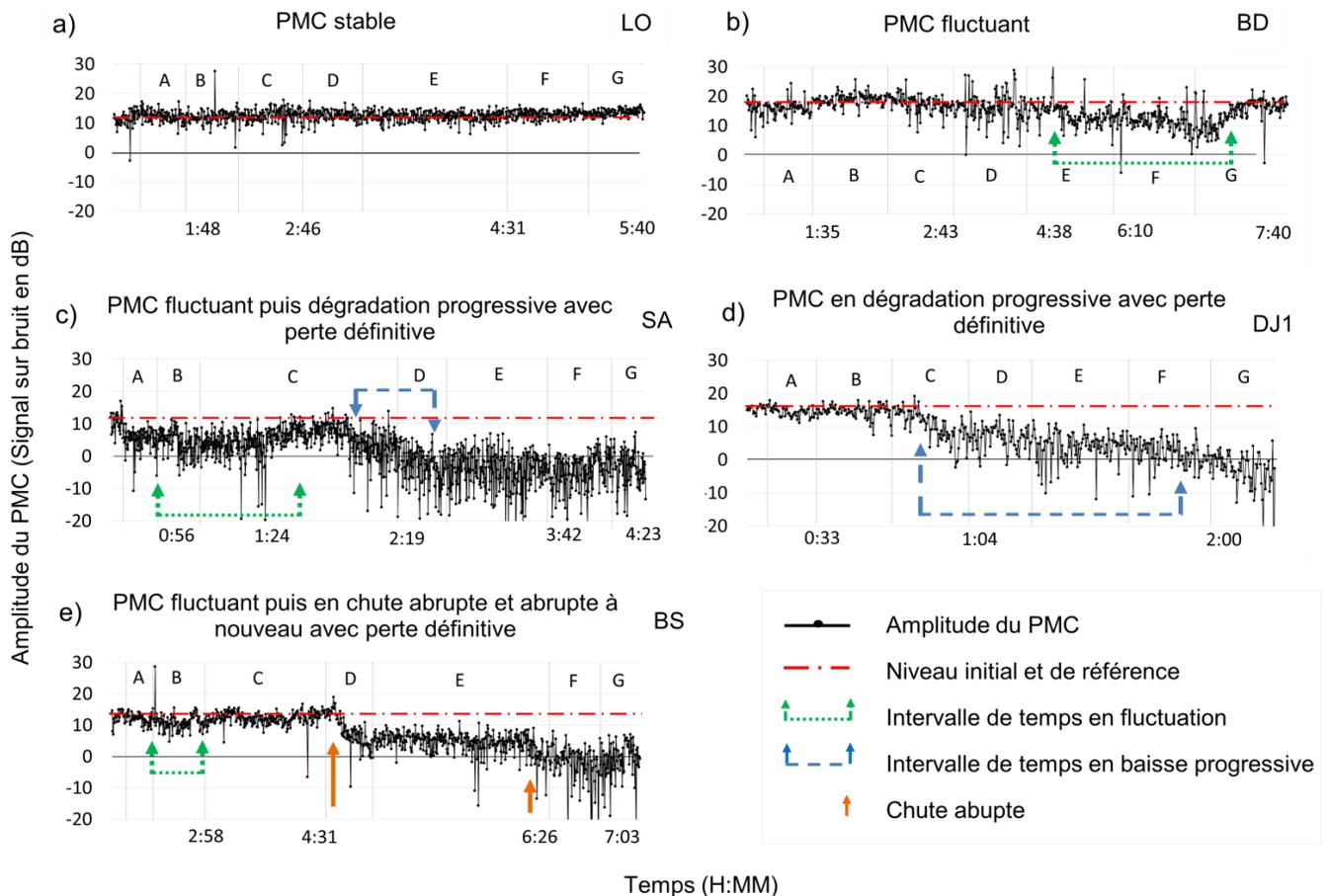


Figure 43 : Les différents profils d'évolution du PMC pendant les procédures opératoires d'exérèse de neurinome de l'acoustique

Légende : Les lettres de A à G marquent les principales étapes chirurgicales : A = ouverture de la dure mère, B = exploration dans l'angle, C = debulking ou dissection dans l'angle, D = fraisage au niveau du CAI, E = dissection dans le CAI, F = suture de la dure mère et G = fin de la chirurgie. Les profils a) et b) ont également été retrouvés dans le groupe contrôle.

Dans le groupe contrôle, seul des évolutions stables du PMC ou des fluctuations ont été enregistrées, sans jamais faire disparaître le signal (Figure 44). Toutes les neurotomies vestibulaires ont gardés une amplitude du PMC constante durant toute l'intervention et ce maintien du signal a été observé pour 68.4% (N=13) des patients du groupe contrôle.

Dans le groupe neurinome, la majorité des sujets (67.7% - N=21) ont eu au moins une dégradation du signal PMC (Figure 44). 48.4% des patients (N=15) du groupe neurinome ont définitivement perdu le signal PMC, à chaque fois suite à une dégradation abrupte ou progressive. La dégradation principalement observée a été la chute abrupte, pour 45% (N=14) des patients.

Chapitre 3 – Etude du maintien de l'intégrité des fonctions auditives lors d'interventions chirurgicales sur l'angle pontocérébelleux

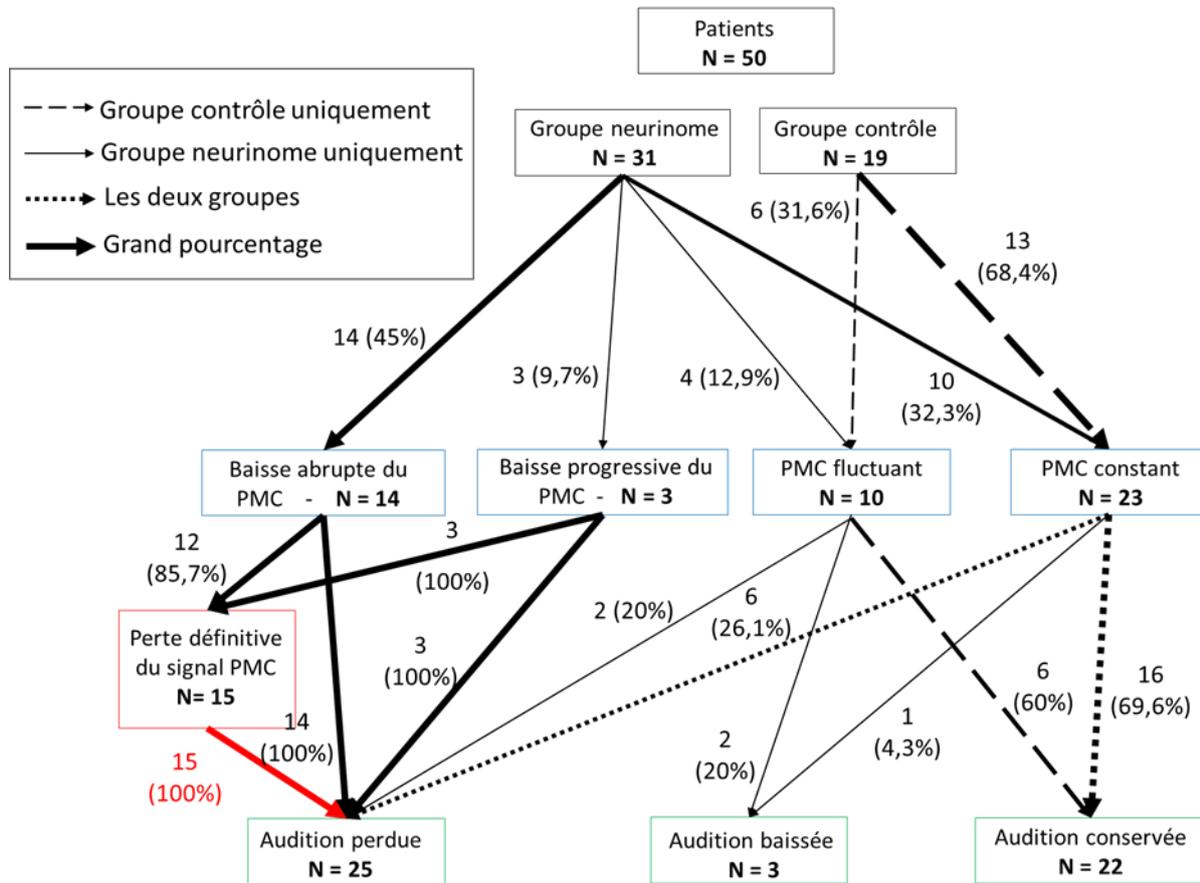


Figure 44 : Représentation de l'évolution du PMC en fonction du groupe puis de l'audition postopératoire en fonction du PMC peropératoire

L'évolution de l'amplitude du PMC (par ordre croissant de dégradation) selon le groupe de patient est significativement différente (Test de Fisher exact, $p=0.000273$; Tableau 13).

Type de dégradation	Contrôle	Neurinome	Total
Aucune	13 68.4%	10 32.3%	2 4%
Fluctuante	6 31.6 %	4 12.9%	21 42%
Progressive	0	3 9.7%	11 22%
Abrupte	0	14 45%	10 20%
Total	19	31	50

Tableau 13: Tableau de contingence pour le test de Fisher et d'indépendance entre le groupe et le type de dégradation

C.4) Relations entre dégradation du PMC et les actes chirurgicaux

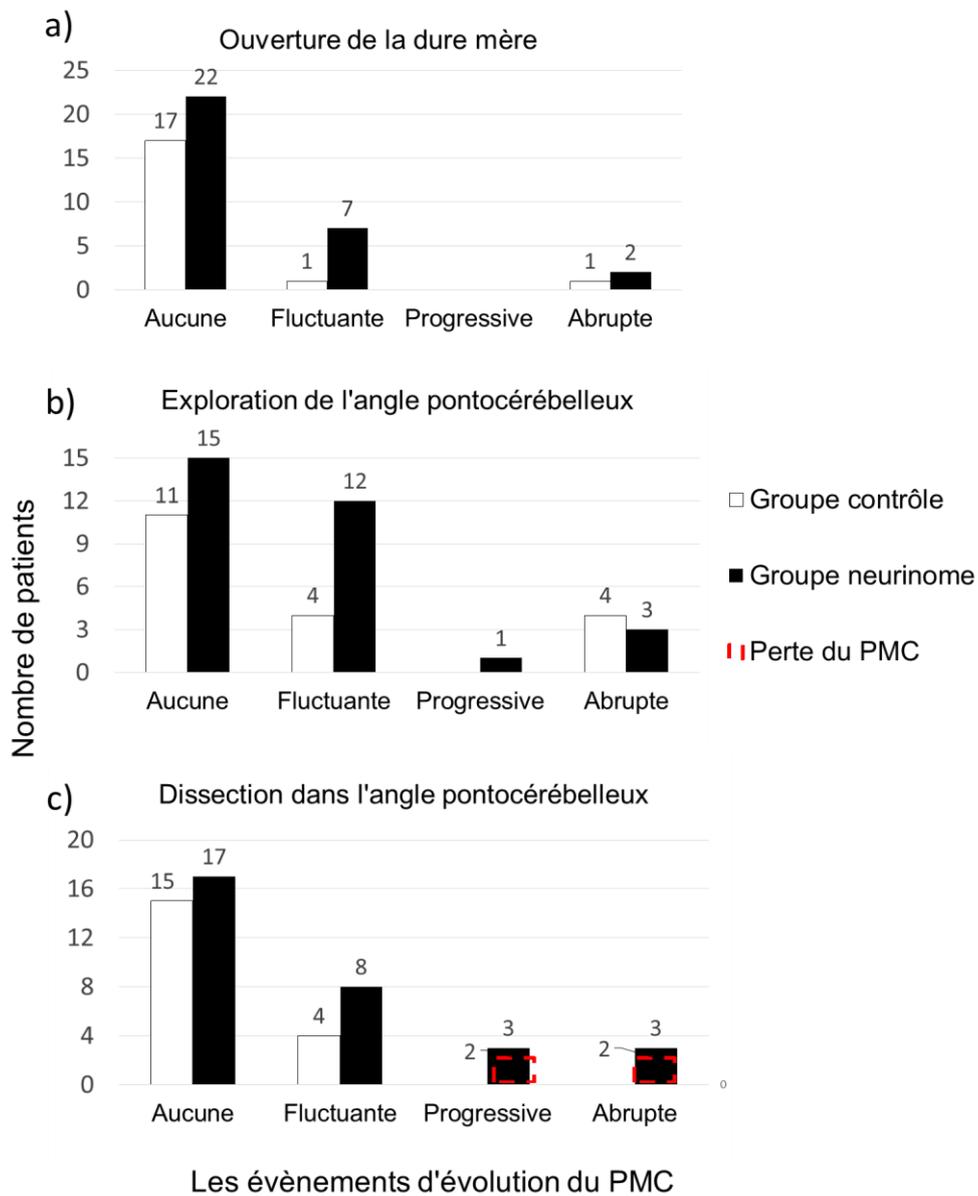


Figure 45 : Les profils d'évolution du PMC durant les premières étapes chirurgicales, communes aux deux groupes

4.a) Le groupe contrôle

Dans le groupe contrôle (n = 19), l'ouverture de la dure-mère (Figure 45a) ne retrouvait aucun événement du PMC chez presque tous les patients (n = 17), des fluctuations dans 7 cas, et une baisse abrupte du PMC dans 1 cas. L'exploration dans l'angle était également sans événement particulier pour le PMC dans 11 cas (Figure 45b), alors que 5 patients ont eu des fluctuations et

4 ont connu une chute abrupte avec une récupération ultérieure proche du signal. Enfin, la dissection dans l'angle soit du nerf vestibulaire avant la section, soit de l'artère en conflit avec un nerf crânien avant son repositionnement, a conduit à un comportement du PMC stable et sans événements dans 15 cas et à des fluctuations dans 4 autres cas ([Figure 45c](#)).

4.b) Le groupe neurinome

Dans ce groupe, les dégradations du PMC sont apparues dès l'ouverture de la dure-mère avec 7 cas de fluctuations et 2 cas de diminution abrupte de l'amplitude du signal ([Figure 45a](#)). L'exploration dans l'angle a également révélé un PMC vulnérable, avec 12 cas de fluctuations, une diminution progressive et 3 chutes abruptes ([Figure 45b](#)). La prochaine étape correspondant au debulking de la tumeur dans l'angle ([Figure 45c](#)), a entraîné des fluctuations du PMC dans 8 cas, une diminution progressive dans 3 cas (dont deux où le signal a atteint le niveau de bruit et n'est jamais réapparu) et une diminution abrupte dans 3 cas (dont deux avec perte totale et permanente du PMC).

La proportion d'événements qui peut paraître légèrement plus importante dans le groupe neurinome par rapport au groupe contrôle à chacune de ces étapes « en commun » n'était pas statistiquement significative (test de Fisher, $p = 0,22$ à $0,32$). Une différence entre les deux groupes n'est seulement apparue pour la prévalence du comportement fluctuant du PMC, pour laquelle les étapes initiales et la procédure dans l'angle ont été fusionnées (9 événements fluctuants sur 19 cas contrôle contre 27 fluctuations sur 31 cas neurinome, test de Fisher, $p = 0,007$).

La première des étapes spécifiques à la chirurgie d'exérèse du neurinome de l'acoustique ayant lieu au niveau du CAI est le fraisage. Il a entraîné des évolutions de l'amplitude du PMC sans événement ou fluctuantes dans 18 cas et à une baisse abrupte du PMC dans 9 cas, dont 5 ayant entraîné la perte définitive du signal ([Figure 46](#)). Dans 4 cas, le PMC n'a pas pu être analysé à ce stade car il avait été perdu plus tôt. La seconde étape spécifique à ce groupe, la dissection intracanalair de la tumeur, a conduit chez les sujets où le PMC était encore détectable, à 11 cas sans dégradations, 4 cas avec des fluctuations du signal, 1 cas avec une perte progressive et 5 cas avec une perte abrupte et complète du PMC plus 1 cas de chute abrupte du PMC avec le maintien d'un signal résiduel. Aucun des 6 cas de perte progressive et/ou abrupte n'a récupéré.

Les dégradations abruptes sont apparues uniquement lors des manœuvres chirurgicales dans le CAI et dans des proportions élevées. Les dégradations abruptes sans perte totale du signal lors du fraisage (N=4) ont été suivies dans 75% des cas (N=3) d'une autre chute abrupte, cette fois avec perte du signal pendant la dissection intracanalalaire (exemple de BS dans [Figure 43e](#)). Les étapes chirurgicales dans le CAI semblent compromettre durement la vascularisation cochléaire. Il est aussi important de noter tout de même, que deux des dégradations abruptes avec perte définitive du PMC lors du fraisage ont été causés par l'ouverture de la capsule otique ([Tableau 10](#), classe D en postopératoire soulignée).

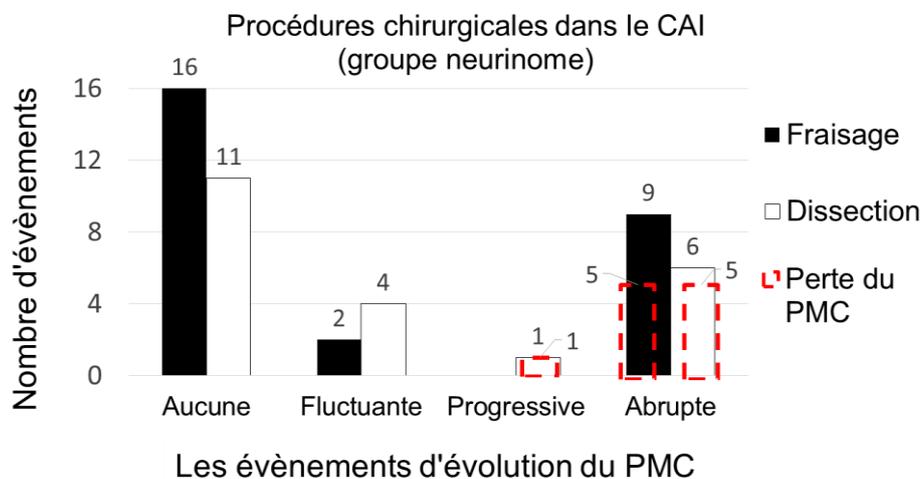


Figure 46 : Les profils d'évolution du PMC dans le groupe neurinome durant les phases de fraisage et de dissection dans le CAI

C.5) Relations entre dégradation du PMC et l'audition postopératoire

5.a) Le groupe contrôle

L'audition postopératoire dans le groupe contrôle n'a pas évolué et est resté à la même classe pour 84.6% (N=11) des patients avec une stabilité du PMC tout au long de la chirurgie. Dans les deux cas restant dans ce comportement stable du PMC, un cas a amélioré d'une classe son audition alors que l'autre cas est le seul du groupe contrôle à avoir perdu son audition en postopératoire. Le rapport chirurgical de ce sujet n'a mentionné aucune lésion du nerf cochléaire et les PEAp mesurés en fin d'intervention sont restés stables. La perte postopératoire

pourrait donc être attribuée à l'évolution naturelle de la maladie de Menière pour laquelle la neurotomie vestibulaire avait été prescrite.

Dans le cas des fluctuations du PMC (aucune neurotomie vestibulaire), 83.3% (n=5) des patients en gardé la même classe auditive alors que le dernier cas l'a améliorée d'un niveau. Globalement, la surveillance dans le groupe contrôle montre que le PMC est robuste tout au long de la chirurgie en l'absence d'une étape peropératoire nuisible ou menaçante.

5.b) Le groupe neurinome

Globalement, dans aucune des diminutions progressives, la récupération du PMC a été observée, et pour seulement 2 des diminutions abruptes le signal PMC a persisté. L'audition postopératoire s'est corrélée logiquement avec la perte du PMC, synonyme d'atteinte sérieuse de la vascularisation cochléaire. En effet, tous les cas de diminution progressive ou abrupte ont fini avec une audition postopératoire de classe D non récupérable (cophose, N=17).

À l'inverse, les schémas évolutifs du PMC qui avaient montré un état auditif parfaitement conservé dans le groupe contrôle (stabilité ou fluctuations du PMC), ont mené à une mauvaise audition postopératoire dans le groupe neurinome ; comme en témoignent les 5 cas avec une évolution sans événement et les 3 cas de fluctuations qui ont pour autant atteint une performance de classe D après l'intervention chirurgicale (Tableau 10).

Pour interpréter et expliquer les résultats postopératoires médiocres dans ce groupe, une mise en garde est l'incapacité du PMC à détecter une lésion du nerf cochléaire pendant la chirurgie. Ainsi, il est primordial de prendre en compte le rapport du chirurgien sur les accidents visibles macroscopiquement tels que la lésion ou section du nerf cochléaire ou l'endommagement de la capsule otique pour lesquels les résultats postopératoires sont en conséquence inévitablement de classe D. Ces incidents à répercussion sur l'audition, indépendamment d'évènements vasculaires délétères, sont signalés dans le Tableau 10 à travers la caractérisation en italique ou soulignée, respectivement, du D déterminant la classe postopératoire.

Ainsi, dans 4 cas sur 5 où l'évolution du PMC est restée stable tout au long de la chirurgie (3 neurinomes et un méningiome) malgré la perte auditive, le nerf cochléaire a été sectionné par le chirurgien et explique cette cophose bien que la vascularisation cochléaire ait été maintenue. Ces dommages au nerf cochléaire ont également été signalés dans 7 cas supplémentaires, mais

le PMC avait disparu de toute façon et expliquait déjà la cophose postopératoire. Dans le cinquième cas, malgré la stabilité du PMC et l'absence de dommages visibles au nerf cochléaire, les PEAp présents au début de l'intervention ont disparu à la fin de la chirurgie à tous les niveaux de stimulation confirmant la perte de la fonction du nerf cochléaire, sinon son intégrité anatomique. Finalement, seulement les 5 autres cas avec le comportement peropératoire le plus favorable du PMC ont conservé une bonne audition postopératoire (1 classe A et 4 classe B) grâce au maintien simultané de l'intégrité du nerf cochléaire et de la vascularisation cochléaire.

5.c) Sensibilité et spécificité du monitoring auditif par le PMC

Etat du PMC	Cophose	Audition conservée	Total	
Perdu	15	0	15	Se = 0.652
Stable ou fluctuant	8 4 2	23	31 27 25	Se = 0.789
Total	23 19 17	23	46 42 40	Se = 0.882
Sp = 1				

Tableau 14 : Tableau de contingence pour l'étude de la sensibilité et de la spécificité du PMC à prédire l'audition postopératoire

Légende : Tableau de contingence et calcul de la sensibilité et la spécificité avec : en noir les valeurs tenant compte uniquement du PMC, en bleu les valeurs tenant compte de la section du nerf cochléaire en plus du PMC, en rouge les valeurs tenant compte de la section du nerf cochléaire et de l'absence des PEAp en fin d'intervention en plus du PMC.

En tenant compte de l'ensemble des résultats obtenu dans le groupe contrôle et dans le groupe neurinome (Tableau 14), la mesure du PMC apparaît très spécifique (Sp = 100%) puisqu'à chaque fois que le PMC a disparu sans être rétabli avant la fin de l'intervention, le patient a eu une cophose en postopératoire. Sa sensibilité semble moins parfaite (Se = 65.2%) étant donné que le PMC ne détecte pas les détériorations du nerf cochléaire qui se manifestent par une surdité. La sensibilité du PMC atteint tout de même 78.9% lorsque les comportements du PMC sans événements, mais où la section du nerf a été reporté par le chirurgien, ne sont pas pris en compte dans le calcul ; 88.2% en retirant les cas où les PEAp ont disparu en fin d'intervention.

C.6) Les conséquences des fluctuations du PMC sur l'audition

Dans le groupe contrôle, l'évolution peropératoire fluctuante du PMC s'est produite dans plusieurs cas (comme cela a été précisé plus haut). Ces fluctuations sont apparues entre une et trois fois selon les patients et ont duré plusieurs minutes, avec toujours une récupération du signal au niveau initial en fin d'intervention. Elles n'ont démontré aucune conséquence sur l'audition postopératoire.

Chez deux patients du groupe neurinome, les fluctuations étaient d'amplitude et de durée similaires à celles retrouvées dans le groupe contrôle (par exemple, [Figure 43b](#)), avec une récupération quasi complète du PMC (c'est-à-dire à plus ou moins 2 dB) en fin d'intervention. Les conséquences postopératoires ont été minimales dans un cas (baisse auditive d'une classe de B à C) alors que l'autre cas a eu une surdité initiale (SDS à 0%, absence des PEAp). Cependant un traitement vasodilatateur a été prescrit, basé sur l'administration de nimodipine. Deux mois plus tard, une récupération partielle de l'audition a été observée, avec une diminution du STM de 30 dB et du SDS de 25% par rapport à l'audition préopératoire. Le sujet se retrouve avec une audition postopératoire classe D mais à la limite de la classe C (SDS=50%).

Pour les deux autres cas de fluctuations du groupe neurinome, l'amplitude du PMC a fortement fluctué autour du niveau de bruit pendant plus d'une heure avant la récupération complète du signal en toute fin d'intervention. Une surdité post-opératoire, cette fois permanente, a été trouvée, qui s'explique éventuellement par des dommages considérables sur les fibres nerveuses cochléaires, puisque le retour du PMC témoigne d'une vascularisation cochléaire normale.

En résumé, les fluctuations du PMC rencontrées dans le groupe neurinome peuvent être bien plus longues que celles rencontrées dans le groupe contrôle, néanmoins, même lorsque ces fluctuations ont été similaires au groupe contrôle, en taille et en durée avec un PMC persistant en fin de chirurgie, une perte auditive postopératoire durable a pu suivre.

D) Discussion

D.1) Les avantages du PMC par rapport aux autres techniques de monitoring

Le PMC est un potentiel électrique qui provient des courants de mécanotransduction de la transmission du son à travers les cellules ciliées externes de la base de la cochlée. Les raisons pour lesquelles, indépendamment de la fréquence du stimulus sonore, les contributions basales dominent celles du lieu où est accordé la fréquence de stimulation sur la cochlée sont : la proximité de l'électrode de recueil et le fait que la moyenne spatiale favorise les groupes cellulaires qui réagissent en phase, une propriété du trajet d'onde à la base qui disparaît plus apicalement, près du lieu de résonance. Les courants de mécanotransduction de la base dépendent de deux facteurs : l'intégrité des CCE, qui n'est pas directement menacée par la chirurgie dans l'APC à moins que la capsule otique ne soit endommagée mécaniquement ; et le potentiel endocochléaire, qui dirige le flux ionique à travers les canaux ioniques ouverts lors de la mécanotransduction. Le potentiel endocochléaire diminue en quelques secondes chaque fois que la vascularisation cochléaire est compromise (Shi X, 2011), ainsi le PMC devrait refléter ces événements de manière rapide et sensible, comme cela a été confirmé dans les modèles animaux (Mom et al., 1997 ; Yavuz et al., 2005 ; Bohórquez et al., 2005).

Une alternative au PMC, qui a déjà été testée antérieurement, avec une sensibilité similaire à la vascularisation cochléaire sont les PDA générés dans la cochlée en réponse à une paire de sons purs aux fréquences voisines f_1 et f_2 . Les PDA à $2f_1-f_2$ reflètent l'électromotilité des CCE situées principalement dans la région cochléaire accordée aux stimuli (Avan et al., 2013). Comme pour le PMC, l'amplitude des PDA dépend de l'intégrité des CCE et de la capacité des CCE à amplifier le son, ce qui nécessite un potentiel endocochléaire important. Pour détecter les épisodes de réduction du flux sanguin cochléaire, la région cochléaire explorée, soit basale avec le PMC ou apicale avec les PDA, n'a pas d'importance car une diminution du potentiel endocochléaire affecte la spire cochléaire sur toute sa longueur. Il a été démontré dans les modèles animaux que les PDA détectent l'ischémie cochléaire en quelques secondes (Telischi et al., 1999) ce qui a amené à leur utilisation pour la surveillance peropératoire des neurinomes de l'acoustique (Morawski et al., 2004 ; Mom et al., 2014). Bien que le taux d'échantillonnage des PDA puisse atteindre 6 à 10 points par minute dans un environnement silencieux, la sensibilité trop élevée au bruit environnant a rendu indispensable l'ajustement de la fréquence

entre 1,5 et 3 kHz chaque fois que le spectre de bruit changeait durant la chirurgie, ce qui prenait du temps, un temps durant lequel la mesure était évidemment interrompue (Mom et al., 2014). Ainsi, le monitoring peropératoire des PDA n'a pas offert une vision complète de ce qui se passe pendant les interventions chirurgicales, contrairement au PMC dans le présent travail, qui a nécessité un taux d'échantillonnage de 6 points par minute.

Le PMC n'est qu'une des composantes d'un enregistrement électrocochléographique (ECoG) qui contient également le potentiel d'action composé constitué à partir des réponses distales et synchrones des fibres nerveuses cochléaires au début du stimulus sonore. Dans le passé, l'ECoG a été utilisé pour la surveillance peropératoire des neurinomes de l'acoustique principalement après l'extraction du PAC et l'élimination du PMC au moyen de stimuli sonores à polarité alternée. Dans la plupart des publications, une électrode transtympanique a été utilisée (Winzenburg et al., 1993 ; Morawski et al., 2007 ; Gouveris et Mann, 2009) alors qu'une électrode extratympanique, comme dans le présent travail, a également été testée avec succès dans deux expérimentations (Winzenburg et al., 1993 ; Mullatti et al., 1999). Le PAC a montré dans ces travaux une réponse à l'ischémie cochléaire ou aux traumatismes mécaniques en augmentant son seuil et sa latence. Cependant, il n'est pas directement sensible à la fonctionnalité du nerf cochléaire.

Les PEAp dérivés des électrodes de surface sont quant à eux, en théorie, appropriés pour détecter les dommages peropératoires du nerf cochléaire, qui peut se caractériser par une augmentation du seuil et des latences des ondes III et V sans modifier l'onde I. Le principal inconvénient des PEAp par rapport au PMC provient de la moyenne d'environ 1000 points au-dessus du seuil de réjection du bruit (à un taux de 20 / s) pour une identification claire des altérations des ondes à un niveau de stimulation donné, ce qui prend plusieurs minutes (Neu et al., 1999 ; Yamakami et al., 2009 ; Oh et al., 2012 ; Aihara et al., 2014). Une deuxième limitation drastique des PEAp, qui n'est pas rare de rencontrer pour les neurinomes de l'acoustique, est l'absence préopératoire des ondes III et V. Une dernière limitation est que l'onde I des PEAp est 2,5 fois plus petite que son homologue le PAC (Mullatti et al., 1999) et que sans son identification, il devient impossible de séparer les événements liés à l'ischémie cochléaire et ceux liés à une lésion du nerf cochléaire.

Techniquement, le PMC a permis une surveillance efficace de la vascularisation de la cochlée. Pour tous les patients (dans les deux groupes), le PMC peropératoire a été enregistré en continu du début à la fin de l'intervention sans problème d'acquisition, sauf pendant des intervalles de

temps de quelques dizaines de secondes pendant le fraisage, l'aspiration ou la cautérisation à la mono ou bipolaire, où le bruit électrique important a déclenché le rejet des données. Néanmoins, les perturbations du signal lors de ces manœuvres sont aussi reportées avec toutes les autres techniques énumérées plus haut.

De plus, dans notre série consécutive de patients proposés à l'inclusion, seuls 6 patients atteints d'un neurinome de l'acoustique ont été exclus à cause d'une amplitude du PMC insuffisante (contre 31 inscrits). 44% (N= 22) des patients inscrits n'avaient pas de PDA préopératoire convenable en lien avec une perte auditive > 40 dB. Les deux tiers des patients atteints de neurinome de l'acoustique avaient des tumeurs de stade III ou IV dont 59% (N=13) avec des PEAp absents ou altérés excluant une surveillance basée sur les PEAp.

D.2) La signification des dégradations peropératoires du PMC par rapport aux différentes étapes chirurgicales d'exérèse des neurinomes de l'acoustique

Les expériences sur les rongeurs qui ont comparé les enregistrements du PMC ou des PDA avec la mesure directe du flux sanguin cochléaire par échographie laser Doppler ont montré plusieurs schémas de changement de la fonction cochléaire : des fluctuations, la chute progressive ou la chute brusque du signal (Mom et al., 1997 ; Mom et al., 2000). Les mêmes modèles de dégradation de la fonction cochléaire ont été décrits plus tard chez l'homme, par monitoring peropératoire des PDA dans la chirurgie du NA (Mom et al., 2014) et sont à nouveau retrouvés ici avec le monitoring du PMC. Pour interpréter la signification des événements peropératoires du PMC par rapport aux procédures chirurgicales concomitantes, l'hypothèse raisonnable est donc que les évolutions du PMC sont évocatrices de changements dans la vascularisation cochléaire.

Dans la présente étude, l'évolution du PMC en peropératoire, pour les patients du groupe contrôle, est resté stable ou a montré quelques fluctuations. Ces comportements du PMC peuvent être considérés comme inoffensifs et sans facteurs de risque pour la cochlée puisque tous les contrôles, à l'exception de l'un, ont gardé une audition postopératoire inchangée par rapport à celle en préopératoire. Le seul cas avec une mauvaise audition postopératoire est une neurotomie vestibulaire. Il a déjà été rapporté de telles pertes de l'audition suite à cette chirurgie dans le passé (Rosenberg et al., 1996), dont la plupart récupérait jusqu'au niveau préopératoire sous 1 et 2 ans. L'hypothèse qui a été faite sur la cause de cette perte initiale a été une ischémie

cochléaire ou une neurapraxie du nerf cochléaire juste après la chirurgie. En ce qui concerne les dégradations abruptes décrites dans la [Figure 45](#) pour le groupe contrôle, elles sont considérées insignifiantes puisqu'elles étaient furtives avec le maintien d'une amplitude du PMC au-dessus du niveau de bruit et suivies rapidement d'une récupération complète du signal.

Chez les patients du groupe neurinome, les deux autres schémas évolutifs du PMC ont été observés. Ces derniers ont presque toujours entraîné la perte irréversible du PMC par une diminution lente ou rapide de l'amplitude et ont toujours été associés à une perte auditive postopératoire permanente. Les fluctuations du PMC dans les cas des neurinomes de l'acoustique (NA) ont parfois également été suivies d'une perte auditive postopératoire durable malgré la récupération du PMC à la fin de la chirurgie. Les pertes auditives qui n'étaient pas associées à une dégradation du PMC dans ce groupe ont été principalement identifiées comme consécutives à une lésion du nerf cochléaire, un incident que le PMC, une réponse cochléaire, ne peut pas détecter.

La présence de fluctuations du PMC sans conséquences graves dans le groupe contrôle suggère que ces fluctuations peuvent être dues au phénomène de vasospasme (Mom et al., 2000), vraisemblablement une réponse des vaisseaux sanguins aux stimuli mécaniques ou thermiques, déjà décrit comme fréquent lors des décompressions microvasculaires (Simon et al., 2011) et non dangereux pour l'audition postopératoire. Dans la série actuelle du groupe neurinome, il ne peut y avoir majoritairement aucune preuve de conséquence postopératoire suite aux fluctuations. En effet, les patients ayant eu des passages fluctuants du PMC et ayant perdu leur audition ont généralement connu une diminution brutale ou progressive du PMC à un stade ultérieur ([Figure 43c](#) et [Figure 43e](#)). Ces dernières dégradations n'ayant pas permis la récupération du PMC, il est plus envisageable qu'elles aient causé la perte auditive. Néanmoins, la prévalence accrue des événements de fluctuations du PMC chez les patients atteints de NA en réponse à des procédures normalement inoffensives, suggère que la présence d'un NA dans l'APC et le CAI induit une plus grande vulnérabilité de la cochlée. Cette sensibilité du PMC, déjà signalée pour l'ouverture de la dure-mère (Gouveris et Mann, 2009), s'explique par une brusque diminution de la pression du liquide cérébrospinal dans l'APC, compromettant peut-être un flux sanguin cochléaire déjà réduit. L'exploration et la dissection des NA dans l'angle, à l'origine de 11 et 8 cas de fluctuations respectivement, peuvent avoir agi sur le PMC par un mécanisme similaire.

Les dégradations abruptes et progressives du PMC sans récupération du signal ont toujours été fatales pour l'audition et permettent alors d'identifier les actes chirurgicaux les plus à risque pour l'audition. Les procédures les plus dangereuses dans la chirurgie du NA ont ainsi été le fraisage du CAI et la dissection de la tumeur intracanaulaire, bien que la dissection dans l'angle ait aussi conduit à une lésion cochléaire irréversible pour 4 cas ([Figure 46](#)). En effet, le fraisage du CAI a entraîné une baisse abrupte du PMC dans 9 cas, jusqu'à perte du signal pour 5 d'entre eux alors que 3 des 4 cas avec un PMC résiduel l'ont complètement perdu pendant la dissection tumorale qui a suivie. Cette vulnérabilité de la réponse cochléaire au fraisage du CAI a déjà été signalée dans le passé dans ce contexte, notamment avec le PAC (Attias et al., 2008 ; Gouveris et Mann, 2009), alors que le fraisage de la mastoïde n'a jamais causé de dégâts sur une cochlée normale. Les cas de baisse abrupte du PMC due à la destruction mécanique de la paroi cochléaire ont été rares (N = 2). La plupart des dégradations de l'amplitude du PMC ont plutôt été provoquées par des diminutions concomitantes du potentiel endocochléaire, même si une altération des CCE par le bruit causé lors du fraisage du CAI pourrait être aussi invoquée. Effectivement Scheibe et al. (Scheibe et al., 1990) a montré qu'une réduction du flux sanguin cochléaire pouvait être déclenché par une exposition sonore forte, ce qui peut éventuellement sous-tendre l'effet délétère du fraisage sur la cochlée. Une autre explication à toutes ces dégradations abruptes du PMC lors du fraisage du CAI que l'équipe et moi suggérons, étant donné que ni une blessure de l'artère labyrinthique à ce stade ni une ouverture de la capsule otique n'ont été constatés, est une fragilité cochléaire préopératoire, où par conséquence la cochlée serait plus sensible aux vibrations et bruits du fraisage du CAI. Les résultats de Somers et al. (Somers et al., 2001) à l'aide de la séquence IRM écho de gradient T2 volumique (CISS_{3D}TM ou FIESTATM selon le constructeur) va justement dans ce sens. Le signal des liquides cochléaires du côté affecté par un NA unilatéral a été observé hypointense par rapport au côté opposé normal, sur l'IRM avant la chirurgie d'exérèse. L'étude a montré une corrélation significative entre une hypointensité de ce signal en préopératoire du côté opéré et une perte de l'audition en postopératoire. Rétrospectivement sur un des centres recruteurs de la présente étude, l'analyse des intensités du signal des fluides cochléaires sur l'IRM préopératoire de sujets inclus a été réalisée et confirme une prédiction possible de la fragilité cochléaire ([Tableau 15](#)). Cependant, la séquence IRM appropriée pour le calcul d'intensité n'était pas disponible pour tous les patients et les données actuelles ne sont pas suffisantes pour donner une valeur statistique. Il serait intéressant de mener une étude prochainement, sur la mesure du rapport d'intensité du signal des liquides cochléaires pour vérifier ces dires et pour déterminer un seuil

de coupure capable de prédire une fragilité cochléaire au fraisage du CAI et un risque élevé de cophose postopératoire.

Id	Pathologie	Dégradation du PMC au fraisage du CAI	Intensité des liquides cochléaires		Rapport d'intensité entre oreille affectée et non affectée
			côté affecté	côté normal	
CD	Méningiome	Aucune	411	364	0.885
BL	Compression	Aucune	394	348	0.883
LO	Neurinome	Aucune	594	741	1.25
MP	Neurinome	Abrupte + perte	339	550	1.62
DM	Neurinome	Aucune	14800	10700	1.38
MS3	Neurinome	Aucune	19500	23770	0.820
LM2	Neurinome	Aucune	524	424	0.809
MN	Neurinome	Aucune	393	522	1.32
BD	Neurinome	Aucune	394	399	1.01

Tableau 15 : Etude de l'intensité du signal des fluides de la cochlée sur l'IRM préopératoire en séquence écho de gradient T2 (CISSTM ou FIESTATM)

Légende : Le rouge correspond au seul cas de perte abrupte et définitive de l'amplitude du PMC pendant le fraisage dont les IRM ont été examinées. La valeur du rapport d'intensité du signal sur l'IRM entre les deux oreilles est la plus significative de toute et la seule supérieur à 1.5.

Enfin, le deuxième acte chirurgical très risqué pour l'audition est la dissection intracanaulaire, puisqu'elle a entraîné 1 perte progressive et 5 chutes abruptes du PMC (dont 4 avec perte du signal), toutes fatales pour la fonction cochléaire et l'audition postopératoire, ce qui confirme ce qui a été observé dans le passé en utilisant d'autres méthodes de surveillance (Morawski et al., 2004 ; Schmerber et al., 2004 ; Attias et al., 2008 ; Gouveris et Mann, 2009). L'un des phénomènes vasculaires probable dans ces cas de chutes abruptes du PMC est l'ischémie cochléaire aiguë et totale de l'artère labyrinthique comme cela a été décrit chez l'animal puis chez l'homme (Mom et al., 1997 ; Neu et al., 1999 ; Schmerber et al., 2004 ; Mom et al., 2014).

D.3) Fiabilité et intérêt pratique du PMC pour le monitoring peropératoire

Dans le présent travail, le monitoring du PMC presque ininterrompu a probablement identifié toutes les menaces importantes pour la vascularisation cochléaire même quand elles n'ont pas entraîné de perte auditive, mais seulement dans le cas des fluctuations du PMC. A fortiori, les événements vasculaires les plus dangereux conduisant à une diminution irréversible de la fonction cochléaire ont été repérés, tous résultant en une perte auditive postopératoire, aussi bien que la surveillance du PMC n'a jamais provoqué de fausse alerte dans la cohorte actuelle. Les cas de perte auditive postopératoire avec un comportement stable du PMC tout au long de la chirurgie et inexplicables par une lésion du nerf cochléaire peuvent cependant être considérés comme des faux négatifs. Le patient qui n'a noté aucune dégradation notable du PMC en peropératoire si ce n'est des fluctuations et qui a subi une perte auditive postopératoire avec une récupération partielle après quelques semaines peut représenter un exemple de compromis vasculaire transitoire. Pourtant, rien n'a permis de déterminer si une atteinte de la cochlée ou du nerf cochléaire s'était produite, ni le rôle joué par le traitement vasoactif dans la récupération de l'audition. La surveillance peropératoire par les PEAp a partagé cette lacune avec des cas similaires ayant eu une perte auditive postopératoire malgré des PEAp maintenus à la fin de la chirurgie (Neu et al., 1999 ; Hummel et al., 2016). Ces cochloses ont été attribuées par les auteurs à la dégradation à retardement du nerf cochléaire.

