



HAL
open science

L'hyperacousie d'intensité: mécanismes hypothétiques

Damien Ponsot

► **To cite this version:**

| Damien Ponsot. L'hyperacousie d'intensité: mécanismes hypothétiques. 2016. hal-01288613

HAL Id: hal-01288613

<https://hal.science/hal-01288613v1>

Preprint submitted on 15 Mar 2016

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

L'hyperacousie d'intensité : mécanismes hypothétiques

Damien Ponsot¹

Résumé

L'hyperacousie d'intensité est une pathologie qui peut être très invalidante pour les personnes atteintes. La recherche a véritablement commencé depuis les années 2000 et s'intensifie dernièrement. Les premiers modèles animaux permettent de mettre en évidence des mécanismes à la fois périphériques et centraux. Le rehaussement de l'activité neuronale dans la voie auditive semble bien se confirmer. Plusieurs systèmes pourraient contribuer à cette augmentation : un déséquilibre dans les rapports excitation et inhibition, des réorganisations synaptiques peuvent modifier les motifs d'interprétation de l'intensité sonore en favorisant des liens avec le système des émotions. Cette revue fait le point sur les différentes hypothèses actuelles.

Mots clefs

Hyperacousie, système olivo-cochléaire médian, système olivo-cochléaire latéral, voie auditive classique, voie auditive non classique, gain central, système sérotoninergique, système GABAergique, système noradrénergique, système glycinergique.

Contenu

Introduction	2
Les cellules ciliées internes et externes	2
Les voies auditives	2
Codage de l'intensité sonore	3
Les seuils d'inconfort.....	3
La perception des sons forts	3
Le reflexe de sursaut acoustique	4
Les modifications physiologiques observées dans le cas de l'hyperacousie.....	4
L'hyperacousie : mécanismes périphériques.....	4
L'hyperacousie : mécanismes centraux.....	5
Conclusion.....	7



Ce document est sous licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification

¹ Professeur agrégé des Sciences de la Vie et de la Terre - Sain Bel - Académie de Lyon - France.
Contact : dp5283@gmail.com

Introduction

L'hyperacousie est une pathologie qui affecte une part significative de la population générale dont la prévalence a été estimée à 9 % (Andersson et al., 2002). La classification de l'hyperacousie compte quatre aspects : hyperacousie d'intensité, de gêne, de douleur et de peur. Les symptômes peuvent être associés ou indépendants, par exemple, une personne peut présenter une hyperacousie d'intensité et de douleur (Tyler et al., 2014). Les personnes atteintes d'hyperacousie d'intensité décrivent une augmentation de l'intensité sonore de leur environnement, le degré de sévérité ne faisant qu'intensifier cette perception pour les bruits même les plus faibles.

Les mécanismes de l'hyperacousie d'intensité ne sont pas encore complètement élucidés, mais plusieurs hypothèses sont formulées :

- une augmentation du gain central en réponse à une diminution des entrées sensorielles auditives (pertes auditives).
- une augmentation dans la synchronie centrale neuronale
- une dysfonction des systèmes olivo-cochléaire médian ou latéral
- un déséquilibre entre les voies excitatrices et inhibitrices centrales (GABA, noradrénaline....)
- une réorganisation synaptique dans les voies auditives et changeant les aiguillages du signal sonore en faveur d'autres circuits centraux (système limbique, mémoire...).

L'hyperacousie peut donc faire intervenir des mécanismes périphériques et/ou centraux. Après quelques rappels anatomiques et fonctionnels du système auditif, cette revue propose une courte synthèse des principaux aspects de ces différentes hypothèses.

Les cellules ciliées internes et externes

Les cellules ciliées, cellules sensorielles coiffées de stéréocils, sont disposées le long de la membrane basilaire de l'organe de Corti (Fig1). Chez l'humain, les cellules ciliées sont de deux types : les cellules ciliées externes qui se contractent périodiquement afin d'amplifier le signal sonore et les cellules ciliées internes qui transforment le signal sonore en message nerveux.

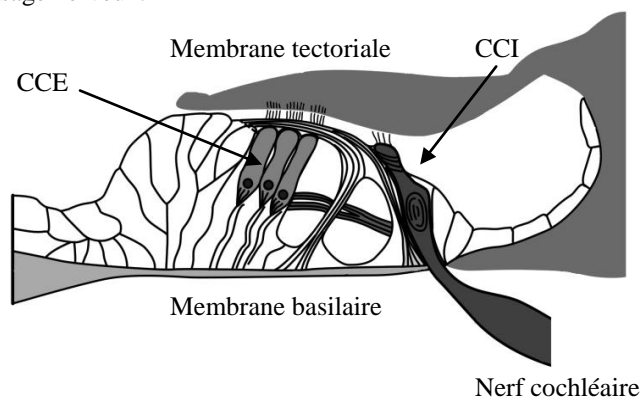


Fig1. Schéma de l'organe de Corti

Les cellules ciliées internes (CCI)

La déviation des stéréocils de la CCI ouvre mécaniquement des canaux ioniques, qui permettent l'entrée d'ions K^+ dans le cytoplasme. Cet afflux d'ions positifs, venant de l'endolymphe, dépolarise la cellule et génère un potentiel de récepteur. Ce potentiel de récepteur ouvre des canaux calciques voltage-dépendants et des ions calcium Ca^{2+} pénètrent dans la cellule. Cette entrée d'ions calcium déclenche la libération d'un neurotransmetteur à la base de la cellule : le glutamate. La libération du glutamate est réalisée grâce à des structures particulières fixées à la base de la CCI : les rubans synaptiques (Moser et al., 2006). Chaque ruban synaptique est relié à une fibre afférente de type I où le glutamate se fixe sur des récepteurs spécifiques et déclenche des potentiels d'action.

Au moins une dizaine de fibres afférentes de type I est relié à une CCI.

Les cellules ciliées externes (CCE)

Les CCE amplifient le signal en augmentant le mouvement de la membrane basilaire grâce à leur électromotilité. Elles contribuent à augmenter la déviation de stéréocils dans les CCI.

Les voies auditives

L'information auditive monte à travers le tronc cérébral au cortex cérébral dans deux voies parallèles, connues sous les noms de voie auditive classique et de voie auditive non-classique.

