

Potentiels évoqués auditifs

ORL CHU-ANGERS

Bao-Trân Truong
Coralie Damenet
2ème année médecine, Angers

Sommaire

I Introduction à l'électrophysiologie auditive.....	3
I.A Le son.....	3
I.B Les potentiels évoqués auditifs	4
I.C Bref historique.....	5
II Les potentiels évoqués auditifs précoces : l'examen.....	6
II.A Bases techniques	6
II.B Ondes auditives.....	6
II.C Stimulation sonore.....	7
II.C.1 Stimulus.....	7
II.C.2 Exploration.....	8
II.C.3 Méthodes d'enregistrement.....	8
III IPEA Latences.....	10
III.A Description.....	10
III.B Facteurs de variation.....	11
III.C Figures pathologiques	11
III.C.1 IPEA Normaux.....	12
III.C.2 La surdité de transmission	13
III.C.3 La surdité de perception endocochléaire.....	14
III.C.4 La surdité rétrocochléaire	14
III.C.5 La surdité par atteinte du nerf acoustique	15
III.C.6 Atteinte centrale	16
III.D Démarche diagnostique.....	16
IV IPEA Seuil.....	17
IV.A Seuil.....	17
IV.B Dépistages précoces des déficits auditifs chez l'enfant.....	17
V Études.....	19
V.A Étude n°1 : Dépistage des troubles auditifs chez des nouveaux-nés à risque.....	19
V.A.1 Cadre de l'étude.....	19
V.A.2 Introduction.....	19
V.A.3 Protocole.....	20
V.A.4 Résultats.....	21
V.A.5 Conclusion	22
V.B Étude n°2 : Stratégie à adopter devant des signes cliniques évoquant un neurinome.....	24
V.B.1 Neurinome acoustique	24
V.B.2 Cadre de l'étude.....	24
V.B.3 Protocole et résultats de l'étude.....	25
V.B.4 Conclusion.....	27
VI Références.....	28

I Introduction à l'électrophysiologie auditive

I.A Le son

Un son est une **variation de pression** caractérisé par une intensité et une fréquence.

La stimulation sonore sera perçue et recueillie par un **système de réception** qui se fait au niveau de l'oreille externe (pavillon de l'oreille pour la localisation des sons, et conduit auditif externe).

Puis, on a un **système de transmission** du son vers les centres, au niveau de l'oreille moyenne : tympan, et osselets de l'oreille moyenne (marteau, enclume, étrier).

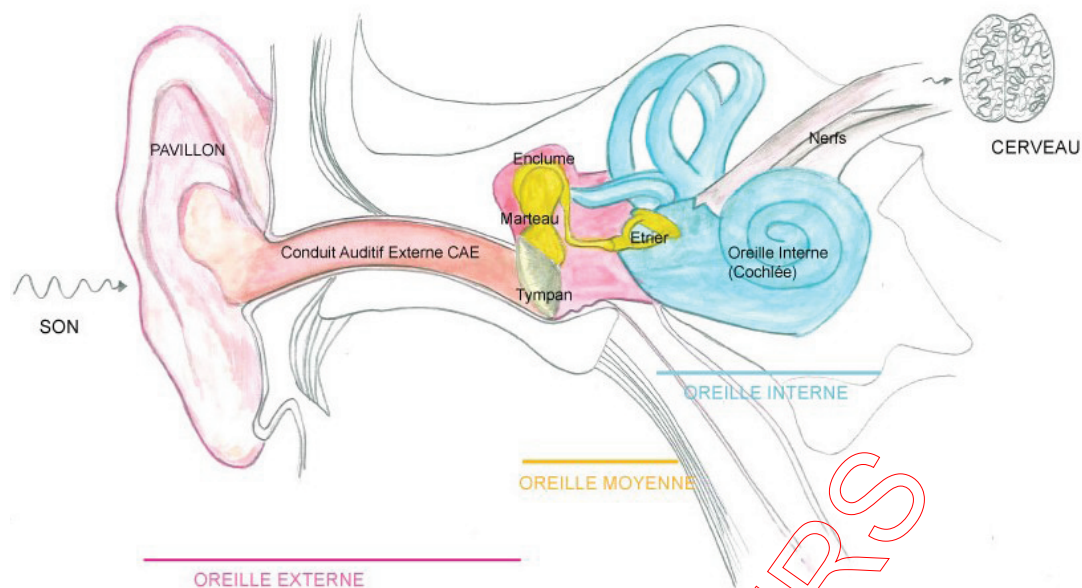
Le son va faire vibrer le tympan, qui va entraîner une mobilisation des osselets, permettant de transmettre l'information sonore à l'oreille interne, tout en augmentant l'intensité de l'onde pour éviter la perte d'énergie lors du passage à un milieu liquidien.