Au cours de ce travail, l'enregistrement non invasif des PEAp a pu être réalisé en début et fin de chirurgie et joint au monitoring du PMC lorsque les PEAp préopératoires étaient présents, afin d'apporter une information sur l'état du nerf cochléaire. Leur mesure a été simple puisqu'elle a été possible avec le même dispositif et la même installation que pour le PMC, sans perturber le cours de l'opération, si ce n'est interrompre le monitoring du PMC pendant quelques secondes. Cependant, la préservation des PEAp à la fin de l'intervention ne prédit pas toujours l'absence de surdité chez les sujets (Neu et al., 1999 ; Hummel et al., 2016). À l'inverse, il est bien reconnu que la perte des PEAp, et donc la perte de réponses synchrones des neurones du tronc cérébral aux stimuli sonores courts, peut se produire malgré une audition postopératoire utile, comme cela s'est produit pour 4 des 12 cas où l'ECOG était conservé à la fin de la procédure chirurgicale dans l'étude de Schlake et al., 2001.

E) Conclusion

L'étude VASCOCH a démontré que la méthode du monitoring des NA avec le PMC est facile d'utilisation et robuste en présence d'un environnement difficile et d'une déficience auditive préopératoire. L'amplitude du PMC a permis la détection de tous les événements chirurgicaux qui ont menacé la vascularisation cochléaire, et sa disparition peropératoire a mis en garde contre un mauvais résultat auditif sans fausse alarme. Les grands NA majoritairement testés dans cette étude ont comme attendu été enclins à donner lieu à de nombreux événements délétères pour l'audition pendant la chirurgie et ont été un avantage certain pour investiguer la méthode du PMC. Par exemple, le comportement du PMC lors du fraisage du CAI a permis de dévoiler une piste à la prédiction préopératoire d'une fragilité cochléaire et d'un risque élevé pour l'audition postopératoire. Cependant l'intérêt du PMC, au-delà de fournir une meilleure compréhension de toutes les mises à mal de la vascularisation cochléaire induites par la chirurgie, est limité. La plupart des événements nuisibles à l'audition, mis à part les phénomènes de vasospasme détectés par des fluctuations du PMC, bien que détectés immédiatement, ne peuvent pas être enrayerés du fait de leurs irréversibilités. Le monitoring basé sur les PEAp ou l'ECOG, qui ont déjà des limitations supplémentaires au PMC en termes de perte auditive préopératoire et de taux d'échantillonnage peropératoire élevé, ne peut pas non plus éviter et renverser ces dégâts causés sur la cochlée. Néanmoins, le monitoring du PMC pendant les chirurgies de l'APC garde un intérêt, notamment pour les plus petits NA moins soumis aux nombreux risques opératoires pour l'audition. En effet, la transmission au chirurgien de la détection des fluctuations du PMC, pourrait déclencher des contre-mesures utiles telles que l'arrêt immédiat des manœuvres chirurgicales qui ont déclenché l'altération du PMC ou permettre une éventuelle récupération via l'administration d'un traitement vasoactif pour protéger le flux sanguin cochléaire. De plus, une perte durable du PMC peut alerter le chirurgien que l'audition est désespérément perdue, et pourrait justifier des changements dans la planification chirurgicale, comme autoriser un fraisage prolongé du CAI pour une résection plus facile.

F) Références

- Aihara, N., Murakami, S., Takahashi, M., Yamada, K., 2014. Preoperative characteristics of auditory brainstem response in acoustic neuroma with useful hearing: importance as a preliminary investigation for intraoperative monitoring. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. 54, 267–71.
- Alobaid, A., Aref, M., Bennardo, M., Farrokhyar, F., Reddy, K., 2014. Facial Nerve Outcome after Vestibular Schwannoma Resection: A Comparative Meta-Analysis of Endoscopic versus Open Retrosigmoid Approach. *J. Neurol. Surg. Part B Skull Base* 76, 157–162. doi:10.1055/s-0034-1383858
- American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery Foundation, 1995. Committee on Hearing and Equilibrium Guidelines for the Evaluation of Hearing Preservation in Acoustic Neuroma (Vestibular Schwannoma): Committee on Hearing and Equilibrium. *Otolaryngol. Neck Surg.* 113, 179–180. doi:10.1016/S0194-5998(95)70101-X
- Attias, J., Nageris, B., Ralph, J., Vajda, J., Rappaport, Z.H., 2008. Hearing preservation using combined monitoring of extra-tympanic electrocochleography and auditory brainstem responses during acoustic neuroma surgery. *Int. J. Audiol.* 47, 178–184. doi:10.1080/14992020701802422
- Avan, P., Büki, B., Petit, C., 2013. Auditory distortions: origins and functions. *Physiol. Rev.* 93, 1563–619. doi:10.1152/physrev.00029.2012
- Bischoff, B., Romstöck, J., Fahlbusch, R., Buchfelder, M., Strauss, C., 2008. Intraoperative brainstem auditory evoked potential pattern and perioperative vasoactive treatment for hearing preservation in vestibular schwannoma surgery. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 79, 170–5. doi:10.1136/jnnp.2006.113449
- Bohórquez, J., Özdamar, Ö., Morawski, K., Telischi, F.F., Delgado, R.E., Yavuz, E., 2005. Neuromonitoring of cochlea and auditory nerve with multiple extracted parameters during induced hypoxia and nerve manipulation. *J. Neural Eng.* 2, 1–10. doi:10.1088/1741-2560/2/2/001
- Colletti, V., Fiorino, F.G., Carner, M., Cumer, G., Giarbini, N., Sacchetto, L., 2000. Intraoperative monitoring for hearing preservation and restoration in acoustic neuroma surgery. *Skull Base Surg.* 10, 187–95.
- Edouard, A.R., Vanhille, E., Le Moigno, S., Benhamou, D., Mazoit, J.-X., 2005. Non-invasive assessment of cerebral perfusion pressure in brain injured patients with moderate intracranial hypertension. *Br. J. Anaesth.* 94, 216–21. doi:10.1093/bja/aei034
- Gorbachev, V., Likholetova, N., Gorbachev, S., 2014. Intracranial pressure monitoring: present and prospects (report 3) [WWW Document]. URL <http://mine-med.ru/en/polytrauma/article-numbers/2014/2/Articles/13/> (accessed 5.9.17).

- Gouveris, H., Mann, W., 2009. Association between surgical steps and intraoperative auditory brainstem response and electrocochleography waveforms during hearing preservation vestibular schwannoma surgery. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 266, 225–9. doi:10.1007/s00405-008-0741-6
- Hawthorne, C., Piper, I., 2014. Monitoring of Intracranial Pressure in Patients with Traumatic Brain Injury. *Front. Neurol.* 5, 121. doi:10.3389/fneur.2014.00121
- Hummel, M., Perez, J., Hagen, R., Gelbrich, G., Ernestus, R.-I., Matthies, C., 2016. When does hearing loss occur in vestibular schwannoma surgery? The importance of ABR changes in the early postoperative phase. *World Neurosurg.* doi:10.1016/j.wneu.2016.07.085
- Irthum, B., Lemaire, J., n.d. Hypertension intracrânienne. *Encycl. médico-chirurgicale.*
- Kitterick, P.T., Lucas, L., Smith, S.N., 2015. Improving Health-Related Quality of Life in Single-Sided Deafness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Audiol. Neurotol.* 20, 79–86. doi:10.1159/000380753
- Koerbel, A., Gharabaghi, A., Safavi-Abbasi, S., Tatagiba, M., Samii, M., 2005. Evolution of vestibular schwannoma surgery: the long journey to current success. *Neurosurg. Focus* 18, e10.
- Koos, W., 1977. [Microsurgery as a condition for progress in the treatment of acoustic nerve neurinoma]. *Wien. Med. Wochenschr.* 127, 246–9.
- Matthies, C., Samii, M., 1997. Management of vestibular schwannomas (acoustic neuromas): the value of neurophysiology for evaluation and prediction of auditory function in 420 cases. *Neurosurgery* 40, 919–29; discussion 929–30.
- Møller, A.R., 1996. Monitoring auditory function during operations to remove acoustic tumors. *Am. J. Otol.* 17, 452–60.
- Mom, T., Avan, P., Romand, R., Gilain, L., 1997. Monitoring of functional changes after transient ischemia in gerbil cochlea. *Brain Res.* 751, 20–30.
- Mom, T., Montalban, A., Khalil, T., Gabrillargues, J., Chazal, J., Gilain, L., Avan, P., 2014. Vasospasm of labyrinthine artery in cerebellopontine angle surgery: evidence brought by distortion-product otoacoustic emissions. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 271, 2627–35. doi:10.1007/s00405-013-2753-0
- Mom, T., Telischi, F.F., Martin, G.K., Stagner, B.B., Lonsbury-Martin, B.L., 2000. Vasospasm of the internal auditory artery: significance in cerebellopontine angle surgery. *Am. J. Otol.* 21, 735–42.
- Monsell, E.M., 1995. New and revised reporting guidelines from the Committee on Hearing and Equilibrium. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation, Inc. *Otolaryngol. Head. Neck Surg.* 113, 176–8.

- Morawski, K., Namyslowski, G., Lisowska, G., Bazowski, P., Kwiek, S., Telischi, F.F., 2004. Intraoperative monitoring of cochlear function using distortion product otoacoustic emissions (DPOAEs) in patients with cerebellopontine angle tumors. *Otol. Neurotol.* 25, 818–25.
- Morawski, K., Telischi, F.F., Niemczyk, K., 2006. A model of real time monitoring of the cochlear function during an induced local ischemia. *Hear. Res.* 212, 117–127. doi:10.1016/j.heares.2005.05.019
- Morawski, K.F., Niemczyk, K., Bohorquez, J., Marchel, A., Delgado, R.E., Ozdamar, O., Telischi, F.F., 2007. Intraoperative monitoring of hearing during cerebellopontine angle tumor surgery using transtympanic electrocochleography. *Otol. Neurotol.* 28, 541–5. doi:10.1097/mao.0b013e3180577919
- Mullatti, N., Coakham, H.B., Maw, A.R., Butler, S.R., Morgan, M.H., 1999. Intraoperative monitoring during surgery for acoustic neuroma: benefits of an extratympanic intrameatal electrode. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 66, 591–9.
- Nabeta, H.W., Bahr, N.C., Rhein, J., Fosslund, N., Kiragga, A.N., Meya, D.B., Dunlop, S.J., Boulware, D.R., 2014. Accuracy of Noninvasive Intraocular Pressure or Optic Nerve Sheath Diameter Measurements for Predicting Elevated Intracranial Pressure in Cryptococcal Meningitis. *Open Forum Infect. Dis.* 1, ofu093–ofu093. doi:10.1093/ofid/ofu093
- Nakatomi, H., Miyazaki, H., Tanaka, M., Kin, T., Yoshino, M., Oyama, H., Usui, M., Moriyama, H., Kojima, H., Kaga, K., Saito, N., 2015. Improved preservation of function during acoustic neuroma surgery. *J. Neurosurg.* 122, 24–33. doi:10.3171/2014.8.JNS132525
- Neu, M., Strauss, C., Romstöck, J., Bischoff, B., Fahlbusch, R., 1999. The prognostic value of intraoperative BAEP patterns in acoustic neurinoma surgery. *Clin. Neurophysiol.* 110, 1935–41.
- Oh, T., Nagasawa, D.T., Fong, B.M., Trang, A., Gopen, Q., Parsa, A.T., Yang, I., 2012. Intraoperative neuromonitoring techniques in the surgical management of acoustic neuromas. *Neurosurg. Focus* 33, E6. doi:10.3171/2012.6.FOCUS12194
- Popovic, D., Khoo1, M., Lee, S., 2009. Noninvasive Monitoring of Intracranial Pressure. *Recent Pat. Biomed. Eng.* 2, 165–179.
- Raboel, P.H., Bartek, J., Andresen, M., Bellander, B.M., Romner, B., 2012. Intracranial Pressure Monitoring: Invasive versus Non-Invasive Methods—A Review. *Crit. Care Res. Pract.* 2012, 1–14. doi:10.1155/2012/950393
- Rosenberg, S.I., Silverstein, H., Hoffer, M.E., Thaler, E., 1996. Hearing results after posterior fossa vestibular neurectomy. *Otolaryngol. Head. Neck Surg.* 114, 32–7.
- Scheibe, F., Haupt, H., Nuttall, A.L., Ludwig, C., 1990. Laser Doppler measurements of cochlear blood flow during loud sound presentation. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 247, 84–8.

- Scheller, C., Richter, H.-P., Engelhardt, M., Köenig, R., Antoniadis, G., 2007. The influence of prophylactic vasoactive treatment on cochlear and facial nerve functions after vestibular schwannoma surgery: a prospective and open-label randomized pilot study. *Neurosurgery* 61, 92–7; discussion 97–8. doi:10.1227/01.neu.0000279728.98273.51
- Schlake, H.P., Milewski, C., Goldbrunner, R.H., Kindgen, A., Riemann, R., Helms, J., Roosen, K., 2001. Combined intra-operative monitoring of hearing by means of auditory brainstem responses (ABR) and transtympanic electrocochleography (ECochG) during surgery of intra- and extrameatal acoustic neurinomas. *Acta Neurochir. (Wien)*. 143, 985–95; discussion 995–6.
- Schmerber, S., Lavieille, J.-P., Dumas, G., Herve, T., 2004. Intraoperative auditory monitoring in vestibular schwannoma surgery: new trends. *Acta Otolaryngol.* 124, 53–61.
- Setty, P., D'Andrea, K., Stucken, E., Babu, S., LaRouere, M., Pieper, D., 2015. Endoscopic Resection of Vestibular Schwannomas. *J. Neurol. Surg. Part B Skull Base* 76, 230–238. doi:10.1055/s-0034-1543974
- Shi, X., 2011. Physiopathology of the cochlear microcirculation. *Hear. Res.* 282, 10–24. doi:10.1016/j.heares.2011.08.006
- Simon, M. V., 2011. Neurophysiologic Intraoperative Monitoring of the Vestibulocochlear Nerve. *J. Clin. Neurophysiol.* 28, 566–581. doi:10.1097/WNP.0b013e31823da494
- Smith, M., 2008. Monitoring Intracranial Pressure in Traumatic Brain Injury. *Anesth. Analg.* 106, 240–248. doi:10.1213/01.ane.0000297296.52006.8e
- Somers, T., Casselman, J., de Ceulaer, G., Govaerts, P., Offeciers, E., 2001. Prognostic value of magnetic resonance imaging findings in hearing preservation surgery for vestibular schwannoma. *Otol. Neurotol.* 22, 87–94.
- Telischi, F.F., Mom, T., Agrama, M., Stagner, B.B., Ozdamar, O., Bustillo, A., Martin, G.K., 1999. Comparison of the auditory-evoked brainstem response wave I to distortion-product otoacoustic emissions resulting from changes to inner ear blood flow. *Laryngoscope* 109, 186–91.
- Winzenburg, S.M., Margolis, R.H., Levine, S.C., Haines, S.J., Fournier, E.M., 1993. Tympanic and transtympanic electrocochleography in acoustic neuroma and vestibular nerve section surgery. *Am. J. Otol.* 14, 63–9.
- Yamakami, I., Yoshinori, H., Saeki, N., Wada, M., Oka, N., 2009. Hearing preservation and intraoperative auditory brainstem response and cochlear nerve compound action potential monitoring in the removal of small acoustic neurinoma via the retrosigmoid approach. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 80, 218–227. doi:10.1136/jnnp.2008.156919
- Yavuz, E., Morawski, K., Telischi, F.F., Özdamar, Ö., Delgado, R.E., Manns, F., Parel, J.-M., 2005. Simultaneous measurement of electrocochleography and cochlear blood flow during cochlear hypoxia in rabbits. *J. Neurosci. Methods* 147, 55–64. doi:10.1016/j.jneumeth.2005.03.004

Chapitre 3 – Etude du maintien de l'intégrité des fonctions auditives lors d'interventions chirurgicales sur l'angle pontocérébelleux

Yokoyama, K., Nishida, H., Noguchi, Y., Komatsuzaki, A., 1999. Hearing impairment in patients with acoustic neuroma--analysis by electrocochleography. *Auris. Nasus. Larynx* 26, 401–9.



CHAPITRE 4

Suivi non invasif de la pression intracrânienne après hémorragie méningée anévrysmale et chez des patients atteints de gliome malin



Ce chapitre est dédié à deux recherches cliniques : « HeMAPIC » et « GMaPIC » qui s'intéressent à l'évolution de la phase du potentiel microphonique cochléaire (PMC) chez des patients pour lesquels on s'attend au développement d'une PIC élevée au cours du temps : après hémorragie méningée ou par le développement d'un gliome malin. Le déphasage du PMC et des PDA est-il capable de détecter les variations de la PIC et de permettre sa surveillance dans le temps ? Les patients étudiés ne bénéficient actuellement pas de surveillance de la PIC en routine clinique, mais seulement d'imagerie répétée en plus des signes cliniques pour évaluer son évolution.

A) Etat de l'art

A.1) Gestion actuelle de la pression intracrânienne élevée

La boîte intracrânienne est une cavité inextensible qui contient le cerveau, des vaisseaux et du liquide cébrospinal (LCS) (Chapitre 1 G) La pression intracrânienne). La pression à l'intérieur de cette cavité, la pression intracrânienne (PIC), est donc relative à ces différents composants. Chez les adultes, la valeur normale de cette pression est maintenue entre 7 et 15 mmHg en décubitus dorsal. Puisque l'espace crânien est incompressible, toute augmentation de volume des tissus du cerveau doit être compensée par une diminution du LCS ou du volume sanguin. Au-delà d'une limite (> 20 mm Hg), la PIC ne peut plus être maintenue et augmente, la perfusion du cerveau peut être compromise et des dommages sévères peuvent apparaître. Il existe plusieurs mécanismes pouvant entraîner une augmentation de la PIC et donc une hypertension intracrânienne. Ils peuvent survenir de chacun des compartiments de la boîte intracrânienne : les tumeurs cérébrales avec principalement les tumeurs gliales, le développement d'un hématome du point de vue vasculaire ou une hémorragie méningée à sa phase aiguë, l'accumulation du LCS lors d'hydrocéphalie. Des infections cérébrales et méningées sont également responsables d'hypertension intracrânienne tels que les abcès du cerveau, les encéphalites virales ou les méningites bactériennes. L'accès à la PIC est alors un élément essentiel pour contrôler ces atteintes sérieuses.

On ne dispose actuellement que de méthodes de mesures continues invasives de la PIC, nécessitant la mise en place d'un capteur intra-parenchymateux ou d'une dérivation ventriculaire (externe ou interne). Cette dernière méthode est le gold standard actuel puisqu'elle permet en plus de mesurer la PIC, de la traiter par un drainage du LCS. L'installation de ces matériels peut se compliquer de malposition, d'hémorragies ou d'infection, auxquels s'ajoute une situation traumatisante pour les patients. De plus, la pose des sondes pressionnelles est traditionnellement effectuée par les neurochirurgiens en bloc opératoire, limitant considérablement l'usage de cette pratique et associant des coûts élevés. Un autre moyen pour mesurer et traiter ponctuellement la PIC est la ponction lombaire déplétive, une méthode également invasive et nécessitant un champ aseptisé.

Pour de nombreux cas de patients susceptibles de développer une augmentation de la PIC au décours de leur maladie, la mesure invasive continue ou répétée de la PIC est impossible

(bénéfice direct faible par rapport au risque), et les cliniciens se basent sur des signes indirects pour suspecter puis traiter l'hypertension intracrânienne et ainsi éviter ses effets délétères. Actuellement pour ces patients, une augmentation de leur PIC est détectée à l'aide de signes cliniques et d'indicateurs qualitatifs par imagerie médicale (scanographie ou IRM). Cependant, ils peuvent s'avérer peu précis notamment lors d'augmentation chronique ou lente de la PIC où les structures du cerveau ont le temps de s'adapter. Une mesure non invasive de la PIC se révélerait alors intéressante pour le diagnostic de ces pathologies pouvant conduire à une augmentation de la PIC et pour le management de ces patients. La technique de mesure non invasive idéale devrait être relativement peu coûteuse, répétable, portable et facilement utilisable, indépendant de l'opérateur, sans rayonnements, risques ou complications et permettre une surveillance continue.

A.2) Les principales mesures non invasives de la pression intracrânienne n'utilisant pas la fonction auditive

Les mesures non invasives actuellement développées et testées sont essentiellement basées sur l'évolution de la PIC au cours du temps, à un moment donné, et son estimation. Ces méthodes non invasives de la PIC sont de deux types : celles qui s'appuient sur un paramètre indirect d'une structure anatomique liée à la boîte intracrânienne et celles qui reposent sur des propriétés des structures présentes à l'intérieur du crâne. Ces principales techniques sont ultrasonores, vasculaires, ophtalmologiques ou audiolologiques. Ci-dessous sont décrites plusieurs des méthodes n'utilisant pas la fonction auditive parmi une liste non exhaustive (la spectroscopie proche infrarouge ou la saturation de la veine jugulaire ne sont pas développées)

2.a) Le Doppler transcrânien

La méthode échographique du Doppler transcrânien (DTC) est basée sur l'évaluation du flux et de la dynamique cérébro-vasculaire par effet Doppler. Il étudie la vitesse des globules rouges dans les artères les plus volumineuses du polygone de Willis. Il permet d'évaluer le retentissement hémodynamique d'une augmentation de la pression intracrânienne. En effet, l'augmentation de la PIC peut affecter le profil de la vélocité du flux sanguin de la plupart des vaisseaux cérébraux. Les principaux changements caractéristiques sont une diminution de la vitesse du flux sanguin en diastole et l'augmentation proportionnelle de l'index de pulsatilité,

La mesure est possible via des fenêtres acoustiques, principalement la fenêtre temporale (les autres fenêtres utilisées sont l'orbitale et l'occipitale), qui correspondent à une zone au niveau d'un os crânien, qui permettent la transmission du signal doppler et donc de mesurer la vélocité de l'artère recherchée. Plusieurs méthodes utilisent le DTC mais les paramètres recherchés par la technique diffèrent selon les auteurs pour estimer la PIC. Les principales méthodes sont basées sur l'index de pulsatilité ou l'estimation de la valeur de la pression de perfusion cérébrale. La recherche de l'index de pulsatilité apparaît comme la méthode la moins fiable puisque son évolution ne dépend pas spécifiquement et uniquement de la PIC (Cardim et al, 2017) et peut être induite par d'autres facteurs. Les auteurs qui cherchent à estimer la PIC par la pression de perfusion cérébrale (PPC) utilisent des méthodes variées pour calculer la PPC (Edouard AR et al., 2005 ; Cardim D et al, 2017). Dans la plupart de ces techniques, la PIC est estimée par la différence entre la pression artérielle interne et la PPC obtenue. Cette technique montre également une grande variabilité de précision avec pour meilleur résultat une estimation à 9 mm Hg près et une précision moyenne de 12 mm Hg.

Les avantages du DTC sont qu'il est peu cher, sans risque et relativement rapide. Cependant de nombreux facteurs limitants sont présents : le DTC peut s'avérer peu précis, ceci étant dû entre autre à l'atténuation de la transmission du signal à travers les os crâniens et il est parfois impossible à utiliser chez une partie de la population (jusqu'à 8%) en l'absence de fenêtre acoustique. De plus, le DTC est imprécis lorsque les changements de la PIC sont causés par des troubles de la circulation du LCS ou une augmentation du volume du parenchyme cérébral, qui n'impliquent pas directement ou rapidement des changements au niveau vasculaire. Enfin, la vélocité mesurée par la technique du DTC est influencée par les modifications locales du diamètre de l'artère et l'interprétation du résultat obtenu peut être faussée par exemple en présence d'un vasospasme (qui est une complication fréquente suite à une hémorragie méningée).

2.b) Le Doppler sur deux segments de l'artère ophtalmique

La méthode du doppler sur deux segments de l'artère ophtalmique (DAO) a été principalement décrite par le lituanien Ragauskas (2012) et son équipe (Ragauskas et al, 2012 ; Koskinen et al., 2016) et est basée sur les ultrasons et l'effet Doppler tout comme pour le doppler transcrânien (DTC). La différence de cette technique par rapport au DTC est que deux segments sont utilisés simultanément pour mesurer la vélocité du flux sanguin de l'artère ophtalmique. Une pression

est exercée sur le globe oculaire via un dispositif semblable à un brassard gonflable placé autour de l'œil. L'hypothèse étant que le segment « intracrânien » de l'artère ophtalmique (AO) est comprimée par une pression reflétant la PIC élevée alors que le segment « extracrânien » de l'AO va être comprimé par une pression extérieure (P_{ext}) connue, appliquée directement sur l'orbite. Ainsi, la pression P_{ext} va atteindre un point d'équilibre lorsqu'elle sera équivalente à la PIC : la recherche du point d'équilibre via la mesure de la vitesse du flux sanguin des deux segments de l'AO donnera une valeur estimée de la PIC. Pour cela, la P_{ext} exercée sur l'orbite augmente automatiquement par pas de 4 mm Hg de 0 à 35 mm Hg jusqu'à être en position d'équilibre avec la PIC. Ce travail encore récent a montré de très bons résultats pour les cas étudiés par Ragauskas (2012) (patients ayant des symptômes d'hypertension intracrânienne mais non causés par une hémorragie ou une tumeur et patients sans problèmes liés à l'œil ou à l'orbite), en comparaison d'une mesure invasive de la PIC par ponction lombaire. L'équipe a démontré que l'ensemble des facteurs qui peuvent affecter la vitesse du flux sanguin dans les deux segments de l'AO ne perturbe pas le point d'équilibre $P_{ext} = PIC$ et n'influe donc pas sur la précision de l'évaluation de la PIC. Cette technique de mesure non invasive de la PIC est la seule à offrir une valeur absolue estimée de la PIC et ne nécessite pas de calibration sur le patient. Koskinen (2016) a comparé la mesure par le DAO avec des tests d'infusions chez des patients avec une hydrocéphalie à pression normale. Pour ne pas dépasser le temps de 7 minutes en PIC élevée, la P_{ext} était exercée entre 4 et 24, 10 et 30 ou 15 et 35 mm Hg. Une réponse fiable des signaux Doppler a été obtenue dans 72% des patients et la précision de la valeur estimée de la PIC a été évaluée autour de 8 mm Hg. La PIC obtenue par la mesure non invasive a montré une plus large sous-estimation pour les PIC les plus élevées.

L'une des limites observées concerne la gamme de pression mesurable. Au-delà de 20 mm Hg, la pression n'est plus ajustable et empêche l'utilisation de la technique dans des cas neurologiques sévères. Elle est moins précise lorsque la PIC atteint des valeurs très élevées et elle reste également à être testée sur les cas exclus dans les études, par exemple pour le suivi post-hémorragie ou du développement de tumeur cérébrale. Cette technique demande un opérateur entraîné sur la technique et d'avoir des signaux Doppler de grande qualité. Il est parfois difficile d'obtenir des signaux Doppler fiables (Koskinen et al., 2016) notamment chez les patients les moins jeunes. Les signaux Doppler sont également dépendants du patient et de sa coopération. Il ne doit par exemple pas bouger ou pas parler durant le temps de la mesure.

2.c) L'échographie du diamètre de l'enveloppe du nerf optique

La mesure du diamètre de l'enveloppe du nerf optique (DENO) est encore une technique basée sur l'échographie. L'hypothèse est que l'enveloppe du nerf optique située dans le segment intra-orbitaire est encerclée par du LCS et de la dure mère et est alors connectée à l'espace subarachnoïde intracrânien. A travers cet espace, une augmentation de la PIC peut alors être transmise autour du nerf optique et conduire à l'extension du diamètre de son enveloppe. La méthode consiste en l'utilisation d'une sonde linéaire échographique à haute fréquence (> 7.5 MHz) sur le côté temporal de la paupière. Le DENO est mesuré sur deux plans sur chaque œil (plan transversal et sagittal) et la valeur retenue correspond à la moyenne de ces 4 mesures. Pour l'homme adulte, le diamètre normal se situe entre 3.5 et 5 mm. La technique du DENO consiste alors uniquement à déterminer la présence d'une HTIC (PIC > 20 mm Hg) lorsque la valeur du DENO est supérieure à 5 mm. Ce seuil de détection à 5 mm a été validé par plusieurs études (Messerer et al., 2013 ; Kimberley et al., 2008 ; Chacko, 2014) en comparaison de la mesure invasive de la PIC par une dérivation ventriculaire externe. Néanmoins, le fait que la mesure du DENO permet juste de détecter une HTIC et ne permet pas de suivre l'évolution de la PIC limite ses applications. Les cas étudiés (traumas crâniens et hémorragie cérébrale) ne représentent qu'une partie des patients dont la pathologie entraîne une augmentation de la PIC. Il serait intéressant de tester la technique sur d'autres cas.

Plusieurs facteurs limitants ont été retrouvés. Une limite fonctionnelle est que dans certaines situations pathologiques, cette transmission ne peut pas être réalisée notamment en présence d'une tumeur cérébrale qui par effet de masse comprime le nerf optique. La technique du DENO demande des médecins expérimentés pour permettre la reproductibilité et la fiabilité de la mesure. La variabilité individuelle du DENO de chaque sujet peut apporter des imprécisions dans l'interprétation des résultats. Enfin, un risque théorique avec la mesure du DENO serait des blessures des tissus mous liées à la chaleur ou des dommages liés à une pression accidentellement excessive sur le globe oculaire. Il est alors recommandé de limiter le temps de l'examen et la hauteur d'émission des ultrasons.

2.d) La mesure de la pression intraoculaire

La mesure de la pression intraoculaire (PIO) se fait via un tonomètre après anesthésie et est obtenue après la moyenne de plusieurs mesures répétées. L'hypothèse déterminant la relation entre la PIC et la PIO est que le LCS présent dans l'espace subarachnoïde du nerf optique

communiquent avec le LCS cérébral au niveau de la citerne chiasmatique. La modification de la PIC est alors transmise directement via le LCS entourant l'enveloppe du nerf optique. La PIC augmentée provoque l'élévation de la pression veineuse ophtalmique qui est transmise à son tour dans le fluide oculaire et fait croître la PIO. (Li et al., 2012). Les limites de la technique sont qu'elle exclut logiquement tout patient ayant un glaucome ou des antécédents d'une maladie ou d'une opération oculaire dont celle pour la cataracte et que malgré l'anesthésie, la mesure est considérée désagréable par les patients. La limite la plus importante est surtout la grande hétérogénéité des résultats d'une étude à l'autre concernant la corrélation entre la PIO et la PIC. Les travaux de Li (Li et al., 2012) qui mesuraient des patients subissant une ponction lombaire pour toute raison neurologique diagnostique ou symptomatique n'ont révélé une bonne prédiction de la PIC par la PIO que dans 65% des cas. Cependant, les variations de la PIC étaient certainement trop faibles pour être visibles par la PIO. Les études de Czarnik (2007) et Han (2008) ont également montré une importante imprécision de la corrélation entre PIO et PIC. Finalement l'étude qui a montré la meilleure corrélation est celle de Lashutka (2004), qui portait sur des patients atteints de traumatismes crâniens. Il a été rapporté une forte corrélation entre la PIO et la PIC avec une PIO > 20 mm Hg qui détectait bien une PIC > 20 cm H₂O. L'équipe de Nabeta (2014) s'est intéressée à toutes les méningites suspectes subissant une ponction lombaire. Elle retrouve une corrélation modérée même avec la valeur seuil de détection de PIC élevée de PIO à 28 mm Hg. Finalement, la méta-analyse de Yavin (2014) corrobore bien avec cette diversité de modèles utilisés et aussi des résultats de corrélation entre la PIC et la PIO. Malgré certains résultats prometteurs, Yavin (2014) conclut que la technique ne peut pas avoir une utilisation clinique systématique pour le dépistage de l'hypertension intracrânienne.

2.e) La réponse acoustique de l'œil

La mesure de la réponse acoustique de l'œil (RAO) est basée sur la résonance du système cerveau-boîte crânienne et la rigidité induite par la pression qui y siège. L'hypothèse est que la RAO reflète les propriétés acoustiques de la pressurisation dans le système cerveau-boîte crânienne, puisque l'œil a une densité tissulaire similaire au cerveau et donc une impédance acoustique semblable. L'équipe de Lenhardt (2011) est à ma connaissance la seule à avoir travaillé sur cette hypothèse. La mesure consiste en la génération d'une vibration à 100 kHz au niveau du front, au-dessus de l'œil, et l'enregistrement de la RAO à partir d'un accéléromètre placé sur la paupière fermée. L'étude a montré sur 5 patients ayant une hémorragie intracrânienne aiguë, en comparaison à la mesure invasive par dérivation ventriculaire, que les

variations d'amplitude de la RAO obtenues aux fréquences proches de la résonance oculaire (comprise dans la gamme ultrasonique) sont corrélées à la PIC. Ainsi, une PIC élevée entraîne la diminution de près de 11 dB de l'amplitude de la RAO, à des fréquences dans la région de la résonance de l'œil. Cependant aucune autre étude n'a expérimenté cette technique et ces résultats sont encore très préliminaires. De plus, la justification de l'influence acoustique sur l'œil provoquée par la PIC n'est pas connue, même si la transmission via le nerf optique est prioritairement envisagée.

2.f) Les potentiels évoqués visuels au flash

La mesure des potentiels évoqués visuels au flash (PEVf) est une technique récente basée sur la latence de l'onde N2, le second pic de déflexion négative des PEVf (Lv et al., 2015 ; Vieira et al., 2015). L'hypothèse est que l'espace sous-arachnoïdien orbitaire autour du nerf optique est lié à l'espace sous-arachnoïdien crânien via le canal du nerf optique. Une augmentation de la PIC entraîne alors une distension de la gaine du nerf optique rétrobulbaire en quelques secondes et induit un blocage de la conduction nerveuse et donc une latence prolongée du pic N2. L'installation nécessite le placement de deux électrodes au-dessus de la tubérosité occipitale droite et gauche puis d'une électrode de référence au centre du front. Les PEVf sont stimulés par un flash : une lumière jaune diffuse émise par une diode en mode d'onde pulsée. Plusieurs études ont montré une bonne capacité de la technique pour suivre l'augmentation de la PIC chez des patients du département de neurochirurgie (trauma crânien, hémorragies cérébrales, méningite et tumeur cérébrale) en comparaison à une mesure de PIC invasive. L'équipe de Zhao (Zhao et al., 2005) a ainsi observé une corrélation de 0.97 entre les valeurs de PIC mesurées par ponction lombaire et les changements de latence des PEVf. Une étude plus récente menée uniquement sur des cas de méningite (Vieira et al., 2015) et en relation avec une mesure de PIC invasive par ponction lombaire, a observé que les résultats lors de la première ponction lombaire avaient une forte corrélation avec la latence de l'onde N2. Cependant les résultats obtenus 20 minutes après la ponction lombaire déplétive sont décevants, puisque la latence de N2 ne montre pas de diminution. Une étude a également démontré les failles des PEVf sur des sujets sains (Andersson et al., 2012), en rapportant une haute variabilité intra-individuelle au cours du temps. La méthode utilisant les PEVf paraît donc aujourd'hui bien trop faible pour évaluer la PIC de manière fiable et précise.

2.g) Les propriétés acoustiques des os crâniens

La méthode des propriétés acoustiques des os crâniens se base sur la transmission de signaux acoustiques transcrâniens (ATC) à travers la boîte crânienne via l'oreille et l'enregistrement de l'ensemble des signaux acoustiques générés dans le crâne (respiration, hémodynamique cérébrale) qui forment ensemble les signaux ATC mélangés, pour estimer la PIC statique et pulsatile. Pour cela, un signal acoustique de 68 dB et à 621 Hz est envoyé dans le conduit auditif externe de l'oreille droite, et les signaux ATC mélangés sont captés dans le conduit auditif externe de l'oreille gauche, après propagation du signal à travers le crâne. La mesure dure près de 15 minutes et les signaux sont analysés *a posteriori* pour calculer la PIC non invasive. L'hypothèse est que plus la PIC est élevée, notamment par une cause pathologique (hémorragie, tumeur cérébrale), plus sa densité augmente et l'atténuation du signal dans la boîte crânienne est faible. L'extraction des paramètres d'amplitude et d'énergie de l'ensemble des signaux acoustiques forment les pondérations de la somme linéaire d'un modèle mathématique de régression permettant d'obtenir une valeur estimée de la PIC statique ou pulsatile. Levinski (2016) a fait une étude clinique pour une première évaluation de la technique. Les patients inclus bénéficiaient d'un monitoring invasif de la PIC par un capteur parenchymateux suite à une hémorragie méningée ou pour le diagnostic d'hydrocéphalie ou d'hypertension intracrânienne idiopathique. Dans cette cohorte de patients, les signaux ATC mélangés ont estimé la PIC invasive statique et pulsatile avec une précision assez bonne, avec une erreur de 5 mmHg. Cependant, malgré la faisabilité démontrée de la technique, d'autres études sont nécessaires pour valider la technique et améliorer le temps d'analyse pour affirmer une utilité clinique.

A.3) Les mesures non invasives de la pression intracrânienne utilisant la fonction auditive

L'ensemble des méthodes de mesure non invasive de la PIC passant par le conduit auditif externe et les fonctions de l'oreille se basent sur la même hypothèse : l'espace périlymphatique de la cochlée communique via l'aqueduc cochléaire (situé au niveau de la fenêtre ronde de la cochlée) avec l'espace subarachnoïde de la boîte intracrânienne. Ainsi, les variations de pression du liquide cébrospinal et donc de la PIC sont transmises en quelques secondes à la pression intralabyrinthique. Ces modifications de pression dans les liquides de l'oreille interne appliquent une tension sur la fenêtre ovale, et changent la position de la platine de l'étrier et la

rigidité du ligament annulaire. Le déplacement de l'étrier influence les autres osselets jusqu'à atteindre la membrane tympanique et modifier à son tour son déplacement. La transmission d'un stimulus sonore dans ces conditions va donc rencontrer des changements caractéristiques et dynamiques de l'oreille durant son parcours. Ces changements de la PIC sont reflétés par l'enregistrement de signaux auditifs qui évoluent de manière proportionnelle à la PIC.

3.a) Les déplacements de la membrane tympanique

Le déplacement de la membrane tympanique (DMT) est indirectement corrélé à la pression intracochléaire qui évolue de manière semblable à la PIC. Ce déplacement est provoqué par la contraction du réflexe stapédien après application d'un stimulus sonore supérieur au seuil d'enclenchement du réflexe acoustique. Le muscle stapédien est attaché par un ligament à la tête de l'étrier dont la platine repose dans la fenêtre ovale et subit des modifications de positions en lien avec la pression intralabyrinthique. Ainsi, la variation de la pression des fluides cochléaires induit différents mouvements de l'étrier et, par conséquent, modifie la direction du mouvement de la membrane tympanique et sa hauteur. La contraction du muscle stapédien provoque un mouvement bidirectionnel voire vers l'extérieur de la membrane tympanique (MT) lorsque la PIC est normale. Lorsque la PIC est élevée, le mouvement se fait vers l'intérieur de la membrane (valeur négative du DMT) alors que lorsque la PIC est basse le mouvement a lieu vers l'extérieur de la membrane (Kristiansson et al., 2013 ; Padayachy, 2016 ; Shimbles et al., 2005). Le seuil du réflexe acoustique est déterminé sur chaque oreille et permet de définir l'intensité minimale du son de la stimulation. La mesure est réalisée par tympanométrie – impédancemétrie avec un son à 1000 Hz, à plusieurs intensités dans la limite de 110 dB.

L'étude la plus citée est celle réalisée par Shimbles (2005) sur des hydrocéphalies valvées, quelques hypertensions intracrâniennes bénignes et un groupe contrôle. Néanmoins, seule une faible partie des patients a eu une mesure invasive concomitante. Le déplacement moyen de la membrane tympanique a été calculé entre le point de déplacement intérieur maximum (valeur la plus faible) et le point correspondant à la fin du stimulus. Il a été retrouvé un faible taux de réussite (2/3 des patients exclus), pour cause de test de tympanométrie invalide, l'impossibilité d'obtenir un réflexe acoustique convenable (dysfonction de l'oreille moyenne ou du tronc cérébral) ou la perméabilité de l'aqueduc cochléaire. En effet toutes les pathologies de l'oreille moyenne peuvent influencer sur la valeur du DMT, que ce soit au niveau des osselets ou de la trompe d'Eustache, en agissant sur l'impédance acoustique ou l'intensité du réflexe acoustique.

Les résultats obtenus par Shimblès montrent une corrélation significative entre le DMT et la PIC et sont cohérents avec l'hypothèse de leur rapport. Cependant une variabilité inter-sujet très importante a été démontrée et empêche la pratique clinique du DMT, notamment pour la recherche d'une estimation quantitative de la PIC. Le DMT peut par contre montrer une utilité pour estimer de façon qualitative la PIC en état normal, élevé ou faible ou en comparaison à une valeur de référence individuelle déjà obtenue.

3.b) Les otoémissions acoustiques et les produits de distorsion acoustique

La technique utilisant les OEA pour la mesure non invasive de la PIC se base sur l'hypothèse que les changements de la PIC sont transmis instantanément à ceux de la pression des liquides de l'oreille interne via l'aqueduc cochléaire. Les variations de la pression intracochléaire mettent en tension la platine de l'étrier, la déplacent de sa position de repos et augmentent la rigidité du ligament annulaire dans la fenêtre ovale. Cette rigidité accrue modifie la transmission du son dans l'oreille moyenne et entraîne des rotations de phase des OEA proportionnelles aux variations de la PIC. Cette méthode a été étudiée par plusieurs auteurs dont une bonne partie par des collaborations avec l'équipe du Pr Avan. Je développerais donc principalement les découvertes et les avancées faites lors de ces travaux.