La voie auditive classique

Elle est complexe :

- les noyaux cochléaires décodent les sons simples sur leur intensité, leur fréquence et la durée. Ils disposent de nombreux circuits d'échanges d'informations (activation ou inhibition) entre neurones qui analysent le message auditif ;
- le complexe olivaire supérieur est le deuxième relais des voies auditives centrales. Il permet notamment la localisation spatiale des sons reçus. A cette fin, il analyse les informations en provenance des deux oreilles ;
- le colliculus inférieur affine et poursuit l'analyse du signal sonore, particulièrement dans sa localisation spatiale et son intensité. Il serait impliqué dans l'orientation de la tête et les yeux en direction du son ;
- le thalamus a des propriétés intégratives (fréquence, intensité, temps) et prépare à une possible réponse motrice ;
- le cortex auditif situé dans le lobe temporal de l'encéphale comporte :
 - le cortex auditif primaire (CA1) qui répond aux stimulations des deux oreilles. Il est impliqué dans le traitement du son. Ce cortex respecte la carte topographique de la cochlée.

- le cortex auditif secondaire (CA2), qui est le centre du langage de Wernicke, indispensable à une compréhension plus fine des sons et, en particulier du langage chez l'Homme. Cette zone est aussi importante pour la localisation spatiale du son que pour la mémorisation.

La voie auditive non-classique

Cette voie afférente non classique, moins connue, est diffuse. Elle emprunte la formation réticulaire en direction du thalamus médial et dorsal pour différentes zones du cortex associatif et secondaire. Il existe également des connexions sous-corticales aux structures limbiques, en particulier dans l'amygdale, la partie responsable de l'apprentissage émotionnel, la perception tactile, et d'autres comportements primitifs (Moller et Rollins, 2002; Musiek et al., 2011). Une « low route » (Fig2) connecte la voie non-classique du thalamus dorsal à l'amygdale (Møller, 2007a).

Dans cette voie, les informations auditives sont peu transformées et peu influencées par d'autres centres du cerveau. La voie non-classique reçoit également des contributions dont celles du système somatosensoriel qui passe par les noyaux de la colonne dorsale, le nerf médian et le système trigéminé sensoriel (Moller et Rollins, 2002; Musiek et al., 2011).

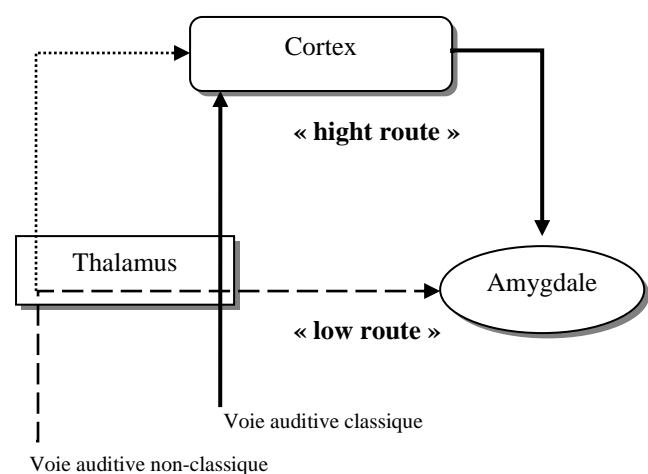


Fig2 : Connexion de la voie auditive classique et de la voie auditive non-classique à l'amygdale appartenant au système limbique.

La connexion à l'amygdale des voies auditives

Dans le thalamus, la voie auditive classique utilise la partie ventrale en direction du cortex auditif alors que la voie auditive non-classique utilise la partie dorsale en direction du cortex secondaire et d'association. Les connexions auditives à l'amygdale suivent deux routes (Fig2) :

- une « high route » du cortex à l'amygdale
 - une « low route » plus directe par la voie non-classique qui part directement du thalamus dorsal à l'amygdale.
- Cette « low route » pourrait contribuer à des réactions émotionnelles aux bruits (Møller, 2007a).

Le codage de l'intensité sonore

La plupart des fibres du nerf auditif ont des taux d'excitation spontanée élevés et saturent rapidement, mais d'autres ont de faibles taux d'excitation spontanée et saturent plus lentement. Le premier type de fibre a des seuils d'audition bas et les dernières ont des seuils d'audition hauts (Liberman, 1978).

Chaque cellule ciliée interne est innervée par une dizaine de fibres nerveuses afférentes qui sont donc sensibles à différents niveaux d'intensité sonore. Le codage de l'intensité sonore repose principalement sur le taux des potentiels d'action véhiculés par les fibres afférentes reliés à la CCI. Les fibres à bas seuil saturant rapidement (40 dB SPL), le codage d'une intensité sonore plus élevée passe par la stimulation de fibres à plus haut seuil.

Les seuils d'inconfort

Chez des individus sains à audition normale, les seuils d'inconfort sont situés entre 86 et 98 dB SPL (Knobel et Sanchez, 2006).

La perception des sons forts

L'intensité de perception des sons peut être évaluée de façon subjective.

L'influence des stimuli visuels

Tout d'abord, un bruit blanc présenté avec de la lumière est jugé plus fort que le même bruit présenté seul (Odgaard et al., 2004). La couleur du stimulus visuel peut aussi avoir une petite influence sur le jugement de l'intensité sonore (Menzel et al., 2008).

Le rôle des émotions

L'affect négatif peut influencer la perception de l'intensité sonore. Dans une étude, des participants ont évalué la perception de l'intensité de sons pendant l'écriture d'expériences effrayantes de leur passé. Ils ont été comparés à des individus d'un groupe témoin auquel était demandé d'écrire sur un sujet neutre. Il s'est avéré que les participants, en condition d'émotion négative, ont perçu les stimuli auditifs plus forts que ceux du groupe témoin (Siegel et Stefanucci, 2011). De tels effets suggèrent que l'amygdale, fortement impliquée dans le traitement de l'émotion, peut affecter l'activation neuronale dans le cortex auditif.

D'autres études semblent étayer cette hypothèse. Par exemple, une expérience a été menée dans laquelle les participants ont été chargés de comparer le volume sonore de deux mots. Les résultats montrent que les auditeurs perçoivent un juron plus fort que des mots neutres (Schuerman, 2012).

Le réflexe de sursaut acoustique

Un stimulus acoustique fort et inattendu produit une réponse musculaire involontaire : le réflexe de sursaut (Landis and Hunt, 1939). Il se produit très rapidement, de l'ordre de 40 ms après le bruit (Lang et al., 1990) et inclut, entre autres, un clignement des yeux, un haussement des épaules et une contraction des muscles du tronc (Le Duc, 2014).

La réponse de sursaut acoustique est déclenchée par un stimulus sonore activant les récepteurs auditifs de la cochlée. Les signaux sonores sont transmis via deux noyaux du système auditif (le noyau cochléaire ventral et le noyau ventral du lemningue latéral) à un noyau dans la formation réticulaire pontique : le noyau caudal de la réticulée pontique. Ce noyau active les interneurons spinaux et les neurones moteurs pour engendrer la réaction de sursaut (Davis et al., 1982).

Une étude a montré que l'écoute de sons désagréables donne lieu à une plus grande amplitude du réflexe de sursaut et à une activité (EMG) accrue dans certains muscles du visage par comparaison à l'écoute de sons agréables (Bradley et Lang, 2000). D'autres résultats indiquent que le réflexe de sursaut a été potentialisé par anticipation à la vue d'une image désagréable ou agréable, par rapport à des stimuli neutres, alors que pendant la perception, les réflexes ont été potentialisés lors de la visualisation des images désagréables, et réduits lors de la visualisation des images agréables (Sabatinelli et al., 2001). Ainsi, la réponse de sursaut est renforcée pendant un état de peur et est diminuée dans un contexte émotionnel agréable (Lang et al., 1990). Le réflexe de sursaut acoustique est donc influencé par les émotions. En effet, le réflexe acoustique de sursaut est modulé par des projections directes de l'amygdale vers le noyau caudal de la réticulée pontique (Davis, 1992) qui le potentialisent dans des contextes de douleur et de peur. Cette augmentation du réflexe de sursaut est probablement due à une baisse de l'inhibition contrôlée par les neurones GABAergiques et glycinergiques (Khasani et al., 2004).

L'activation du locus coeruleus, par des interactions avec l'amygdale, peut aussi améliorer la réponse de sursaut acoustique grâce à une influence facilitatrice sur les neurones moteurs (Szabadi, 2012). Par contre, il a été montré que le noyau accumbens inhibe le réflexe de sursaut sous l'influence des émotions positives (Koch et al., 1996).

Les modifications physiologiques observées dans le cas de l'hyperacousie

Les seuils d'inconfort

Chez les personnes atteintes d'hyperacousie, la diminution moyenne des seuils d'inconfort se situe entre -16 dB et -18 dB de 0.125 à 8 KHz (Sheldrake et al., 2015).

Le réflexe du sursaut acoustique

Une étude chez l'Homme a montré que l'amplitude du réflexe de sursaut augmente avec une diminution des seuils d'inconfort. Mais, cette augmentation d'amplitude ne semble pas corrélée aux résultats de questionnaires liés à l'hyperacousie (Knudson et Melcher, 2016).

L'anxiété

Une étude considère que 47 % des personnes atteintes d'hyperacousie présentent un trouble anxieux (Jüris et al., 2013). Cependant, les relations de causalité entre l'anxiété et l'hyperacousie n'ont pas encore été prouvées, même s'il y a un nombre croissant de preuves qui suggèrent un lien possible (Aazh et al., 2014).

L'étude en IRM fonctionnelles (IRMf)

Hwang, Chou, Wu, Chen et Liu (2009) ont comparé l'activation du cerveau de trois patients atteints d'hyperacousie avec celle de trois sujets sains sans hyperacousie. Les auteurs ont montré que l'hyperacousie pourrait être étroitement liée à une activité accrue dans les lobes frontaux et le parahippocampe.

Nam (2009) a montré une augmentation de l'activité du colliculus inférieur par rapport à un groupe témoin en réponse à un son de 50 dB SPL. Les deux groupes avaient des seuils d'audition normaux.

D'autres données indiquent que l'hyperacousie est associée à une activité accrue dans les centres de traitement auditifs, à savoir le cortex auditif, le corps géniculé médial et le colliculus inférieur (Gu et al., 2010).

Ces différentes études d'imagerie récentes suggèrent que l'hyperacousie s'exprime par des changements neuroplastiques dans le système nerveux central (Chen et al., 2015). Les résultats montrent un renforcement de l'activité dans les voies auditives, mais aussi l'activation d'autres zones du cortex qui suggère l'association de mécanismes cognitifs et émotionnels à l'hyperacousie.

L'hyperacousie : mécanismes périphériques

Le rôle du système olivo-cochléaire médian

Le système efférent médian (Fig3), par son effet inhibiteur sur les mécanismes cochléaires actifs, permettrait une meilleure discrimination de la parole dans le bruit en diminuant la perception du bruit de fond (Kumar and Vanaja, 2004). Il module directement l'activité des cellules ciliées externes par l'intermédiaire de synapses cholinergiques.

Une étude, menée sur des adultes atteints d'hyperacousie, a montré que le système efférent médian ne serait pas fonctionnel ou qu'il aurait un effet inverse en amplifiant les mécanismes cochléaires actifs au lieu de les inhiber (Chery Croze et al., 1993). Chez des enfants atteints du syndrome de Williams

et atteints d'hyperacousie, un dysfonctionnement du système efférent médian a également été suggéré (Johnson et al., 2001).

Le rôle du système olivo-cochléaire latéral

Le système efférent latéral (Fig3) provient du noyau olivaire supérieur latéral pour atteindre les synapses en contact avec les fibres nerveuses afférentes de type I associé aux CCI. Ce système utilise plusieurs neurotransmetteurs dont l'acétylcholine, le GABA, la dopamine, la sérotonine et des peptides (dynorphines, CGRP, enképhalines) (Ciuman, 2010; Gil-Lozaga, 1995). Ces fibres exercent un contrôle de l'activité des fibres afférentes, particulièrement par l'acétylcholine qui l'augmente et la dopamine qui la baisse. Ce système a un rôle de protection en limitant l'exocytotoxicité du glutamate en cas de forte exposition sonore ou lors d'un traumatisme sonore (Ruel et al., 2001).

Sous l'effet d'un stress, la libération de peptides endogènes opioïdes par les voies efférentes latérales pourrait renforcer le rôle excitateur du glutamate et contribuer à une exocytotoxicité neuronale. Il pourrait en résulter une augmentation des décharges des neurones afférents de type I responsables d'acouphènes et de l'hyperacousie (Sahley et Nodar, 2001).