En 1996 (Büki et al., 1996), l'équipe a testé les effets des variations de la PIC sur les OEA évoquées (OEAE), d'abord provoquées par des tests posturaux (passage de la position debout à allongée puis à nouveau debout) sur des sujets sains puis lors de test de perfusion par ponction lombaire pour le diagnostic d'hydrocéphalie à pression normale. Les résultats ont confirmé l'effet des variations de la PIC sur les OEAE. Les modifications de la PIC ont été détectées par la phase du signal avec une réponse maximale autour de 1 kHz alors que l'amplitude des OEAE a montré très peu de changement. Par rapport à une situation de référence, le déphasage est proportionnel aux variations de la PIC et au-delà de 10°, il est considéré comme significatif puisque rapporté à une variation de la PIC de près de 4.4 mm Hg (6 cm H₂O). Au début des années 2000 (Buki et al., 2002), ce sont les PDA qui ont été utilisés chez la gerbille avec la mesure directe de la PIC par un cathéter intracrânien. Il a été démontré que l'augmentation de la PIC entraînait une avance de phase des PDA dès lors que la PIC excède 5 cm H₂O puis continue à avancer linéairement avec la PIC. Puis l'hypothèse impliquant principalement la rigidité du ligament annulaire dans les modifications de pression a été expérimentée à travers un modèle analogique électroacoustique (Buki et al., 2000, 2002 ; Avan et al., 2000). Il a été

prouvé que le muscle stapédien ne jouait aucun rôle dans le déphasage des PDA et a confirmé la prépondérance de celui de la rigidité du ligament annulaire, notamment aux fréquences inférieures à 2 kHz.

En 2007 (Chomicki et al., 2007) puis en 2016 (Sakka et al., 2016), le déphasage des PDA a été utilisé chez des patients atteints d'hydrocéphalie et valvés pour étudier les effets de la dérivation et la capacité des PDA à déterminer un diagnostic. L'étude de l'évolution de la phase induite par des changements de posture et lors du réglage du positionnement de la valve a montré une bonne faculté à détecter un dysfonctionnement de la valve et de prédire le besoin d'une révision chirurgicale. En 2011 (Avan et al., 2011), les OEA ont été utilisées pour dépister la maladie de Menière. En effet l'hydrops endolymphatique augmente la pression périlymphatique et modifie la position du point de fonctionnement des CCE, entraînant lors du test de posture un déphasage très exagéré des OEA.

Finalement la technique reposant sur le déphasage des OEA semble être un excellent outil d'évaluation de la pression intralabyrinthique et de la PIC. Ses avantages principaux sont que la mesure des OEA ne nécessite aucune participation du patient, est simple à mettre en place même pour un opérateur non expérimenté et est indolore et sans gêne pour le patient. Cependant elle dénote tout comme les autres techniques de mesure non invasive de la PIC plusieurs limitations. La première concerne la plupart des méthodes décrites. Aucune valeur absolue de la PIC ne peut être obtenue sans la calibration préalable de la phase du signal avec une mesure invasive de la PIC. De plus les valeurs de phase sont très variables d'un sujet à l'autre et nécessitent alors une valeur de référence pour détecter à partir de ce point les variations de la PIC ; le sujet et chacune de ses oreilles ont leurs propres contrôles. Un autre frein à l'utilisation des OEA est la nécessité que le sujet n'ait pas de perte auditive neurosensorielle supérieure à 40 dB ou conductrice (atteinte de l'oreille moyenne). Les OEA sont aussi très sensibles au bruit ambiant et ne peuvent donc pas être utilisés dans les conditions des soins intensifs ou de réanimation. La dernière limite de cette technique est l'aptitude de l'aqueduc cochléaire à transmettre les variations de pression du LCS aux liquides de la cochlée. Il est concevable d'admettre que chez jusqu'à 7% des sujets, l'aqueduc cochléaire ne peut pas transmettre efficacement les changements de pression (Bershad et al., 2014) et que les OEA ne pourront donc pas donner de bonnes informations sur l'évolution de la PIC.

Une mesure alternative aux OEA qui dépendrait de la même stratégie pour évaluer la PIC mais qui ne serait pas impactée par la perte auditive ou le bruit ambiant est le potentiel microphonique

cochléaire même s'il ne sera pas affecté par deux modifications de la transmission de l'oreille moyenne. En effet, la phase des OEA est influencée une fois dans le sens du stimulus qui arrive à l'oreille interne et une autre fois dans le sens inverse lors du retour de l'émission du son (les OEA) par les CCE.

3.c) Le potentiel microphonique cochléaire

La mesure non invasive de la PIC par le PMC a été décrite uniquement par l'équipe du laboratoire dirigée par le Pr Avan, afin de se détourner de certaines faiblesses des OEA (environnement silencieux et seuil auditif supérieur à 40 dB). En effet, le PMC devrait persister du moment qu'il y a des CCE fonctionnelles, notamment à la base de la cochlée où il est produit en grande majorité et malgré le bruit environnant. La technique est basée strictement sur la même hypothèse que celle des OEA (voir ci-dessus) et donc sur la modification de la phase du signal en lien avec la transmission changée de l'oreille moyenne. Une des appréhensions à l'utilisation de la mesure non invasive du PMC est son extraction fiable décrite très difficile par plusieurs auteurs à cause des nombreux artefacts contaminants (Masood et al., 2012). Le PMC n'a pas été étudié par d'autres équipes pour cette raison et parce que les chercheurs préfèrent étudier les deux autres composantes de l'électrocochléographie (le potentiel de sommation et le potentiel d'action composé) qui obligent l'élimination du PMC par la stimulation en clic alterné.

Les premiers travaux de l'équipe ont été réalisés en 2009 (Büki et al., 2009) pour vérifier l'aptitude de la phase du PMC à suivre les variations de PIC et son niveau de sensibilité à la perte auditive. Pour cela, des tests de posture ont été réalisés sur des sujets sains ayant une perte auditive neurosensorielle importante aux hautes fréquences et à d'autres sujets avec une perte auditive moindre pour être comparés aux OEA. Le changement de posture a été détecté de manière fiable par la phase du PMC par un déphasage de 16° , alors que la variabilité de la phase dans une même position n'excédait pas les 7° (Figure 47), même chez les sujets atteignant un seuil auditif de 75 dB à 4 et 8 kHz. D'autres tests ont été réalisés sur la gerbille pour provoquer des variations de la PIC via un cathéter intracrânien en comparaison avec des mesures concomitantes de phase en OEA et PMC. L'ensemble des résultats a démontré que le déphasage du PMC était maximal autour de 1 kHz et que l'évolution de la phase du PMC face au changement de la PIC était similaire à celle obtenue avec les OEA (Figure 48), bien que de moitié en PMC. Ces données confirment bien l'idée que les changements de phase du PMC

résultent principalement des changements de fonction de transfert de l'oreille moyenne. En effet la transmission du son dans l'oreille moyenne affecte deux fois les OEA (à l'aller et au retour des émissions) contre une seule pour le PMC (uniquement à l'aller avec la stimulation sonore, puisqu'une fois produit par les CCE, le déphasage du PMC est directement détecté par les électrodes de recueil à travers les tissus conducteurs) ce qui est visible par la différence entre la valeur de déphasage des deux signaux. Ces résultats valident la capacité du PMC à suivre de manière non invasive les variations de la PIC aussi bien que les OEA et même chez des sujets avec une perte auditive neurosensorielle importante.

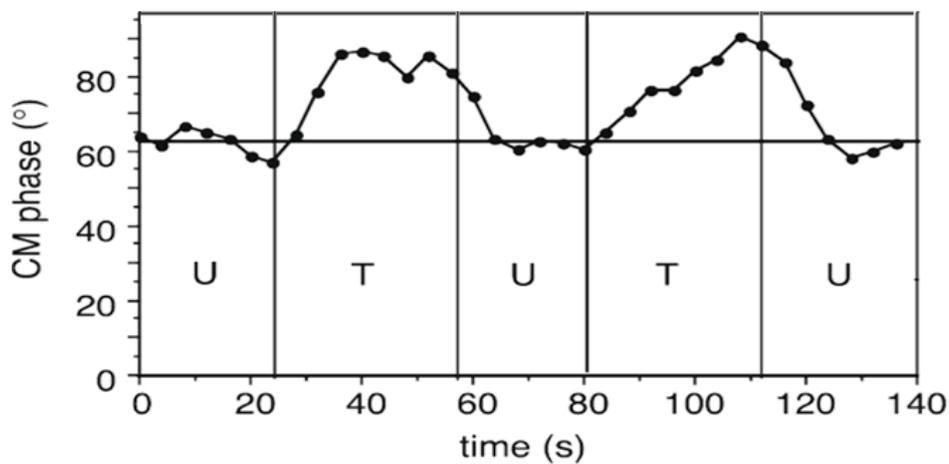


Figure 47: Evolution de la phase du PMC lors de test de posture (U : upright, position verticale ; T : position de Trendelenburg) (Adapté de Büki et al., 2009)

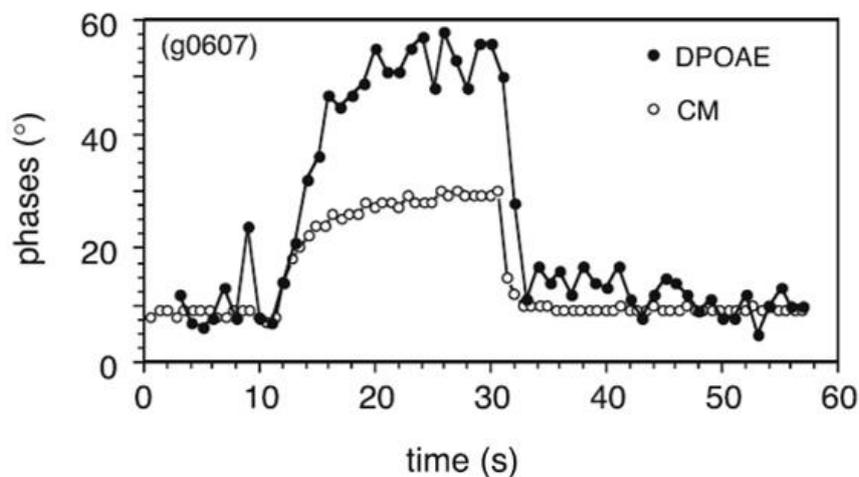


Figure 48: Evolution de la phase des PDA et PMC après l'application d'une pression de 400 mm H₂O dans le LCS d'une gerbille (Adapté de Büki et al., 2009)

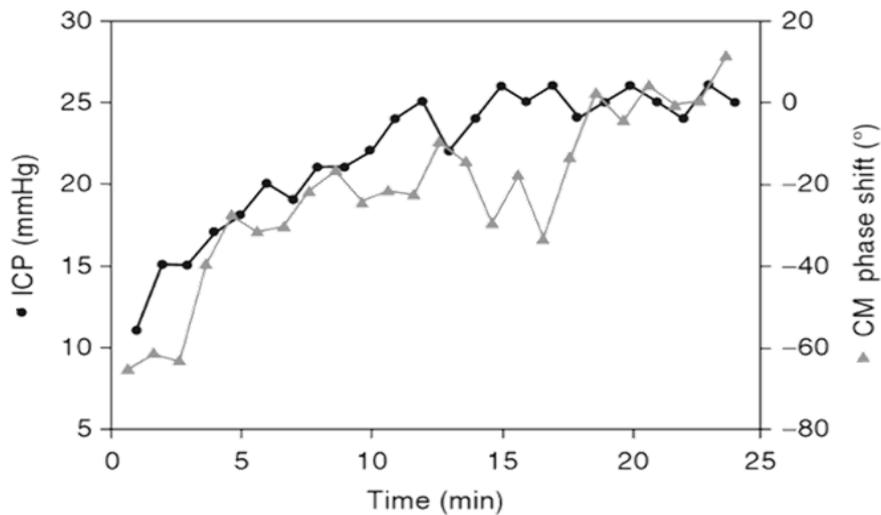


Figure 49: Evolution de la phase du PMC en fonction de l'augmentation de la PIC lors de test de perfusion (Adapté de Sakka et al., 2012)

Après ces résultats prometteurs, le déphasage du PMC (et des OEA) a été testé en comparaison de la mesure invasive de la PIC par cathéter lombaire lors de tests de perfusion effectués pour le diagnostic d'hydrocéphalie à pression normale (Sakka et al., 2012). Les résultats de l'étude ont montré une corrélation linéaire entre l'évolution de la phase du PMC et les changements de la PIC (Figure 49) avec une augmentation de phase de 5° (10° pour les PDA lors de la même étude) pour une variation de pression de 5 cm H₂O. On retrouve là encore le facteur 2 entre le déphasage des PDA et celui du PMC pour une même élévation de pression et une bonne fiabilité de la mesure de la phase du PMC.

La phase du PMC a alors été ensuite expérimentée chez des traumatismes crâniens graves en soins intensifs et réanimation (Giraudet et al., 2017) où la PIC est monitorée par des capteurs parenchymateux. La mesure invasive de la PIC a été comparée au déphasage du PMC pendant plusieurs heures. Les résultats montrent que la phase du PMC a identifié des variations isolées de quelques minutes à plus d'une heure de la PIC et a suivi de manière précise les dérives plus lentes de la PIC et les fluctuations complexes (Figure 50). De plus, la phase du PMC est demeurée globalement stable lorsque la PIC l'était. La pente du déphasage et de la PIC invasive reste similaire au-delà de 30 mmHg ce qui montre la capacité du PMC à détecter une augmentation de la PIC même lorsque une PIC élevée est auparavant installée. La corrélation linéaire significative retrouvée entre la phase du PMC et la PIC a été de $1.26^{\circ}/\text{mmHg}$. Pour ces patients dont la PIC initiale était en moyenne de 18.9 mmHg, une augmentation de la PIC de 5 mmHg sur plusieurs minutes a été détectée par une augmentation concomitante de 7° du PMC,

avec une sensibilité de 73% et une spécificité de 83%. A l'inverse, une diminution de la PIC de 5 mmHg a été détectée avec un seuil de déphasage de -5° avec une sensibilité de 88% et une spécificité de 81%. Cette étude a permis de prouver la faisabilité du monitoring de la PIC par le PMC dans les conditions de bruit des soins intensifs.

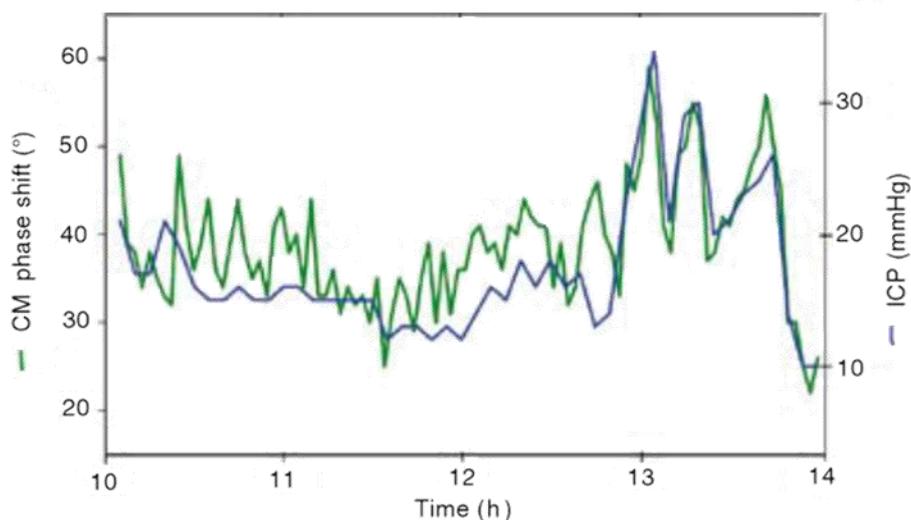


Figure 50: Evolution de la phase du PMC et de la mesure invasive de la PIC chez un trauma crânien grave (figure obtenu par le Dr Giraudet, représentative des résultats de Giraudet et al., 2017)

Une limite de la mesure non invasive de la PIC par le PMC est la nécessité d'un étalonnage par une mesure invasive pour accéder à une valeur de PIC absolue. La technique a également montré un taux de faux négatifs encore important (27%) qui dénotent d'une sensibilité insuffisante pour la pratique clinique courante. D'autres limites sont celles que l'on retrouve pour la technique utilisant les OEA, avec entre autres la nécessité d'une oreille moyenne saine, d'un aqueduc cochléaire perméable, et la variabilité inter sujet nécessitant une mesure de référence à partir de laquelle les variations de PIC pourront être détectées, les sujets étant leur propre contrôle.

A.4) Objectif et apports d'une recherche clinique utilisant le potentiel microphonique cochléaire en monitoring non invasif de la PIC

Aujourd'hui, toutes les techniques non invasives de mesure de la PIC existantes ou en cours de recherche ont montré des capacités à suivre la PIC mais elles s'accompagnent toujours de facteurs limitants et d'imprécision pour leur utilisation en routine clinique ou n'ont pas encore

été suffisamment validées sur d'assez nombreux et cas variés (Tableau 16). Ces méthodes ne permettent pas dans la grande majorité des cas d'estimer une valeur de PIC absolue sans au préalable une calibration avec une mesure invasive de la PIC. L'intérêt principal de la mesure non invasive de la PIC est alors de détecter, au-delà d'une valeur seuil, l'installation ou non d'une PIC élevée.

Parmi les méthodes basées sur la fonction auditive, le déphasage du PMC paraît être la plus prometteuse. Le PMC a déjà montré sa fiabilité pour suivre la PIC aussi bien que les OEA et dans plusieurs cas cliniques. Le PMC fait preuve d'une grande robustesse à la perte auditive, à la présence d'autres dispositifs médicaux et dans les environnements bruyants. Il est clair qu'aucune mesure absolue de la PIC ne sera possible avec cette technique autre qu'après calibration suite à une mesure invasive (ponction lombaire, dérivation ventriculaire ou capteur parenchymateux) ; l'utilité de la phase du PMC serait plutôt le suivi de l'évolution de la PIC et la détection d'une augmentation ou une baisse de la PIC à partir d'une valeur de référence.

L'étude clinique qui est mise en place dans le cadre de ma thèse a alors l'objectif de vérifier l'aptitude de la mesure non invasive de la PIC par le PMC à détecter des changements positifs (hypertension intracrânienne, hydrocéphalie, progression d'une tumeur cérébrale...) et/ou négatifs (ponction lombaire déplétive, régression tumorale) de la PIC, chez des patients pour lesquels il est attendu une évolution de la PIC au cours du temps. Des cas chez lesquels on peut s'attendre au développement d'une PIC élevée n'ont jamais été testés par des techniques non invasives sur plusieurs mois. En effet, les techniques non invasives n'ont pas prouvé leur fiabilité dans le temps (Tableau 16). Le but de la recherche clinique sera donc de contrôler la fiabilité du déphasage du PMC dans la surveillance de la PIC à long terme et pour détecter des changements de PIC qui s'installent dans le temps. Pour cela les mesures de phase seront comparées à une mesure de phase préalable, dite de référence, et chaque patient est son propre contrôle. Il sera également important de déterminer si les mesures de phase peuvent être influencées par des facteurs confondants non présents lors de la prise de référence, et les identifier pour les éliminer ou les contourner. Le choix des patients à inclure s'est donc porté sur des pathologies dont la période de suivi est longue : des tumeurs cérébrales à évolution rapide (les gliomes malins) et les hémorragies méningées sur rupture d'anévrysme entraînant des troubles de la circulation du LCS, parfois jusqu'à l'hydrocéphalie (aigüe ou tardive).

Chapitre 4 – Suivi non invasif de la pression intracrânienne après hémorragie méningée anévrysmale et chez des patients atteints de gliome malin

	DTC	DAO	DENO	PIO	PEVf	DMT
Valeur absolue	Non et précision à ± 12 mmHg	Oui et précision à ± 2 mmHg	Non, corrélation de 0,68	Non, corrélation de 0,44	Non	Non, corrélation de 0,57
Mesure continue	Non	Non	Non	Non	Possible	Possible
Se et Sp	85% et 69%	/	90% et 85%	95% et 60 à 81%	/	/
Mesure invasive	Toutes	Ponction lombaire Tests de perfusion	Dérivation ventriculaire Capteur parenchymateux	Ponction lombaire Dérivation ventriculaire	Ponction lombaire	Dérivation ventriculaire
Durée	/	Jusqu'à 7 minutes	/	/	/	45 minutes
Cas étudiés	Réanimation	Hors hémorragies et tumeurs cérébrales	Traumas crâniens et hémorragies cérébrales	Toutes	Toutes	Hydrocéphalies Hypertension intracrânienne
Gênes patients	/	Coopération nécessaire	Coopération, exposition chaleur au globe oculaire	Anesthésie, désagréable	/	/
Limites	Précision, absence de fenêtre acoustique, spécificité	Difficile au-delà de 20 mmHg, expertise	Tumeur cérébrale, expertise, variabilité inter-sujet	Hétérogénéité selon étude, corrélation modérée	Variabilité inter-sujet, aucun changement après PL	Variabilité inter-sujet, absence d'estimation quantitative

Tableau 16 : Synthèse des principales méthodes non invasives de mesure de la PIC

Légende :

DTC : doppler transcrânien, DAO : doppler sur deux segments de l'artère ophtalmique, DENO : mesure du diamètre de l'enveloppe du nerf optique, PIO : mesure de la pression intraoculaire, PEVf : potentiels évoqués visuels au flash, DMT : déplacement de la membrane tympanique, PL : ponction lombaire

B) Description des études cliniques HeMAPIC et GMaPIC

Pour ces deux protocoles de recherche clinique, je me suis chargée de toutes les étapes de rédaction et de soumission des projets que ce soit devant le comité de validation du CHU de Clermont-Ferrand et du Centre Jean Perrin, auprès de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ou avec le comité de protection de personnes (CPP Sud-Est VI). Je suis la chef de projet de ces deux études ; je me suis donc occupée du monitoring et des inclusions des patients, de leur suivi et leur mesure non invasive de la PIC, de la planification de leur rendez-vous, de la rédaction et soumission des amendements substantiels et de prolongation des études, de la communication des événements indésirables, le remplissage des cahiers d'observation des patients et de l'analyse et la collecte des données.

Les études cliniques s'intitulent « Mesure non invasive de la pression intracrânienne après hémorragie anévrismale (HeMAPIC) » et « Mesure non invasive de la pression intracrânienne chez des patients atteints de gliome malin (GMaPIC) ».

Les références des études auprès des différents comités d'éthique sont les suivants :

Pour GMaPIC

- CPP Sud-Est VI : AU1152
- ID RCB : 2014-A01568-39

Pour HeMAPIC

- CPP Sud-Est VI : AU1145
- ID RCB : 2014-A01300-47

B.1) Objectifs des études

L'objectif principal commun aux deux recherches cliniques est de proposer un outil non invasif de suivi de la PIC (le déphasage du PMC ou des PDA) afin d'améliorer le suivi des patients ne justifiant pas un accès direct à la PIC mais qui pourraient bénéficier de la surveillance de la PIC par méthode non invasive. La mesure non invasive pourrait améliorer la gestion de ces patients à moindre coût et moindre risque en leur évitant des IRM et/ou des TDM à répétition, la mesure du PMC étant rapide et réalisable par n'importe quel opérateur paramédical. D'autres objectifs en commun sont de valider la technique de mesure non invasive de la PIC, sur une utilisation à des mois d'intervalles ; de révéler l'influence d'effets confondants tels que les traitements ou la pression de l'air dans la caisse du tympan ; déterminer si la mesure non invasive reste stable chez les sujets chez lesquels l'état clinique reste stable et déterminer la sensibilité de la technique non invasive avec les cas prouvés cliniquement en PIC élevée.

1.a) Etude HeMAPIC

L'objectif principal intrinsèque de l'étude HeMAPIC est d'étudier la qualité métrologique de la méthode non invasive de mesure de PIC par l'évolution de la phase des réponses cochléaires, dans le cadre du suivi longitudinal de patients après hémorragie méningée sur rupture d'anévrysme cérébral, en relation avec l'existence de signes cliniques et scanographiques de perturbations de la circulation du LCS.

Les objectifs secondaires sont de mettre en évidence une détection précoce des troubles de circulation du LCS par rapport à l'évaluation clinique et d'étudier indirectement l'évolution de la PIC avant et après le développement d'hydrocéphalie ainsi qu'avant et après la pose d'une valve de dérivation.

1.b) Etude GMaPIC

L'objectif principal intrinsèque de l'étude GMaPIC est d'étudier la qualité métrologique de la méthode non invasive de mesure de PIC par l'évolution de la phase des réponses cochléaires, dans le cadre du suivi longitudinal de patients ayant subi une biopsie ou une chirurgie partielle d'une tumeur gliale maligne, connue pour évoluer rapidement, en relation avec l'existence de signes cliniques et IRM d'aggravation tumorale.

L'objectif secondaire est d'étudier l'évolution de la PIC avant et après la croissance ou la diminution de la tumeur et lors de tout changement visible en imagerie. Il sera également intéressant de vérifier si la PIC évolue différemment, notamment de manière compartimentée, selon la localisation de la tumeur.

B.2) Type d'étude

HeMAPIC et GMaPIC sont des études exploratoires non invasives avec suivi longitudinal de cohortes ayant pour but la validation métrologique d'une méthode diagnostique. Une partie des sujets inclus dans chacune de ces études développera tôt ou tard une PIC élevée, sur hydrocéphalie dans 20% des cas (en moyenne selon la littérature) dans HeMAPIC ou après progression tumorale pour la majorité des sujets inclus dans GMaPIC. Pour le reste des sujets inclus, la plupart ne connaîtra certainement pas d'augmentation de leur PIC, ni cliniquement ni anatomiquement. Ces derniers pourront former un groupe « contrôle » qui permettra de mettre en évidence la stabilité des

Chapitre 4 – Suivi non invasif de la pression intracrânienne après hémorragie méningée anévrysmale et chez des patients atteints de gliome malin

mesures de la PIC au cours du temps ou de déterminer les éventuelles variations de la PIC, non liées à une perturbation de la circulation du LCS, au cours du temps.

B.3) Populations étudiées

3.a) Etude HeMAPIC

La population incluse dans l'étude sont des patients âgés de 18 et 75 ans et ayant souffert récemment (quelques jours) d'une hémorragie méningée suite à une rupture d'anévrysme. Il est nécessaire que le sujet ait une tympanométrie valide sur au moins une des deux oreilles et ait obtenu une réponse cochléaire utile sur au moins une oreille ayant préalablement validé la tympanométrie pour être inclus, en plus d'avoir donné son consentement après information éclairée.

3.b) Etude GMaPIC

La population incluse dans l'étude sont des patients âgés de 18 et 65 ans et étant atteints d'un gliome malin primaire (non préalablement traité avant le traitement actuel) pour lesquels une biopsie stéréotaxique ou une exérèse incomplète a été réalisée et un traitement par radiothérapie et/ou chimiothérapie a été prescrit ou mis en place. Il est nécessaire que le sujet ait une tympanométrie valide sur au moins une des deux oreilles et ait obtenu une réponse cochléaire utile sur au moins une oreille ayant préalablement validé la tympanométrie pour être inclus, en plus d'avoir donné son consentement après information éclairée.

B.4) Enregistrement du PMC et des PDA

Le PMC est enregistré de manière non invasive avec un bouchon recouvert d'or servant d'électrode positive, positionné à l'intérieur du CAE, après l'application de quelques gouttes de sérum physiologique pour améliorer l'impédance. Les électrodes (une négative et une de référence) sont positionnées sur le front après son nettoyage avec un gel abrasif, toujours pour améliorer les impédances. Le stimulus sonore est une bouffée tonale de 100 ms à une fréquence proche de 1 kHz (entre 950 et 1150 Hz ; fréquences décrites comme celles produisant le mieux les déphasages ; Büki et al., 2009) qui est initialement choisie en fonction de la meilleure réponse en amplitude sur le patient. Pour assurer un suivi fiable, le rapport signal sur bruit doit

se rapprocher de 5 dB lors de la première visite correspondant à la mesure de référence et 5 points consécutifs doivent au moins être enregistrés à chaque visite. En conséquence et en fonction des seuils d'audition préopératoire des sujets, le niveau de stimulation a été ajusté entre 80 et 95 dB SPL. Ces paramètres une fois choisis lors de la visite initiale servent à la mesure de référence effectuée cette même journée et seront conservés lors de chaque prochaine visite. Les électrodes ont été connectées à une plate-forme ECoG (gain préamplificateur x100 000) qui a calculé la moyenne de 100 à 150 réponses de stimuli répétés et qui extrait le PMC à la fréquence de stimulation par analyse de Fourier (Elios, Echodia). Un point de données est recueilli environ toutes les 10 secondes. Chaque mesure doit avoir été réalisée si possible dans la même position (de préférence assise pour des raisons de faisabilité lorsque une table n'est pas disponible ou si le patient est en fauteuil roulant). Si l'une des mesures doit se faire allongé (notamment quand le patient vient d'avoir son embolisation ou s'il est relié à une dérivation ventriculaire externe), il devra être réalisé à la prochaine visite des mesures pendant un changement de posture (position assise, position allongée, position assise).

Les PDA sont enregistrés de manière non invasive au moyen d'une sonde servant d'émetteur et de microphone, recouverte par un embout en silicone placée à l'entrée du CAE. Le choix de l'embout à utiliser est précautionneusement choisi afin qu'il reste en place avec le moins de déplacement possible et rende le CAE le plus étanche possible au bruit extérieur. Le stimulus sonore est un son pur continu à deux fréquences proches, avec F_2 entre 1 et 1.4 kHz et $F_2/F_1=1.2$ (en général $F_2=1.2$ kHz et $F_1=1$ kHz ; celles décrites comme produisant le meilleur déphasage), initialement choisies en fonction de la meilleure réponse en amplitude sur le patient. Le produit de distorsion recherché est cubique $2F_1-F_2$, s'il n'y a aucune réponse $2F_2-F_1$. Pour assurer un suivi fiable, la majorité des points enregistrés doit être supérieur à 2 dB lors de la première visite correspondant à la mesure de référence, et au moins 5 points doivent être mesurés consécutivement lors de chaque visite. En conséquence et en fonction des seuils d'audition préopératoire des sujets, le niveau de stimulation a été ajusté entre 70 et 76 dB SPL. Ces paramètres une fois choisis lors de la visite initiale servent à la mesure de référence effectuée cette même journée et seront conservés lors de chaque prochaine visite. La sonde est connectée au boîtier d'enregistrement des données qui calcule la moyenne de 40 à 50 réponses de stimuli à la fréquence du produit de distorsion. Un point de données est recueilli en quelques secondes. Toutes les informations de phase et de fréquence sont enregistrées en temps réel permettant de bifurquer aisément sur la réponse en $2F_1-F_2$, en $2F_2-F_1$ et plus tard avec la correction de la déviation de phase (Chapitre 2, D.2) Limites de la mesure Shift-OAE). Chaque

mesure doit avoir été réalisée si possible dans la même position (de préférence assise pour des raisons de faisabilité lorsque une table n'est pas disponible ou si le patient est en fauteuil roulant). Si l'une des mesures doit se faire allongé (notamment quand le patient est immobilisé en hospitalisation ou sur un brancard), il devra être réalisé à la prochaine visite des mesures pendant un changement de posture (position assise, position allongée, position assise).

B.5) Déroulement des protocoles

5.a) Etude HeMAPIC

Le protocole clinique HeMAPIC se déroule en deux temps principaux (Figure 51) : une phase d'hospitalisation où une mesure est réalisée chaque semaine à partir de l'inclusion, puis une phase de consultation où deux nouvelles mesures sont effectuées à environ 3 et 6-12 mois de l'hémorragie méningée (HM). Chacune des mesures non invasives de la PIC est annotée de la date et l'heure d'enregistrement ainsi que des observations particulières et pertinentes sur le patient (rhume, mal de tête, examen proche, état physique ...).

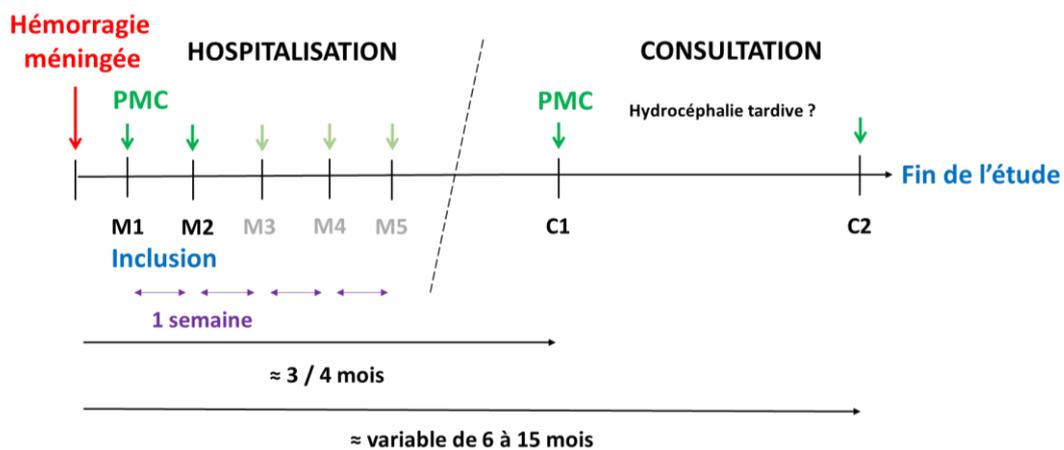


Figure 51: Le protocole de l'étude HeMAPIC, de l'inclusion à la fin de l'étude. M = mesure durant l'hospitalisation, C = consultation de suivi

La phase d'hospitalisation

La présélection du patient dans l'étude est faite par le neuro-réanimateur ou le neurochirurgien lors de l'arrivée des patients en hospitalisation dans leurs services (la neuroréanimation, la réanimation médico chirurgicale ou la neurochirurgie). L'inclusion dans l'étude est proposée

au patient dès le deuxième jour si son état le permet (pas trop somnolent, conscient avec échelle de Glasgow à 14, pas trop douloureux, non intubé, capable d'écrire) ou plus tard durant l'hospitalisation, après avoir recueilli son consentement éclairé oral et écrit. Si le patient reste incapable de donner son consentement, l'inclusion est proposée via un proche du patient. Dans ce cas, l'étude sera proposée à nouveau mais directement au patient plus tard durant l'hospitalisation ou lors de la première consultation de suivi, dès qu'il est en mesure d'effectuer son choix de participation. Après signature du consentement et de la fiche d'information de l'étude, je vérifie la validité des critères d'inclusion et l'absence de critère de non inclusion en contrôlant notamment la validité du test de tympanométrie et la présence des réponses cochléaires (PMC ou PDA). Ce test de tympanométrie est plus que nécessaire, surtout pour cette étude où les patients peuvent être intubés. En effet, un facteur confondant anticipé aux mesures du PMC et des PDA, est la pression de l'air dans la caisse du tympan, car elle influence la rigidité de l'oreille d'une manière similaire au changement de la PIC. Après plusieurs jours d'intubation cette pression au sein de l'oreille externe et moyenne ne s'équilibre plus aussi bien qu'avant (dysfonctionnement de la trompe d'Eustache) et requiert plusieurs jours pour retrouver cette fonction. Pour ces raisons, l'inclusion du patient a été reportée lorsqu'il était intubé depuis plusieurs jours, et reprogrammée quatre jours après la fin de l'intubation, pour prévenir les effets sur l'enregistrement des réponses cochléaires. Pour éviter ce problème de pression de l'air dans la caisse du tympan même lorsque le patient n'a pas été intubé, le test de tympanométrie est réalisé avant chaque mesure de PMC et/ou PDA, et si le test est invalide pour les deux oreilles au moment de l'inclusion, le patient est exclu de l'étude. Une fois le test de tympanométrie validé, les réponses cochléaires sont recherchées en ajustant les paramètres de fréquence et d'intensité (Chapitre 4, B.4) Enregistrement du PMC et des PDA). La première réponse testée est les PDA sur l'oreille (ou les deux) ayant validé le test de tympanométrie puis le PMC. Si ces deux signaux sont insatisfaisants sur chaque oreille testée, le patient est exclu. L'oreille et les paramètres donnant le meilleur résultat lors de l'inclusion sont conservés pour les autres visites et servent de référence pour les mesures suivantes ; le patient devient son propre contrôle. Chaque mesure lors des visites est comparée à celle de la visite précédente pour suivre l'évolution de la PIC. Les mesures du PMC et/ou PDA sont répétées une fois par semaine durant l'hospitalisation avec les mêmes paramètres que ceux utilisés lors de l'inclusion et si possible toujours en position assise. Les examens qui servent de gold standard sont ceux utilisés en routine clinique pour la surveillance actuelle des patients suite à une hémorragie méningée. Il s'agit du calcul de l'index bifrontal (IBF, [Figure 22](#)) à partir des images TDM ou IRM. Cependant, le nombre et la fréquence des imageries sont très variables d'un patient à

l'autre et ne seront donc pas forcément calés sur les mesures non invasives de la PIC. Le second gold standard est l'évaluation de l'état du patient via les signes cliniques. Durant l'hospitalisation, certains patients vont pouvoir avoir une mesure de PIC invasive, si leur traitement a nécessité la pose d'une dérivation ventriculaire externe (hydrocéphalie aigüe) ou une ponction lombaire déplétive. Dans les cas où c'est possible, la valeur invasive de la PIC sera relevée et prise en compte pour la comparer ou calibrer la mesure non invasive de la PIC par la phase des réponses cochléaires. Plusieurs données du dossier médical sont recueillies : les antécédents neurologiques, otologiques, vasculaires et neurochirurgicaux, les comptes rendus des examens cliniques, les caractéristiques de l'hémorragie méningée et les traitements en cours.

La phase de consultation

Afin de pouvoir détecter le développement d'une hydrocéphalie tardive consécutive à l'HM, les patients inclus sont revus à distance lors de deux consultations de suivi pour lesquelles une mesure non invasive de la PIC est réalisée (toujours dans les mêmes conditions que lors de l'inclusion). La première consultation a en général lieu 3 mois après l'HM, dans le service de neurochirurgie, et consiste en la recherche de signes cliniques (mini mental test, vérification de la marche, absence de trouble sphinctérien ...) ainsi que l'examen du scanner ou IRM réalisé avant la consultation. L'imagerie permet de vérifier si les coils posés lors de l'embolisation pour remplir l'anévrysme sont toujours en place et si les ventricules cérébraux sont de tailles normales (calcul de l'IBF pour évaluer une hydrocéphalie). A la fin de la consultation, la mesure de la phase du PMC et/ou PDA est effectuée sur la même oreille et avec les mêmes paramètres utilisés durant l'hospitalisation. La mesure de tympanométrie est bien entendu réalisée au préalable. La seconde consultation se passe entre 6 et 12 mois après l'HM, selon le bilan clinique fait par le médecin lors de la première consultation ; elle peut se faire au moment de l'hospitalisation du patient pour son artériographie de contrôle. Elle consiste toujours en une évaluation clinique (la même que lors de la première consultation) et à une imagerie de contrôle puis au test de tympanométrie suivi de la mesure de phase des réponses cochléaires.

Dans les cas où le patient possède une valve de dérivation interne, en plus du protocole similaire aux autres consultations de suivi, le neurochirurgien vérifiera les pressions d'ouverture de valve et si nécessaire réglera la valve. Une mesure non invasive supplémentaire de la PIC devra être réalisée après le réglage de la valve pour évaluer la différence de pression obtenue. Le résultat

du déphasage ne sera pas communiqué au neurochirurgien pendant la consultation afin qu'il règle la valve selon ses principes habituels.

Les sujets terminent l'étude après leur deuxième visite en consultation ou après 15 mois d'inclusion dans l'étude. Les patients hospitalisés au CHU de Clermont-Ferrand mais résidant en dehors de l'Auvergne sortent de l'étude prématurément à leur sortie d'hospitalisation.

5.b) Etude GMaPIC

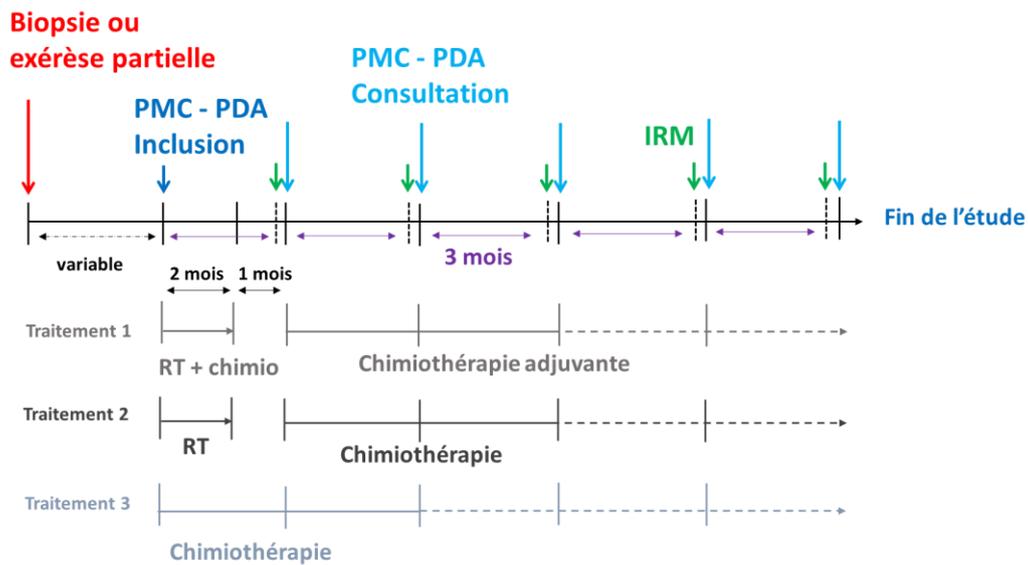


Figure 52: Le protocole de l'étude GMaPIC, de l'inclusion à la fin d'étude

Le protocole de l'étude GMaPIC se superpose au suivi habituel des patients atteints d'un gliome malin. En effet, le patient est convoqué systématiquement tous les trois mois pour une IRM cérébrale suivie d'une consultation auprès de l'oncologue. Cette IRM est, avec l'étude des signes cliniques, le gold standard actuel pour évaluer l'évolution de la tumeur (volume de la tumeur, apparition de masse ou de nouvelles lésions, présence d'un œdème, augmentation du volume sanguin cérébral). Les réponses cochléaires sont alors enregistrées durant ces consultations de suivi (Figure 52) et sont comparées au résultat de l'IRM. Les patients sont inclus en consultation lors de leur premier traitement de radiothérapie ou de chimiothérapie qui suit le traitement chirurgical de leur tumeur gliale. L'inclusion dans l'étude leur est proposée par l'oncologue ou le radiothérapeute qui leur apporte les informations sur l'étude et évalue leur statut clinique. En fin de consultation, après signature du consentement et de la fiche d'information de l'étude, je vérifie la validité des critères d'inclusion et l'absence de critère de

non inclusion en contrôlant notamment la validité du test de tympanométrie et la présence des réponses cochléaires (PMC et/ou PDA). Contrairement à l'étude HeMAPIC, je cherche à obtenir les deux réponses cochléaires sur les deux oreilles afin de comparer les deux techniques de mesures auditives et de vérifier si la localisation de la tumeur peut influencer différemment l'évolution de la PIC sur les deux côtés. Le test de tympanométrie est réalisé en premier lieu, avant chaque mesure de PMC et/ou PDA, et si le test est invalide pour les deux oreilles au moment de l'inclusion, le patient est exclu de l'étude. Une fois le test de tympanométrie validé, les réponses cochléaires sont recherchées en ajustant les paramètres de fréquence et d'intensité (Chapitre 4, B.4) Enregistrement du PMC et des PDA). La première réponse testée est les PDA sur l'oreille (ou les deux) ayant validé le test de tympanométrie puis le PMC. Si ces deux signaux sont insatisfaisants sur chaque oreille testée, le patient est exclu. Les oreilles, les réponses cochléaires et les paramètres du signal (fréquence et intensité) qui ont conduit à une mesure non invasive utile de la PIC sont conservés pour les autres consultations et servent de référence pour les mesures suivantes ; le patient devient son propre contrôle. Chaque mesure lors des consultations sera comparée à la mesure de la consultation précédente pour suivre l'évolution de la PIC (une oreille avec une technique sert uniquement de contrôle pour cette même oreille et cette même technique).

Les mesures non invasives de la PIC sont ensuite répétées à la fin de chaque consultation de suivi, quelques jours après l'IRM, dans les conditions validées lors de l'inclusion. Dans le cas des patients inclus au moment de leur traitement par radiothérapie, la consultation suivante a lieu 4 à 6 semaines après la fin de radiothérapie puis tous les 3 mois lors des consultations de suivi trimestriel. Dans le cas des patients recevant uniquement un traitement par chimiothérapie ou inclus au moment du traitement par chimiothérapie adjuvante, les consultations de suivi se déroulent toujours tous les 3 mois ([Figure 52](#)). La chimiothérapie peut être concomitante à la radiothérapie et a sinon toujours lieu en traitement adjuvant, au moins pendant 6 mois sauf problème de tolérance et est maintenue plus longtemps si la stabilité de la tumeur n'est pas démontrée sur deux IRM successives.

Dans le cas où un évènement clinique évocateur conduirait à une imagerie médicale suite à une hospitalisation par exemple, ou à une consultation, une mesure non invasive de la PIC sera également réalisée, dans la mesure du possible, lors de cette visite. Dans le cas où la mesure de PIC suggère une augmentation de la pression intracrânienne alors que tous les autres examens sont « normaux », la procédure ne sera pas modifiée. Actuellement il est recommandé de prendre en charge seulement les augmentations de PIC symptomatique dans ce contexte.

Plusieurs données du dossier médical sont recueillies dans le cadre de l'étude : les antécédents neurologiques, otologiques, vasculaires et neurochirurgicaux, les comptes rendus des examens cliniques, les caractéristiques du gliome malin et les traitements en cours. Chacune des mesures non invasives de la PIC est annotée de la date et l'heure d'enregistrement ainsi que des observations particulières et pertinentes sur le patient (rhume, mal de tête, examen proche, état physique ...).

Les sujets terminent l'étude après 12 mois d'inclusion.

B.6) Critères d'évaluation

6.a) Etude HeMAPIC

Le critère d'évaluation principal de l'étude est d'objectiver l'existence d'une modification de la PIC lorsque le médecin a diagnostiqué un trouble de la circulation du LCS (signes cliniques ou imagerie en faveur d'une augmentation de la PIC). Cette modification peut se manifester de façon binaire par une variation de la phase du signal d'au moins 10° entre la valeur basale (première mesure lors de l'inclusion ou mesure précédente) et la valeur obtenue lors du diagnostic (Büki et al., 2009 ; Sakka et al., 2012 ; Giraudet et al., 2017).

Ce critère d'évaluation d'une variation de phase de 10° pour objectiver une variation significative de la PIC est aussi utilisé pour étudier secondairement :

- l'efficacité et la stabilité de l'appareil de mesure des changements de PIC sur des séries de mesures répétées sur une plage de plusieurs semaines ou mois
- l'évolution de la PIC avant et après le développement d'une hydrocéphalie
- l'évolution de la PIC avant et après la pose d'une valve de dérivation

6.b) Etude GMaPIC

Le critère d'évaluation principal de l'étude est d'objectiver la présence d'une modification de la pression intracrânienne concomitante au diagnostic (aggravation clinique ou morphologique de la tumeur) effectué par le médecin à l'aide des signes cliniques et l'IRM. Cette modification peut se manifester de façon binaire par une variation de la phase du signal d'au moins 10° entre la valeur basale (première mesure lors de l'inclusion ou la mesure précédente) et la valeur obtenue lors du diagnostic (Büki et al., 2009 ; Sakka et al., 2012 ; Giraudet et al., 2017).

Ce critère d'évaluation d'une variation de phase de 10° pour objectiver une variation significative de la PIC est aussi utilisé pour étudier secondairement :

- l'efficacité et la stabilité de l'appareil de mesure des changements de PIC sur des séries de mesures répétées sur une plage de plusieurs semaines ou mois
- l'évolution de la PIC avant et après le développement de la tumeur récidivante et lors de tout changement visible sur l'imagerie. On s'attend à une variation du signal de la PIC corrélée au diagnostic d'aggravation clinique ou morphologique de la tumeur et à sa stabilité quand aucun changement n'est visible cliniquement
- l'évolution de la PIC avant et après la pose d'une valve de dérivation
- la détection précoce par les mesures de PIC du développement de la tumeur récidivante par rapport à l'évaluation clinique. Elle peut se caractériser par une modification du signal précédant le diagnostic d'aggravation par l'IRM (critères RANO)
- la détection et distinction de la pseudo-progression par rapport à une progression tumorale

B.7) Méthodes d'évaluation

7.a) Etude HeMAPIC

Les troubles de la circulation du LCS sont détectés à l'aide de signes cliniques, parfois en combinaison avec un procédé d'imagerie standard. L'une des perturbations du LCS fréquente suite à une HM est l'hypertension intracrânienne (HTIC). Elle peut apparaître de manière modérée lors des premiers jours de l'hospitalisation du patient et prise en charge par une ponction lombaire (PL) déplétive, qui soulage rapidement les céphalées en rétablissant la PIC à une valeur normale. Lors de cet examen, le patient reste en décubitus latéral, la quantité de LCS prélevée est relevée (en mL) ainsi que la pression avant et après la soustraction du liquide (en cmH_2O) à l'aide d'un manomètre, permettant d'obtenir la valeur de la diminution de la PIC. Une autre perturbation du LCS qui peut survenir après une HM est l'hydrocéphalie dans environ 20% des cas (données de la littérature). Elle apparaît souvent en phase aigüe (hydrocéphalie précoce), dans les premiers jours qui suivent l'hémorragie. Elle s'accompagne d'une HTIC importante (la pression peut monter jusqu'à 30 à 40 mmHg) et est objectivée à la TDM par l'apparition d'une dilatation des cornes temporales des ventricules et d'un IBF élevé ou augmenté. L'IBF est l'envergure maximale des cornes frontales rapportée au diamètre endocrânien correspondant sur une coupe axiale. L'hydrocéphalie précoce est gérée par la pose

Chapitre 4 – Suivi non invasif de la pression intracrânienne après hémorragie méningée anévrysmale et chez des patients atteints de gliome malin

d'un drain ventriculaire externe, avec lequel une mesure de PIC invasive peut être réalisée (en cmH₂O). L'hydrocéphalie peut aussi être tardive en se révélant quelques semaines à quelques mois après l'HM dans 7 à 48% des cas (selon la littérature) et augmente avec l'âge. La plupart des hydrocéphalies tardives aussi appelées hydrocéphalies chroniques ont des PIC augmentées seulement de temps en temps dans la journée, elles sont donc difficiles à détecter mais le déphasage des réponses cochléaires devrait pouvoir les révéler. Elle associe de l'adynamisme, des troubles de la mémoire, des troubles cognitifs, des troubles de la marche et une perte du contrôle sphinctérien. Elle est gérée par la pose chirurgicale d'une dérivation ventriculopéritonéale, qui maintient la pression à une valeur stable. Finalement les trois troubles principaux du LCS sont évalués par la recherche des signes cliniques et par la TDM avec l'IBF ; ces prises en charge permettent une évaluation plus ou moins précise de la PIC (Tableau 17).

Trouble du LCS	HTIC modérée	Hydrocéphalie précoce	Hydrocéphalie tardive
Evaluation	Céphalée	Céphalée et IBF > 0.30	Troubles mémoire et marche. Perte du contrôle sphinctérien
Traitement	Ponction lombaire déplétive	Dérivation ventriculaire externe (DVE)	Dérivation ventriculaire péritonéale (DVP)
Mesure de la PIC	Avant et après la soustraction du liquide (cmH ₂ O)	A tout moment (cmH ₂ O)	Signes d'hypodrainage = PIC élevée Signes d'hyperdrainage = PIC basse Sinon PIC normale

Tableau 17: Les évaluations cliniques des troubles du LCS suite à une hémorragie méningée

Les méthodes d'évaluation déployées sont alors concentrées sur ces signes cliniques et le calcul de l'IBF selon la phase du protocole pour diagnostiquer les perturbations du LCS. La présence et l'intensité des céphalées sont évaluées lors de chaque mesure de manière subjective par le ressenti du patient (absente, modérée, élevée) et représentent les seuls signes cliniques durant l'hospitalisation. Les traitements contre la PIC permettront de s'assurer de la véracité de ces épisodes de céphalées. Le calcul de l'IBF est obtenu à partir de chaque scanner (Figure 22) réalisé pendant l'hospitalisation et avant les consultations des patients. Les évaluations de l'IBF sont de trois types : $IBF \leq 0.3$, $IBF > 0.3$, IBF diminué ou augmenté de plus de 0.05 et sont considérées même si le scanner a eu lieu à distance de la mesure du PMC ou des PDA. Lors des consultations de suivi, l'évaluation des signes cliniques consiste en un mini mental test (score > 23 normal, Tableau 18) pour vérifier l'absence d'ataxie et le niveau de mémoire du

patient ; le patient doit marcher à petits pas, décrire son contrôle sphinctérien et signaler la présence ou non et la fréquence de céphalées.

Lorsque l'évaluation invasive de la PIC est possible, elle est utilisée pour permettre de vérifier ou de calibrer le déphasage des réponses cochléaires (environ $1.26^\circ/\text{mmHg}$ soit $1.71^\circ/\text{cmH}_2\text{O}$ - Giraudet et al., 2017) mesuré de préférence le même jour.

Les principaux traitements médicamenteux concomitants sont également évalués pour étudier leur influence sur les réponses cochléaires ou sur la PIC.

La phase retenue des réponses cochléaires est évaluée comme la moyenne de la phase d'au moins 5 points consécutifs au-delà du niveau de bruit. Le déphasage de chaque visite est calculé à partir de la différence de la phase moyenne obtenue le jour de cette visite et celle obtenue lors de la visite précédente ($\Delta\varphi_{10} = \varphi_1 - \varphi_0$). Un déphasage à partir de 10° (positif ou négatif) sera évocateur d'une variation significative de la PIC ($> 5 \text{ mmHg}$ ou $6.8 \text{ cmH}_2\text{O}$) entre les deux visites alors qu'un déphasage inférieur à 10° sera considéré comme une PIC stable. Ainsi, la phase obtenue lors de la première visite, à l'inclusion, est la première mesure de référence pour la visite suivante. Puis ainsi de suite, la mesure de référence change à chaque visite pour correspondre à la mesure de phase de la visite précédente ou de la visite où la PIC était considérée stable (donc de référence).

L'évaluation de la corrélation entre le déphasage ($\Delta\varphi$) des réponses cochléaires et une variation de la PIC se base sur un $\Delta\varphi \geq 10^\circ$ lorsqu'un diagnostic de trouble de la circulation du LCS est posé par le médecin à l'aide du gold standard (signes cliniques, IBF > 0.3 ou augmenté, données de la PIC invasive, utilisation d'un traitement de la PIC) ; un $\Delta\varphi < 10^\circ$ quand il y a stabilité de l'état du patient, de son traitement ou de l'IBF.

Chapitre 4 – Suivi non invasif de la pression intracrânienne après hémorragie méningée anévrysmale et chez des patients atteints de gliome malin

Score max	Score	
5	Orientation dans le temps (1 point par réponse juste) En quelle année sommes-nous ? En quel mois sommes-nous ? Quel jour du mois sommes-nous ? Quel jour de la semaine sommes-nous ? En quelle saison sommes-nous ?
5	Orientation dans l'espace (1 point par réponse juste) Dans quel pays sommes-nous ? Dans quelle région (ou département) sommes-nous ? Dans quelle ville sommes-nous ? Dans quel lieu (appartement, maison, hôpital ...) sommes-nous ? A quel étage sommes-nous ?
3	Apprentissage Demander au sujet de répéter trois mots (ex : citron, clé, ballon). Noter le nombre de mots obtenus à la répétition immédiate, compter <u>1 point par réponses correctes</u> . Répéter les trois mots jusqu'à ce que le sujet les retienne.
5	Attention et calcul (retenir le meilleur score obtenu entre les deux questions suivantes) Demander au sujet de compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois. Arrêter après 5 soustractions. <u>Noter le nombre de réponses correctes</u> . Demander au sujet d'épeler le mot « MONDE » à l'envers. <u>Noter le nombre de lettres épelées successivement dans le bon ordre</u> .
3	Retention mnésique (1 point par mot correct) Demander de répéter les 3 mots présentés tout à l'heure.
8	Langage Montrer deux objets et demander de les nommer. (<u>1 point par bonne réponse</u>) Demander au sujet de répéter la phrase suivante : « il n'y a pas de MAIS, de SI, ni de ET » (<u>1 point si bonne réponse</u>) Obéir à un ordre en trois temps: « prenez le papier de la main gauche, pliez-le en deux, jetez-le par terre ». (<u>1 point par item correct</u>) Lire et faire : Montrer au sujet une feuille sur laquelle est écrit l'ordre « Fermer les yeux ». Demander au sujet d'exécuter ce qui est écrit sur la feuille. (<u>1 point pour l'exécution de l'ordre</u>) Demander au sujet d'écrire une phrase. (La phrase est valide si elle comprend au minimum un sujet, un verbe et un complément ; la grammaire et l'orthographe sont indifférentes). (<u>1 point pour la phrase correcte</u>)
1	Praxies constructives (1 point si dessin correct) Demander au sujet de copier le dessin ci-dessous (Tous les angles doivent être présents)
TOTAL (30)	

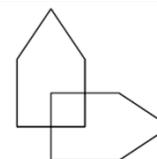


Tableau 18: Questionnaire du mini mental test

7.b) Etude GMAPIC

Les résultats des traitements utilisés pour les gliomes malins demeurent encore aujourd'hui décevants malgré l'association d'une résection chirurgicale, d'une radiothérapie et d'une chimiothérapie. En effet, pour les glioblastomes, la forme la plus répandue et la plus grave de gliome malin, le temps médian jusqu'à la progression de la tumeur est estimé à 7 mois après la radiothérapie.

Lors du développement des tumeurs gliales, de l'HTIC peut survenir due à la combinaison de plusieurs causes : la réaction inflammatoire autour de la tumeur, l'œdème périlésionnel, l'effet de masse provoqué par la tumeur ou les modifications du volume sanguin cérébral. Cette HTIC est détectée en routine à l'aide de signes cliniques, en combinaison avec l'IRM.

Les méthodes d'évaluations actuelles pour le suivi des gliomes malins sont l'étude des signes cliniques tous les trois mois lors d'une consultation et la comparaison de l'IRM réalisée tous les trois mois juste avant la consultation avec la précédente IRM faisant référence. Ainsi, l'IRM qui a lieu quelques jours avant la consultation est donc proche de la mesure non invasive de la PIC ce qui rend possible l'étude fiable de leur corrélation (contrairement aux TDM dans l'étude HeMAPIC). L'IRM qui est réalisée avant l'inclusion et la phase des réponses cochléaires obtenues lors de l'inclusion servent de première référence pour le prochain examen et permettent l'évaluation de l'évolution de l'état du patient et de la PIC. Et ainsi de suite, l'évaluation de la PIC peut se faire par comparaison successive entre l'IRM et la mesure de phase du jour avec l'IRM et la mesure de phase précédente (trois mois plus tôt) qui est devenue la nouvelle référence.

L'évaluation par IRM se fait principalement avec le résultat des critères RANO (progression, réponse partielle ou stabilité ; Wen et al., 2010). Ils permettent de statuer sur l'évolution de la tumeur et sont les plus utilisés dans l'évaluation IRM des gliomes malins (Tableau 19). Le résultat des critères RANO sera l'élément principal de comparaison avec la mesure non invasive de la PIC. Cependant d'autres éléments peuvent influencer la PIC et être visibles sur l'IRM. L'évaluation de l'IRM repose donc plus globalement sur l'observation de l'apparition, disparition ou maintien de nouvelles lésions, d'un effet de masse ou d'un œdème périlésionnel ; de la quantification de l'évolution du volume sanguin cérébral et du volume tumoral (augmentation nette ou non, léger rehaussement ...) ; et aussi le développement d'autres pathologies pouvant influencer la PIC (abcès, encéphalite ...).

Réponse	Critères cliniques	Critères IRM
Réponse complète	Amélioration ou stabilité clinique Sevrage complet des corticoïdes	Disparition complète des lésions prenant le contraste Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR Pas de nouvelles lésions
Réponse partielle	Amélioration ou stabilité clinique Dose stable ou réduite des corticoïdes	Diminution d'au moins 50% du diamètre des lésions prenant le contraste Pas de nouvelle lésion Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR
Stabilité	Absence de réponse complète, partielle ou de progression Dose stable ou réduite des corticoïdes	Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR
Progression	Détérioration clinique non attribuable à une autre cause que la tumeur Augmentation de la dose des corticoïdes	Augmentation d'au moins 25% du diamètre des lésions prenant le contraste Augmentation du signal T2/FLAIR non lié à une comorbidité (infection ...) Nouvelles lésions

Tableau 19 : Les critères RANO pour l'évaluation IRM de l'évolution des gliomes malins (Adapté de Wen et al., 2010)

Une autre évaluation via l'IRM est étudiée, celle de la caractérisation d'une pseudo-progression par rapport à une progression vraie de la tumeur. La pseudo-progression est responsable de l'impression d'apparition ou de croissance de lésions mais qui en réalité représente des effets au traitement et non une évolution défavorable du gliome. D'après la littérature, la pseudo-progression peut survenir jusqu'à 12 semaines après le traitement par radiothérapie soit dans la période de la première consultation qui lui succède (Taal et al., 2008 ; Sanghera et al., 2010). L'IRM qui a lieu avant cette consultation est donc difficilement interprétable car elle ne permet pas, avec les méthodes actuelles, de distinguer la pseudo-progression d'une progression vraie de la tumeur. La première IRM réalisée après la radiothérapie sera alors évaluée avec précaution, notamment pour les patients où une première mesure de PIC non invasive aura été faite avant la radiothérapie. Il sera intéressant de voir si le déphasage des réponses cochléaires donne le même résultat que l'IRM ou s'il arrive à identifier la pseudo-progression.

Les signes cliniques d'évolution de la PIC par augmentation du volume cérébral sont recherchés au moment des consultations et comprennent : l'indice de Karnofsky ([Tableau 20](#)), le statut neurologique ([Tableau 21](#)), le développement ou l'aggravation d'un déficit moteur, l'évolution de la fréquence de céphalées, de troubles de l'équilibre, de la vigilance et de la mémoire.

Chapitre 4 – Suivi non invasif de la pression intracrânienne après hémorragie méningée anévrysmale et chez des patients atteints de gliome malin

Synthèse	Indice	Etat spécifique
Capable de mener une activité normale Pas de prise en charge particulière	100 %	Normal, pas de signe de maladie
	90 %	Peut mener une activité normale, symptômes et signes mineurs de la maladie, totalement autonome
	80 %	Peut mener une activité normale mais avec effort, symptômes ou signes mineurs de la maladie, totalement autonome
Incapable de travailler Séjour possible à la maison Soins personnels possibles	70 %	Peut se prendre en charge, incapable de mener une activité normale, autonome mais à stimuler
	60 %	Nécessite une aide occasionnelle mais peut prendre en charge la plupart des besoins, semi-autonome
	50 %	Besoin constant d'une assistance avec des soins médicaux fréquents, semi-autonome
Incapable de s'occuper de lui-même Nécessite des soins hospitaliers ou l'équivalent	40 %	Handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
	30 %	Sévèrement handicapé, indication d'hospitalisation, dépendant
	20 %	Très handicapé, hospitalisation nécessaire, absence totale d'autonomie
	10 %	Moribond, processus fatal progressant rapidement

Tableau 20: Indice de Karnofsky de description de l'état clinique du patient (Adapté de Karnofsky et Burchenal, 1950)

Statut neurologique	Critères cliniques
0	Aucun symptôme neurologique
1	Symptômes neurologiques mineurs
2	Symptômes neurologiques modérés
3	Symptômes neurologiques marqués
4	Symptômes neurologiques sévères

Tableau 21: Score du statut neurologique du patient (Adapté de Bleehen and Stenning, 1991)

Les traitements appliqués sont également évalués : le niveau de corticothérapie puisqu'elle agit directement et rapidement sur l'HTIC, l'influence de la radiothérapie si une mesure a eu lieu avant celle-ci et le type de chimiothérapie (TEMODAL[®], CAMPTO[®]/AVASTIN[®], PCV (procarbazine-CCNU-vincristine), ONCOVINTM ...) qui apporte peut être des modifications aux réponses cochléaires ou à la PIC.

La phase retenue des réponses cochléaires est évaluée comme la moyenne de la phase d'au moins 5 points consécutifs au-delà du niveau de bruit sur une même série de mesure. Le déphasage de chaque visite est calculé à partir de la différence de la phase moyenne obtenue le jour de cette visite et celle obtenue lors de la consultation précédente ($\Delta\varphi_{10} = \varphi_1 - \varphi_0$). Un $\Delta\varphi$ à partir de 10° (positif ou négatif) sera évocateur d'une variation significative de la PIC (> 5 mmHg ou 6.8 cmH₂O, Giraudet et al., 2017) entre les deux visites alors qu'un $\Delta\varphi$ inférieur à 10° considèrera une PIC stable. La phase obtenue lors de la première visite, à l'inclusion, est la première mesure de référence et sert pour le calcul du $\Delta\varphi$ lors de la visite suivante. Ainsi de suite, la mesure de référence change à chaque visite et correspond à la mesure de phase de la visite précédente.

L'évaluation de la corrélation entre le $\Delta\varphi$ des réponses cochléaires et une variation de la PIC se base sur un $\Delta\varphi \geq 10^\circ$ lorsqu'un diagnostic de progression ou régression nette de la tumeur ou de l'apparition d'un autre évènement impliquant la PIC est posé par le médecin à l'aide du gold standard (signes cliniques, critères RANO et autres éléments de l'IRM) ; un $\Delta\varphi < 10^\circ$ quand il y a stabilité de l'état du patient et de l'IRM.

B.8) Considérations statistiques

8.a) Nombre de sujets à inclure

Etude HeMAPIC

Ce protocole vise à étudier l'évolution de la PIC chez des patients ayant souffert d'une HM suite à une rupture d'anévrysme et chez lesquels on s'attend à des perturbations de leur circulation du LCS. A ce jour, peu de données concernant la variabilité inter/intra sujets sont référencées dans la littérature pour cette population. Aussi, la justification du nombre de sujets nécessaires repose principalement sur la capacité de recrutement, les délais d'expérimentation, l'expérience de l'équipe impliquée dans la recherche et une simulation de la puissance statistique. Au CHU de Clermont-Ferrand, 70 patients sont vus en consultation chaque année pour une HM anévrysmale. Parmi eux, seulement 15 à 20% développeront tôt ou tard une hydrocéphalie, une autre partie pourra avoir développé d'autres types de troubles de l'écoulement du LCS. Du fait de l'impossibilité à déterminer quel patient sera concerné, tous

les patients devraient pouvoir être inclus. L'inclusion de 140 patients est initialement proposée pour permettre 10 inclusions par an de patients révélant une hydrocéphalie.

Finalement le nombre de patients hospitalisés pour une HM au CHU de Clermont-Ferrand s'est révélé bien plus pauvre que prévu (25 par an). Néanmoins, chaque patient servant de son propre témoin tout au long du suivi, chacun d'entre eux permet d'obtenir en moyenne un minimum de 2 données d'évaluation de la PIC. Il est alors attendu avec les 50 sujets inclus, au moins 100 données d'analyse.

Etude GMaPIC

Ce protocole vise à étudier l'évolution de la PIC chez des patients ayant été opérés d'une tumeur gliale maligne et chez lesquels on s'attend à une récurrence de leur tumeur. A ce jour, peu de données concernant la variabilité inter/intra sujets sont référencées dans la littérature pour cette population. Aussi, la présente étude est délibérément basée sur le nombre d'inclusions que l'on peut espérer dans la période d'étude en vue de l'expérience locale. De plus, étant donné qu'il s'agit d'une étude monocentrique et que la quasi-totalité des patients sélectionnés sont supposés faire une rechute de leur tumeur, il a été considéré suffisant d'inclure 40 sujets.

Chaque patient servant de son propre témoin tout au long du suivi, chacun d'entre eux permet d'obtenir jusqu'à 4 données d'évaluation de la PIC, suivant le nombre de mesure des réponses cochléaires à analyser et à confronter au gold standard. Il est alors attendu avec les 40 sujets inclus, près de 120 données d'analyse.

8.b) Tests statistiques et analyse des données

Etude HeMAPIC

L'analyse principale des données s'intéressera à la relation entre l'évolution des mesures de changement de PIC au cours du temps et le diagnostic effectué par le médecin (données cliniques, traitement contre l'hydrocéphalie ou l'HTIC et imagerie scanner avec IBF).

Une description des déviations du protocole, des patients répartis selon ces déviations et des causes d'abandon sera également réalisée. L'étude de l'évolution de la PIC s'attachera à la variabilité inter- et intra- sujet. Aussi l'évolution ou la présence d'une modification de la PIC concomitante au diagnostic clinique effectué par le médecin à l'aide des signes cliniques et de

la TDM définit comme une diminution ou une augmentation de la phase du signal d'au moins 10° pourra être analysé par modèle linéaire généralisé mixte (variable dépendante dichotomique). Les patients ne développant pas une hydrocéphalie ou n'ayant pas de troubles de la circulation du LCS pourront être considérés comme un groupe contrôle qui permettra de mettre en évidence ou non la stabilité des mesures de la PIC au cours du temps ou de déterminer les éventuelles variations de la PIC, non liées à une perturbation de l'écoulement du LCS, au cours du temps. Les groupes « contrôle » et « trouble de l'écoulement du LCS » seront comparés à l'aide des tests usuels, test du Chi2 ou test exact de Fisher pour les paramètres catégoriels.

Etude GMaPIC

L'analyse principale des données s'intéressera à la relation entre l'évolution des mesures de phase de changement de PIC au cours du temps et le diagnostic effectué par le médecin (données cliniques et imagerie IRM avec les critères RANO entre autres). Aussi, l'étude de la relation entre la variation de la PIC et la survenue de l'aggravation se fera par une analyse de type données censurées considérant l'événement aggravation et les covariables telles que l'âge, le genre, les traitements...).

Une description des déviations du protocole, des patients répartis selon ces déviations et des causes d'abandon sera également effectuée. L'étude de l'évolution de la PIC (variable dépendante) s'intéressera à la variabilité inter- et intra- sujet. L'étude de l'évolution ou de la présence d'une modification de la PIC concomitante au diagnostic clinique effectué par le médecin à l'aide des signes cliniques et de l'IRM définie comme une diminution ou une augmentation de la phase du signal d'au moins 10° sera analysée par modèle linéaire généralisé mixte (variable dépendante dichotomique).

C) Résultats préliminaires de l'étude clinique HeMAPIC

C.1) Caractéristiques de la population

1.a) Recrutement des patients

Entre Mars 2015 et Mai 2017, 51 patients ont été éligibles pour participer à cette étude. Les patients arrivant en hospitalisation dans un état trop grave ou indécis n'ont pas été monitorés pour le recrutement ainsi que les patients dont l'intubation a duré plus de deux semaines. Parmi les patients éligibles, 49 ont signé un consentement éclairé mais 3 d'entre eux ont dû être exclus immédiatement faute de réponse cochléaire suffisante sur chaque oreille ou d'un test tympanométrique invalide sur les deux oreilles. Une inclusion a été réalisée à tort, à savoir une hémorragie méningée diagnostiquée initialement sur rupture d'anévrysme mais dont les examens complémentaires n'ont pas permis de valider cette origine. Néanmoins, l'analyse s'appuyant sur la présence ou non d'une complication au niveau du LCS ou de la PIC, les résultats de ce patient, qui n'a pas eu de complications, n'affectent pas les résultats globaux et ont été considérés dans l'analyse. Dans les 46 patients inclus, 17 sont encore dans la phase de suivi et n'ont donc pas terminé l'étude (Figure 53), notamment 3 toujours dans la phase hospitalisation (pas d'analyse encore possible).

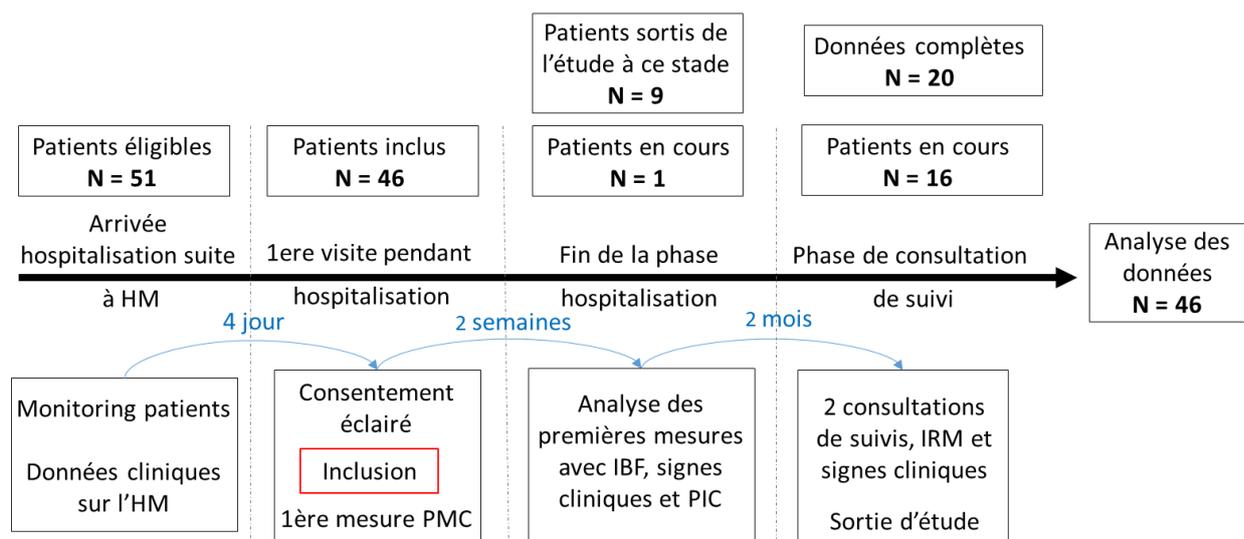


Figure 53: Schéma de recrutement des patients inclus dans l'étude HeMAPIC

Les inclusions dans cette étude sont toujours en cours et se poursuivent jusqu'en Mars 2018.

Chapitre 4 – Suivi non invasif de la pression intracrânienne après hémorragie méningée anévrysmale et chez des patients atteints de gliome malin

En moyenne sur l'ensemble de la cohorte, l'inclusion du patient a eu lieu entre le 4^{ème} et le 5^{ème} jour ([1 - 13] ; SD = 2.87) suivant l'HM. Sur les 46 patients inclus, 1 a été inclus dans le service de réanimation médico-chirurgicale, 3 dans le service de neurochirurgie et tous les autres dans le service de neuroréanimation. Le nombre de visites (et donc de mesures non invasives de la PIC) durant l'hospitalisation était en moyenne de 3 ([1-6] ; SD=1.09) par patient, ce qui correspond au nombre moyen de semaines passées en hospitalisation alors que le nombre moyen de scanners pour calcul de l'IBF durant l'hospitalisation est de 2 ([1-6] ; SD=1.12) par patient. En ajoutant les visites lors des hospitalisations et des consultations de suivi de chaque sujet, il y a plus de 100 mesures de déphasage du PMC à analyser.

9 (19.6%) des patients inclus sont sortis prématurément de l'étude, 6 pour raison de domiciliation hors de l'Auvergne (les consultations ont lieu dans l'hôpital près de chez eux) et 3 ont été perdus de vue (les patients ne se sont pas présentés lors de leur consultation de suivi).

Une limite rencontrée au recrutement a été le taux de capacité faible de patients éligibles par rapport à ce qui était prévu. En effet, le pronostic comptable du nombre de patients hospitalisés pour HM avait été évalué à en moyenne 70 par an par le neuroradiologue. Cependant, le recrutement a été plutôt proche de 25 inclusions annuelles. Cette différence se justifie certainement par la prise en compte de toute HM, y compris celles avec une évolution défavorable ou incertaine. De plus, une partie non négligeable des patients hospitalisés n'étaient pas de la région mais seulement de passage au moment de leur HM. Ces derniers ont donc été transférés, pour la plupart, rapidement dans un hôpital proche de chez eux et n'ont donc pas pu être inclus. Une dernière limite au recrutement a été les nombreux cas de patients en intubation prolongée. Le recrutement ne pouvait se faire que via un membre de la famille qu'il n'était pas facile de rencontrer (dans la cohorte HeMAPIC, deux patients ont été initialement inclus par un membre de leur famille avant de donner leur propre consentement) et la mesure ne pouvait se faire qu'après quelques jours post-extubation pour éviter les problèmes d'oreille moyenne.

Un problème technique et de faisabilité a également été mis en évidence pendant le recrutement. La mesure des PDA s'est révélée impossible pour tous les patients : toutes les acquisitions étaient rejetées par l'appareil, probablement à cause d'un niveau de bruit élevé par rapport à la réponse cochléaire. En effet, il est reconnu que la mesure des PDA est très sensible au niveau de bruit qui est largement présent dans les services recruteurs de réanimation. Ainsi, seule la mesure du PMC a été réalisée dans l'étude HeMAPIC et ne sera donc pas comparée à la mesure des PDA.

Enfin, la dernière difficulté à l'étude était la communication avec le secrétariat de neurochirurgie pour la mise en place des consultations de suivi. De nombreux rendez-vous ont été annulés ou modifiés sans m'en informer et la date de consultation parfois mal relayée au patient. Heureusement, le problème a pu être réglé au fur et à mesure de l'étude grâce au travail de transmission des informations par les secrétaires.

1.b) Caractéristiques cliniques et description des données

Toutes les données principales des patients sont rassemblées dans le Tableau 22, regroupant les 40 premiers patients inclus dont les données cliniques et les données TDM ont pu être rassemblées (les données non renseignées correspondent à des données manquantes dans le dossier du patient ou un problème d'accès aux scanners via le PACS). L'analyse des caractéristiques cliniques basiques est réalisée sur les 46 patients inclus puis les analyses suivantes auront lieu sur le nombre de données complétées correspondantes (40 au maximum).

Age et sexe (données complètes n = 46)

L'âge moyen des sujets est de 52 ans ([27-74] ; SD=10.48) et est statistiquement différent entre les hommes (45 ans) et les femmes (55 ans) (Test t de Student ; p=0.038). Cela peut se justifier par le fait que la population incluse dans l'étude est partagée entre 28.2% d'hommes (n=13) et 71.7% de femmes (n=33) et est donc très inégale. Cette différence a cependant déjà été retrouvée dans la littérature avec 67.7% de femmes dans l'étude de Ryttlefors et al., 2007. De plus, ces différences n'influencent en rien l'objectif recherché dans cette étude : évaluer les changements de la PIC ou les perturbations du LCS à l'aide du déphasage du PMC.

Scores WFNS et Fisher modifié (données complètes n = 32)

Les scores WFNS et Fisher modifié sont deux critères permettant d'évaluer la gravité d'une HM (Tableau 2 et Tableau 3). Dans la série de patients inclus dans HeMAPIC, le score WFNS est en moyenne de 1.5 ([1 - 4] ; SD=0.95) et le score de Fisher modifié est en moyenne de 1.88 ([0 - 4] ; SD=1.1). Ainsi dans la majorité des cas, les HM ont été d'une gravité moindre ce qui potentiellement réduit les possibilités de complication telle que l'hydrocéphalie tardive et explique les taux faibles de patients ayant développé cette complication.

Chapitre 4 – Suivi non invasif de la pression intracrânienne après hémorragie méningée anévrysmale et chez des patients atteints de gliome malin

Patient			HM			Traitement PIC			PMC Δφ			IBF		
Id	Age	Sexe	W.	Fi.	Artère	DVE	PL	DVP	N	Côté	≥10°	N	>0.3	+0.05
01	53	F	1	1	Syl G	Non	Non	Non	3	D	0	3	0	0
02	56	M	2	2	ACoA	Non	Oui	Non	3	D	1 (e)	3	0	0
03	65	F	1	3	ACoA	Non	<u>Oui</u>	Non	5	D	2	3	0	0
04	46	F	4	4	ACA D	Oui	<u>Oui</u>	Non	4	D	0	2	2	0
05	58	F	1	0	ACoA	Non	Non	Non	1	G	0	1	0	0
07	33	M	1	3	ACoA	Non	<u>Oui</u>	Non	2	D	1 (e)	2	0	0
08	27	M	1	1	ACoA	Non	Non	Non	1	D	0	1	1	0
09	41	F	1	2	ACoA	Non	Oui	Non	1	G	0	2	2	0
10	44	M	/	2	ACoA	Non	Non	Non	1	G	0	1	0	0
11	45	M	2	3	ACoA	Non	<u>Oui</u>	Non	3	G	0	3	2	0
12	56	M	1	1	ACoA	Non	Non	Non	3	G	1 (e)	2	0	0
13	56	M	1	1	CarI G	Non	Non	Non	3	D	1	4	1	0
14	41	F	1	1	Oph G	Non	<u>Oui</u>	Non	4	D	0	3	/	/
15	55	F	1	2	Syl G	Non	<u>Oui</u>	Non	2	G	0	2	0	0
16	57	F	/	/	TB G	Oui	<u>Oui</u>	Oui	5	G	0	7	6	0
18	58	F	1	3	ACoA	Non	Oui	Non	4	D	1 (e)	4	0	0
19	42	F	1	3	ACoA	Non	Non	Non	1	D	1 (e)	2	0	0
20	58	F	/	/	/	Non	Non	Non	1	D	1	3	0	0
21	53	F	1	1	Syl G	Non	Non	Non	3	D	1	4	0	0
22	52	F	3	1	Syl D	Non	Non	Non	3	D	1 (e)	3	0	0
23	50	M	/	/	/	Oui	Non	Non	4	G	2	3	0	0
24	52	F	/	/	Syl G	Non	Non	Non	1	D	1	2	0	1
25	65	F	2	4	ACoA	Oui	<u>Oui</u>	Non	3	G	1	4	0	0
26	31	F	1	2	ACoA	Non	Oui	Non	1	G	0	2	1	0
27	74	F	2	1	ACoA	Non	Non	Non	1	D	1 (e)	/	/	/
28	52	F	4	1	ACoA	Oui	<u>Oui</u>	Oui	9	D	1	6	4	2
29	51	F	/	/	/	Non	Non	Non	2	D	1	1	0	0
30	56	M	1	1	ACoA	Non	Non	Non	2	G	1	3	1	0
31	58	F	1	4	TB	Non	<u>Oui</u>	Non	3	D	1	3	3	0
32	68	F	4	2	ACM D	Oui	<u>Oui</u>	Non	3	D	1 (e)	/	/	/
33	56	F	1	1	CarI D	Non	Non	Non	3	D	2	2	0	0
34	54	F	1	1	ACoA	Non	Non	Non	2	D	0	3	0	0
36	60	F	1	1	Syl D	Non	Non	Non	2	G	0	2	0	0
37	52	F	1	3	Syl D	Non	Non	Non	1	G	0	2	0	0
38	57	F	1	0	CarI G	Non	Non	Non	2	D	1	1	0	0
39	54	F	/	/	/	Non	Non	Non	2	D	1	2	0	0
40	30	M	2	2	CarI G	Oui	<u>Oui</u>	Non	2	D	1	2	0	0
41	51	F	/	/	/	Oui	<u>Oui</u>	Non	2	G	1	2	1	1
42	65	F	/	/	/	Non	Non	Non	1	D	0	1	0	0
43	60	F	1	3	ACoA	Non	Non	Non	1	D	1	2	0	0

Tableau 22 : Caractéristiques et données des patients du protocole HeMAPIC

Légende : Hydro : hydrocéphalie, W : score WFNS, Fi : score de Fisher modifié, CarI : carotide interne, ACoA : artère communicante antérieure, ACA : artère cérébrale antérieure, ACM : artère cérébrale moyenne, Syl : artère sylvienne, Oph : artère ophtalmique, TB : tronc basilaire, PL : ponction lombaire, DVE : dérivation ventriculaire externe, DVP : dérivation ventriculopéritonéale, Oui : *soulignement* quand plusieurs PL, **Id** : *en gras* quand autre complication influençant la PIC (abcès, hématome, méningite), (e) : mesure proche de l'embolisation avec déphasage important.

Artère cérébrale de l'anévrysme rompu (données complètes n = 36)

Les ruptures d'anévrysme ont eu lieu sur 7 artères différentes : l'artère communicante antérieure (n=16 ; 44%), l'artère sylvienne (n=10 ; 28%), la carotide interne (n=5), le tronc basilaire (n=2), l'artère cérébrale antérieure (n=1), l'artère cérébrale moyenne (n=1) et l'artère ophtalmique (n=1). Un patient (Tableau 22, Id 21) a eu deux anévrysmes rompus, l'artère sylvienne gauche et le tronc basilaire.

L'artère incriminée dans l'HM n'influe pas sur les scores WFNS et du Fisher modifié, ni sur les éventuelles complications au niveau du LCS et de la PIC. En effet, les patients ayant nécessité une DVE pour hydrocéphalie précoce ont chacun eu leur rupture d'anévrysme sur une artère différente (Tableau 22).

L'étude d'une corrélation entre le côté sur lequel la mesure non invasive de la PIC est effectuée et donc de la valeur du déphasage enregistrée par rapport au côté où l'anévrysme s'est rompu ne trouve pas de lien (Test exact de Fisher ; p=1).

C.2) Facteurs associés à la variation de la phase

L'analyse des facteurs qui ont influencé la PIC a été réalisée sur les 40 patients du Tableau 22 soit sur 100 déphasages ($\Delta\phi$) du PMC pour l'ensemble des sujets.