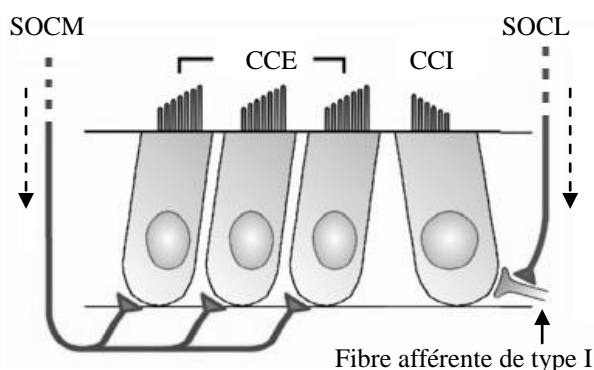


Fig3. Les systèmes olivo-cochléaires médian (SOCM) et latéral (SOCL) dans la cochlée.

Une dégénérescence du nerf cochléaire sans perte d'audition

L'exposition aux bruits traumatiques peut rapidement induire une lente dégénérescence des fibres nerveuses cochléaires, et ce, même si les CCI sont redevenues intactes après une exposition sonore intense (Kujawa et Liberman, 2009). Il semble que les fibres à seuil élevé soient les plus fragiles (Furman et al., 2013). Les seuils auditifs restent normaux. Cette découverte majeure change les idées reçues : la récupération des seuils auditifs ne suffit plus à écarter une pathologie cochléaire.

Des souris de laboratoire, après une forte exposition aux bruits forts ayant induit une dégénérescence du nerf cochléaire sans perte d'audition significative, ont montré un comportement d'hyperacousie. En réponse à cette désafférentation, les auteurs

ont suggéré une augmentation de l'excitabilité neuronale au niveau du système nerveux central contribuant à cette hypersensibilité auditive.

Un modèle propose qu'une grande étendue de désafférentation puisse déclencher des acouphènes alors qu'une désafférentation modérée devrait plutôt être liée à de l'hyperacousie. Dans ce modèle, le stress et les mécanismes d'adaptation centraux auraient aussi un rôle prépondérant dans la genèse de ces troubles auditifs (Knipper et al., 2013).

Un dysfonctionnement des cellules ciliées externes

Des souris, dont le gène TRPC3 (Transient Receptor Potential Cation Channels 3) a été désactivé, ont montré une augmentation de la sensibilité aux bruits et plus particulièrement dans les hautes fréquences. Cette protéine est probablement impliquée dans la régulation des CCE plus particulièrement au niveau des échanges avec le Ca^{2+} . La protéine TRPC3 aurait pour action de freiner leur rôle d'amplification du son. Cette observation est intéressante, l'hyperacousie pourrait naître d'une augmentation de l'activité des CCE suite à un traumatisme sonore (Wong et al., 2013).

L'hyperacousie : mécanismes centraux

Un dysfonctionnement du système sérotoninergique

Les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques sont localisés dans plusieurs noyaux. Les fibres issues des noyaux du raphé dorsal et médian représentent quasiment la seule source de sérotonine dans les parties antérieures du système nerveux central, et en particulier au niveau des structures limbiques impliquées dans les émotions. La sérotonine est libérée par les neurones sérotoninergiques soit au niveau des terminaisons axonales, soit au niveau des corps cellulaires. Elle dispose de récepteurs spécifiques variés sur plusieurs cibles. Selon la nature de ces récepteurs (5-HT), la sérotonine peut conduire à une excitation ou une inhibition du neurone qui la porte. On peut citer les récepteurs 5-HT₁ inhibiteurs et les récepteurs 5-HT₂ excitateurs.

Tous les corps cellulaires sérotoninergiques sont situés en dehors des noyaux auditifs, mais ils envoient leur projection dans diverses zones du système auditif. Des fibres sérotoninergiques et leurs terminaisons ont été trouvées dans tous les noyaux auditifs à partir des noyaux cochléaires au colliculus inférieur, y compris le complexe olivaire supérieur et les noyaux du lemme latéral. Le sous-type de récepteur 5-HT_{1A} a été trouvé dans le noyau cochléaire ainsi que dans le colliculus inférieur (Thompson et al., 1994).

La sérotonine est aussi impliquée dans le traitement cortical des informations auditives (Kähkönen et al., 2002) où l'activation sérotoninergique a été observée seulement après une exposition de 45 mn à 70 dB SPL dans le cortex primaire auditif (Cransac et al., 1998). L'expression de divers récepteurs de la sérotonine a été déterminée dans la cochlée des

mammifères. Ils pourraient intervenir dans la médiation du signal mécanosensoriel (Oh et al., 1999).

L'hyperacousie pourrait être la conséquence d'un dysfonctionnement du système sérotoninergique (Marriage et Barnes, 1995). Il pourrait avoir lieu à un ou plusieurs niveaux dans le système auditif central. Dans le système nerveux central, la sérotonine agit sur diverses populations neuronales (à noradrénaline ; dopamine ; GABA ; neuropeptides comme la substance P ; enképhalines ; cholécystokinine ; neurotensine ; cannabinoïdes ; etc.) de telle sorte qu'une perturbation des neurones sérotoninergiques entraîne des modifications dans de nombreux réseaux de neurones et des fonctions qu'ils contrôlent. Par exemple, la sérotonine exerce une influence sur les cellules nerveuses fusiformes en modifiant leurs propriétés intrinsèques, ce qui peut améliorer la sensibilité des noyaux cochléaires dorsaux aux entrées sensorielles (Tang et Trussell, 2015).

Dans ces différents modèles, la plasticité du système sérotoninergique induite soit par un traumatisme de la cochlée, soit par un dysfonctionnement affectif central pourrait modifier la régulation sérotoninergique de l'équilibre entre excitation et inhibition neuronale, ce qui pourrait conduire à l'hyperacousie (Hurley et Hall, 2011).

La sérotonine peut modifier le réflexe acoustique chez le rat. En effet, l'injection de sérotonine dans le ventricule latéral chez le rat produit une dépression, dépendante de la dose, du réflexe de sursaut acoustique (Davis et al., 1980). Des données suggèrent que les récepteurs 5-HT_{1A} augmentent le réflexe de sursaut acoustique alors que les récepteurs 5-HT_{1B} le diminuent (Nanry et Tilson, 1989).

Un dysfonctionnement du système noradrénergique

Le locus cœruleus (LC) est un noyau sous-cortical du cerveau, situé dans le tronc cérébral. Il a des liens avec de nombreuses zones du cerveau, comme par exemple le noyau sensitif du nerf trijumeau (Simpson et al., 1997) ou les noyaux limbiques (Samuels et Szabadi, 2008). C'est dans le LC que partent la grande majorité des neurones qui utilisent la noradrénaline comme neurotransmetteur.