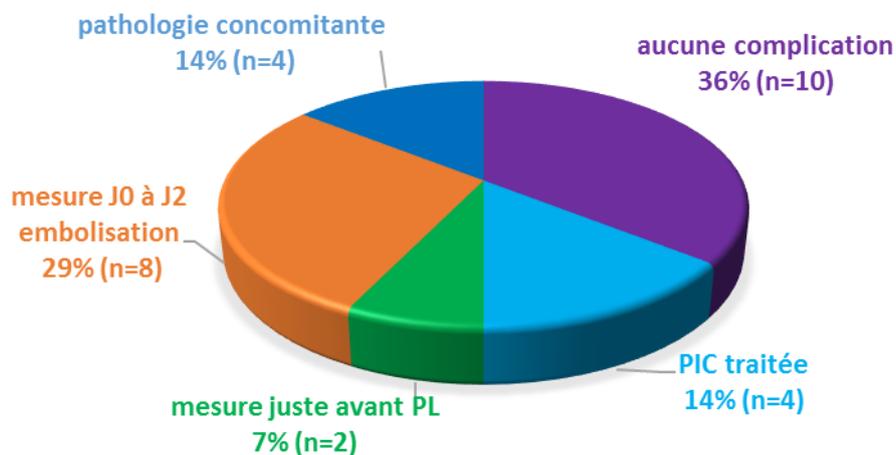
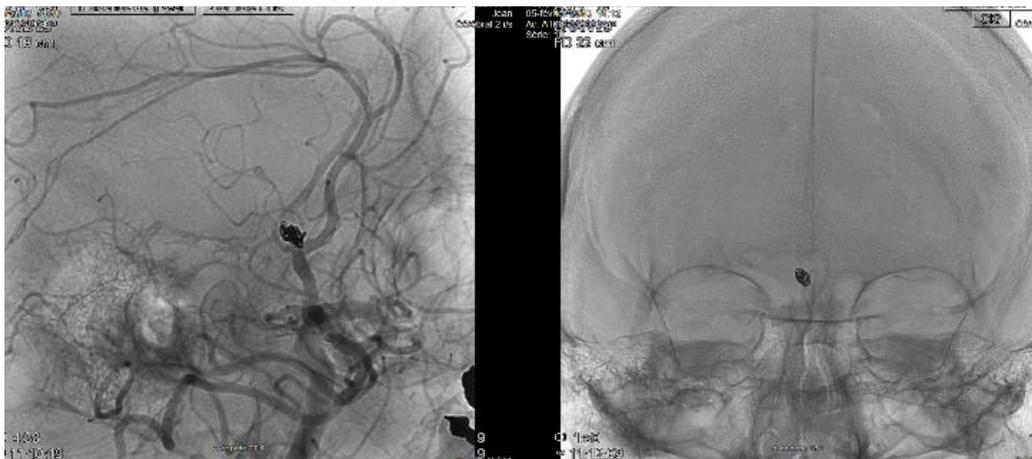


Figure 54 : Répartition des facteurs associés à des déphasages significatifs ($\geq 10^\circ$)

Légende : PL : ponction lombaire, J0 : mesure le jour même de l'embolisation, J2 : mesure au deuxième jour de l'embolisation

2.a) Mesure à proximité de l'embolisation

L'un des facteurs qui s'est révélé être très influent sur la mesure de phase est sa proximité avec l'embolisation – artériographie de l'anévrysme. En effet, 18 patients ont eu une mesure à faible distance de leur embolisation (dans les deux premiers jours). Parmi eux, 44.5% (n=8, [Figure 54](#)) ont montré un $\Delta\phi$ très important et inattendu de 41.5° en moyenne ([18 - 78], SD=24) dont 75% (n=6) au-delà de 30°, lors de la mesure du PMC réalisée proche de l'acte. L'artère touchée par l'anévrysme était dans 75% (n=6) des cas l'artère communicante antérieure ([Photo 3](#)). Les deux autres cas ont eu leur anévrysme localisé sur l'artère sylvienne droite et l'artère cérébrale moyenne droite respectivement. Parmi les 10 autres sujets mesurés juste après l'embolisation (c.-à-d. sans un déphasage $\geq 10^\circ$), les artères touchées étaient l'artère communicante antérieure (n=4), l'artère sylvienne (n=3), le tronc basilaire (n=2) et la carotide interne. La différence d'occurrence de $\Delta\phi \geq 10^\circ$ selon l'artère touchée par l'anévrysme n'est pas statistiquement très différente (test de Student ; p=0.307), ni selon l'âge des sujets (test t de Student ; p =0.636).



[Photo 3](#) : Disposition des coils suite à l'embolisation d'un anévrysme localisé sur l'artère communicante antérieure (patient 18)

L'embolisation de l'anévrysme a eu lieu pour la plupart de ces patients le jour du diagnostic de l'HM (n=11 dont 6 avec $\Delta\phi$ significatif ; [Figure 55](#) patient 12) quand c'était possible, ou plus tard durant l'hospitalisation (n=2 dont 1 avec $\Delta\phi$ significatif ; [Figure 55](#) patient 22). Pour certains patients, un complément d'embolisation a été réalisé pendant la phase de consultation, suite à l'entassement des coils (n=5 dont 1 avec $\Delta\phi$ significatif). Le $\Delta\phi$ exagéré retrouvé à proximité de l'embolisation a toujours été positif sauf pour le patient 22 ([Figure 55](#)), le seul cas pour lequel l'embolisation de l'anévrysme a eu lieu plus tardivement par rapport à l'HM.

Ce groupe de patients avec une mesure proche de l'embolisation et un $\Delta\varphi$ important représente 29% des sujets (Figure 54) de l'étude ayant eu au moins un $\Delta\varphi$ significatif. Ces patients avaient tous un $\Delta\varphi$ stable et constant lors de toutes les autres visites (Figure 55) et ont déploré aucune complication si ce n'est la nécessité de PL déplétive à distance des mesures ou dans un cas, une DVE retirée avant l'inclusion dans l'étude. L'embolisation semble alors être la seule responsable du $\Delta\varphi \geq 10^\circ$ obtenu chez ces patients.

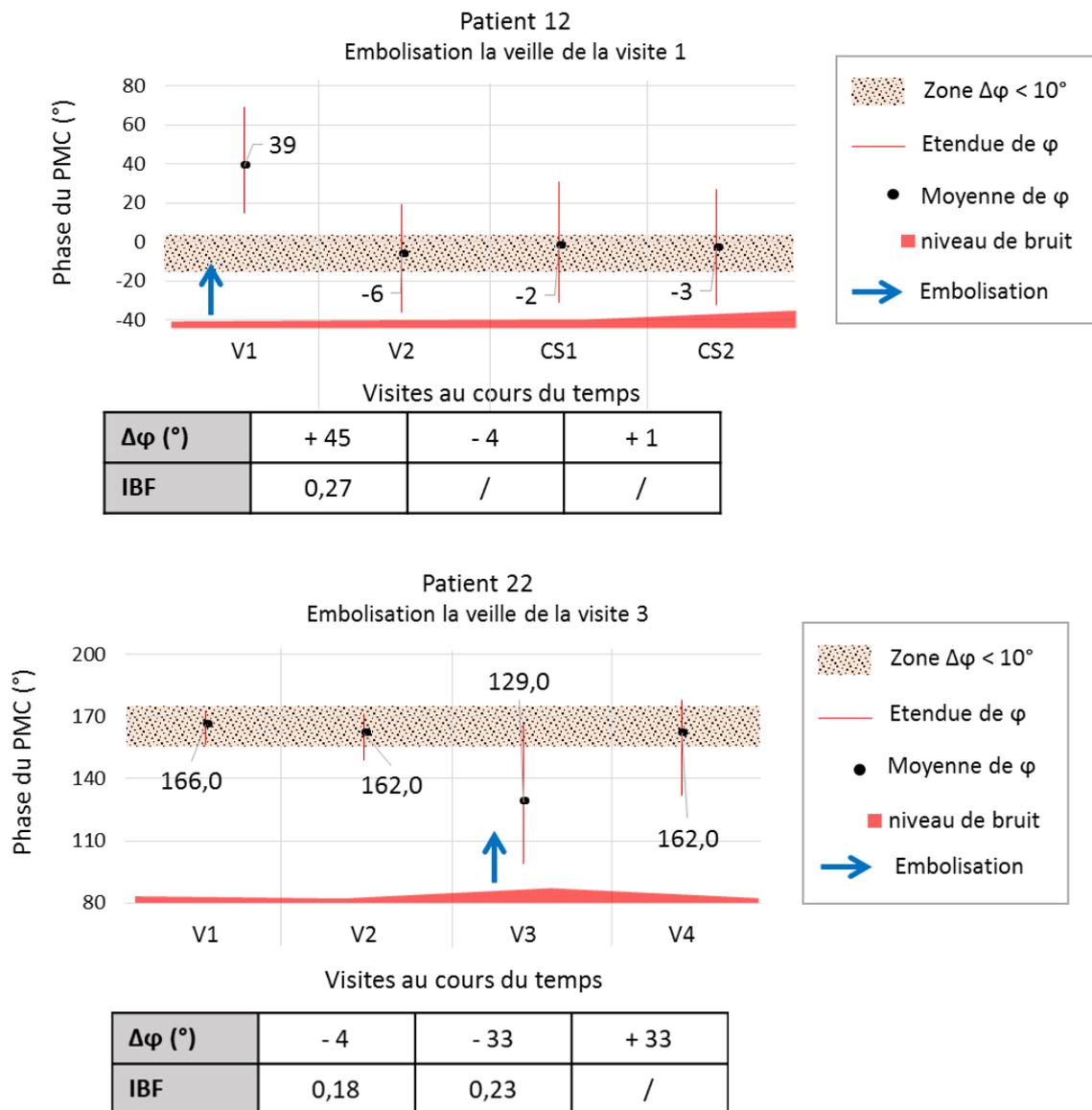


Figure 55: Evolution de la phase du PMC au cours du suivi de deux patients ayant eu un déphasage significatif suite à l'embolisation

Légende : V1 : première visite durant l'hospitalisation, CS1 : première consultation de suivi, φ : phase du PMC, $\Delta\varphi$: déphasage du PMC calculé entre deux visites (V1-V2, V2-V3 ...), IBF : index bifrontal calculé à partir d'un scanner ayant lieu entre deux visites (V1-V2, V2-V3 ...).

2.b) Les atteintes pathologiques imprévues impliquant la phase du PMC

Plusieurs patients (n=4) ont eu une pathologie compromettant la PIC, non liée directement à l'HM mais proche d'une mesure non invasive de la PIC, qui a entraîné une augmentation de la phase du PMC, de ce fait attendue.

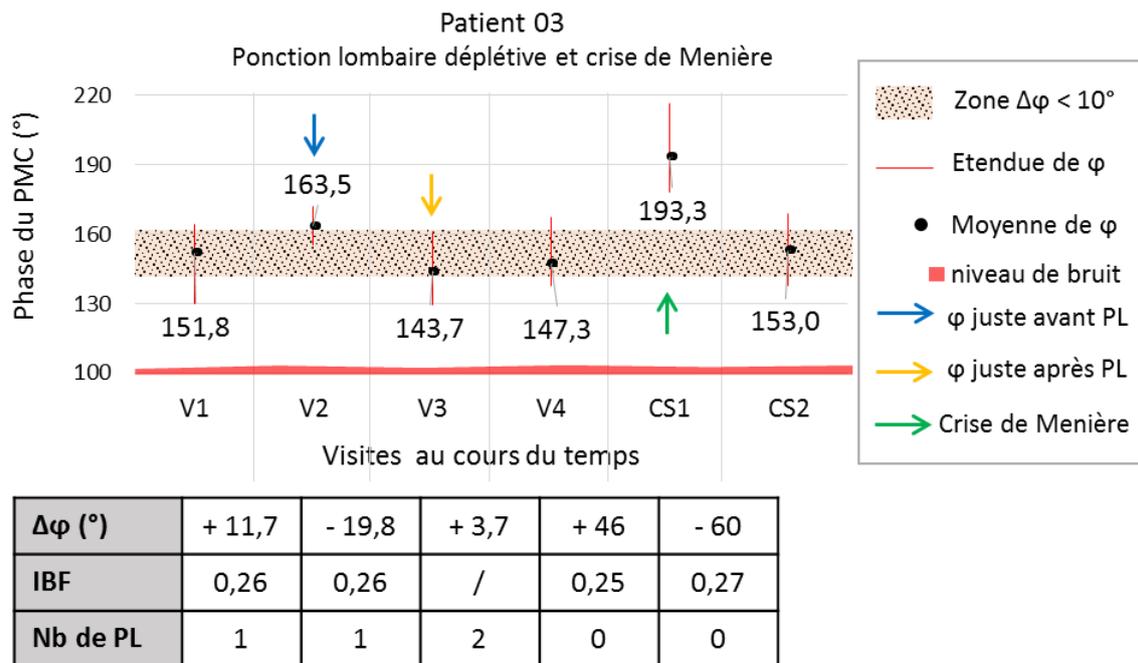


Figure 56 : Evolution de la phase du PMC au cours du suivi d'un patient ayant été traité par ponction lombaire déplétive et ayant fait une crise de Menière

Légende : $\Delta\phi$: déphasage du PMC, ϕ : phase du PMC, PL : ponction lombaire, V1 : première visite durant l'hospitalisation, CS1 : première consultation de suivi, IBF : index bifrontal, Nb : nombre.

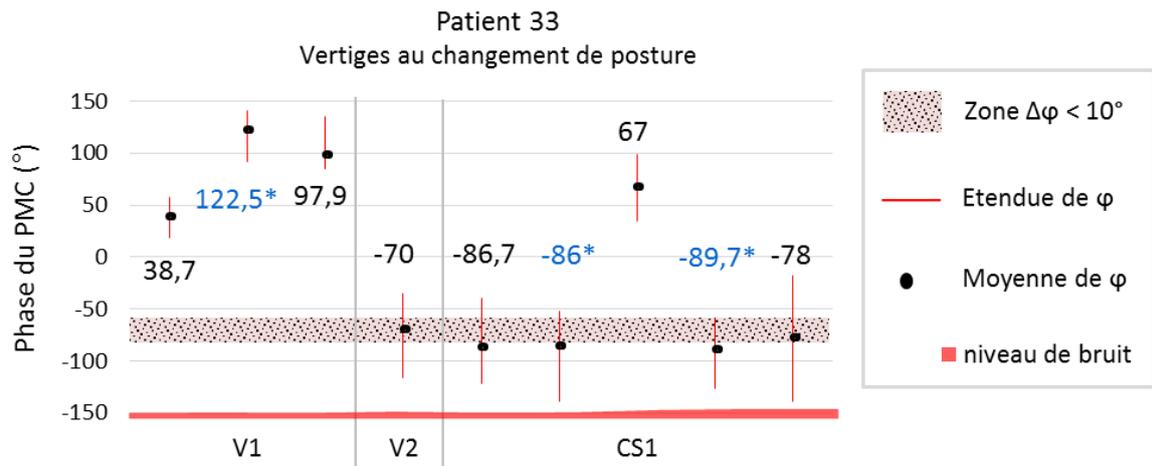
L'un de ces cas concerne une crise dans la maladie de Menière lors d'une consultation de suivi pour le patient 03 (Figure 56, flèche verte). Ce sujet avait comme antécédent cette maladie et m'a signalé lors de sa deuxième consultation de suivi, que les jours qui ont suivi la première consultation, il a été pris de grands vertiges semblables à ceux durant une crise de Menière. La maladie de Menière a déjà été étudiée avec la phase du PMC et des PDA dans le passé et révélait un $\Delta\phi$ exagéré au changement de posture. Ce $\Delta\phi$ très élevé lors de la première consultation de ce sujet était donc prévisible en connaissance de cause.

Deux sujets ont également présenté des $\Delta\phi$ irréguliers pendant deux des visites durant leur suivi (patient 13 et patient 33). Les plaintes de ces deux sujets étaient entre autres des vertiges au

changement de posture, qui sont survenues dès la phase d'hospitalisation pour le patient 33, et à partir de la phase de consultation de suivi pour le patient 13. Aucun de ces deux patients n'avait des antécédents de tels vertiges. Le patient 33 ([Figure 57](#), patient 33) s'est plaint de vertiges, de nausées et d'un mal accentué à la nuque dès l'inclusion durant des changements de posture qui peuvent expliquer ces $\Delta\phi$, puisque ces symptômes concordent avec des troubles de la PIC. Il est également possible qu'un bug de la mesure de phase soit apparu pour ce patient, expliquant le déphasage de près de 180° (Chapitre 2, D.2) Limites de la mesure Shift-OAE, [Figure 40](#)). En ce qui concerne le patient 13, les épisodes de vertige au changement de posture ne sont survenus qu'après sa sortie d'hospitalisation. Cependant aucune pathologie n'a été diagnostiquée dans le passé ou dans le présent pouvant appuyer l'hypothèse de pathologie concomitante impliquant la PIC chez ces deux patients.

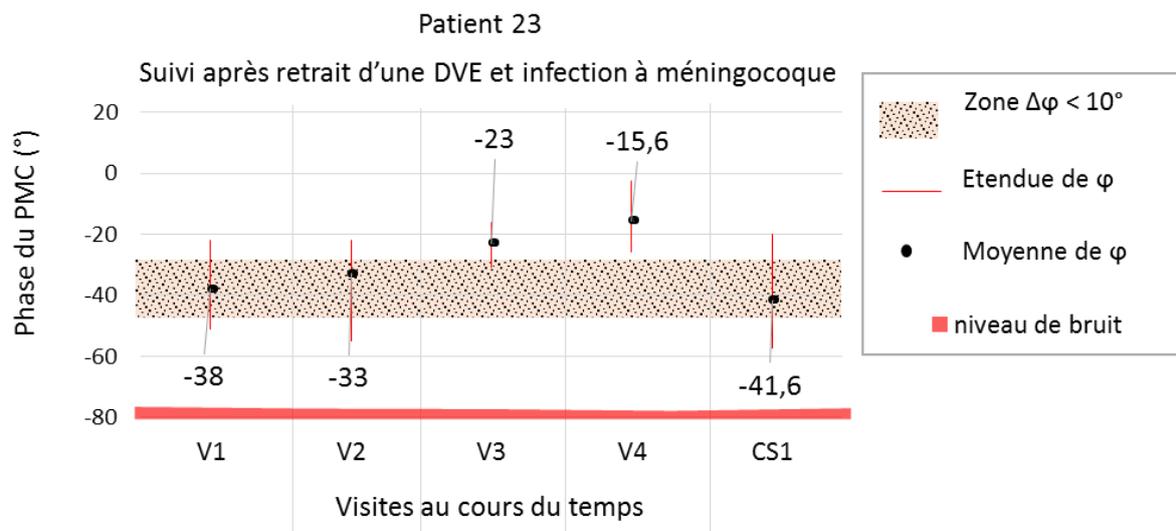
Un autre cas d'atteinte de la PIC en dehors des complications classiques suite à une HM concerne le patient 23, qui a développé une infection de type méningite pendant son hospitalisation, plusieurs jours après le retrait de sa DVE. Les mesures qui ont été réalisées les deux semaines qui ont suivi le début du traitement de l'infection ont montré un $\Delta\phi$ significatif mais discret ($< 15^\circ$) justifié par l'arrêt des traitements qui influencent la PIC et le retour progressif de la PIC à la normale suite à cet arrêt ([Figure 57](#), patient 23).

Cette catégorie de patient a concerné 14% ([Figure 54](#)) des facteurs responsables d'un $\Delta\phi$ significatif du PMC.



Visites au cours du temps

$\Delta\varphi$ (°)	+	-	-	-	+	+	-	+
	84	25	168	17	1	151	154	12
IBF	0,28		/	0,26				



Visites au cours du temps

$\Delta\varphi$ (°)	+ 5	+ 10	+ 7,4	- 26
IBF	0,26	/	/	0,26

Figure 57: Evolution de la phase du PMC au cours du suivi de deux patients ayant une atteinte de la PIC concomitante aux mesures

Légende : $\Delta\varphi$: déphasage du PMC, φ : phase du PMC, PL : ponction lombaire, V1 : première visite durant l'hospitalisation, CS1 : première consultation de suivi, IBF : index bifrontal, Nb : nombre, 122.5* : phase moyenne en position couchée (astérisque et bleu), 38.5 : phase moyenne en position assise (noir sans astérisque).

2.c) Absence de traitement en présence d'une PIC élevée au moment de la mesure

Deux patients ont été mesurés par le PMC en présence d'une PIC élevée avérée puisqu'une PL déplétive a été réalisée juste après la mesure de phase (patient 03 et patient 28). Ces deux sujets permettent de montrer la capacité du PMC à identifier une augmentation de la PIC. Dans le cas du patient 03, la mesure non invasive de la phase du PMC a pu être effectuée juste avant (Figure 56, flèche bleue) et juste après (Figure 56, flèche jaune) la PL déplétive. Le $\Delta\phi$ a montré une parfaite capacité à suivre l'évolution de la PIC. En effet, 28 mL de LCS ont été extraits et la mesure invasive de la PIC a montré un passage de 22 à 11 mmHg pour un $\Delta\phi$ de -19.8° soit une corrélation de $1.8^\circ/\text{mmHg}$ (contre $1.26^\circ/\text{mmHg}$ dans Giraudet et al., 2017).

Le patient 28 a été monitoré par le PMC à trois reprises avant une PL déplétive (Figure 58, flèches bleues). Le $\Delta\phi$ retrouvé entre les mesures avant la PL et la mesure précédente ou suivante en pression normale était de 10.2° en moyenne ($[9 -12.3]$, $SD=1.78$), démontrant bien la nécessité de diminuer la PIC et la faculté du $\Delta\phi$ à détecter une variation de PIC. Néanmoins pour ce patient, il est surprenant que la valeur de la phase quand la PIC est élevée, est inférieure et non supérieure à celle correspondant à une PIC de niveau normal.

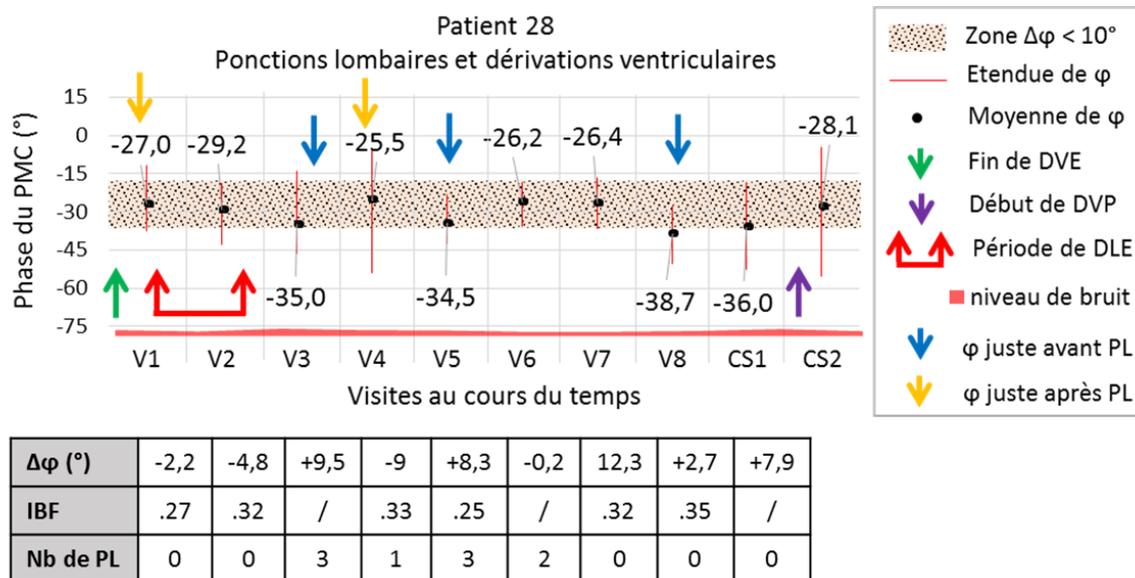


Figure 58 : Evolution de la phase du PMC au cours du suivi d'un patient traitée à répétition pour une PIC élevée avec les différentes méthodes existantes

Légende : $\Delta\phi$: déphasage du PMC, ϕ : phase du PMC, PL : ponction lombaire, V1 : première visite durant l'hospitalisation, CS1 : première consultation de suivi, IBF : index bifrontal, Nb : nombre, DVE : dérivation ventriculaire externe, DVP : dérivation ventriculaire péritonéale, DLE : dérivation lombaire externe.

2.d) Absence de complication nécessitant un traitement de la PIC

22 patients dans la cohorte peuvent être considérés comme n'ayant eu aucune complication puisqu'ils n'ont pas nécessité de traitement pour diminuer la PIC (c.-à-d. pas de signes cliniques manifestes). Parmi ces derniers, 45.4% (n=10) ont eu malgré tout un $\Delta\varphi$ significatif (et unique) au cours de leur suivi, sans comptabiliser les cas de $\Delta\varphi \geq 10^\circ$ dus à la proximité de l'embolisation (n=4). Ainsi, seulement 36.4% de patients sans complications ont eu un $\Delta\varphi$ stable entre chaque visite tout au long de leur suivi.

Cependant, des explications au $\Delta\varphi \geq 10^\circ$ peuvent être proposées pour trois des sujets de cette catégorie. Le patient 39 ([Figure 59](#), patient 39) a eu un $\Delta\varphi$ de -36° le jour de la consultation mais la tympanométrie n'avait pas donné un pic centré et le niveau de bruit de la mesure PMC était cinq fois plus important que pendant l'hospitalisation, ce qui peut avoir causé ce déphasage. Le patient 43 a démontré un $\Delta\varphi$ de $+23^\circ$ lors de l'inclusion, mais il s'était plaint toute la nuit de terribles maux de tête qui ont finalement été soulagés dans la matinée par un traitement médicamenteux fort, pouvant influencer une variation de la PIC. Le patient 30 ([Figure 59](#), patient 30) a eu le jour de la mesure avec le $\Delta\varphi$ de $+26^\circ$ un scanner ayant montré un IBF > 0.3 et augmenté de 0.04 par rapport au scanner à la visite précédente, ce qui peut expliquer ce $\Delta\varphi$ important.

Parmi les 5 autres cas, le sujet 20 n'a pas assez de données dans son dossier clinique pour pouvoir conclure sur une cause à ce $\Delta\varphi$ élevé. L'information sur la date d'embolisation du sujet 29 reste manquante actuellement mais pourrait justifier le $\Delta\varphi$ de -20° lors de l'inclusion. Malgré les données recueillies et complètes, aucune justification concrète ou d'effets confondants sur les $\Delta\varphi$ significatifs ne peut être apportée pour les trois derniers cas. Par exemple, l'âge des sujets sans traitements n'est pas différent entre ceux ayant eu un $\Delta\varphi \geq 10^\circ$ et les autres (Test t de Student ; p =0.41).

La population de patients inclus dans l'étude HeMAPIC qui n'a pas eu de complications diagnostiquées et traitées mais un $\Delta\varphi$ significatif correspond à 36%, soit la majorité des cas ayant eu un $\Delta\varphi \geq 10^\circ$.

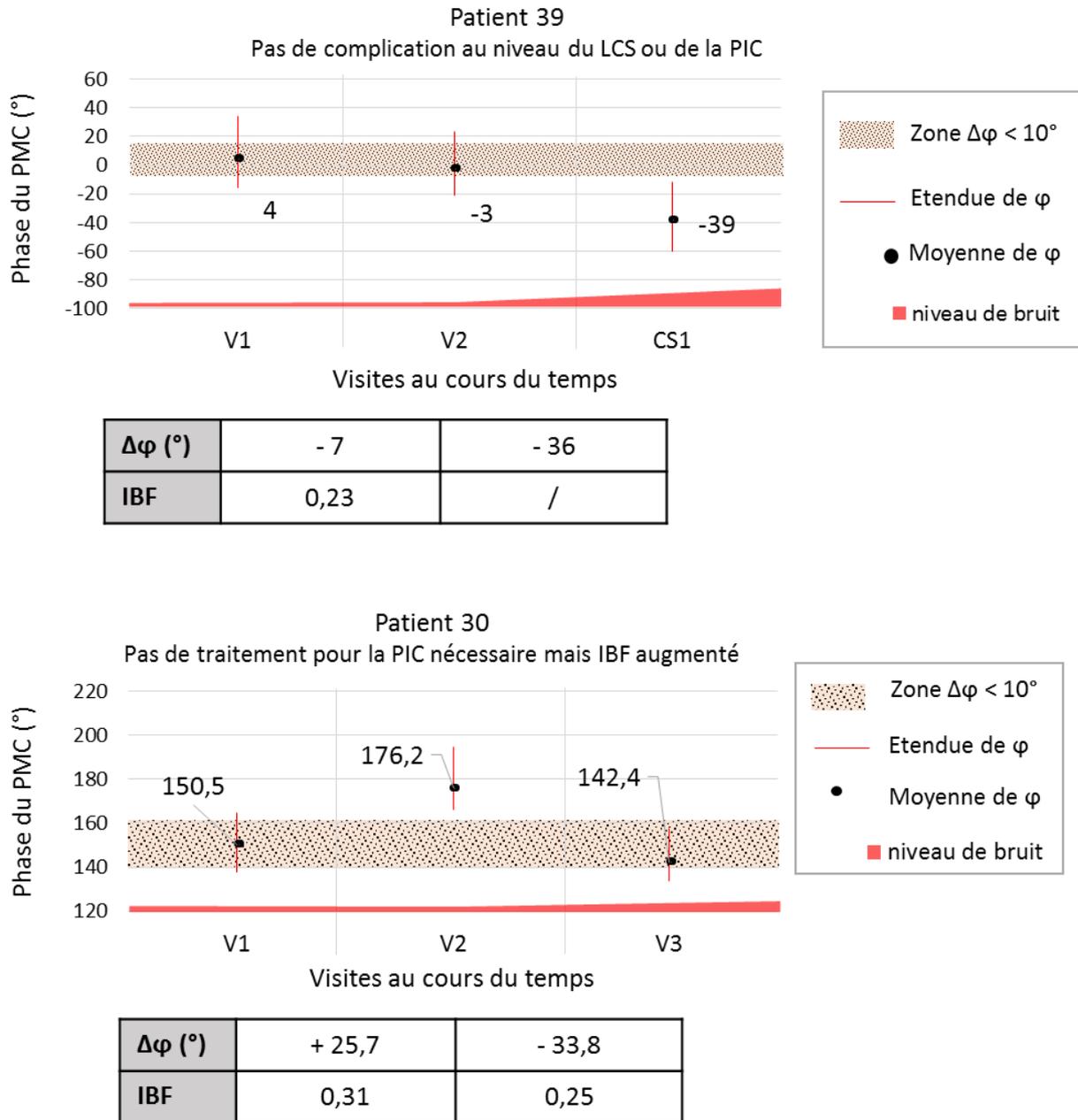


Figure 59 : Evolution de la phase du PMC au cours du suivi de deux patients n'ayant pas eu de complications nécessitant un traitement suite à l'hémorragie méningée

Légende : $\Delta\varphi$: déphasage du PMC, φ : phase du PMC, V1 : première visite durant l'hospitalisation, CS1 : première consultation de suivi, IBF : index bifrontal.

2.e) Traitement contre l'augmentation de la PIC

Un dernier cas de figure rencontré chez les patients ayant eu un $\Delta\varphi \geq 10^\circ$ est lorsqu'un traitement pour diminuer ou maintenir la PIC à une valeur normale a été appliqué à un moment ou un autre du suivi. Cependant, seuls 4 patients (22%) parmi les 18 qui ont bénéficié d'au moins un traitement contre la PIC ont eu un $\Delta\varphi$ significatif (un seul pour chacun d'entre eux) autre que pour cause de proximité avec l'embolisation (n=4), de mesure juste avant une PL déplétive (n=2) ou de méningite concomitante après retrait de la DVE (n=1). Ces 4 patients représentent 14% des cas associés à un $\Delta\varphi$ significatif (Figure 54).

Le premier des cas est le patient 25 (Figure 60) qui lors de sa deuxième visite a eu un $\Delta\varphi$ de -30° malgré la présence de la DVE (Photo 4). Toutefois cette dernière avait été clampée la veille de la mesure pour vérifier si elle était toujours nécessaire, après quoi bien que la réaction initiale du patient fut bonne, son état neurologique est devenu fluctuant, requérant des bolus de mannitol connu pour baisser la PIC, et donc la phase du PMC.

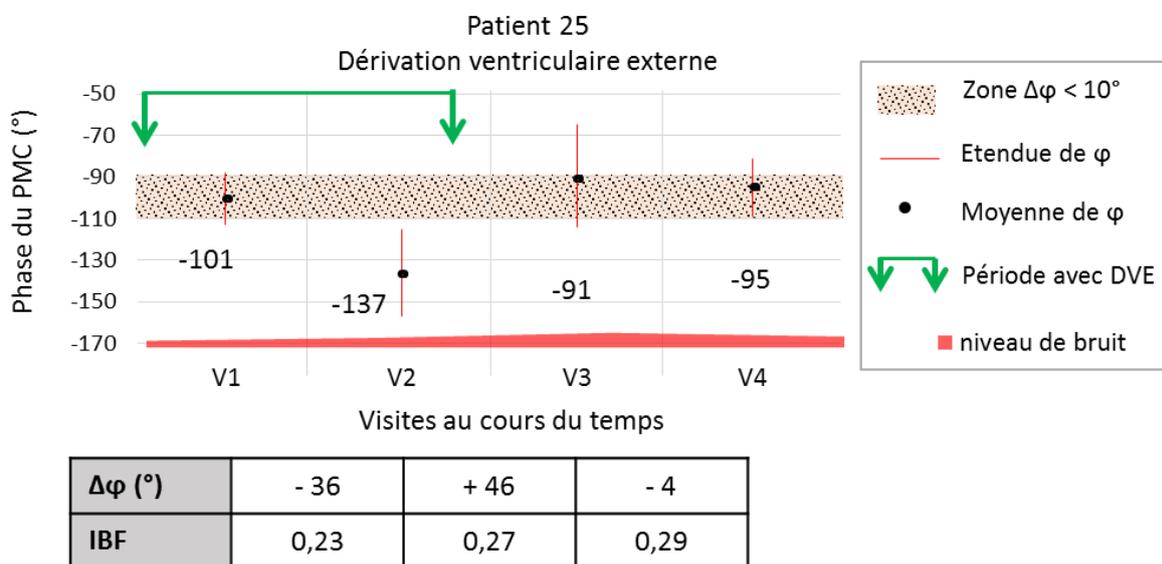


Figure 60 : Evolution de la phase du PMC au cours du suivi d'un patient traité avec une dérivation ventriculaire externe

Légende : $\Delta\varphi$: déphasage du PMC, φ : phase du PMC, V1 : première visite durant l'hospitalisation, IBF : index bifrontal, DVE : dérivation ventriculaire externe



Photo 4 : Patient avec une dérivation ventriculaire externe en salle de neuroréanimation

Le cas suivant (le sujet 31) a bénéficié de plusieurs PL déplétives avant son inclusion et a gardé un IBF > 0.3 tout au long de son suivi. Le seul $\Delta\varphi \geq 10^\circ$ a été obtenu lors de la deuxième mesure pendant l'hospitalisation (*Figure 61*). Une explication à ce $\Delta\varphi$ de + 40° est l'état clinique du patient le jour de la mesure, qui était en hypotension et bradycardie. La mesure PMC a d'ailleurs montré un niveau de bruit plus important qu'aux autres visites ou lors de la consultation.

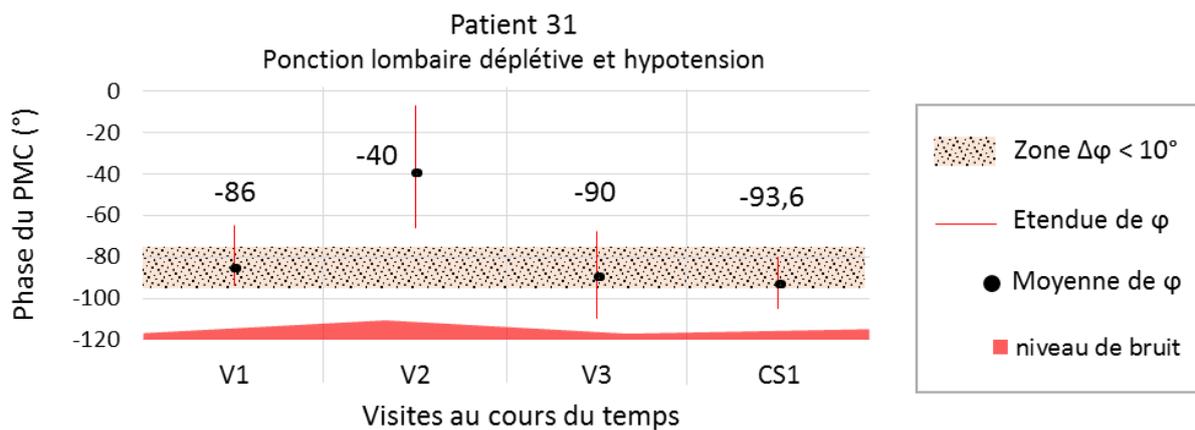


Figure 61 : Evolution de la phase du PMC au cours du suivi d'un patient traité par des ponctions lombaires déplétives et ayant fait une hypotension

Légende : $\Delta\varphi$: déphasage du PMC, φ : phase du PMC, V1 : première visite durant l'hospitalisation, IBF : index bifrontal, DVE : dérivation ventriculaire externe.

Le patient 40 a quant à lui eu une DVE retirée quelques minutes avant son inclusion. C'est d'ailleurs lors de cette mesure que le $\Delta\phi$ a été retrouvé de $+43^\circ$ par rapport aux deux mesures suivantes. Le retrait très récent de la dérivation est alors certainement responsable de ce déphasage important, en ayant perturbé quelque peu la circulation du LCS.

Enfin, le dernier patient de cette catégorie est le sujet 41 ayant bénéficié aussi bien d'une DVE avant son inclusion que d'une PL déplétive la veille de l'inclusion. La mesure qui dévoile le $\Delta\phi$ de -33° est celle qui a eu lieu lors de la première consultation de suivi. Aucune justification à cette valeur de phase bien plus faible n'a été trouvée si ce n'est des plaintes de migraine évoquées par le patient.

C.3) Facteurs favorables à une phase stable

Les deux catégories de patients, ayant conservé un $\Delta\phi$ stable, sont ceux qui ont bénéficié d'au moins un traitement pour diminuer la PIC (PL déplétive, DVE ou DVP) et ceux n'en ayant eu aucun. Au regard de la répartition du nombre de sujets dans chacun de ces deux groupes en fonction du $\Delta\phi$ dichotomique ([Figure 62.a](#)), aucune corrélation n'existe entre les deux groupes en inter-sujet et le $\Delta\phi$ (Test de Fisher exact et test du χ^2 de Pearson avec la correction de continuité de Yates ; $p=1$). Cependant si l'étude se fait sur la répartition du nombre de $\Delta\phi$ calculé (en intra-sujet) dans les deux groupes, toujours en fonction d'un $\Delta\phi \geq 10^\circ$ ou non ([Figure 62.b](#)), une légère corrélation apparaît même si elle ne reste pas totalement significative statistiquement (Test de Fisher exact ; $p=0.17$).

La [Figure 62](#) montre également que les patients ayant eu un traitement contre la PIC ont été hospitalisés sur une plus longue durée et ont pu avoir en moyenne 3.3 mesures de $\Delta\phi$ de la PIC contre 1.8 quand les patients n'ont pas eu besoin de traitement. Malgré le nombre répété de mesures, la phase du PMC a la plupart du temps montré une meilleure stabilité chez les patients ayant eu une DVE ou des PL déplétives. En règle générale, il apparaît donc que la présence de traitements ait favorisé le maintien d'une phase stable d'une mesure à l'autre. La [Figure 63](#), patient 11 montre l'efficacité des PL déplétives pour traiter l'HTIC alors que les [Figure 63](#), patient 16 et [Figure 58](#) montrent le maintien d'une PIC stable malgré le développement d'une hydrocéphalie aiguë puis d'une hydrocéphalie tardive grâce aux dérivations et aux PL.

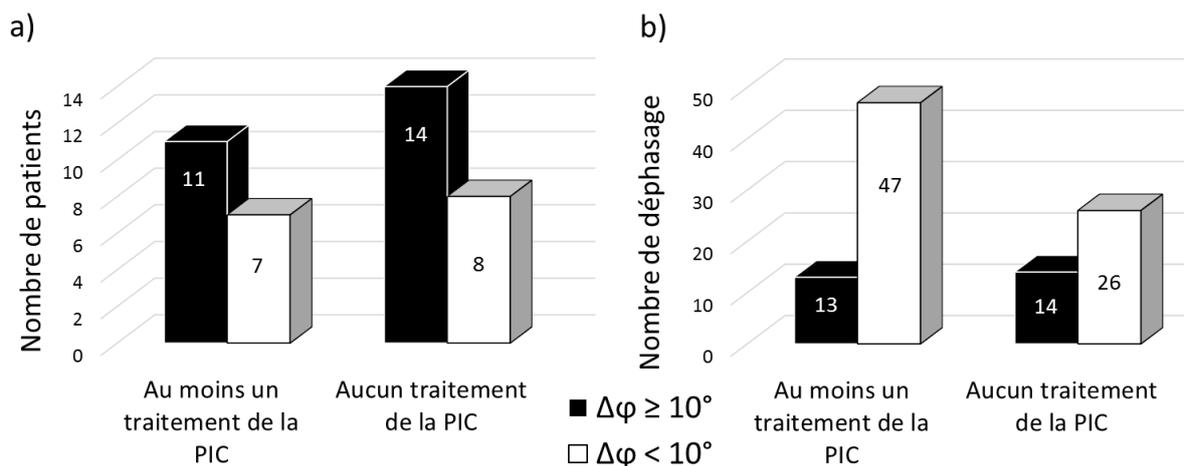


Figure 62 : Différence de déphasage entre les patients ayant eu un traitement contre la PIC et ceux qui en ont eu aucun a) par nombre de patient b) par nombre de déphasage

Les patients 16 et 28 sont des cas très représentatifs d'utilisation de traitements contre l'augmentation de la PIC (DVE, PL déplétives et DVP) pour la maintenir à un niveau stable, et dont la stabilité est vérifiée par le $\Delta\varphi$ du PMC. Ils sont décrits ci-dessous :

- Le sujet 16 (Figure 63) a gardé une DVE pendant plus de 5 semaines, à laquelle était conjointe des PL. En raison du maintien de l'hydrocéphalie et de la durée prolongée de la DVE (risque infectieux), la DVE a été remplacée par une DVP. Pendant tout le suivi, la mesure de phase est restée stable montrant l'efficacité des soins pour garder la PIC à un niveau constant.