Des projections du locus cœruleus diffusent au niveau des noyaux cochléaires (Klepper et Herbert, 1991) et les niveaux de noradrénaline sont détectables à des concentrations modérées. Cette entrée est suggérée être excitatrice, où la noradrénaline peut améliorer son activité spontanée et augmenter la sensibilité du traitement acoustique (Ebert, 1996).

Le cortex cérébral est densément innervé par des fibres noradrénergiques du LC. La noradrénaline pourrait faciliter la réactivité des neurones corticaux en augmentant le rapport signal sur bruit des entrées sensorielles au cortex. En outre, la libération de noradrénaline dans le thalamus inhibe les décharges d'éclatement rythmiques, ce qui augmente la probabilité d'un transfert précis des trains de potentiels d'action en-

trants vers le cortex cérébral (McCormick, 1989; Woodhouse et Drummond, 1993).

Le LC peut donc être impliqué dans le traitement auditif sensoriel. Un déficit de contrôle inhibiteur du système nerveux central sur le LC pourrait donc jouer un rôle dans l'hyperacousie.

La clonidine, connue pour réduire l'activité du LC, diminue de l'amplitude de la réponse acoustique de sursaut (Kumari et al., 1996), tandis que la yohimbine, connue pour augmenter l'activité du LC, augmente l'amplitude de réflexe de sursaut acoustique (Morgan et al., 1993). Le réflexe de sursaut peut donc être modulé par le système noradrénergique

Un dysfonctionnement du système GABAergique

Le GABA serait impliqué dans au moins 30 % des synapses du cerveau dont la fonction est de diminuer l'activité nerveuse des neurones sur lesquels il se fixe. Deux modes de transmission « phasique » ou « tonique » coexistent et jouent un rôle complémentaire dans le contrôle de l'excitabilité neuronale. L'inhibition phasique met en jeu les récepteurs GABA_A situés au niveau des contacts synaptiques alors que l'inhibition tonique fait intervenir des récepteurs « extrasynaptiques ». Ces derniers récepteurs sont capables de détecter de faibles concentrations de GABA avec une forte affinité (Farrant et Nusser, 2005). Les circuits GABAergiques se trouvent tout au long du tronc cérébral auditif (Kotak et al., 1998) et au niveau cochléaire où ils réduisent le taux d'activité des afférences des CCI par le récepteur GABA_A (Arnold et al., 1998).

Des lésions bilatérales de la membrane tympanique chez des très jeunes rats induisent un comportement d'hyperacousie. Ces rats présentent une réduction de l'expression du récepteur GABA δ et de la sous-unités $\alpha 6$ dans le colliculus inférieur. Ces résultats suggèrent que des dommages de la membrane tympanique à un âge précoce peuvent entraîner une réduction permanente de l'inhibition tonique du GABA essentiel au maintien d'une intensité sonore normale dans les voies auditives. Ainsi, l'hyperexcitabilité du colliculus inférieur causée par la réduction de l'inhibition tonique du GABA pourrait jouer un rôle crucial dans l'hyperacousie (Sun et al., 2014).

Chez le rat, une injection de 250 mg/kg de salicylate induit une augmentation de l'amplitude du réflexe acoustique de sursaut et particulièrement à 80, 90 et 100 dB SPL (Sun et al., 2009). Elle est interprétée comme traduisant un comportement lié à de l'hyperacousie. Après injection de salicylate, il a été montré une amélioration de réponses sonores évoquées sur plusieurs sites de la voie auditive centrale. Mais l'injection de salicylate a également amélioré les réponses sonores évoquées dans le striatum, l'amygdale latérale et l'hippocampe. Des régions en dehors de la voie auditive classique (Chen et al., 2014). L'injection du salicylate augmente aussi l'activité neuronale dans les centres auditifs plus élevés (Chen et al., 2013). Ces données suggèrent que l'hyperacousie induite par le salicylate pourrait être la cause d'une levée d'inhibition sur plu-

seurs zones des voies auditives. En effet, il a été montré que le salicylate pourrait réduire l'action inhibitrice du GABA dans le cortex auditif, le colliculus inférieur et l'hippocampe (Gong et al., 2008; Zou et Shang, 2012).

Beaucoup d'études pointent le noyau cochléaire dorsal comme une zone importante dans la formation des acouphènes, une stimulation électrique du noyau cochléaire dorsal induit des changements dans la perception de l'intensité des acouphènes (Kaltenbach, 2006; Kaltenbach et al., 2000). En cas d'hyperactivité, ce noyau pourrait aussi être impliqué dans l'augmentation de la sensibilité au son. Or, une étude a montré, chez des souris acouphéniques, une hyperactivité du noyau cochléaire dorsal en raison d'une diminution des effets inhibiteurs du système GABAergique (Middleton et al., 2011).

Une baisse de l'activité du système GABAergique pourrait donc augmenter l'activité neuronale dans les voies auditives et conduire à de l'hyperacousie. Des agonistes au récepteurs GABA_A pourraient être utilisés en traitement thérapeutique (Møller et al., 2010).

Un dysfonctionnement du système glycinergique

La strychnine, puissant antagoniste des récepteurs à la glycine, induit de l'hyperacousie et une augmentation de l'amplitude du réflexe de sursaut. Des résultats suggèrent que les circuits glycinergiques contrôlent directement l'inhibition des cellules principales des noyaux cochléaires dorsale, mais que les circuits gabaergiques modulent l'intensité de l'inhibition (Davis et Young, 2000).

Les circuits glycinergiques peuvent donc jouer un rôle de médiation dans les voies auditives et leur dysfonctionnement pourrait aussi conduire à de l'hyperacousie.

Une réorganisation synaptique en faveur de la voie auditive non-classique

L'importance de la voie auditive non-classique pour l'audition chez l'Homme est inconnue, mais sa connections subcorticale aux structures limbiques pourrait être importante dans la compréhension de certains troubles auditifs notamment la phonophobie (qui pourrait être perçue comme une hyperacousie).

Une étude a montré que les voies non classiques sont impliquées dans la perception de l'intensité sonore chez les individus jeunes, mais pas chez les adultes. En effet, une stimulation électrique du nerf médian au niveau du poignet augmente la perception de l'intensité sonore chez l'enfant, mais de façon minime après 20 ans (Moller et Rollins, 2002). Cette implication de la voie non-classique est suggérée pour expliquer les troubles auditifs de l'autisme (Møller et al., 2005). En effet, la voie auditive non classique fournit une voie sous-corticale à l'amygdale qui pourrait être impliquée dans la phonophobie.