- Le sujet 28 (Figure 58) est un cas un peu différent puisque la DVE a été installée que deux jours avant d'être arrachée par le patient. L'hydrocéphalie a alors pu être contenue d'abord par des PL déplétives journalières avant la pose d'une dérivation lombaire externe (DLE). Cela a permis le maintien d'une phase stable autour de -28° . Suite au retrait de la DLE, de nombreuses PL déplétives itératives ont à nouveau été nécessaires. Leur utilité apparaît flagrante à travers le $\Delta\varphi$ du PMC durant l'hospitalisation. En effet, les mesures réalisées juste après ou à distance d'une PL ont montré une phase stable à -26° en moyenne, alors que les mesures effectuées juste avant une PL ont dévoilé une phase stable à -36° en moyenne. Lors de la première consultation de suivi, le score IBF a été calculé à 0.35 et les signes cliniques étaient tous en faveur d'une hydrocéphalie (trouble sphinctérien, incontinence, trouble de la marche). Là encore, la phase mesurée à -36° soutenait la présence d'une hydrocéphalie et retrouvait une valeur similaire à celle obtenue avant une PL déplétive durant l'hospitalisation. Enfin, en présence d'une DVP lors de la dernière consultation, la phase du PMC était à nouveau à -28° comme lorsque la PIC était traitée durant l'hospitalisation, prouvant l'efficacité de la dérivation.

Chapitre 4 – Suivi non invasif de la pression intracrânienne après hémorragie méningée anévrysmale et chez des patients atteints de gliome malin

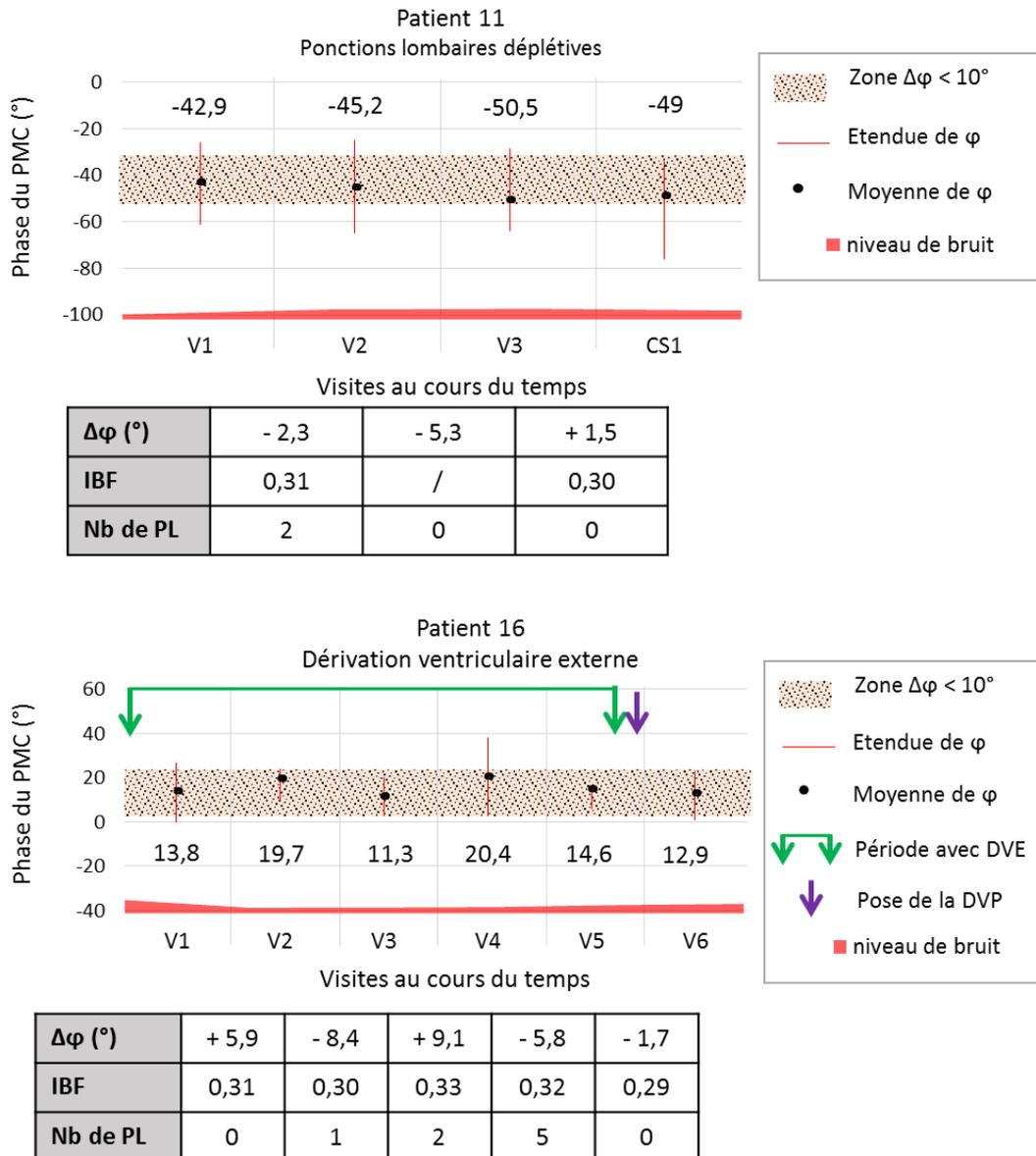


Figure 63 : Evolution stable de la phase du PMC au cours du suivi de patients ayant eu un traitement contre la PIC

Légende : $\Delta\varphi$: déphasage du PMC, φ : phase du PMC, V1 : première visite durant l'hospitalisation, IBF : index bifrontal, DVE : dérivation ventriculaire externe, DVP : dérivation ventriculaire péritonéale, Nb de PL : nombre de ponction lombaire.

C.4) Déphasage du PMC et hydrocéphalie versus score de l'IBF

Trois manières de définir l'hydrocéphalie peuvent être distinguées dans l'étude (Tableau 22) : l'hydrocéphalie aiguë marquée par la présence d'une DVE, l'hydrocéphalie tardive repérée par la pose d'une DVP et l'hydrocéphalie définie par un IBF > 0.3 (associée ou non à des signes cliniques d'HTIC et à des PL soustractives).

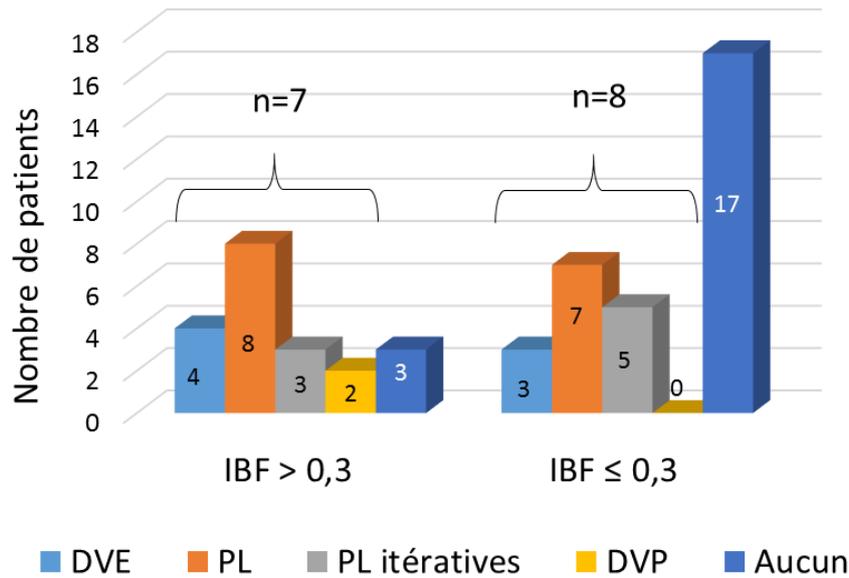


Figure 64 : Répartition des patients par traitement de la PIC reçue en fonction de l'IBF

Légende : IBF : index bifrontal, DVE : dérivation ventriculaire externe, DVP : dérivation ventriculaire péritonéale, PL : ponction lombaire. Sur cette figure un même patient peut être dans plusieurs catégories, par exemple les deux DVP sont aussi deux DVE. Ainsi les accolades représentent le nombre réel de patients ayant eu un ou plusieurs de ces traitements.

Hydrocéphalie aiguë

Parmi les patients inclus dans HeMAPIC, 8 (20%) ont développé une hydrocéphalie aiguë dont 57% (n=4 sur 7 patients avec les données d'IBF) ont bien eu un IBF > 0.3 (Figure 64) pendant leur suivi. Cependant, seulement un de ces 4 sujets avait encore sa DVE lors de l'inclusion (patient 16, Figure 63) ce qui peut expliquer que 43% des hydrocéphalies aiguës ne sont pas liées à un IBF > 0.3. Pour ces patients, aucun déphasage $\geq 10^\circ$ n'a été lié à un IBF > 0.3 ou à une hydrocéphalie aiguë, puisque cette dernière étant traitée, la PIC a pu être maintenue stable (Chapitre 4, C.2) Facteurs associés à la variation de la phase et C.3) Facteurs favorables à une phase stable).

Hydrocéphalie tardive

Seulement 5% des patients (n=2 : patient 16 (Figure 63) et patient 28 (Figure 58)) de l'étude HeMAPIC ont eu une hydrocéphalie tardive. Dans les deux cas, une hydrocéphalie aiguë avait été diagnostiquée suite à l'HM et l'IBF est resté au-dessus de 0.3 (Figure 64) pendant presque tout le suivi. Le $\Delta\phi$ a été quant à lui relativement stable grâce aux traitements appliqués contre l'augmentation de la PIC (Chapitre 4, C.3) Facteurs favorables à une phase stable).

Hydrocéphalie non diagnostiquée mais IBF > 0.3

Dans la série étudiée, 7 patients supplémentaires ont eu à un moment ou un autre de leur suivi un IBF > 0.3, sans que le diagnostic d'hydrocéphalie ait été fait. Parmi eux, 3 n'ont eu aucun traitement sur la PIC (aucun signe clinique évocateur de trouble du LCS non plus) malgré un IBF (unique) situé strictement entre 0.30 et 0.31 ([Figure 64](#)) mais aussi aucune conséquence sur le $\Delta\phi$ du PMC excepté le patient 30 ([Figure 59](#)), qui a montré un $\Delta\phi$ de $+30^\circ$ à la mesure correspondant à l'IBF > 0.3. Deux autres patients (patient 09 et patient 26) ont eu une PL déplétive lors de leur suivi, synonyme d'HTIC avec cependant aucune variation de la phase du PMC mais des IBF > 0.3. Le sujet 09 a cependant gardé un IBF > 0.3 tout le temps du suivi, potentiellement influencé par son antécédent d'HM survenue quelques années auparavant. Enfin, les deux sujets restant de cette catégorie ont eu plusieurs PL déplétives durant leur suivi ainsi que 100% d'IBF > 0.3 pour l'un (patient 11, [Figure 63](#)), 75% pour l'autre (patient 31, [Figure 61](#)). Néanmoins, dans les deux cas le $\Delta\phi$ est resté constant ce qui suppose que les traitements par PL déplétives ont été efficaces (le seul $\Delta\phi \geq 10^\circ$ chez le patient 31 a été causé par une hypotension et/ou un niveau de bruit élevé pendant la mesure qui rend la phase du PMC peu fiable). Le maintien de l'IBF > 0.3 se justifie par une perturbation du LCS prolongée nécessitant des PL déplétives mais ne convient pas à l'évolution favorable de la PIC, démontré par la phase du PMC ; la taille des ventricules cérébraux ne peut certainement pas redevenir normale aussi rapidement que la PIC.

Déphasage du PMC et le gold standard IBF

Compte tenu des descriptions ci-dessus, l'IBF > 0.3 associé à des signes cliniques de perturbation du LCS peut paraître fiable pour détecter un problème initial de PIC durant le suivi. Il y a d'ailleurs une corrélation inter-sujet presque significative entre les IBF et les traitements appliqués ou non sur les patients ([Figure 64](#), Test exact de Fisher ; $p = 0.062$). Cependant cette efficacité de l'IBF devient inexistante si seuls les patients avec une PIC traitée sont pris en compte ([Figure 64](#)). L'IBF ne paraît alors pas être un bon gold standard pour détecter des états de variation ou d'amélioration de la PIC en cours de suivi. De plus, un changement de plus de 0.05 ($n=3$) entre deux IBF consécutifs n'a pas révélé d'hydrocéphalie ou une augmentation accrue de la PIC, que ce soit par les signes cliniques ou le $\Delta\phi$.

L'étude du lien entre le $\Delta\phi$ du PMC et le gold standard de l'étude ne montre pas de corrélation significative ([Tableau 14](#) ; Test exact de Fisher, $p = 0.268$). Il ressort du tableau de contingence

qu'un $\Delta\varphi \geq 10^\circ$ est au contraire plutôt spécifique à 69.3% et sensible à 54.5%.à la détection d'un $IBF \leq 0.3$. Cependant avec les détails décrits dans les précédentes parties des résultats, ce constat était prévisible puisque la majorité des cas de $\Delta\varphi \geq 10^\circ$ correspondait à une mesure à proximité de l'embolisation (29%, Figure 54) dont aucun des patients avait eu un $IBF > 0.3$ ou à des cas n'ayant eu aucun traitement contre la PIC (36%, Figure 54) alors que 85% d'entre eux ont gardé un $IBF \leq 0.3$ (Figure 64). De plus, un $IBF > 0.3$ a souvent été retrouvé chez les patients qui ont subi des traitements stabilisant la PIC (Figure 64) alors que la PIC traitée a bien été perçue stable par la phase du PMC. Il était donc controversé de penser que l'IBF serait un argument de comparaison pour la mesure non invasive étudiée. Au contraire, par l'action significative des traitements sur la phase mais peu efficaces sur l'IBF quand la taille des ventricules a été trop longtemps déformée, ces deux facteurs se retrouvent opposés. Pour finir, la comparaison de l'IBF avec le $\Delta\varphi$ s'est montrée difficile étant donné que la proximité ou l'existence d'un scanner proche de la mesure de phase du PMC étaient rares ou irrégulières pendant le suivi des patients. En effet, les scanners ne sont légitimement pas répétés chaque semaine de l'hospitalisation. Le gold standard dans cette étude n'a alors que très peu de sens pour l'analyse des résultats.

Déphasage	IBF > 0.3	IBF ≤ 0.3	Total	
$\Delta\varphi \geq 10^\circ$	5	18	23	Se = 0.455
$\Delta\varphi < 10^\circ$	6	8	14	
Total	11	26	37	
Sp = 0.307				

Tableau 23 : Tableau de contingence pour l'étude de la sensibilité et de la spécificité du PMC à prédire l'hydrocéphalie avec l'IBF comme gold standard

Légende : Sp : spécificité, Se : sensibilité, IBF : index bifrontal, $\Delta\varphi$: déphasage du PMC, PMC : potentiel microphonique cochléaire

D) Résultats préliminaires de l'étude clinique GMaPIC

D.1) Caractéristiques de la population

1.a) Recrutement des patients

Entre Avril 2015 et Mai 2017, 31 patients ont été éligibles pour participer à cette étude (Figure 65). Seul un de ces patients ne s'est pas vu proposer l'étude, son état étant en phase terminale. Parmi les 30 patients éligibles restant, aucun n'a refusé de signer le consentement éclairé mais 2 d'entre eux ont dû être exclus immédiatement faute de réponse cochléaire suffisante sur chaque oreille. 4 patients sont sortis prématurément de l'étude sur décès, dont deux avant la seconde consultation, ce qui ne permet pas de les inclure dans l'analyse des données (deux mesures de phase sont nécessaires). Parmi les 28 patients inclus, 12 sont toujours en cours d'étude, dont 6 qui n'ont pas encore été vus en seconde consultation (patients inclus dans les trois derniers mois) et pour lesquels l'analyse sera donc impossible. Finalement, l'analyse des données a pu être réalisée sur 20 patients dont 14 ont terminé l'étude. Les inclusions dans cette étude sont toujours en cours et se poursuivent jusqu'en Avril 2018.

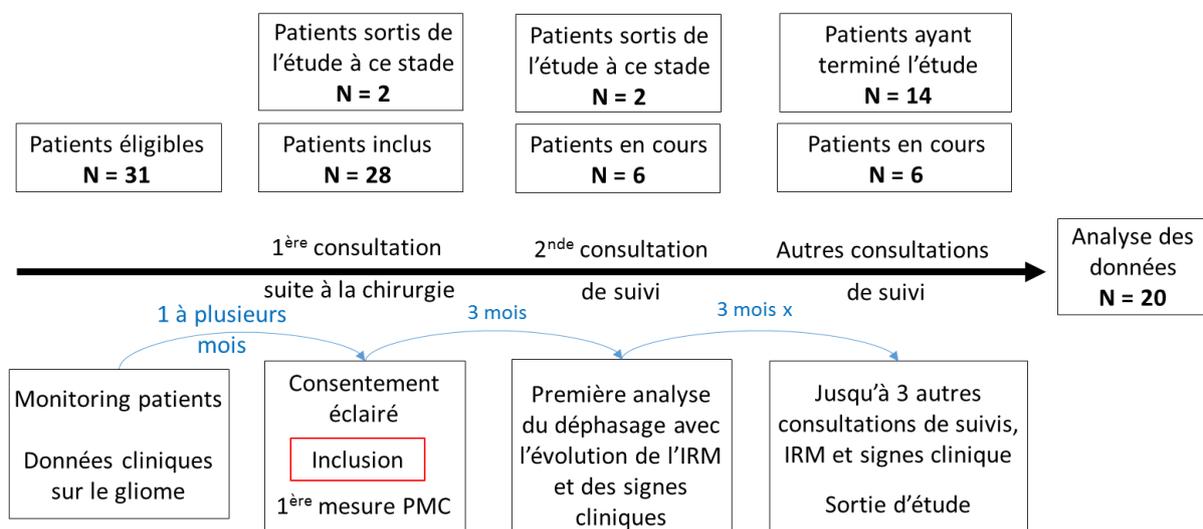


Figure 65.: Schéma de recrutement des patients inclus dans l'étude GMaPIC

Sur les 28 patients inclus, 5 l'ont été en consultation avant le début de traitement de radiothérapie et tous les autres lors de la première consultation oncologique suivant le traitement de radiothérapie ou la chirurgie de résection partielle. Le nombre de consultations

(et donc de mesures non invasives de la PIC) était en moyenne de 4 ([2 - 5] ; SD = 1.16), soit 3 déphasages en moyenne par patient et autant d'évaluations IRM et des signes cliniques. En ajoutant les mesures de tous les patients, pour chaque oreille et chaque technique, il y a près de 128 déphasages (PMC et PDA) à analyser et comparer au gold standard.

La seule difficulté rencontrée dans le recrutement ou le suivi des patients dans cette étude a été le changement ou l'annulation de rendez-vous du jour au lendemain sans en être averti malgré les arrangements mis en place auprès du secrétariat, ce qui a fait manquer une mesure non invasive de la PIC à certains patients.

À l'exception de ces rares cas où une consultation a été manquée (n=4), le temps entre chaque mesure était en majorité de trois mois sauf pour les 4 patients également inclus dans l'étude clinique GLYRAD, qui dans ce cadre bénéficiaient d'une IRM tous les 2 mois. Les autres espacements réduits ou prolongés entre chaque IRM/mesures ont été causés par une hospitalisation imprévue pour dégradation clinique du patient ou suite à un changement de traitement de chimiothérapie qui peut prendre du temps à mettre en place (rendez-vous dentaire, installation d'une chambre implantable ...). 7 des patients inclus ont à un moment ou un autre de leur suivi changé de traitement de chimiothérapie et 10 patients ont été hospitalisés pour progression des signes cliniques ou un problème concomitant à la tumeur (pneumocéphalie, chambre implantable bouchée ...).

Dans cette étude, le calme des salles de consultation a permis aussi bien les mesures de phase du PMC que celles des PDA. Au départ, le protocole prévoyait d'inclure le patient en essayant d'avoir une réponse par l'un ou l'autre signal (les PDA en priorité) sur chaque oreille ; puis au cours de l'étude, un amendement a été réalisé pour pouvoir obtenir des réponses avec les deux techniques sur chaque oreille. Cela a donc donné plusieurs configurations de mesures non invasives de la PIC avec selon les patients, les deux oreilles testées ou non et les deux techniques utilisées ou non.

1.b) Caractéristiques cliniques (n=28)

Les caractéristiques cliniques des patients ont été étudiées sur l'ensemble des 28 sujets inclus et sont rassemblées dans le Tableau 24. Les mesures de phase en PDA servant à l'analyse sont celles retrouvées après l'application de la correction du déphasage (Chapitre 2, D.2) Limites de la mesure Shift-OAE).

Chapitre 4 – Suivi non invasif de la pression intracrânienne après hémorragie méningée anévrysmale et chez des patients atteints de gliome malin

Patient			Tumeur			Mes. Rth	Nb $\Delta\phi$ et IRM	Nb PMC $\Delta\phi \geq 10^\circ$		Nb PDA $\Delta\phi \geq 10^\circ$		Nb IRM modif.	Nb SC modif.
Id	Age	S.	Type	Localisation	OD			OG	OD	OG			
03	32	M	GBM	Périvertri.	D	Non	4	4	/	/	2	2 (2)	2 (2)
04	57	M	GBM	Temp-ins	G	Non	2	/	/	2	/	2	2 (0)
05	47	M	GBM	Temporal	D	Non	4	/	/	3	/	(3)	0 (2)
06	63	M	Astro	Front-par	G	Non	3	/	0	/	/	1	1
07	55	M	GBM	Front-par	G	Non	4	/	/	1	2	(1)	1 (1)
08	50	F	GBM	Front-par	G	Non	4	/	/	/	4	1	1 (1)
09	60	F	GBM	Temporal	D	Oui	4	/	/	/	3	1	1
10	64	F	GBM	Front-par	D	Oui	4	/	2	/	/	1 (1)	1 (1)
11	29	M	GBM	Carrefour	G	Oui	4	/	1	4	3	3 (1)	1
12	42	M	Ol-de	Frontal	G	Non	4	/	/	/	1	0	0
13	46	M	Ol-as	Fr-par-call	G	Non	4	/	/	1	2	1	0
14	48	F	GBM	Calleux	/	Oui	4	2	/	/	3	3 (1)	1 (1)
15	49	M	GBM	Par-occ	D	Oui	3	/	3	3	/	1	0
16	58	M	GBM	Temp-ins	D	Non	3	3	2	2	3	1 (1)	0
17	52	F	GBM	Pariétal	G	Non	4	0	/	/	0	0	0
18	46	F	GBM	Temporal	D	Non	4	/	1	2	3	(1)	0
19	54	M	GBM	Pariétal	G	Non	2	/	/	1	0	0	0
20	55	M	Astro	Centr-ins	D	Non	2	1	1	1	1	0	1
21	56	M	Ol-as	Carrefour	D	Non	2	2	2	2	2	(1)	0
24	57	F	GBM	Frontal	D	Non	1	/	0	/	/	(1)	1

Tableau 24 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude GMaPIC

Légende : Id : identité du patient ; S. : sexe du patient ; M : masculin ; F : féminin ; Mes. Rth : mesure avant radiothérapie ; Nb : nombre ; $\Delta\phi$: déphasage ; modif : modification ; () : parenthèse quand la modification est une amélioration ; OD : oreille droite ; OG : oreille gauche ; D : droit ; G : gauche ; SC : signes cliniques ; GBM : glioblastome ; Ol-de : oligodendrogliome ; Ol-as : oligoastrocytome ; Astro : astrocytome ; Périvertri : périvertriculaire ; Temp : temporal ; Ins : insulaire ; Front : frontal ; Par : pariétal ; Call : corps calleux ; Occ : occipital ; Centr : central

Gold standard : IRM et signes cliniques

L'étude de la corrélation entre l'évaluation IRM et celle des signes cliniques plus subjectives n'a pas montré de différence statistiquement significative (Test t de Student ; $p = 0.26$). Ainsi, pour simplifier l'analyse, seuls les résultats IRM seront considérés comme gold standard.

Age et sexe

La population totale des patients inclus dans GMaPIC compte 19 (67.9%) hommes et 9 femmes. Aucune étude épidémiologique en France, à ma connaissance, n'existe sur les gliomes malins, pour vérifier cette répartition. La différence de parité ne gêne en tout cas en rien l'étude, puisque la réponse auditive n'est pas influencée par le genre du patient.

La moyenne d'âge globale dans la cohorte est de 49 ans ([18 - 64] ; SD = 10.9) ; elle est de 48,3 ans ([18 - 63] ; SD = 12.2) pour les hommes et de 52.2 ans ([45 - 64] ; SD = 6.65) pour les femmes. Il n'y a pas de différence significative entre la moyenne d'âge pour les hommes et pour les femmes (Test t de Student ; $p=0.28$).

Type histologique de la tumeur

Le type de gliome malin le plus rencontré dans la cohorte est le glioblastome (GBM ; $n=20$; 71.4%) comme c'est le cas dans la littérature. Les autres formes de gliome sont relativement moins représentées : 4 (14.3%) astrocytomes anaplasiques, 2 (7.1%) oligodendrogliomes et 2 (7.1%) oligoastrocytomes. Le nombre d'occurrence d'évolutions tumorales des GBM est significativement différent de celui des autres gliomes (Test t de Student ; $p = 0.013$).

Localisation de la tumeur

Les localisations des tumeurs gliales sont très variées (Figure 66). En majorité, la zone cérébrale frontale a été la plus touchée ($n=11$). Les autres régions les plus retrouvées ont été pariétales ($n=9$) et temporales ($n=8$), puis le carrefour ($n=5$) et la partie insulaire ($n=3$). Enfin, les localisations rares ont été occipitale ($n=1$), centrale ($n=1$) et périventriculaire ($n=1$).

Les évolutions tumorales

35% ($n=7$) des patients de l'étude ont eu au moins un cycle de progression majeure de leur tumeur (ou de l'œdème périlésionnel, l'effet de masse ou apparition d'une anomalie cérébrale importante), 25% ($n=5$) ont au moins présenté des cycles de régression franche, 20% ($n=4$) ont gardé une tumeur sans évolution et 30% ($n=6$) ont eu une évolution tumorale « intermédiaire » c'est-à-dire avec des tendances à la majoration/diminution de prises de contrastes, des progressions/régressions discrètes des lésions ou des augmentations du volume sanguin cérébral sans changements conséquents de la taille du gliome.

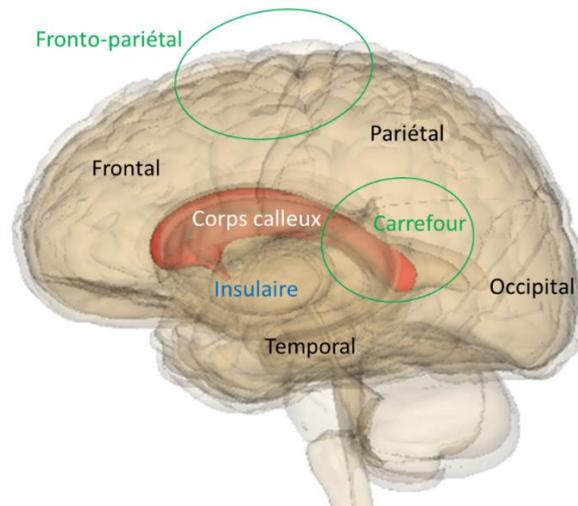


Figure 66 : Les principales localisations des gliomes malins dans l'étude GMaPIC. Adapté de Valcat96, <https://fr.wikipedia.org/wiki/Callosotomie>.

Légende : Les zones écrites en noir sont les plus extérieures, en bleu les intermédiaires et en blanc les plus intérieures. Les cercles délimitent les zones d'intersections nommées en vert.

D.2) Relations entre le déphasage et l'IRM

2.a) Le déphasage du PMC

12 (60%) patients inclus dans GMaPIC ont eu leur mesure non invasive de la PIC avec le PMC ; la moitié des sujets (n=6) a été mesurée du même côté que la tumeur dont 3 sur les deux oreilles. Aucune différence n'est constatée dans ce groupe (n=3) entre les $\Delta\phi$ du PMC réalisés sur les deux oreilles d'un même patient, mais le nombre de données actuelles ne permet pas de conclure.

L'étude du lien entre le $\Delta\phi$ du PMC et les évaluations de l'IRM a montré une corrélation très significative (Test exact de Fisher ; $p = 0.007$), et une sensibilité du $\Delta\phi$ à détecter un développement tumoral (progression ou régression) de 75% pour une spécificité de 66.7% (Tableau 25). Cependant cette sensibilité peut être améliorée à 85% (en rouge Tableau 25) en ignorant un seul des sujets pour lequel l'évaluation de la PIC peut être faussée. En effet le patient 11 a une hydrocéphalie tri-ventriculaire congénitale avec deux sondes de dérivation ventriculaires en frontal gauche (donc du même côté que la mesure PMC) et une dernière sonde au niveau du carrefour ventriculaire droit, non loin d'où se situe la tumeur. L'activité des DVP compense très probablement le niveau de la PIC pouvant être modifiée par le développement

du glioblastome et ne permet donc pas de visualiser ces changements avec le PMC (Figure 67a). L'étude HeMAPIC a par ailleurs démontré la stabilité du $\Delta\phi$ du PMC en présence d'une dérivation, comme c'est le cas ici avec le sujet 11, mis à part la dernière consultation où le $\Delta\phi$ est supérieure à 10° . Lors de cette dernière consultation, l'IRM montre pour la seconde fois consécutive une progression de la tumeur pouvant expliquer ce $\Delta\phi \geq 10^\circ$, faute de compensation possible de la PIC par la DVP à ce stade d'accroissement de la lésion.

Déphasage du PMC (toute oreille)	Changement IRM	Stabilité IRM	Total	
$\Delta\phi \geq 10^\circ$	18 17	7	25 24	Se = 0.75
$\Delta\phi < 10^\circ$	6 3	14	20 17	
Total	24 20	21	45 41	Se = 0.85
Sp = 0.667				

Tableau 25 : Tableau de contingence pour l'étude de la sensibilité et de la spécificité du PMC à prédire les évolutions tumorales.

Légende : en rouge sont représentés les résultats obtenus sans considérer le cas exceptionnel du patient 11 qui a une hydrocéphalie congénitale avec trois sondes de dérivations ventriculaires. Se : sensibilité, Sp : spécificité, PMC : potentiel microphonique cochléaire, $\Delta\phi$: déphasage du PMC

Deux sujets monitorés par le $\Delta\phi$ du PMC pour la mesure non invasive de la PIC sont très représentatifs de la faculté du PMC à suivre le développement ou la stabilité de gliome malin :
 - le patient 03 est un très bon exemple de détection des changements de volume des lésions gliales. De manière consécutive, l'IRM a révélé une progression importante de la tumeur, puis sa régression nette avant une nouvelle progression et une nouvelle régression. A chaque fois, le $\Delta\phi$ du PMC a parfaitement identifié ces changements, par un $\Delta\phi$ positif lors des progressions et un $\Delta\phi$ négatif lors des régressions (Figure 68a).

- le patient 10 décrit à son tour la bonne aptitude du $\Delta\phi$ du PMC à détecter une évolution, cette fois, d'éléments liés à la tumeur mais aussi un état stable (Figure 69). Le $\Delta\phi \geq 10^\circ$ a été positif lors de l'augmentation de l'œdème périlésionnel et de l'effet de masse apparue suite à la radiothérapie et négatif lors de leur diminution. Le $\Delta\phi < 10^\circ$ a ensuite été maintenu lors des consultations suivantes où l'IRM montrait également une stabilité des images.

Chapitre 4 – Suivi non invasif de la pression intracrânienne après hémorragie méningée anévrismale et chez des patients atteints de gliome malin

Patient 11 – GBM du carrefour gauche
Progressions tumorales et hydrocéphalie dérivée

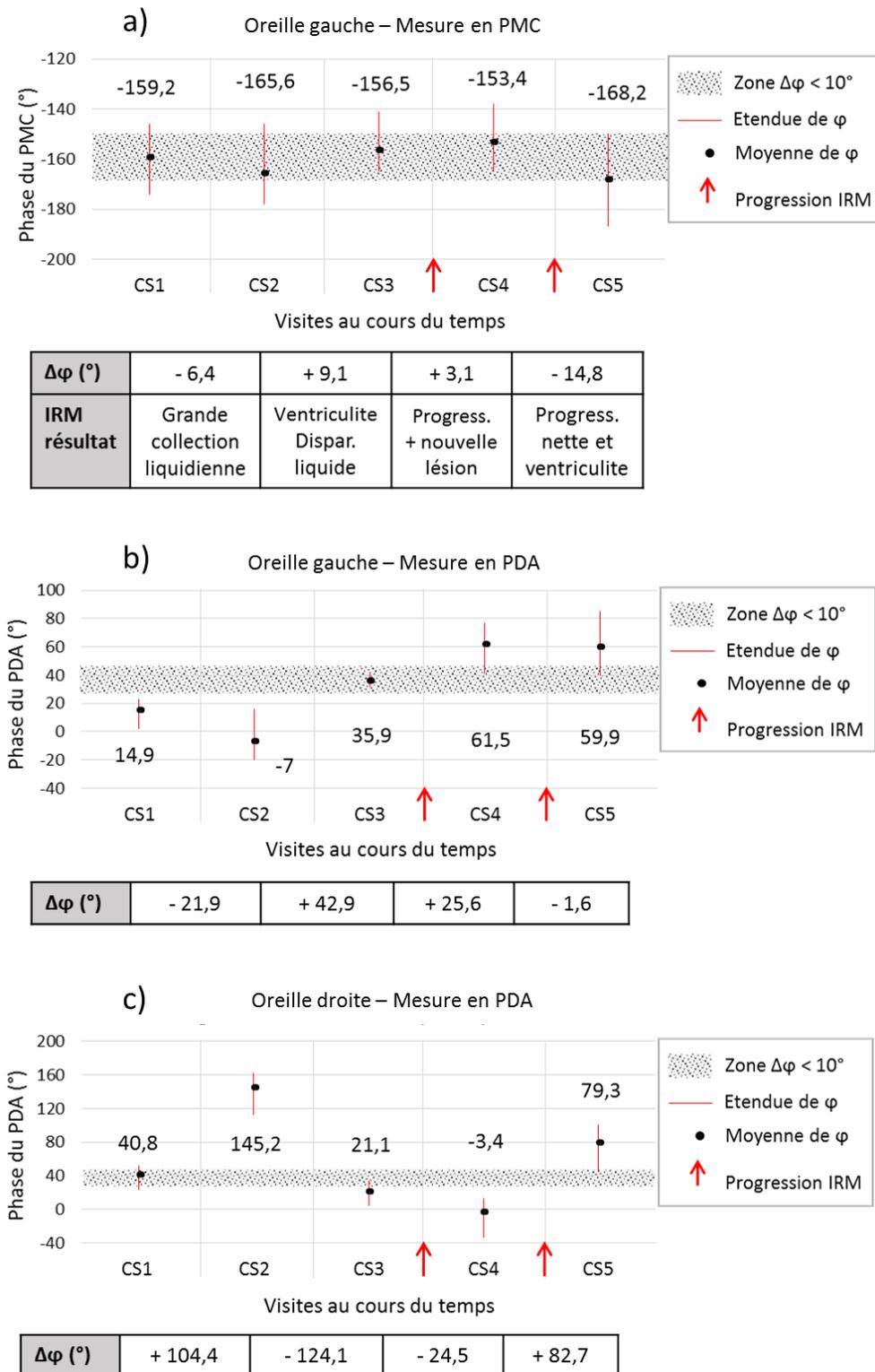


Figure 67 : Evolution de la phase du PMC (a), des PDA (b) et c)) lors du suivi du patient 11, marqué par deux séquences de progression tumorale et de complications de son hydrocéphalie congénitale

Légende : CS1 : première consultation de suivi, φ : phase, $\Delta\varphi$: déphasage, Dispar. : disparition, Progress. : progression, GBM : glioblastome

Patient 03 – GBM périventriculaire droit
Progressions et régressions tumorales

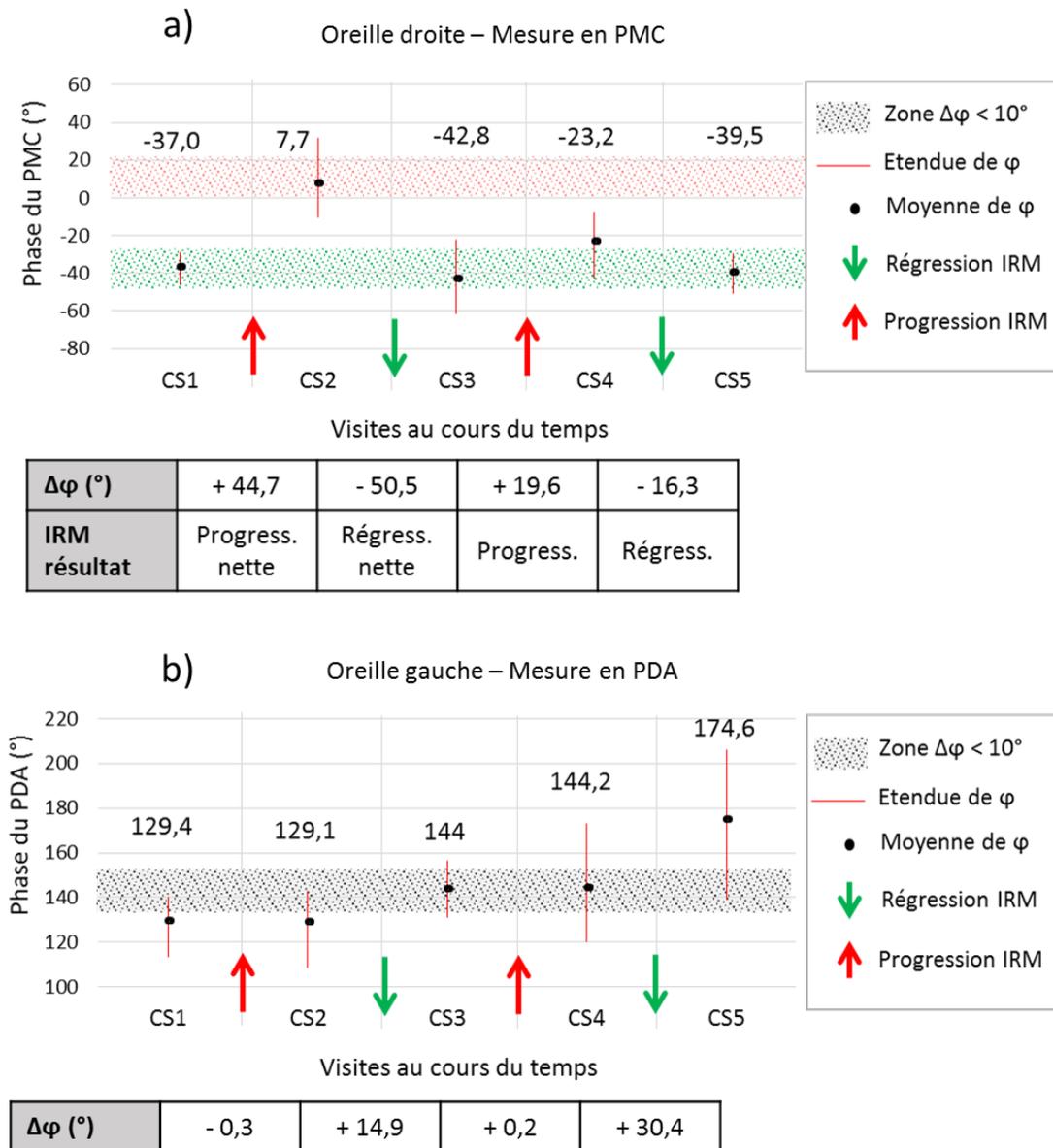


Figure 68 : Evolution de la phase du PMC (a)) et des PDA (b)) lors du suivi du patient 03 ayant eu deux cycles de progressions tumorales séparés et suivis d'un cycle de régression tumorale

Légende : CS1 : première consultation de suivi, φ : phase, $\Delta\varphi$: déphasage, Progress. : progression, Régress. : régression, GBM : glioblastome

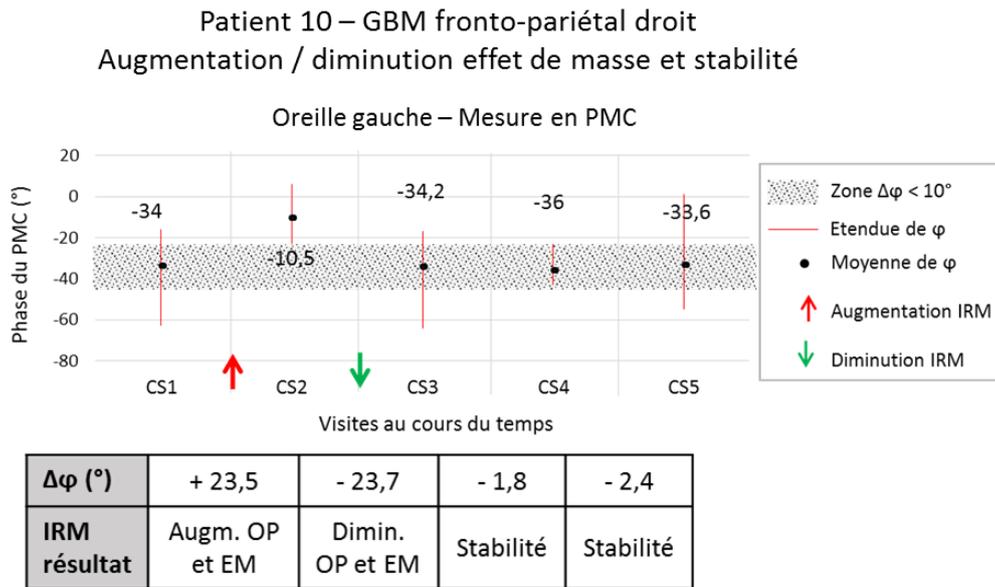


Figure 69 : Evolution de la phase du PMC lors du suivi du patient 10 ayant eu des cycles de stabilité

Légende : CS1 : première consultation de suivi, φ : phase, $\Delta\varphi$: déphasage, Augm : augmentation, Dimin : diminution, OP : œdème périlésionnel, EF ; effet de masse.