A la suite d'un traumatisme, la voie auditive non-classique pourrait être réactivée par plasticité neuronale à partir de synapses « dormantes » (Møller, 2007a), ce qui pourrait provo-

quer une activation anormale des neurones dans les noyaux de l'amygdale à l'origine d'une phonophobie et d'une augmentation du sursaut acoustique.

Conclusion

Les mécanismes périphériques participant à la genèse de l'hyperacousie toucheraient :

- les systèmes olivo-cochléaire dont l'action pourrait être perturbée, aboutissant à une augmentation du taux de décharge spontanée (acouphènes) et à une augmentation des amplitudes des signaux véhiculés par le nerf auditif (hyperacousie).
- une réduction des entrées par désafférentation (même sans perte des seuils auditifs) suivie d'une augmentation du gain (acouphènes et hyperacousie).

Au niveau central, la plasticité neuronale peut changer l'équilibre entre excitation et inhibition, favoriser une hyperactivité ou causer la réorganisation à différents niveaux dans les voies auditives (Møller, 2007b). La réduction des entrées pourraient être la cause de cette réorganisation conduisant à une augmentation de la perception sonore. D'autre part, le rôle émotionnel semble être très important : une hypervigilance (sous l'effet d'un stress, de l'anxiété...) pourrait rediriger les informations auditives à d'autres zones du système nerveux, par exemple, en faveur de la voie non-classique et ses connections avec le système limbique.

Il n'existe probablement pas une cause unique à l'hyperacousie qui pourrait donc être multifactorielle. Les avancées sont très encourageantes.

Références

- Aazh, H., McFerran, D., Salvi, R., Prasher, D., Jastreboff, M., Jastreboff, P., 2014. Insights from the First International Conference on Hyperacusis: causes, evaluation, diagnosis and treatment. *Noise Health* 16, 123–126. doi:10.4103/1463-1741.132100
- Andersson, G., Lindvall, N., Hursti, T., Carlbring, P., 2002. Hypersensitivity to sound (hyperacusis): a prevalence study conducted via the Internet and post. *Int. J. Audiol.* 41, 545–554.
- Arnold, T., Oestreicher, E., Ehrenberger, K., Felix, D., 1998. GABAA receptor modulates the activity of inner hair cell afferents in guinea pig cochlea. *Hear. Res.* 125, 147–153. doi:10.1016/S0378-5955(98)00144-0
- Bradley, M.M., Lang, P.J., 2000. Affective reactions to acoustic stimuli. *Psychophysiology* 37, 204–215.
- Chen, G.-D., Radziwon, K.E., Kashanian, N., Manohar, S., Salvi, R., Chen, G.-D., Radziwon, K.E., Kashanian, N., Manohar, S., Salvi, R., 2014. Salicylate-Induced Auditory Perceptual Disorders and Plastic Changes in Nonclassical Auditory Centers in Rats, Salicylate-Induced Auditory Perceptual Disorders and Plastic Changes in Nonclassical Auditory Centers in Rats. *Neural Plast. Neural Plast.* 2014, 2014, e658741. doi:10.1155/2014/658741, 10.1155/2014/658741
- Chen, G.-D., Stolzberg, D., Lobarinas, E., Sun, W., Ding, D., Salvi, R., 2013. Salicylate-induced cochlear impairments, cortical hyperactivity and re-tuning, and tinnitus. *Hear. Res.* 295, 100–113. doi:10.1016/j.heares.2012.11.016
- Chen, Y.-C., Li, X., Liu, L., Wang, J., Lu, C.-Q., Yang, M., Jiao, Y., Zang, F.-C., Radziwon, K., Chen, G.-D., Sun, W., Krishnan Muthaiah, V.P., Salvi, R., Teng, G.-J., n.d. Tinnitus and hyperacusis involve hyperactivity and enhanced connectivity in auditory-limbic-arousal-cerebellar network. *eLife* 4. doi:10.7554/eLife.06576
- Chery Croze, S., Veuillet, E., Collet, L., Morgon, A., 1993. Exploration du système efférent chez l'homme: résultats fondamentaux et cliniques, in: *Revue de Laryngologie, D'otologie et de Rhinologie.*

- Presented at the Conférence d'Éméritat du professeur Michel Portmann, *Revue de laryngologie, otologie, rhinologie*, pp. 113–116.
- Ciuman, R.R., 2010. The Efferent System or Olivocochlear Function Bundle – Fine Regulator and Protector of Hearing Perception. *Int. J. Biomed. Sci. IJBS* 6, 276–288.
- Cransac, H., Cottet-Emard, J.-M., Hellström, S., Peyrin, L., 1998. Specific sound-induced noradrenergic and serotonergic activation in central auditory structures. *Hear. Res.* 118, 151–156.
- Davis, K.A., Young, E.D., 2000. Pharmacological evidence of inhibitory and disinhibitory neuronal circuits in dorsal cochlear nucleus. *J. Neurophysiol.* 83, 926–940.
- Davis, M., 1992. The role of the amygdala in fear-potentiated startle: implications for animal models of anxiety. *Trends Pharmacol. Sci.* 13, 35–41.
- Davis, M., Gendelman, D.S., Tischler, M.D., Gendelman, P.M., 1982. A primary acoustic startle circuit: lesion and stimulation studies. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2, 791–805.
- Davis, M., Strachan, D.I., Kass, E., 1980. Excitatory and inhibitory effects of serotonin on sensorimotor reactivity measured with acoustic startle. *Science* 209, 521–523.
- Ebert, U., 1996. Noradrenalin enhances the activity of cochlear nucleus neurons in the rat. *Eur. J. Neurosci.* 8, 1306–1314.
- Farrant, M., Nusser, Z., 2005. Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABA receptors. *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 215–229. doi:10.1038/nrn1625
- Flores, E.N., Duggan, A., Madathany, T., Hogan, A.K., Márquez, F.G., Kumar, G., Seal, R.P., Edwards, R.H., Liberman, M.C., García-Añoveros, J., 2015. A Non-canonical Pathway from Cochlea to Brain Signals Tissue-Damaging Noise. *Curr. Biol.* 25, 606–612. doi:10.1016/j.cub.2015.01.009
- Furman, A.C., Kujawa, S.G., Liberman, M.C., 2013. Noise-induced cochlear neuropathy is selective for fibers with low spontaneous rates. *J. Neurophysiol.* 110, 577–586. doi:10.1152/jn.00164.2013
- Gil-Loyzaga, P.E., 1995. Neurotransmitters of the olivocochlear lateral efferent system: with an emphasis on dopamine. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 115, 222–226.
- Gong, N., Zhang, M., Zhang, X.-B., Chen, L., Sun, G.-C., Xu, T.-L., 2008. The aspirin metabolite salicylate enhances neuronal excitation in rat hippocampal CA1 area through reducing GABAergic inhibition. *Neuropharmacology* 54, 454–463. doi:10.1016/j.neuropharm.2007.10.017
- Gu, J.W., Halpin, C.F., Nam, E.-C., Levine, R.A., Melcher, J.R., 2010. Tinnitus, Diminished Sound-Level Tolerance, and Elevated Auditory Activity in Humans With Clinically Normal Hearing Sensitivity. *J. Neurophysiol.* 104, 3361–3370. doi:10.1152/jn.00226.2010
- Hurley, L.M., Hall, I.C., 2011. Context-dependent modulation of auditory processing by serotonin. *Hear. Res.* 279, 74–84. doi:10.1016/j.heares.2010.12.015
- Hwang, J.-H., Chou, P.-H., Wu, C.-W., Chen, J.-H., Liu, T.-C., 2009. Brain activation in patients with idiopathic hyperacusis. *Am. J. Otolaryngol.* 30, 432–434. doi:10.1016/j.amjoto.2008.08.005
- Johnson, L.B., Comeau, M., Clarke, K.D., 2001. Hyperacusis in Williams syndrome. *J. Otolaryngol.* 30, 90–92.
- Jüris, L., Andersson, G., Larsen, H.C., Ekselius, L., 2013. Psychiatric comorbidity and personality traits in patients with hyperacusis. *Int. J. Audiol.* 52, 230–235. doi:10.3109/14992027.2012.743043
- Kähkönen, S., Ahveninen, J., Pennanen, S., Liesivuori, J., Ilmoniemi, R.J., Jääskeläinen, I.P., 2002. Serotonin modulates early cortical auditory processing in healthy subjects: evidence from MEG with acute tryptophan depletion. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 27, 862–868. doi:10.1016/S0893-133X(02)00357-3
- Kaltenbach, J.A., 2006. Summary of evidence pointing to a role of the dorsal cochlear nucleus in the etiology of tinnitus. *Acta Oto-Laryngol. Suppl.* 20–26. doi:10.1080/03655230600895309
- Kaltenbach, J.A., Zhang, J., Afman, C.E., 2000. Plasticity of spontaneous neural activity in the dorsal cochlear nucleus after intense sound exposure. *Hear. Res.* 147, 282–292.
- Khasani, S., Becker, K., Meinck, H.-M., 2004. Hyperekplexia and stiff-man syndrome: abnormal brainstem reflexes suggest a physiological relationship. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75, 1265–1269. doi:10.1136/jnnp.2003.018135
- Klepper, A., Herbert, H., 1991. Distribution and origin of noradrenergic and serotonergic fibers in the cochlear nucleus and inferior colliculus of the rat. *Brain Res.* 557, 190–201.
- Knipper, M., Van Dijk, P., Nunes, I., Rüttiger, L., Zimmermann, U., 2013. Advances in the neurobiology of hearing disorders: recent developments regarding the basis of tinnitus and hyperacusis. *Prog. Neurobiol.* 111, 17–33. doi:10.1016/j.pneurobio.2013.08.002
- Knobel, K.A.B., Sanchez, T.G., 2006. [Loudness discomfort level in normal hearing individuals]. *Pró-Fono Rev. Atualização Científica* 18, 31–40.
- Knudson, I.M., Melcher, J.R., 2016. Elevated Acoustic Startle Responses in Humans: Relationship to Reduced Loudness Discomfort Level, but not Self-Report of Hyperacusis. *J. Assoc. Res. Otolaryngol.* 1–13. doi:10.1007/s10162-016-0555-y
- Koch, M., Schmid, A., Schnitzler, H.U., 1996. Pleasure-attenuation of startle is disrupted by lesions of the nucleus accumbens. *Neuroreport* 7, 1442–1446.
- Kotak, V.C., Korada, S., Schwartz, I.R., Sanes, D.H., 1998. A Developmental Shift from GABAergic to Glycinergic Transmission in the Central Auditory System. *J. Neurosci.* 18, 4646–4655.
- Kujawa, S.G., Liberman, M.C., 2009. Adding insult to injury: cochlear nerve degeneration after “temporary” noise-induced hearing loss. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 29, 14077–14085. doi:10.1523/JNEUROSCI.2845-09.2009
- Kumari, V., Cotter, P., Corr, P.J., Gray, J.A., Checkley, S.A., 1996. Effect of clonidine on the human acoustic startle reflex. *Psychopharmacology (Berl.)* 123, 353–360.
- Kumar, U.A., Vanaja, C.S., 2004. Functioning of olivocochlear bundle and speech perception in noise. *Ear Hear.* 25, 142–146.
- Landis, C., Hunt, W., 1939. The startle pattern.
- Lang, P.J., Bradley, M.M., Cuthbert, B.N., 1990. Emotion, attention, and the startle reflex. *Psychol. Rev.* 97, 377–395.
- Le Duc, J., 2014. Modulation du réflexe acoustique de sursaut et de l'inhibition par le prépulse : une comparaison entre les jeunes adultes et les âgés.
- Liberman, M.C., 1978. Auditory-nerve response from cats raised in a low-noise chamber. *J. Acoust. Soc. Am.* 63, 442–455.
- Marriage, J., Barnes, N.M., 1995. Is central hyperacusis a symptom of 5-hydroxytryptamine (5-HT) dysfunction? *J. Laryngol. Otol.* 109, 915–921.
- McCormick, D.A., 1989. Cholinergic and noradrenergic modulation of thalamocortical processing. *Trends Neurosci.* 12, 215–221.
- Menzel, D., Fastl, H., Graf, R., Hellbrück, J., 2008. Influence of vehicle color on loudness judgments. *J. Acoust. Soc. Am.* 123, 2477–2479. doi:10.1121/1.2890747
- Middleton, J.W., Kiritani, T., Pedersen, C., Turner, J.G., Shepherd, G.M.G., Tzounopoulos, T., 2011. Mice with behavioral evidence of tinnitus exhibit dorsal cochlear nucleus hyperactivity because of decreased GABAergic inhibition. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108, 7601–7606. doi:10.1073/pnas.1100223108
- Møller, A.R., 2007a. The role of neural plasticity in tinnitus. *Prog. Brain Res.* 166, 37–544.
- Møller, A.R., 2007b. Tinnitus: presence and future. *Prog. Brain Res.* 166, 3–16.
- Møller, A.R., Kern, J.K., Grannemann, B., 2005. Are the non-classical auditory pathways involved in autism and PDD? *Neurol. Res.* 27, 625–629.
- Møller, A.R., Langguth, B., DeRidder, D., Kleinjung, T., 2010. Textbook of tinnitus. Springer Science & Business Media.
- Møller, A.R., Rollins, P.R., 2002. The non-classical auditory pathways are involved in hearing in children but not in adults. *Neurosci. Lett.* 319, 41–44.
- Morgan, C.A., Southwick, S.M., Grillon, C., Davis, M., Krystal, J.H., Charney, D.S., 1993. Yohimbine-facilitated acoustic startle reflex in humans. *Psychopharmacology (Berl.)* 110, 342–346.
- Moser, T., Brandt, A., Lysakowski, A., 2006. Hair cell ribbon synapses. *Cell Tissue Res.* 326, 347–359. doi:10.1007/s00441-006-0276-3
- Musiek, F., Mohanani, A., Wierzbinski, E., Kilgore, G., Hunter, J., Marotto, J., 2011. The non-classical pathway: Too great to be ignored. *Hear. J.* 64, 6. doi:10.1097/01.HJ.0000406765.34487.d4
- Nam, E.-C., 2009. Auditory Functional Magnetic Resonance Imaging: How to Begin. *Korean J. Otolaryngol.-Head Neck Surg.* 52, 2. doi:10.3342/kjorl-hns.2009.52.1.2
- Nanry, K.P., Tilson, H.A., 1989. The role of 5HT1A receptors in the modulation of the acoustic startle reflex in rats. *Psychopharmacology (Berl.)* 97, 507–513.
- Odgaard, E.C., Arieh, Y., Marks, L.E., 2004. Brighter noise: sensory enhancement of perceived loudness by concurrent visual stimulation. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 4, 127–132.
- Oh, C.K., Drescher, M.J., Hatfield, J.S., Drescher, D.G., 1999. Selective expression of serotonin receptor transcripts in the mammalian cochlea and its subdivisions. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 70, 135–140.