Cependant, tous les $\Delta\varphi$ du PMC n'ont pas suivi parfaitement les résultats donnés par l'IRM. Un cas représentatif de mauvaises lectures du $\Delta\varphi$ du PMC est par exemple le patient 14 (Figure 24a). Ce dernier a été inclus et mesuré juste avant le début du traitement par radiothérapie. Lors de la consultation 2 où le premier $\Delta\varphi$ est calculé, un mois s'est écoulé depuis la fin de la radiothérapie et le sujet a développé un volumineux abcès cérébral frontal droit alors que la lésion tumorale du corps calleux est restée stable. Il est alors attendu dans ces conditions d'observer une PIC plus importante. Pourtant, le $\Delta\varphi$ du PMC n'a montré aucun changement (+ 5°), malgré que la mesure ait eu lieu du même côté de l'abcès. Plusieurs effets confondants sont envisageables : le rôle de la radiothérapie, la prise des antibiotiques ou la corticothérapie forte pour traiter l'abcès. L'IRM, lors de la consultation suivante, montre une majoration des prises de contraste du glioblastome (GBM) ainsi que l'apparition d'une nouvelle lésion et une augmentation du volume sanguin cérébral multiplié par 4. Cependant l'abcès a partiellement régressé. Encore une fois ici, le $\Delta\varphi$ du PMC reste pourtant stable (6.2°) mais la concomitance de la diminution de l'abcès d'une part, et de signes en faveur d'une progression de la tumeur d'autre part, peut avoir maintenu la PIC à un niveau stable, d'autant plus que le patient ne montre aucune détérioration de ses signes cliniques. La mesure lors de la consultation 4 indique un $\Delta\varphi$ de 43.5°, tout à fait en accord avec l'IRM qui dénote une régression nette de l'abcès mais une progression des prises de contraste du GBM avec néanmoins une stabilité de sa taille. Enfin,

lors de la dernière consultation, l'évaluation de l'IRM et la phase du PMC sont à nouveau superposables : un $\Delta\varphi$ négatif de 26° pour une poursuite de la régression de l'abcès accompagnée de la régression significative en taille et en prise de contraste du GBM.

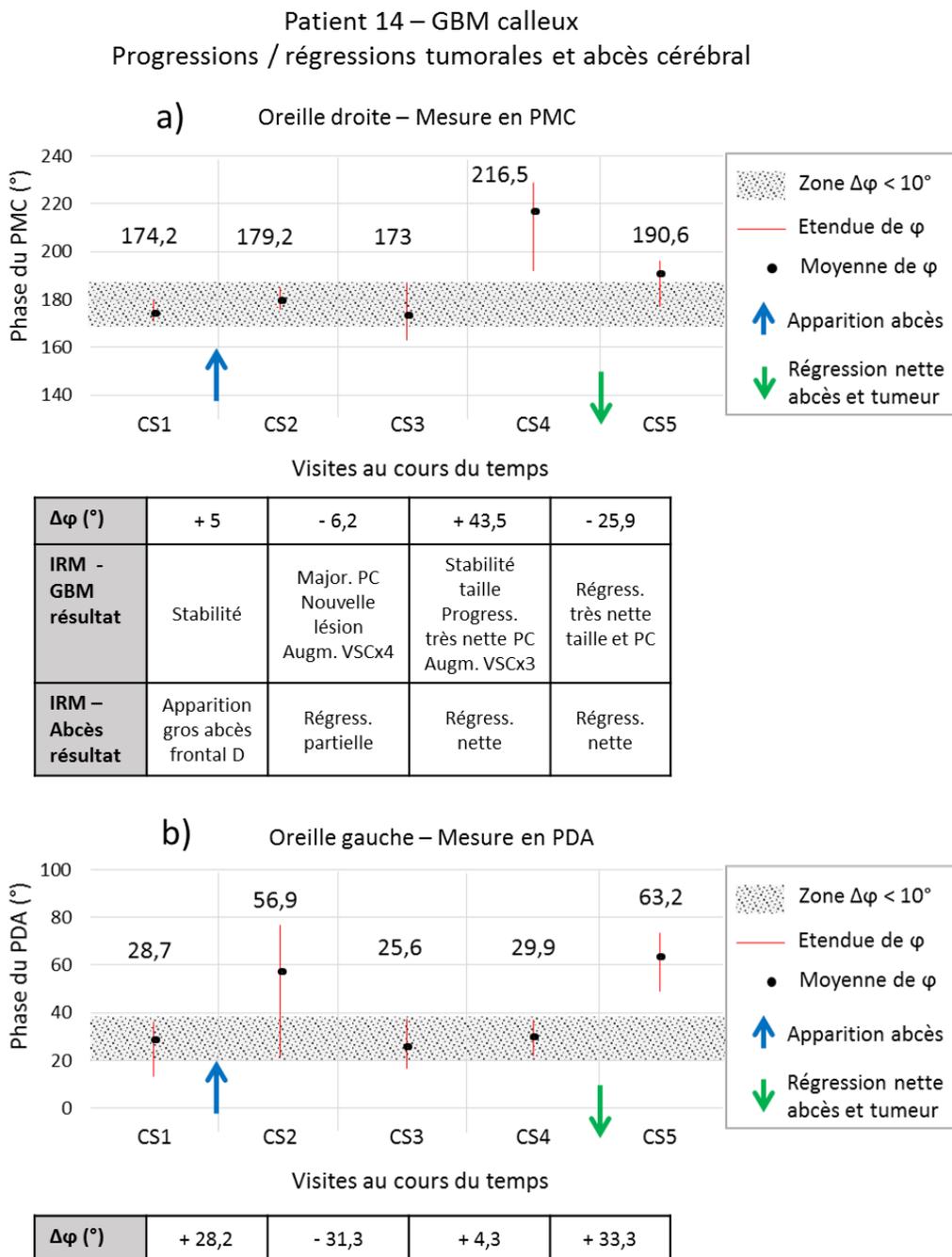


Figure 70 : Evolution de la phase du PMC (a)) et des PDA (b)) lors du suivi du patient 14 ayant développé un abcès cérébral et eu un glioblastome évolutif

Légende : CS1 : première consultation de suivi, φ : phase, $\Delta\varphi$: déphasage, Major : majoration, Augm : augmentation, Progress : progression, Régress : régression, VSC : volume sanguin cérébral, GBM : glioblastome, D : droit, GBM : glioblastome.

2.b) Le déphasage des PDA

17 (85%) patients inclus dans GMaPIC ont eu leur mesure non invasive de la PIC avec les PDA, 13 d'entre eux ont été mesurés du même côté que la tumeur dont 8 sur les deux oreilles. Une différence est constatée dans ce groupe entre les $\Delta\phi$ des PDA réalisées sur les deux oreilles d'un même patient (Figure 71), pouvant corroborer avec l'hypothèse d'un cloisonnement du compartiment du LCS en cas de tumeur intracrânienne.

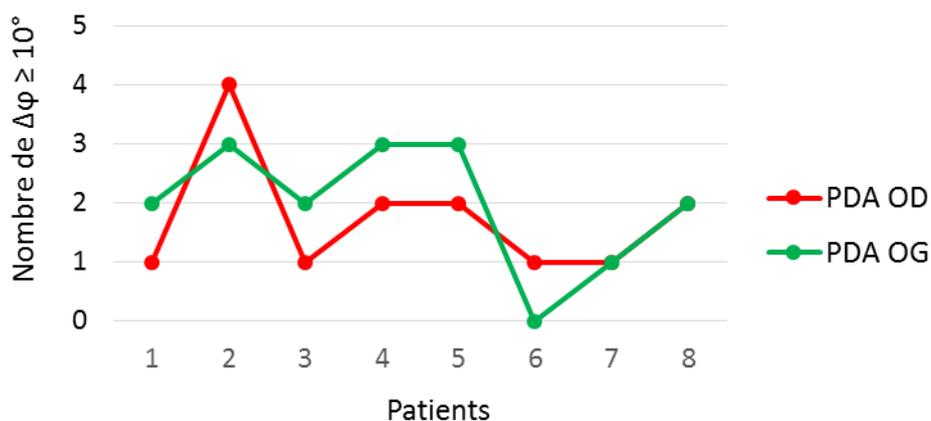


Figure 71 : Différence des déphasages avec les PDA entre les deux oreilles d'un même patient

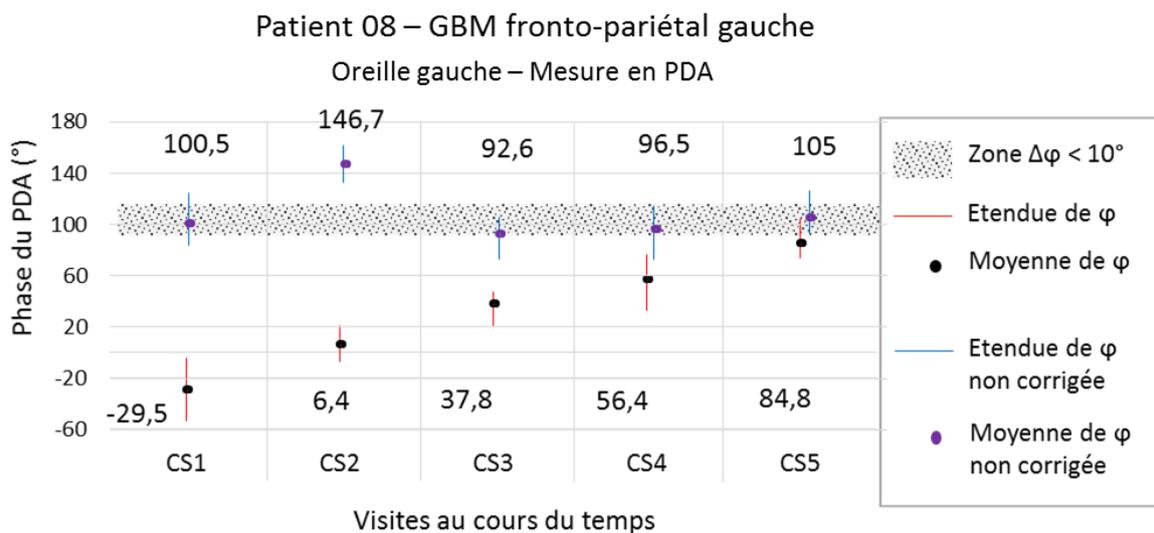
L'étude du lien entre le $\Delta\phi$ des PDA et les évaluations de l'IRM a montré une corrélation très significative, (Test exact de Fisher ; $p = 1.26.10^{-5}$) et une sensibilité du $\Delta\phi$ à détecter un développement tumoral (progression ou régression) de 86.5% pour une spécificité de 60.9% (Tableau 26). Cependant cette spécificité peut être améliorée à 67.4% (en rouge Tableau 25) en tenant compte du $\Delta\phi$ des PDA sans la correction pour le patient 08 pour lequel cette dernière semble considérablement faussée l'évolution de la PIC. En effet, le patient 08 (Figure 72) a une évolution de phase très étrange et non physiologique avec la correction, comme cela est décrit dans le Chapitre 2 (D.2) Limites de la mesure Shift-OAE et Figure 35) sur l'oreille opposée à celle analysée ici (Figure 72) et pour laquelle la phase des PDA n'a pas pu être mesurée lors des deux dernières consultations. Avec l'application de la correction sur la phase des PDA, le $\Delta\phi$ augmente progressivement au fur à mesure des consultations en restant significatif alors que les IRM sont en faveur d'une stabilité de la taille de la lésion avec quelques régressions des prises de contrastes. En revanche les $\Delta\phi$ des PDA sans correction sont logiquement restés stables mis à part lors de la deuxième consultation où de toute façon l'IRM dévoilée une extension méningée. Il semble alors que les $\Delta\phi$ sans la correction sont plus plausibles pour ce patient.

Chapitre 4 – Suivi non invasif de la pression intracrânienne après hémorragie méningée anévrysmale et chez des patients atteints de gliome malin

Déphasage des PDA (toute oreille)	Changement IRM	Stabilité IRM	Total	
$\Delta\varphi \geq 10^\circ$	32	18 15	47	Se = 0.865
$\Delta\varphi < 10^\circ$	5	28 31	36	
Total	37	46	83	
		Sp = 0.609	Sp = 0.674	

Tableau 26 : Tableau de contingence pour l'étude de la sensibilité et de la spécificité des PDA à prédire les évolutions tumorales

Légende : en rouge sont représentés les résultats obtenus en considérant les résultats des PDA du patient 08 sans la correction.



$\Delta\varphi$ (°) sans corr	+ 46,2	- 54,1	+ 2,9	+ 9,5
$\Delta\varphi$ (°) après corr	+ 35,9	+ 31,4	+ 18,6	+ 28,4
IRM résultat	Probable extension méningée	Discrète diminu. PC	Légère régress. PC	Discrète régress. PC

Figure 72 : Evolution de la phase des PDA lors du suivi du patient 08 ayant gardé des images relativement stables de la lésion gliale

Légende : CS1 : première consultation de suivi, φ : phase, $\Delta\varphi$: déphasage, Diminu : diminution, PC : prise de contraste, Régress : régression, Corr : correction.

Deux sujets monitorés par le $\Delta\phi$ des PDA sont très représentatifs de la faculté des PDA à suivre le développement ou la stabilité de gliome malin :

- le patient 04 est un très bon exemple de détection des progressions des lésions gliales et d'évènements délétères concomitants. De manière consécutive, l'IRM a révélé une progression importante de la tumeur, puis à la consultation suivante la poursuite de la progression accompagnée d'une pansinusite, d'une thrombophlébite et d'une méningite. A chaque fois, le $\Delta\phi$ des PDA a parfaitement identifié ces progressions par un $\Delta\phi$ positif et significatif ; le $\Delta\phi$ a même été gigantesque (93°) lors de l'accumulation des pathologies cérébrales responsables d'une augmentation de la PIC ([Figure 73a](#)).

- le patient 05 décrit à son tour la bonne aptitude du $\Delta\phi$ du PMC à détecter une évolution, cette fois, de régression de la tumeur mais aussi un état stable ([Figure 73b](#)). Le $\Delta\phi \geq 10^\circ$ a été retrouvé pour chaque diminution de la taille des lésions avec une valeur proportionnelle à l'étendue de la régression ($\Delta\phi$ de 13° pour une légère régression, $\Delta\phi$ de 15° pour une régression partielle, $\Delta\phi$ de 48° pour une régression nette) ; néanmoins ces $\Delta\phi$ étaient toujours de signe positif. Le $\Delta\phi < 10^\circ$ a aussi été obtenu lorsque l'IRM a montré une stabilité de la lésion.

Cependant, tous les $\Delta\phi$ des PDA n'ont pas toujours suivi parfaitement les résultats donnés par l'IRM. Un cas représentatif de mauvaises lectures du $\Delta\phi$ des PDA est par exemple le patient 14 ([Figure 24b](#)), comme pour le PMC. L'évolution du $\Delta\phi$ des PDA montre néanmoins une évolution presque contradictoire à celle du $\Delta\phi$ du PMC ([Figure 24a](#)) même si elle a été réalisée sur l'oreille opposée. Ainsi le $\Delta\phi \geq 10^\circ$ est bien obtenu, qui plus est dans le sens de l'évolution IRM, lors des premières consultations de suivi où le développement de l'abcès cérébral est survenu ($+28^\circ$) avant sa régression partielle (-31°). Contrairement à l'hypothèse émise pour le $\Delta\phi$ du PMC mesuré à la troisième consultation, la nouvelle lésion ne semble pas, avec le $\Delta\phi$ des PDA, avoir compensé la régression de l'abcès. De même, lors de la consultation suivante marquée par une IRM mettant en évidence une régression nette de l'abcès, cette régression passe inaperçue à travers le $\Delta\phi$ des PDA alors que ce même $\Delta\phi$ est significatif avec le PMC. Enfin, la dernière consultation met d'accord les deux techniques avec un $\Delta\phi$ très significatif lors des régressions concomitantes de l'abcès et de la tumeur mais avec cette fois-ci un $\Delta\phi$ positif des PDA malgré la décroissance des lésions.

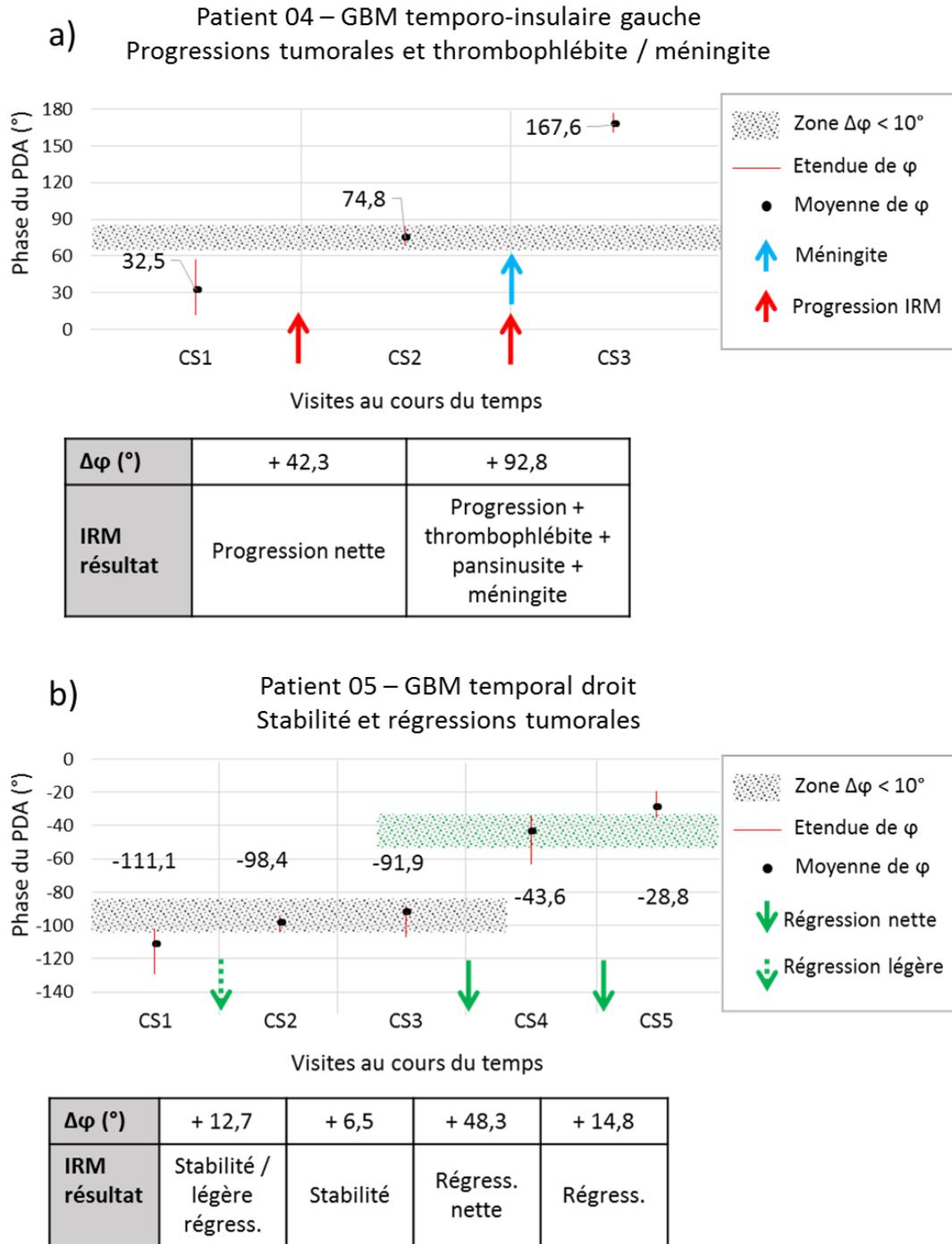


Figure 73 : Evolution de la phase des PDA lors du suivi a) du patient 04 ayant eu des progressions tumorales b) du patient 05 ayant eu des cycles de stabilités et de régressions tumorales

Légende : CS1 : première consultation de suivi, φ : phase, $\Delta\varphi$: déphasage, Régress : régression

2.c) Comparaison du déphasage du PMC et des PDA

9 (45%) patients inclus dans GMaPIC ont eu leur mesure non invasive de la PIC avec à la fois les PDA et le PMC ; 5 d'entre eux ont été mesurés sur la même oreille (dont 3 sur les deux oreilles). Globalement, il n'y a aucune différence significative entre les résultats des deux techniques sur une même oreille (Figure 74a) mis à part pour 2 cas. Les résultats obtenus entre les deux techniques sur les oreilles opposés d'un même patient montrent aussi une bonne similarité (Figure 74b), excepté pour 2 patients.

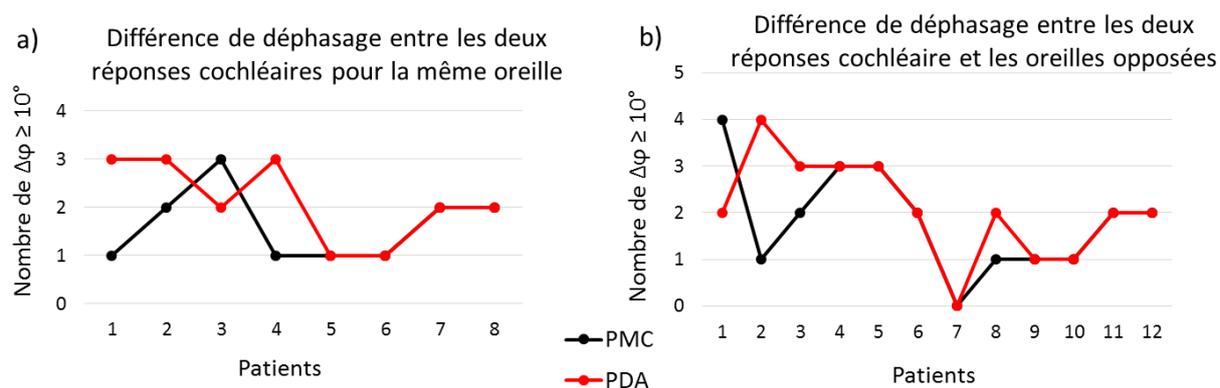


Figure 74 : Différences de déphasage en fonction de la technique utilisée a) sur la même oreille de chaque patient b) sur l'oreille opposée de chaque patient

Trois des sujets qui ont montré une grande disparité des déphasages selon la technique sont le patient 03 (Figure 68), le patient 11 (Figure 67) et le patient 14 (Figure 70) et sont décrits ci-après. Chacun d'entre eux a une particularité potentiellement responsable de ces différences : la localisation de la tumeur pour le premier (seul sujet avec un GBM périventriculaire donc proche de la source de production du LCS), l'influence des sondes de DVP et leur localisation pour le second cas (elles sont directement liées à la production/résorption du LCS) et la présence d'un abcès cérébral droit pour le dernier cas.

- Le patient 03 a sur l'oreille opposée à la localisation de la tumeur, un $\Delta\phi$ en PDA (Figure 68b), significatif qu'aux consultations où une régression du GBM est visible sur l'IRM, alors qu'il témoigne d'une stabilité surprenante lors des progressions. Le $\Delta\phi$ en PMC (Figure 68a) avait pourtant montré une excellente détection des changements tumoraux sur l'oreille du côté pathologique. Il pourrait être évoqué ici une compartimentation de la PIC induite par la présence du volume tumoral pour justifier ces différences entre les deux côtés.

- Le patient 11 montre des déphasages très différents d'une technique à l'autre (Figure 67a et b) et entre les deux oreilles avec la même technique (Figure 67b et c). Le $\Delta\phi$ du PMC sur l'oreille

du côté de la tumeur, reste relativement stable durant tout le suivi malgré les grandes variations constatées sur les IRM, certainement en raison des dérivations ventriculaires. Les $\Delta\phi$ des PDA obtenus sur la même oreille montrent exactement le contraire du PMC, avec des $\Delta\phi \geq 10^\circ$ quand ils étaient stables en PMC et un $\Delta\phi < 10^\circ$ pour le seul déphasage significatif en PMC. Il est possible d'envisager que le rôle des DVP est moins influent sur les PDA ce qui permet au déphasage de suivre les évolutions de l'IRM, excepté lors de la progression très nette observée à la dernière consultation. Au regard des $\Delta\phi$ des PDA calculés sur l'oreille opposée, l'impact des DVP se révèle encore inexistant sur la mesure des PDA : toutes les variations visibles sur les IRM consécutives sont démontrées par les $\Delta\phi$ importants des PDA. Néanmoins, le signe et la valeur de ces $\Delta\phi$ des PDA sont très différents entre chaque oreille.

- Le patient 14 et ses $\Delta\phi$ contradictoires entre les deux mesures non invasives de la PIC sont décrits dans le Chapitre 4, (D.2.b) Le déphasage des PDA). Là encore, il pourrait être évoqué une compartimentation de la PIC induite par la présence du volume tumoral d'une part et de l'abcès cérébral d'autre part pour justifier ces différences entre les deux côtés.

La plupart des autres patients ont montré une bonne corrélation entre les deux techniques et avec le résultat des IRM (par exemple le patient 17, [Figure 75](#)). Cependant, plusieurs patients ont aussi montré des $\Delta\phi$ semblables en PDA et PMC mais différents des interprétations des IRM (patient 15, 20 et 21 du [Tableau 24](#)). Un bon exemple est le patient 15 ([Figure 76](#)) où les $\Delta\phi$ sont significatifs en PMC et PDA et de même signe durant tout le suivi. Pourtant l'IRM montre uniquement une progression nette de la tumeur entre les deux premières consultations puis une stabilité totale avant quelques majorations de prise de contraste. Cette disparité entre les mesures non invasives de la PIC et l'IRM est surprenante mais l'évolution égale des $\Delta\phi$ avec les deux techniques laisse penser que les mesures sont fiables et plutôt anticipatives d'une évolution défavorable. Cette hypothèse est d'ailleurs crédible puisque l'IRM qui a suivi la dernière consultation du patient 15 a montré une progression du gliome, une majoration importante des prises de contraste, de l'œdème périlésionnel ainsi que de l'effet de masse sur le système ventriculaire avec apparition d'un engagement sous-falcoriel.

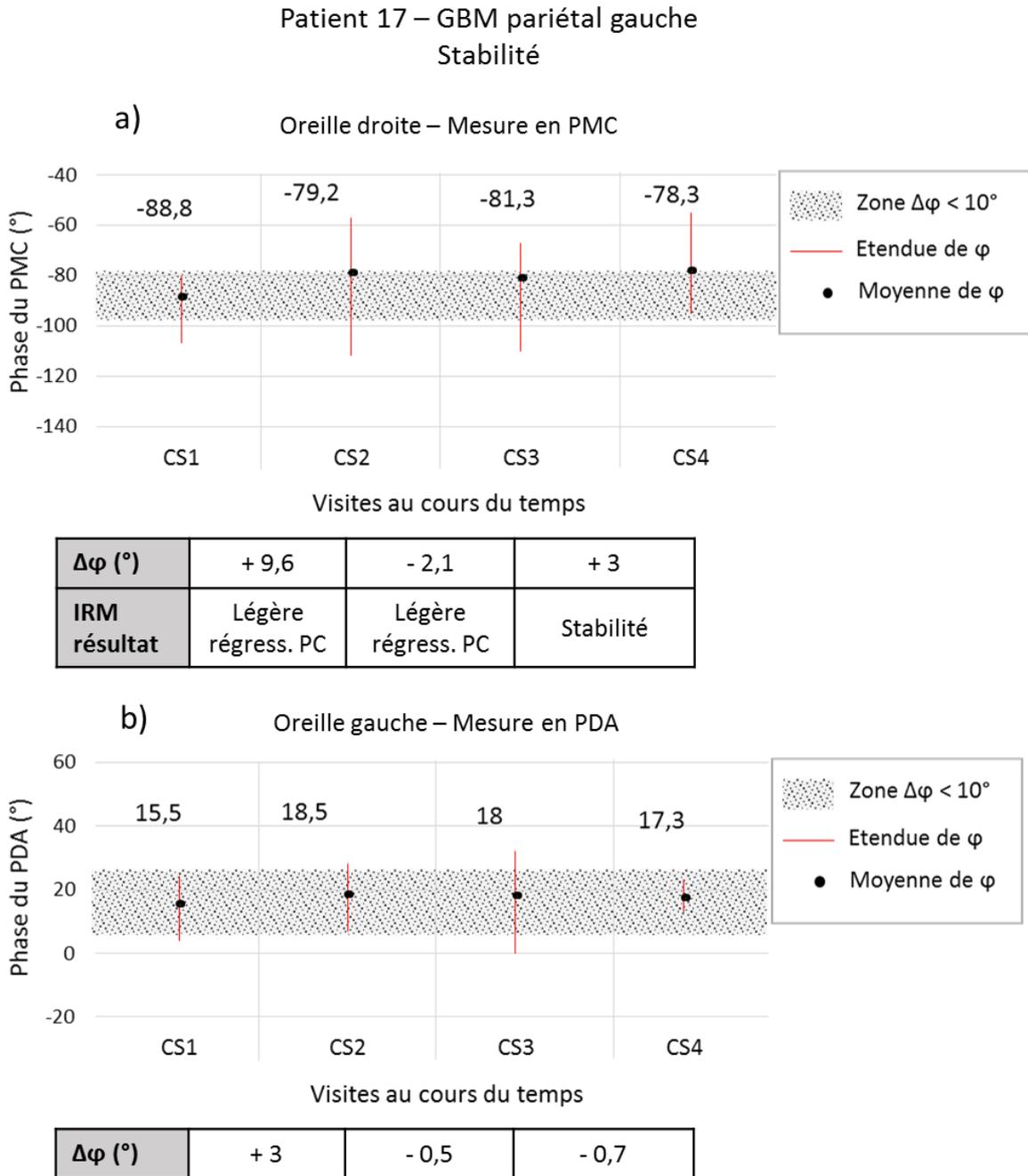


Figure 75: Evolution de la phase du PMC (a) et des PDA (b) lors du suivi du patient 17

Légende : CS1 : première consultation de suivi, φ : phase, $\Delta\varphi$: déphasage, Régress : régression, PC : prise de contraste

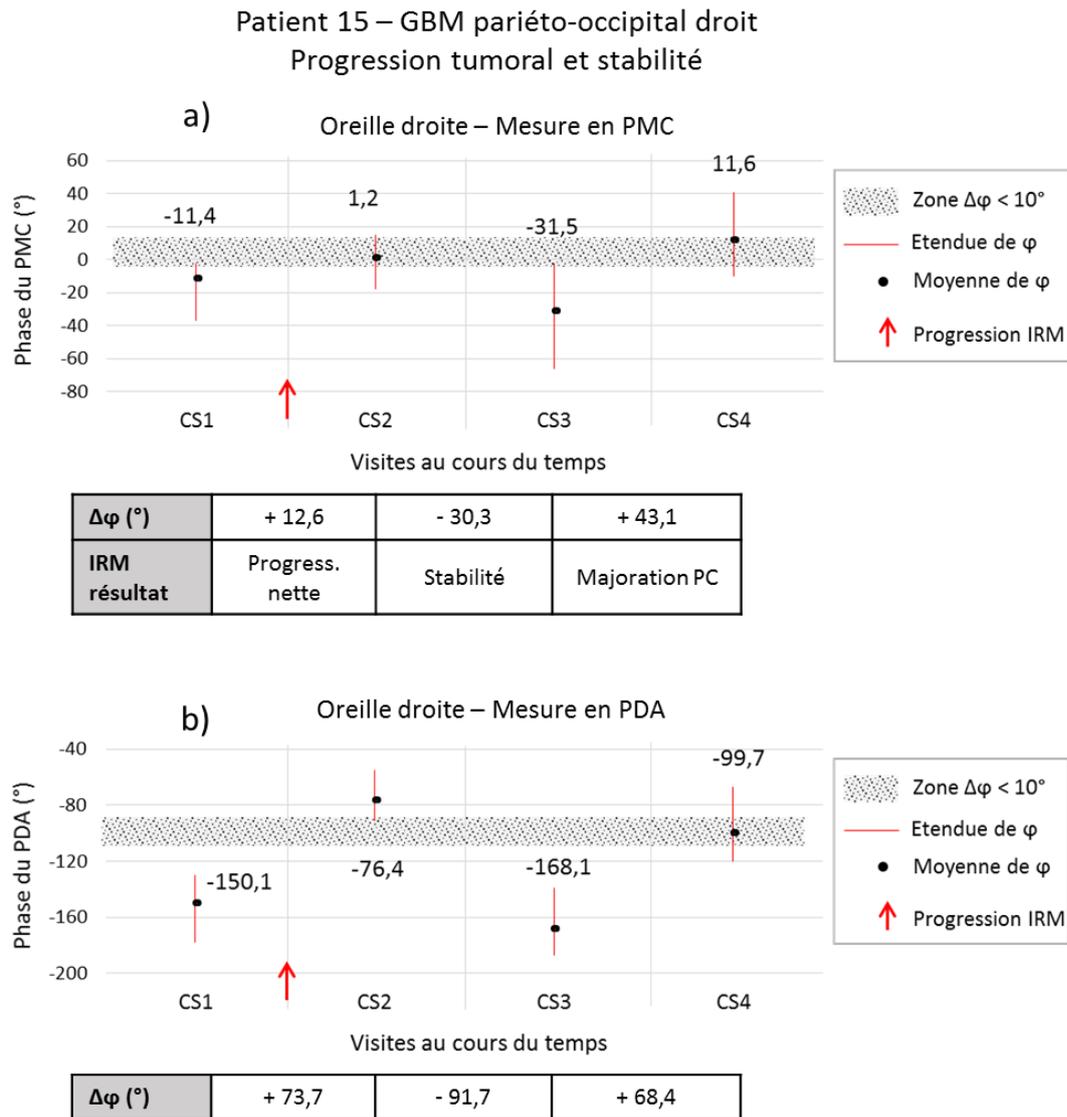


Figure 76 : Evolution de la phase du PMC (a) et des PDA (b) lors du suivi du patient 15

Légende : CS1 : première consultation de suivi, φ : phase, $\Delta\varphi$: déphasage, Progress : progression

2.d) Résultats globaux des déphasages des réponses cochléaires

Effet de la radiothérapie sur le déphasage des réponses cochléaires

25% (n=5) des patients ont été inclus avant leur traitement par radiothérapie et permettent principalement d'analyser l'effet de la radiothérapie sur le déphasage. Parmi eux, un seul a eu une suspicion de pseudo-progression sur la première IRM qui a suivi la radiothérapie avec une majoration de l'œdème périlésionnel et de l'effet de masse alors que le $\Delta\varphi$ du PMC était de $+23.5^\circ$ (Figure 69, patient 10). Un seul patient a montré une stabilité sur cette IRM mais pourtant

un $\Delta\phi$ des PDA de $+100^\circ$ (patient 09). L'IRM post-radiothérapie des 3 autres patients a révélé une augmentation d'un volume pathologique pour respectivement : une volumineuse collection liquidienne vers l'abord chirurgical avec un $\Delta\phi$ du PMC de $+6^\circ$ ($+22^\circ$ en PDA, [Figure 67](#), patient 11), l'apparition d'un volumineux abcès avec un $\Delta\phi$ du PMC de $+5^\circ$ ($+28^\circ$ en PDA, [Figure 70](#), patient 14) et la progression nette de la tumeur avec un $\Delta\phi$ du PMC de -11° ($+75^\circ$ en PDA, [Figure 76](#), patient 15).

Les $\Delta\phi$ des PDA ont surtout montré une grande incohérence avec le résultat stable de l'IRM du patient 09 alors que les autres $\Delta\phi$ ont bien été corrélés aux évolutions défavorables de l'IRM. En ce qui concerne le $\Delta\phi$ du PMC, la correspondance avec les détériorations de l'IRM a été très peu marquée voire inexistante dans deux cas. Ces résultats peuvent amener à penser que la radiothérapie peut affecter les réponses cochléaires, notamment le PMC, mais d'autres effets confondants peuvent tout aussi être responsables comme mentionné dans les parties précédentes (abcès cérébral pour la patient 14 et hydrocéphalie avec DVP pour la patient 15). Il n'est donc pas évident de conclure à un impact de la radiothérapie sur le $\Delta\phi$ des réponses cochléaires par rapport à l'IRM avec les données actuelles.

La seule pseudo-progression observée était liée à un $\Delta\phi$ du PMC significatif qui est revenu à la normale tout comme l'IRM à la consultation suivante. Le PMC est alors capable d'identifier la pseudo-progression mais ne peut pas la distinguer d'une progression de la tumeur, même si la valeur du $\Delta\phi$ du PMC paraît plus importante en cas de pseudo-progression ($+23^\circ$) que de vraie progression ($+11^\circ$) en post-radiothérapie, dans les deux seuls cas concernés (pas suffisant pour émettre une conclusion).

Effet du type de chimiothérapie sur le déphasage des réponses cochléaires

La lecture des résultats des $\Delta\phi$ moyennés suite à chaque traitement de chimiothérapie présente quelques limitations au vu de l'évolution particulière à chaque patient, dont découle le choix du type de chimiothérapie ; un patient pouvant partir d'une situation de tumeur de volume faible puis augmentant, ou l'inverse, ou encore avec des fluctuations en cours de suivi. Néanmoins, la tendance mise en évidence est qu'il n'y a aucune différence statistiquement significative entre les différents traitements pour les deux réponses cochléaires (test t de Student ; $p = 0.329$ en PMC ; $p = 0.912$ en PDA). Les résultats globaux ne montrent également aucune influence de la

chimiothérapie sur le PMC ou les PDA puisque les deux techniques ont montré une bonne sensibilité de détection des développements tumoraux (Tableau 25 et Tableau 26).

Aptitude des réponses cochléaires à détecter le développement de gliome malin

L'analyse des données en inter-sujets a montré que 41.7% (n=5) des patients mesurés par le $\Delta\phi$ du PMC ont suivi les résultats IRM tout au long du suivi sur au moins une oreille, contre 52.9% (n=9) pour les patients mesurés par les PDA. Au total, 60% (n=12) des sujets de l'étude GMaPIC ont eu au moins une des techniques sur une oreille qui a donné des résultats comparables à l'IRM.

En intra-sujets, 71.1% des déphasages du PMC ont détecté les mêmes changements ou stabilités de l'imagerie contre 72.3% pour les déphasages des PDA. Au total, 71.9% des déphasages par l'une ou l'autre technique et sur l'une ou les deux oreilles ont dévoilé des résultats similaires à l'IRM.

Finalement, le déphasage des réponses cochléaires a fait preuve d'une sensibilité de détection des événements visibles sur l'IRM de 82% pour une spécificité de 62.7% (Tableau 27).

Déphasage du PMC et des PDA (toute oreille)	Changement IRM	Stabilité IRM	Total	
$\Delta\phi \geq 10^\circ$	50	25	75	Se = 0.82
$\Delta\phi < 10^\circ$	11	42	53	
Total	61	67	128	
Sp = 0.627				

Tableau 27: Tableau de contingence pour l'étude de la sensibilité et de la spécificité du déphasage des réponses cochléaires à prédire les évolutions tumorales.

E) Discussions sur les études HeMAPIC et GMaPIC

E.1) Compartimentation de la PIC

Plusieurs cas dans l'étude GMaPIC vont dans le sens d'une hypothèse émise ces dernières années : celle d'une compartimentation du LCS et de la PIC dans la boîte intracrânienne. Les précurseurs de l'étude de la présence de gradients de pression entre différents compartiments du cerveau sont par exemple les équipes de Chambers (Chambers et al., 1998) et de Sahuquillo (Sahuquillo et al., 1999), à l'aide de mesure invasive de la PIC. Le premier a démontré que des gradients de pression significatifs et durables pouvaient se présenter chez des patients atteints de lésions cérébrales formant une masse persistante. Le second a observé des gradients de pression inter-hémisphérique chez près de la moitié des patients ayant une lésion focale ; la pression la plus élevée étant dans l'hémisphère ipsilatéral à la lésion la plus massive. Plus récemment, Shimbles (Shimbles et al., 2005) a constaté une différence significative entre les mesures non invasives du déplacement de la membrane tympanique réalisées sur les deux oreilles des patients atteints d'hydrocéphalie, et suggère que ces gradients de pression sont associés à une dérive unilatérale du LCS. Ce résultat peut d'ailleurs justifier les résultats obtenus chez le sujet 11 de l'étude GMaPIC, atteint d'hydrocéphalie et d'un glioblastome. Une autre mesure non invasive de la PIC (la pression intraoculaire) a également mis en évidence une différence de transmission de la pression à travers les deux yeux (de 2.3 mmHg en moyenne), chez des patients atteints de méningite (Nabeta et al, 2014). Pour ces raisons, la mesure non invasive de la PIC devrait être réalisée dans la mesure du possible du côté ipsilatéral à la lésion pour plus de précision.

La présence de compartiments intracrâniens multiples et de capacité de transmission pressionnelle différente amène aussi un problème à considérer. A savoir, une différence des valeurs de pression selon la méthode invasive utilisée. Ainsi, Eide et Sorteberg (2010) ont mis en évidence un biais de 4.3 mmHg entre les mesures simultanées de la PIC par un cathéter parenchymateux et épidural. De cette manière, l'évaluation de la PIC invasive en fonction du degré de déphasage peut être différente à cause de ce biais. Dans l'étude HeMAPIC, la mesure non invasive de la PIC par le PMC en même temps que la mesure invasive par ponction lombaire a montré une corrélation de $1.8^\circ/\text{mmHg}$ contre $1.26^\circ/\text{mmHg}$ dans l'étude de Giraudet

(2017) avec des traumatismes crâniens et la mesure invasive par dérivation ventriculaire externe. Cette différence est ici minime, mais aurait pu se justifier par cette compartimentation.

Un autre résultat rencontré dans l'étude HeMAPIC peut potentiellement s'expliquer par cette compartimentation : le déphasage important de plus de 20° suite à l'embolisation-artériographie (soit une augmentation de la PIC de plus de 15 mmHg) chez près de la moitié des patients testés dans les 2 premiers jours. Cette observation est d'ailleurs originale, inexpliquée et n'a jamais été décrite dans la littérature. Néanmoins, une voie justificative peut s'ouvrir avec les compartiments intracrâniens. En effet, Sahuquillo (1999) a conclu que pour certains patients, des gradients de pression transitoire étaient enregistrés pendant de quelques heures à 24h, dus au temps de transmission retardé entre les deux hémisphères, lors d'une augmentation abrupte du volume d'une lésion. Dans le cas de l'embolisation, un compartiment proche du défaut vasculaire à l'origine de l'HM (souvent l'artère communicante antérieure) pourrait être touché par une PIC momentanément élevée suite à l'acte, qui serait captée par la phase du PMC avant sa propagation ou son rétablissement dans les heures suivantes à travers la boîte crânienne. Une autre étude évoque peut-être indirectement cette PIC élevée suite à l'embolisation. Il s'agit de l'étude menée par Lv (2015), où il a été observé que 81.2% des sujets ont souffert d'une PIC la plus élevée en moyenne dans les 3 premiers jours de l'HM et que 79.2% des patients ont eu une PIC abrupte dans les premières 24h. Le moment de l'embolisation n'a pas été précisé dans cette étude si ce n'est qu'elle avait lieu le plus rapidement possible. Aussi il est possible que ces épisodes de PIC élevée et abrupte soient liés à l'embolisation.

E.2) Capacité prédictive du déphasage des réponses cochléaires

2.a) Développement tumoral

A ma connaissance, aucune étude ne s'est intéressée au suivi de la PIC dans le temps via des mesures invasives ou non invasives, et pour le développement de tumeur cérébrale. La possibilité d'anticipation du développement tumoral par l'évolution de la PIC n'a alors jamais été explorée. Cependant, il serait possible que la PIC décrive un développement en cours que l'imagerie cérébrale ne perçoit pas. Quelques mesures non invasives de la PIC sur des patients de l'étude GMaPIC vont dans ce sens, avec des grands écarts de phase par rapport à l'IRM proche, avant le résultat péjoratif de l'IRM suivante. Un seul patient (patient 15) décrit de façon presque certaine ce profil : déphasages visibles sur les deux oreilles et avec les deux techniques

(PMC et PDA) malgré une IRM stable mais l'IRM trois mois plus tard a montré une nette progression de la maladie. Un autre patient (patient 09) a montré un déphasage significatif malgré une IRM stable précédant une IRM constatant une progression importante de la tumeur. Cependant la mesure n'a été réalisée que sur une oreille et avec une seule technique et ne peut donc clairement valider cette hypothèse d'anticipation. Un dernier cas est le patient 20 qui montre des résultats de phase éloignés de ceux de l'IRM mais cohérents entre les deux oreilles et les deux techniques. Dans l'attente de la prochaine IRM, il est possible d'imaginer que les mesures de déphasage ont pu anticiper l'évolution défavorable à venir de la tumeur. La poursuite du suivi des patients ou l'inclusion prévue d'un plus grand nombre de patients aidera à appuyer ou non cette conjoncture.

2.b) Crise de la maladie de Menière

L'étude HeMAPIC a indirectement montré l'aptitude du PMC à prédire une crise dans la maladie de Menière sans changement de posture. En effet, le patient 03 a présenté un déphasage de 46° lors de sa première consultation de suivi, avant de rapporter le lendemain une grande crise dans la maladie de Menière. Ce déphasage exagéré à proximité d'une attaque ou pendant une crise a déjà été décrit par l'équipe du Pr Avan (Avan et al., 2011) à travers des tests de posture et au moyen des PDA. Ici, le PMC a fait preuve d'une bonne lecture anticipée de la crise et cela sans test de posture. Ce résultat témoigne de la bonne efficacité de la technique à détecter des changements de pression dans le cas de l'hydrops en comparaison au résultat de phase lors des visites précédentes sans crises. Ainsi, le PMC est capable d'identifier l'installation d'une crise et permettrait au patient atteint de la maladie de Menière, en se contrôlant régulièrement, d'anticiper une crise.

E.3) Omniprésence de l'HTIC après hémorragie méningée anévrismale

L'étude HeMAPIC a mis en évidence qu'un grand nombre de patients ayant eu une HM, y compris ceux sans complication clinique apparente, souffre d'HTIC ou de PIC élevée dans les premières semaines qui la suivent. Ce constat a déjà été largement établi dans la littérature mais surtout durant la première semaine de l'HM (Ryttlefors et al., 2007 ; Lv et al., 2015.). L'équipe de Lv a suivi des patients après HM pendant 1 semaine, pour lesquels une mesure de PIC invasive était réalisée tous les jours. L'auteur décrit que 81.3% des patients avec une PIC élevée

ont bien répondu aux traitements standards, 91.5% des patients avec une PIC élevée ont un niveau de PIC revenu à la normale au bout de 8 jours et que 75% des patients au meilleur pronostic clinique ont aussi eu une PIC élevée. Ces chiffres correspondent bien avec ceux obtenus dans l'étude HeMAPIC, excepté que des épisodes de PIC élevée ou d'HTIC ont aussi été retrouvés après le 8^{ème} jour de l'HM, voire jusqu'à plusieurs semaines plus tard. Parmi les patients avec une évolution clinique précoce favorable inclus dans HeMAPIC (n'ayant pas nécessité une DVE), 31.2% (n=10) ont subi une PL soustractive, et 31.2% (n=10) ont eu un déphasage significatif du PMC évoquant une PIC élevée.

Dans mon étude, deux observations apparaissent : une grande partie des patients n'ayant pas eu de traitement pour diminuer la PIC a eu au moins un épisode de PIC augmentée (car au moins un $\Delta\phi \geq 10^\circ$) et aurait pu tirer bénéfice d'un traitement ponctuel tel qu'une PL déplétive. Un avantage du PMC serait pour ces cas de permettre une meilleure prédiction de la PIC et d'aider le praticien à poser un diagnostic fiable et se rendre compte de la nécessité d'un traitement pour ces cas ambigus. En effet, les seules plaintes des patients restent les maux de têtes et les nausées, qui sont autant de symptômes causés par l'HM que par une HTIC. L'autre moitié de ces patients sans complication a conservé une PIC stable, avec des variations de phase faibles et non alarmantes ($\Delta\phi$ entre 0 et 8° en moyenne) en accord avec l'état du patient. Néanmoins, les écarts-types demeurent de l'ordre de 20° , témoignant d'une grande variabilité interindividuelle et des perturbations constantes et maintenues de la circulation du LCS.

Une troisième observation est que pour les patients qui ont présenté une HTIC diagnostiquée (donc traitée par PL ou dérivations) durant l'hospitalisation, la phase traduisant la PIC non invasive a été la plus stable par rapport à la mesure initiale. Cet apparent paradoxe est inhérent au succès de la prise en charge clinique pour stabiliser la PIC lorsque nécessaire. Le $\Delta\phi$ du PMC montre dans ces cas l'efficacité de la prise en charge de ces patients. Un quelconque lien statistique entre la PIC non invasive et le score de l'IBF est alors impossible à mettre en évidence dans ces conditions.

Une autre cause d'une PIC élevée qui n'a pas été évoquée jusque-là est l'apparition d'un vasospasme, une complication fréquente suite à une HM. Cependant cette complication n'a pas été fermement investiguée dans le cadre de l'étude HeMAPIC. La littérature mentionne que 20% des vasospasmes cérébraux peuvent être responsables d'une augmentation de la PIC.

E.4) Absence de gold standards objectifs de la PIC pour les cohortes étudiées

Les cohortes de patients porteurs d'un gliome malin ou ayant souffert d'une HM sans conséquences graves ne bénéficient pas d'un suivi invasif de la PIC, trop risqué et contraignant, bien qu'ils puissent subir des variations de PIC dangereuses inopinées. Le suivi actuel de ces patients est cantonné à la recherche de signes purement cliniques d'alarmes, tardives ou ambiguës ou d'une imagerie cérébrale. Ce manque de gold standard objectif de contrôle invasif régulier de la PIC a été une des principales difficultés à l'analyse statistique et à l'obtention d'une bonne sensibilité et spécificité de détection de la PIC par le déphasage des réponses cochléaires. Par exemple pour l'étude HeMAPIC, l'imagerie utilise l'index bifrontal pour évaluer la taille des ventricules cérébraux mais elle n'est pas considérée comme déterminante car l'IBF révèle une hypertension intracrânienne passée, pas forcément actuelle. Dans GMaPIC, il est difficile d'identifier la cause d'une augmentation de la PIC ou à partir de quelle caractéristique évolutive de la tumeur elle apparaît (augmentation du volume de la tumeur, de l'œdème périlésionnel ou de l'effet de masse, écrasement des ventricules cérébraux, augmentation du volume sanguin cérébral, majoration des prises de contraste). Pour les deux études, les signes cliniques fournissaient une aide très subjective au diagnostic puisqu'il est difficile pour le patient ou le praticien de juger d'un état par rapport à un état de référence, d'autant plus que selon le patient, les signes cliniques vont être décrits avec plus ou moins de gravité par rapport à sa sensibilité à la douleur.

Finalement, le manque de méthode précise d'évaluation de la PIC en routine chez ces patients ne permet pas une comparaison optimale de notre méthode. L'imagerie permet juste de donner un avis plus ou moins informatif sur l'évolution des éléments de la boîte crânienne sans données précises sur la PIC tout comme les signes cliniques. Cela souligne néanmoins l'importance du développement d'une méthode non invasive de suivi de la PIC pour ces patients. La sensibilité satisfaisante du déphasage des réponses cochléaires (82% dans l'étude GMaPIC) est rassurante pour la possibilité d'une utilisation future de la technique pour évaluer l'état des patients à risque de développer une PIC élevée. Une mesure non invasive de la PIC fiable pourrait modifier la prise en charge des patients, notamment en réduisant le nombre d'IRM ou de scanner et en apportant le meilleur diagnostic pour un traitement optimal.

E.5) Limites de la mesure non invasive de la PIC par les réponses cochléaires

5.a) Augmentation du niveau de bruit en PMC

L'un des biais de la mesure non invasive de la PIC est la différence du niveau de bruit d'une mesure à l'autre, ce qui peut influencer la qualité de la réponse du signal et de sa phase. Cela s'est vérifié dans l'étude HeMAPIC pour plusieurs patients, où le déphasage était devenu important lors d'une visite sans raisons particulières. L'étude du niveau de bruit avait révélé une grande disparité lors de cette visite par rapport aux autres mesures. La confusion de la réponse issue de l'oreille avec celle induite par des bruits parasites acoustiques ou électriques a impacté la validité de la mesure non invasive de PIC. Divers algorithmes devront être testés pour séparer le bruit du signal de l'oreille pour éviter ces rares cas de bruit augmenté et éliminer ce biais à la mesure de phase.

5.b) Problème de calibration de la phase des PDA

Les PDA ont également montré leur limite avec des dérives importantes au sein d'une même mesure puis d'une mesure à l'autre avec des déphasages supérieurs à 20°. Ce problème a largement été décrit dans le Chapitre 2 (D.2) Limites de la mesure Shift-OAE) et a montré que la phase des stimuli dérivait en particulier dans les conduits auditifs de petit volume et lorsque l'embout de la sonde de mesure ne s'adaptait pas au conduit de manière immuable, lorsque ce conduit était imparfaitement cylindrique. La phase du son dans le CAE s'est révélé extrêmement sensible à la mise en place des émetteurs de son et du microphone de mesure, et à leur stabilité pendant une mesure. Il a été impossible d'empêcher ces dérives de se produire, il a alors été question d'en corriger les effets, ce qui a été possible dans l'analyse rétrospective des données. Le modèle utilisé pour valider la correction de phase appliquée a été basé sur le circuit analogue électroacoustique équivalent à l'oreille humaine publié par Zwislocki (1962) et amélioré par le laboratoire et ses collaborateurs pour modéliser l'influence de la PIC (Avan et al., 2000). Il suppose que la phase des stimuli parvenant à la cochlée et des réponses de celle-ci revenant au CAE varie avec les paramètres de masse et élasticité du volume d'air enfermé entre sonde et tympan. La correction pour neutraliser la dérive de phase consiste donc à soustraire deux fois la dérive du stimulus : sur la phase de l'excitation effective des cellules sensorielles cochléaires, qui se répercute sur leurs réponses, et sur la réception de la réponse des cellules sensorielles cochléaires dont la détection dans le conduit renseigne sur le changement de PIC. Néanmoins,

l'hypothèse de soustraire un facteur 2 est approximative, le stimulus et la réponse cochléaire n'ayant pas exactement la même fréquence. Un seul cas a d'ailleurs montré une inefficacité et une incohérence de la phase corrigée lors de tout son suivi, alors que la phase sans correction paraissait correspondre avec les évaluations de l'IRM. Une meilleure étude de la dérive et des tests à plus grande échelle, notamment sur des volontaires sains, est nécessaire pour valider définitivement la correction ou lui apporter plus de précision.

5.c) Identification des effets confondants

L'enjeu principal des deux études était de déterminer si les mesures non invasives de la PIC par la phase des réponses cochléaires pouvaient être fiables lors d'un suivi à long terme et si elles étaient influencées par des facteurs confondants non présents lors de la prise de référence.

Le principal facteur confondant anticipé était la pression de l'air dans la caisse du tympan parce qu'elle influence la rigidité de l'oreille d'une manière similaire à la PIC. La mesure systématique de cette pression dans la caisse du tympan a été réalisée par tympanométrie avant toute mesure non invasive de la PIC. Cette pression dans l'oreille moyenne s'est révélée relativement stable et suffisamment contrôlée par une tympanométrie préalable excepté pour un cas pour lequel les fluctuations de la pression dans l'oreille moyenne se sont bien répercutées sur la phase en créant un déphasage entre 10 et 20°. Finalement, les variations minimales de pression dans la caisse du tympan ou dans le CAE lors de la mise en place de la sonde de mesure, d'un jour à l'autre, se sont révélées avoir peu d'influence et faciles à contrôler.

Les effets confondants les plus marquants ont plutôt été le développement ou l'apparition de pathologie concomitante inattendue et compromettant la PIC. Ces pathologies ont été nombreuses et variées : méningite, hydrocéphalie congénitale, maladie de Menière, encéphalite et ventriculite. Elles ont toutes entraîné une augmentation de la PIC non liée à l'évolution de la maladie initialement suivie mais ont bien été détectées par le déphasage. Cependant, le déphasage ne permet pas de distinguer l'une ou l'autre pathologie mais informe toujours de l'état ou du niveau de la PIC. L'imagerie reste un outil indispensable pour différencier les évolutions de ces divers éléments mais sera bien alertée par la mesure non invasive.

D'autres effets confondants ont déjà été développés dans les parties précédentes : le rôle de l'embolisation et des compartimentations de la PIC. S'ajoute à ces dernières, l'influence des traitements utilisés tels que des médicaments modifiant la PIC, les dérivations ventriculaires et

la radiothérapie. Les DVI ont surtout empêché la détection de progressions tumorales chez le sujet inclus dans GMaPIC et avec les DVE ont maintenu la PIC à une valeur stable dans HeMAPIC. La pseudo-progression découlant de la radiothérapie a également trompé le déphasage des réponses cochléaires tout comme l'IRM mais logiquement puisqu'elle doit être responsable d'une augmentation de la PIC.

5.d) Indistinction d'une hyperpression ou d'une hypopression

Une faiblesse à la mesure non invasive et non absolue de la PIC, que ce soit la méthode utilisée ici avec les réponses cochléaires ou les autres techniques, est l'impossibilité de distinguer une variation de la PIC négative ou positive. Pourtant, 87.5% des cas de déphasage significatif à l'embolisation sont positifs, tous comme l'ensemble des cas de vertiges et 76% des progressions tumorales. Néanmoins, 77.3% des régressions tumorales ont également montré des déphasages significatifs positifs. Les mesures réalisées à proximité des PL déplétives dans l'étude HeMAPIC ont montré un sens du déphasage correspondant à l'évolution de la PIC sauf pour un patient. Il n'y a donc pas de corrélation significative entre le signe du déphasage et un épisode d'hyper- ou d'hypo- pression intracrânienne. L'objectif principal des méthodes non invasives de la PIC est évidemment la détection d'une variation de la PIC avant tout, l'évolution positive ou négative de la PIC attendue étant connue (une PIC élevée dans les complications des HM). Cependant, une technique qui permettrait de distinguer le sens de variation de la PIC sera un atout considérable, surtout pour une application tels que le suivi des tumeurs cérébrales ou l'évolution d'un œdème ou d'un hématome.

5.e) Manque de spécificité

L'étude HeMAPIC n'a eu qu'un nombre trop faible de patients ayant développé une PIC élevée et alarmante révélée par le gold standard (imagerie ou signes cliniques) au moment de la mesure non invasive et a empêché toute étude significative des faux négatifs du protocole. Cependant, la mesure non invasive de la PIC dans l'étude GMaPIC a pu être mise en relation avec des états évolutifs de la PIC signalés par le gold standard (par exemple la progression nette du volume de la tumeur) et a montré une spécificité quelque peu décevante autour de 67% alors que la sensibilité de 82% est intéressante. En effet, une sensibilité élevée est cruciale, car un résultat faussement négatif pourrait entraîner des conséquences fatales chez les patients atteints d'une PIC élevée. Le taux de fausse alarme (décrite ici par un $\Delta\phi \geq 20^\circ$) a été de 15% (n=12) pour les

PDA et de 7% (n=2) pour le PMC dans l'étude GMaPIC. Ainsi, même si le PMC a démontré une sensibilité un peu inférieure à celle des PDA dans l'étude GMaPIC, son taux de fausse alarme apparaît meilleur.

Le manque de spécificité des deux techniques s'explique par plusieurs raisons : la faiblesse des gold standards de routine pour le suivi des cohortes étudiées, la présence des effets confondants et la variabilité interindividuelle. La raison principale de la spécificité faible de la méthode des réponses cochléaires est probablement la faible spécificité elle-même de l'imagerie médicale pour détecter des variations de la PIC, notamment du développement lent d'un volume intracrânien (GMaPIC) ou l'apparition abrupte d'une HTIC à trop grande distance du scanner (HeMAPIC). En effet, l'étude de Giraudet (2017) qui comparait la phase du PMC avec une mesure continue invasive de la PIC a montré une bien meilleure spécificité avec 83%, en utilisant le même seuil de 10° que dans mes études, alors que la sensibilité était de 73%.

Les informations de sensibilité et spécificité pour les différentes mesures non invasives de la PIC sont rares dans la littérature. Les données disponibles reportent des taux de sensibilité et de spécificité variables (de 25 à 100%, review de Cardim et al., 2016) avec à chaque fois comme gold standard une mesure invasive de la PIC. Ici le suivi des patients sur une longue période n'a pas permis une comparaison fréquente avec une mesure invasive et ne peut être comparé avec ces études. De plus, aucune étude à ma connaissance ne s'est intéressée au suivi à long terme de patients à risque de développer des variations de la PIC pour pouvoir servir de comparaison.

La variabilité interindividuelle retrouvée ici a également été très largement obtenue avec les autres méthodes non invasives (Kristiansson et al., 2013) et rend difficile la détermination d'un seuil de déphasage optimal. Cependant le seuil actuel de 10° a tout de même permis des résultats satisfaisants et l'utilisation d'une valeur de référence individuelle aide à surmonter cette difficulté, d'autant plus pour le suivi sur une longue période.

F) Conclusion et perspectives

Les deux présentes études ont démontré que les techniques de la mesure non invasive de la PIC via le déphasage des réponses cochléaires sont simples et faciles d'utilisation, transposables aisément d'une chambre, d'un service ou d'un centre à l'autre. Les deux cohortes analysées ont permis de travailler sur des aspects différents : l'apparition et l'installation progressive d'une PIC élevée dans le cas des gliomes malins (comparaison des déphasages entre la mesure actuelle et la mesure précédente puisqu'il n'y a pas de retour possible dans la situation précédente après modification de la lésion) et l'apparition transitoire d'une PIC élevée dans le suivi des hémorragies méningées (comparaison des déphasages sur la globalité des mesures afin de contourner les effets confondants ou les mesures lors d'épisode aigu et passager de PIC élevée). Les résultats obtenus permettent de valider la capacité du système, sur un laps de temps de quelques mois à un an, à détecter des tendances, notamment l'augmentation ou la diminution de la PIC. Des observations inattendues telles que l'effet de l'embolisation sur la PIC vont pouvoir apporter une nouvelle compréhension des mécanismes impliqués dans les variations pathologiques de la PIC. Finalement, le déphasage du PMC et des PDA confirme globalement l'absence de changement alarmant de PIC chez les patients à évolution simple, l'efficacité de la prise en charge de la PIC chez les patients qui ont connu des épisodes d'HTIC et la mise en évidence de développement tumoral. Les réponses cochléaires peuvent servir d'outil simple pour compléter la connaissance de l'évolution de la PIC au décours de pathologies intracrâniennes et participer au diagnostic. La possibilité de repérer avec anticipation des changements de PIC alarmants mais infracliniques a été ouverte, mais attend une confirmation clinique. Ces nouvelles possibilités offrent des perspectives dans le cadre de l'amélioration du suivi à long terme de patients à risque de développer une PIC augmentée ou une pathologie en lien avec la PIC.

L'impact clinique des méthodes auditives mises au point devra encore passer par des étapes de validation puisque les résultats rapportés ici restent handicapés par l'absence de gold standard clinique ou paraclinique pertinent. Deux études en cours visent à mieux comprendre les mécanismes impliqués par la PIC dans le cas du glaucome et des hypotensions intracrâniennes (notamment autour du blood patch). Les perspectives ultimes autour de ces mesures non invasives de la PIC sont de faire évoluer le dispositif vers la détermination d'une PIC absolue pour éviter la nécessité d'un état de référence et de permettre la distinction entre une augmentation et une diminution de pression.

G) Références

- Andersson, L., Sjölund, J., Nilsson, J., 2012. Flash visual evoked potentials are unreliable as markers of ICP due to high variability in normal subjects. *Acta Neurochir. (Wien)*. 154, 121–7. doi:10.1007/s00701-011-1152-9
- Avan, P., Büki, B., Maat, B., Dordain, M., Wit, H.P., 2000. Middle ear influence on otoacoustic emissions. I: noninvasive investigation of the human transmission apparatus and comparison with model results. *Hear. Res.* 140, 189–201.
- Avan, P., Giraudet, F., Chauveau, B., Gilain, L., Mom, T., 2011. Unstable distortion-product otoacoustic emission phase in Menière's disease. *Hear. Res.* 277, 88–95. doi:10.1016/j.heares.2011.03.006
- Bershad, E.M., Urfy, M.Z., Pechacek, A., McGrath, M., Calvillo, E., Horton, N.J., Voss, S.E., 2014. Intracranial Pressure Modulates Distortion Product Otoacoustic Emissions. *Neurosurgery* 75, 445–455. doi:10.1227/NEU.0000000000000449
- Bleehen, N.M., Stenning, S.P., 1991. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The Medical Research Council Brain Tumour Working Party. *Br. J. Cancer* 64, 769–74.
- Büki, B., Avan, P., Lemaire, J.J., Dordain, M., Chazal, J., Ribári, O., 1996. Otoacoustic emissions: a new tool for monitoring intracranial pressure changes through stapes displacements. *Hear. Res.* 94, 125–39.
- Büki, B., Chomicki, A., Dordain, M., Lemaire, J.J., Wit, H.P., Chazal, J., Avan, P., 2000. Middle-ear influence on otoacoustic emissions. II: contributions of posture and intracranial pressure. *Hear. Res.* 140, 202–11.
- Büki, B., de Kleine, E., Wit, H.P., Avan, P., 2002. Detection of intracochlear and intracranial pressure changes with otoacoustic emissions: a gerbil model. *Hear. Res.* 167, 180–91.
- Büki, B., Giraudet, F., Avan, P., 2009. Non-invasive measurements of intralabyrinthine pressure changes by electrocochleography and otoacoustic emissions. *Hear. Res.* 251, 51–9. doi:10.1016/j.heares.2009.02.004
- Cardim, D., Schmidt, B., Robba, C., Donnelly, J., Puppo, C., Czosnyka, M., Smielewski, P., 2017. Transcranial Doppler Monitoring of Intracranial Pressure Plateau Waves. *Neurocrit. Care* 26, 330–338. doi:10.1007/s12028-016-0356-5
- Chacko, J., 2014. Optic nerve sheath diameter: An ultrasonographic window to view raised intracranial pressure? *Indian J. Crit. Care Med.* 18, 777. doi:10.4103/0972-5229.144007
- Chambers, I.R., Kane, P.J., Signorini, D.F., Jenkins, A., Mendelow, A.D., 1998. Bilateral ICP monitoring: its importance in detecting the severity of secondary insults. *Acta Neurochir. Suppl.* 71, 42–3.

- Chomiccki, A., Sakka, L., Avan, P., Khalil, T., Lemaire, J.-J., Chazal, J., 2007. [Derivation of cerebrospinal fluid: consequences on inner ear biomechanics in adult patients with chronic hydrocephalus]. *Neurochirurgie*. 53, 265–71. doi:10.1016/j.neuchi.2007.04.005
- Czarnik, T., Gawda, R., Latka, D., Kolodziej, W., Sznajd-Weron, K., Weron, R., 2007. Noninvasive Measurement of Intracranial Pressure: Is It Possible? *J. Trauma Inj. Infect. Crit. Care* 62, 207–211. doi:10.1097/01.ta.0000219128.29515.d5
- Edouard, A.R., Vanhille, E., Le Moigno, S., Benhamou, D., Mazoit, J.-X., 2005. Non-invasive assessment of cerebral perfusion pressure in brain injured patients with moderate intracranial hypertension. *Br. J. Anaesth.* 94, 216–221. doi:10.1093/bja/aei034
- Eide, P.K., Sorteberg, W., 2010. Simultaneous measurements of intracranial pressure parameters in the epidural space and in brain parenchyma in patients with hydrocephalus. *J. Neurosurg.* 113, 1317–1325. doi:10.3171/2010.7.JNS10483
- Giraudet, F., Longeras, F., Mulliez, A., Thalamy, A., Pereira, B., Avan, P., Sakka, L., 2017. Noninvasive detection of alarming intracranial pressure changes by auditory monitoring in early management of brain injury: a prospective invasive versus noninvasive study. *Crit. Care* 21, 35. doi:10.1186/s13054-017-1616-2
- Han, Y., McCulley, T.J., Horton, J.C., 2008. No correlation between intraocular pressure and intracranial pressure. *Ann. Neurol.* 64, 221–224. doi:10.1002/ana.21416
- Karnofsky, D.A., Burchenal, J.H., 1950. Present status of clinical cancer chemotherapy. *Am. J. Med.* 8, 767–788. doi:10.1016/0002-9343(50)90102-1
- Kimberly, H.H., Shah, S., Marill, K., Noble, V., 2008. Correlation of Optic Nerve Sheath Diameter with Direct Measurement of Intracranial Pressure. *Acad. Emerg. Med.* 15, 201–204. doi:10.1111/j.1553-2712.2007.00031.x
- Koskinen, L.-O.D., Malm, J., Zakelis, R., Bartusis, L., Ragauskas, A., Eklund, A., 2017. Can intracranial pressure be measured non-invasively bedside using a two-depth Doppler-technique? *J. Clin. Monit. Comput.* 31, 459–467. doi:10.1007/s10877-016-9862-4
- Kristiansson, H., Nissborg, E., Bartek, J., Andresen, M., Reinstrup, P., Romner, B., 2013. Measuring Elevated Intracranial Pressure through Noninvasive Methods. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 25, 372–385. doi:10.1097/ANA.0b013e31829795ce
- Lashutka, M.K., Chandra, A., Murray, H.N., Phillips, G.S., Hiestand, B.C., 2004. The relationship of intraocular pressure to intracranial pressure. *Ann. Emerg. Med.* 43, 585–91. doi:10.1016/S0196064403013143
- Lenhardt, M., Ward, K., Kotihal, R., 2011. Noninvasive acoustic intracranial pressure measurement through the eye. *Int. Tinnitus J.* 16, 154–60.
- Levinsky, A., Papyan, S., Weinberg, G., Stadheim, T., Eide, P.K., 2016. Non-invasive estimation of static and pulsatile intracranial pressure from transcranial acoustic signals. *Med. Eng. Phys.* 38, 477–484. doi:10.1016/j.medengphy.2016.02.009

- Li, Z., Yang, Y., Lu, Y., Liu, D., Xu, E., Jia, J., Yang, D., Zhang, X., Yang, H., Ma, D., Wang, N., 2012. Intraocular pressure vs intracranial pressure in disease conditions: A prospective cohort study (Beijing iCOP study). *BMC Neurol.* 12, 66. doi:10.1186/1471-2377-12-66
- Lv, Y., Wang, D., Lei, J., Tan, G., 2015. Clinical observation of the time course of raised intracranial pressure after subarachnoid hemorrhage. *Neurol. Sci.* 36, 1203–10. doi:10.1007/s10072-015-2073-9
- Masood, A., Teal, P.D., Hollitt, C., 2012. A non-invasive Cochlear Microphonic measurement system. *Med. Eng. Phys.* 34, 1191–5. doi:10.1016/j.medengphy.2012.06.017
- Messerer, M., Berhouma, M., Messerer, R., Dubourg, J., 2013. Intérêt de l'œchographie du diamètre de l'enveloppe du nerf optique pour la détection non invasive de l'hypertension intracrânienne. *Neurochirurgie* 59, 55–59. doi:10.1016/j.neuchi.2013.02.001
- Nabeta, H.W., Bahr, N.C., Rhein, J., Fosslund, N., Kiragga, A.N., Meya, D.B., Dunlop, S.J., Boulware, D.R., 2014. Accuracy of Noninvasive Intraocular Pressure or Optic Nerve Sheath Diameter Measurements for Predicting Elevated Intracranial Pressure in Cryptococcal Meningitis. *Open Forum Infect. Dis.* 1, ofu093–ofu093. doi:10.1093/ofid/ofu093
- Padayachy, L.C., 2016. Non-invasive intracranial pressure assessment. *Child's Nerv. Syst.* 32, 1587–1597. doi:10.1007/s00381-016-3159-2
- Qiu, W., Jiang, Q., Xiao, G., Wang, W., Shen, H., 2014. Changes in intracranial pressure gradients between the cerebral hemispheres in patients with intracerebral hematomas in one cerebral hemisphere. *BMC Anesthesiol.* 14, 112. doi:10.1186/1471-2253-14-112
- Ragauskas, A., Matijosaitis, V., Zakelis, R., Petrikonis, K., Rastenyte, D., Piper, I., Daubaris, G., 2012. Clinical assessment of noninvasive intracranial pressure absolute value measurement method. *Neurology* 78, 1684–1691. doi:10.1212/WNL.0b013e3182574f50
- Ryttlefors, M., Howells, T., Nilsson, P., Ronne-Engström, E., Enblad, P., 2007. Secondary Insults in Subarachnoid Hemorrhage: Occurrence and Impact on Outcome and Clinical Deterioration. *Neurosurgery* 61, 704–715. doi:10.1227/01.NEU.0000298898.38979.E3
- Sahuquillo, J., Poca, M.A., Arribas, M., Garnacho, A., Rubio, E., 1999. Interhemispheric supratentorial intracranial pressure gradients in head-injured patients: are they clinically important? *J. Neurosurg.* 90, 16–26. doi:10.3171/jns.1999.90.1.0016
- Sakka, L., Chomicki, A., Gabrillargues, J., Khalil, T., Chazal, J., Avan, P., 2016. Validation of a noninvasive test routinely used in otology for the diagnosis of cerebrospinal fluid shunt malfunction in patients with normal pressure hydrocephalus. *J. Neurosurg.* 124, 342–349. doi:10.3171/2015.1.JNS142142
- Sakka, L., Thalamy, A., Giraudet, F., Hassoun, T., Avan, P., Chazal, J., 2012. Electrophysiological monitoring of cochlear function as a non-invasive method to assess intracranial pressure variations. *Acta Neurochir. Suppl.* 114, 131–4. doi:10.1007/978-3-7091-0956-4_24

- Sanghera, P., Perry, J., Sahgal, A., Symons, S., Aviv, R., Morrison, M., Lam, K., Davey, P., Tsao, M.N., 2010. Pseudoprogression following chemoradiotherapy for glioblastoma multiforme. *Can. J. Neurol. Sci.* 37, 36–42.
- Shimbles, S., Dodd, C., Banister, K., Mendelow, A.D., Chambers, I.R., 2005. Clinical comparison of tympanic membrane displacement with invasive ICP measurements. *Acta Neurochir. Suppl.* 95, 197–9.
- Taal, W., Brandsma, D., de Bruin, H.G., Bromberg, J.E., Swaak-Kragten, A.T., Smitt, P.A.E.S., van Es, C.A., van den Bent, M.J., 2008. Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoirradiation with temozolomide. *Cancer* 113, 405–10. doi:10.1002/cncr.23562
- Vieira, M.A. da C.S., Cavalcanti, M. do A.S., Costa, D.L., Eulálio, K.D., Vale, O.C. do, Vieira, C.P. de B., Costa, C.H.N., 2015. Visual evoked potentials show strong positive association with intracranial pressure in patients with cryptococcal meningitis. *Arq. Neuropsiquiatr.* 73, 309–313. doi:10.1590/0004-282X20150002
- Wen, P.Y., Macdonald, D.R., Reardon, D.A., Cloughesy, T.F., Sorensen, A.G., Galanis, E., DeGroot, J., Wick, W., Gilbert, M.R., Lassman, A.B., Tsien, C., Mikkelsen, T., Wong, E.T., Chamberlain, M.C., Stupp, R., Lamborn, K.R., Vogelbaum, M.A., van den Bent, M.J., Chang, S.M., 2010. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *J. Clin. Oncol.* 28, 1963–1972. doi:10.1200/JCO.2009.26.3541
- Yavin, D., Luu, J., James, M.T., Roberts, D.J., Sutherland, G.R., Jette, N., Wiebe, S., 2014. Diagnostic accuracy of intraocular pressure measurement for the detection of raised intracranial pressure: meta-analysis. *J. Neurosurg.* 121, 680–687. doi:10.3171/2014.4.JNS13932
- Zhao, Y.L., Zhou, J.Y., Zhu, G.H., 2005. Clinical experience with the noninvasive ICP monitoring system. *Acta Neurochir. Suppl.* 95, 351–5.

Conclusion générale

Le monitoring de la vascularisation cochléaire et de la pression intracrânienne (PIC) avec le potentiel microphonique cochléaire (PMC) a montré une grande robustesse dans des conditions hospitalières difficiles, tels que le bloc opératoire et la neuroréanimation, où les produits de distorsion acoustique ne sont pas possibles. De plus, aucune faille de la technique n'a été trouvée dans les deux applications en évitant les fréquences artéfactuelles.

L'amplitude du PMC a comme attendu permis la détection de tous les événements chirurgicaux responsables de l'altération de la vascularisation cochléaire et a ainsi fourni une meilleure compréhension des mises à mal de cette vascularisation lors des chirurgies dans l'angle pontocérébelleux (APC). L'amplitude du PMC a présenté une spécificité de 100% et une sensibilité jusqu'à 88% pour prédire l'audition postopératoire. Sa disparition peropératoire a en effet toujours été corrélée avec une cophose postopératoire sans fausse alarme. L'observation de la perte brutale du signal lors du fraisage sans raisons particulières a ouvert une piste intéressante à la prédiction préopératoire d'une fragilité cochléaire et d'un risque élevé pour l'audition postopératoire. L'étude sur le monitoring du PMC permet de conclure (ce qu'aucun autre auteur a pu faire) que le maintien d'une audition utile durant l'exercice du neurinome de l'acoustique, surtout les plus volumineux, ne peut être facilité par une surveillance puisque les principaux événements nuisibles à l'audition, bien qu'identifiés immédiatement, sont irréversibles et les actes chirurgicaux responsables ne peuvent être détournés. Néanmoins, le monitoring du PMC garde un intérêt pour les chirurgies de l'APC moins soumises aux nombreux risques opératoires pour l'audition. En effet, la transmission au chirurgien de la détection des fluctuations du PMC, pourrait déclencher des contre-mesures utiles comme l'arrêt immédiat des manœuvres chirurgicales qui ont déclenché l'altération du PMC ou permettre une éventuelle récupération via l'administration d'un traitement vasoactif pour protéger le flux sanguin cochléaire. De plus, une perte durable du PMC peut alerter le chirurgien que l'audition est désespérément perdue, et pourrait justifier des changements dans la planification chirurgicale, comme autoriser un fraisage prolongé du CAI pour une résection plus facile.

La phase du PMC a montré une bonne capacité à détecter les variations de la PIC au cours du temps, aussi bien lors d'une installation lente d'une PIC élevée (progression tumorale) que lors de l'apparition transitoire et aiguë d'une PIC augmentée (hypertension intracrânienne

idiopathique). La phase du PMC a confirmé l'absence globale de changement alarmant de PIC chez les patients à évolution simple, a garanti l'efficacité des traitements contre la PIC et a affirmé l'omniprésence d'une hypertension intracrânienne à la suite d'une hémorragie méningée. Le PMC a fait preuve d'une spécificité de 66.7% et d'une sensibilité pouvant atteindre 85% pour détecter ces modifications de la PIC. La faible spécificité s'explique par l'absence d'un gold standard précis et objectif pour estimer l'évolution de la PIC pour les cohortes de patients suivis. L'étude sur les hémorragies méningées a notamment pu remettre en question l'utilité de l'index bifrontal et mis à profit l'intérêt essentiel d'un outil de mesure non invasive de la PIC. Les effets confondants décrits ont surtout été liés à des pathologies concomitantes et compromettant la PIC. Plusieurs observations inattendues obtenues avec le déphasage du PMC ouvrent de nouvelles pistes d'intérêt pour le PMC et amènent à de nouvelles réflexions sur les mécanismes de fonctionnement de la PIC. En effet, la conjoncture autour de compartiments intracrâniens et de PIC différentes selon la localisation d'une lésion a été étayée ; une répercussion épisodique de l'embolisation des anévrysmes cérébraux sur la PIC est fortement envisagée ; la possibilité de repérer avec anticipation des changements de PIC alarmants mais infracliniques, telle qu'une progression tumorale significative, est ouverte mais attend une confirmation clinique ; l'aptitude à prédire la survenue prochaine d'une crise de Ménière, qui plus est, sans l'aide d'un test de posture a été démontrée. Ces résultats offrent des perspectives prometteuses pour l'amélioration du suivi à long terme de patients à risque de développer une PIC augmentée ou pour toute autre pathologie en lien avec la PIC.

Finalement, les trois études cliniques permettent de répondre positivement sur l'efficacité du PMC et son intérêt dans des applications médicales originales. L'amplitude du PMC a montré des avantages certains sur les techniques plus plébiscitées en étant peu sensible à la perte auditive préopératoire, en proposant un taux d'échantillonnage plus faible et une mesure continue sans interruption. Néanmoins son utilité, tout comme celle des autres monitorages auditifs, est remise en cause. La phase du PMC a montré une efficacité peu différente des autres techniques de mesure non invasive de la PIC existantes et surtout est la première à avoir été testée sur un laps de temps de plusieurs mois à un an. La poursuite des études dans le suivi de la PIC est nécessaire pour apporter de plus amples réponses sur la fiabilité du PMC. De nouvelles études sont aussi en cours pour aider à la compréhension de nouvelles pathologies impliquant la PIC : le glaucome et l'hypotension intracrânienne spontanée ou secondaire à une brèche.

Titre : Monitoring des paramètres pressionnels et vasculaires cochléaires au moyen du potentiel microphonique cochléaire – Etude chez le patient

Les dernières années ont laissé place à de nombreuses avancées médicales, montrant de plus en plus d'intérêt à l'amélioration des modalités de soin et du cadre de vie des patients, en apportant plus d'efficacité et moins de risque. Dans ce contexte, trois études de recherche clinique ont été menées avec le potentiel microphonique cochléaire (PMC) pour évaluer les capacités de cette réponse cochléaire dans des applications médicales originales et proposer des outils de surveillance de grand intérêt pour la prise en charge des patients.

La première étude s'est intéressée à la survenue de surdités suite aux exérèses de neurinome de l'acoustique, notamment les pertes auditives d'origine vasculaire. L'amplitude du PMC a détecté tous les événements chirurgicaux responsables de l'altération de la vascularisation cochléaire et a ainsi fourni une meilleure compréhension de l'origine des pertes auditives lors des chirurgies dans l'angle pontocérébelleux.

Les deux autres études ont porté sur la fiabilité d'un monitoring non invasif de la pression intracrânienne (PIC) par la phase du PMC sur une longue période de suivi, chez des patients pour lesquels il est attendu une variation de la PIC. Le PMC a montré une bonne capacité à détecter les variations de la PIC au cours du temps, aussi bien lors d'une installation lente d'une PIC élevée (progression de gliome malin) que lors de l'apparition transitoire et aiguë d'une PIC augmentée (hypertension intracrânienne, hydrocéphalie).

Plusieurs observations parfois inattendues ont été obtenues avec le PMC et ouvrent de nouvelles pistes d'intérêt et de réflexion sur les mécanismes de fonctionnement de la PIC ou de la cochlée. Parmi elles : une répercussion épisodique de l'embolisation des anévrysmes cérébraux sur la PIC, l'aptitude de la phase du PMC à prédire la survenue prochaine d'une crise de Menière et la possible prédiction préopératoire d'une fragilité cochléaire au fraisage du conduit auditif interne quand le signal IRM des fluides cochléaires du côté affecté (par le neurinome de l'acoustique) est hypointense.

Mots-clés : *Potentiel microphonique cochléaire, pression intracrânienne, vascularisation cochléaire, neurinome de l'acoustique, gliome, hémorragie méningée*

Title: Monitoring of vascular and pressure cochlear parameters in means of cochlear microphonics potential – Study in patient

The last years, healthcare and living conditions of patients have been of growing interest in medical advances with the goal to bring more efficiency and less risk. In this context, three clinical researches have been conducted with cochlear microphonic potential (CMP) to assess the abilities of this cochlear response in unusual medical applications and propose monitoring tools of major interests for patients' management.

The first study is interested in the occurrence of deafness following vestibular schwannoma resection, in particular hearing loss due to vascular origin. The CMP amplitude detected all the surgical events responsible for the alteration of the cochlear vascularization and thus provided a better understanding of the origin of the hearing losses during surgeries in the cerebellopontine angle.

The other two studies examined the reliability of non-invasive intracranial pressure (ICP) monitoring, by the CMP phase, over a long period to follow patients for whom a change in ICP is expected. The CMP has shown good ability to detect changes in ICP over time, both in a slow installation of a high ICP (progression of malignant glioma) and in the transient and acute onset of increased ICP (intracranial hypertension, hydrocephalus).

Several observations, sometimes unexpected, have been obtained with the CMP and open up new track of interest and reflections on the mechanisms of ICP and cochlea functioning. These discoveries included: episodic repercussion of cerebral aneurysm embolization on ICP, ability of CMP phase to predict the next occurrence of a Meniere crisis, and preoperative prediction of cochlear fragility during the drilling of the internal auditory meatus when the MRI signal of the cochlear fluids on the affected side (vestibular schwannoma) is hypointense.

Key words: *cochlear microphonics potential, intracranial pressure, cochlear vascularization, vestibular schwannoma, glioma, subarachnoid hemorrhage*