- Ruel, J., Nouvian, R., D'Aldin, C.G., Pujol, R., Eybalin, M., Puel, J.-L., 2001. Dopamine inhibition of auditory nerve activity in the adult mammalian cochlea. *Eur. J. Neurosci.* 14, 977–986. doi:10.1046/j.0953-816x.2001.01721.x
- Sabatinelli, D., Bradley, M.M., Lang, P.J., 2001. Affective startle modulation in anticipation and perception. *Psychophysiology* 38, 719–722.
- Sahley, T.L., Nodar, R.H., 2001. A biochemical model of peripheral tinnitus. *Hear. Res.* 152, 43–54.
- Samuels, E.R., Szabadi, E., 2008. Functional Neuroanatomy of the Noradrenergic Locus Coeruleus: Its Roles in the Regulation of Arousal and Autonomic Function Part I: Principles of Functional Organisation. *Curr. Neuropharmacol.* 6, 235–253. doi:10.2174/157015908785777229
- Schuerman, W.L., 2012. Emotion and the Perception of Loudness in Speech: An examination of whether emotional reactions to certain words can affect how loud they are perceived to be.
- Sheldrake, J., Diehl, P.U., Schaette, R., 2015. Audiometric characteristics of hyperacusis patients. *Front. Neurol.* 6, 105. doi:10.3389/fneur.2015.00105
- Siegel, E.H., Stefanucci, J.K., 2011. A little bit louder now: negative affect increases perceived loudness. *Emot. Wash. DC* 11, 1006–1011. doi:10.1037/a0024590
- Simpson, K.L., Altman, D.W., Wang, L., Kirifides, M.L., Lin, R.C.-S., Waterhouse, B.D., 1997. Lateralization and functional organization of the locus coeruleus projection to the trigeminal somatosensory pathway in rat. *J. Comp. Neurol.* 385, 135–147. doi:10.1002/(SICI)1096-9861(19970818)385:1<135::AID-CNE8>3.0.CO;2-3
- Sun, W., Fu, Q., Zhang, C., Manohar, S., Kumaraguru, A., Li, J., 2014. Loudness perception affected by early age hearing loss. *Hear. Res.* 313, 18–25. doi:10.1016/j.heares.2014.04.002
- Szabadi, E., 2012. Modulation of physiological reflexes by pain: role of the locus coeruleus. *Front. Integr. Neurosci.* 6, 94. doi:10.3389/fnint.2012.00094
- Tang, Z.-Q., Trussell, L.O., 2015. Serotonergic regulation of excitability of principal cells of the dorsal cochlear nucleus. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 35, 4540–4551. doi:10.1523/JNEUROSCI.4825-14.2015
- Thompson, G.C., Thompson, A.M., Garrett, K.M., Britton, B.H., 1994. Serotonin and serotonin receptors in the central auditory system. *Otolaryngol.-Head Neck Surg. Off. J. Am. Acad. Otolaryngol.-Head Neck Surg.* 110, 93–102.
- Tyler, R.S., Pienkowski, M., Roncancio, E.R., Jun, H.J., Brozoski, T., Dauman, N., Dauman, N., Andersson, G., Keiner, A.J., Cacace, A.T., Martin, N., Moore, B.C.J., 2014. A review of hyperacusis and future directions: part I. Definitions and manifestations. *Am. J. Audiol.* 23, 402–419. doi:10.1044/2014_AJA-14-0010
- Wong, A.C.Y., Birnbaumer, L., Housley, G.D., 2013. Canonical transient receptor potential channel subtype 3-mediated hair cell Ca(2+) entry regulates sound transduction and auditory neurotransmission. *Eur. J. Neurosci.* 37, 1478–1486. doi:10.1111/ejn.12158
- Woodhouse, A., Drummond, P.D., 1993. Mechanisms of Increased Sensitivity to Noise and Light in Migraine Headache. *Cephalalgia* 13, 417–421. doi:10.1046/j.1468-2982.1993.1306417.x
- Zou, Q.-Z., Shang, X.-L., 2012. Effect of salicylate on the large GABAergic neurons in the inferior colliculus of rats. *Acta Neurol. Belg.* 112, 367–374. doi:10.1007/s13760-012-0090-5