En effet, au niveau de l'oreille interne constituée par la cochlée (organe de l'audition) et le vestibule (organe de l'équilibre), on aura une **analyse et une transformation** de ce son. La variation de pression sera transformée en une onde hydraulique : l'étrier bouge dans la fenêtre ovale, et fait donc bouger du liquide présent dans l'oreille interne.

L'étrier fait aussi vibrer la membrane basilaire de la cochlée, ce qui induit une analyse du son : les sons aigus sont analysés par la partie basse, et les sons graves par la partie haute.

Le mouvement de la membrane basilaire, induit par le mouvement liquidien, va aussi permettre la **transduction électrique de l'information** : on a mise en action des cils des cellules ciliées externes et internes qui vont former un influx nerveux à partir de l'information obtenue, pour le transmettre aux centres auditifs via, le nerf auditif.

L'activation des cellules ciliées internes de la cochlée est à l'origine de potentiels d'action et de potentiels post-synaptiques excitateurs qui vont se propager le long des relais des voies auditives jusqu'au cortex auditif et aux aires associatives. Au cours de son trajet, l'influx nerveux va progressivement activer les différents noyaux, avec une **latence qui augmente à chaque synapse traversée**. La latence est spécifique du relais activé.



La synchronisation d'un grand nombre de neurones, avec une activité simultanée, permet de produire un **potentiel évoqué** qui sera transmis passivement à la peau, par le biais du liquide céphalo-rachidien, et du tissu cérébral. C'est ainsi qu'il pourra être enregistré par des électrodes de surfaces qui sont utilisés pour l'étude des potentiels évoqués auditifs, exploration auditive dont nous allons nous intéresser.

I.B Les potentiels évoqués auditifs

Les potentiels évoqués auditifs sont répartis en différents sous-groupes, en fonction de leurs latences d'apparition par rapport au stimulus. On distingue les :

- PEA de latence précoce, appelés aussi PEAP (recueillis dans les dix premières millisecondes),
- les PEA de latence moyenne (entre 10 et 50 ms)
- et les PEA corticaux tardifs (temps de latence supérieur à 50 ms).

En exploration auditive, on s'intéresse principalement aux **potentiels évoqués auditifs précoces**.

L'objectif des PEA est d'étudier le fonctionnement des voies nerveuses auditives de l'oreille jusqu'au tronc cérébral, en enregistrant l'activité électrique des voies auditives, après une stimulation sensorielle auditive (à l'aide de stimulus sonores simples : clics).

L'influx électrique généré par les cellules ciliées sera véhiculée par le nerf auditif (VIIIème paire de nerfs crâniens) jusqu'au tronc cérébral. Puis on a une projection au niveau des tubercules quadrijumeaux dans la région sous-corticale cérébrale.

A plusieurs niveaux de ce trajet, on aura une amplification des ondes électriques. Cette amplification est captée sous forme d'ondes cérébrales.

Avec l'étude des PEA, on pourra déterminer les seuils auditifs, mais aussi détecter des lésions sur les voies auditives s'il y a modification de latence et d'amplitudes des PEA (comme par exemple des neurinomes auditifs aussi appelés Schwannomes vestibulaires qui sont responsables d'une désorganisation du tracé obtenu par l'enregistrement).

I.C Bref historique

En 1929, **Hans Berger** a enregistré la première activité électrique corticale chez l'homme à la base de l'électroencéphalogramme. Par la suite, en 1930, il a établi la preuve électrophysiologique de l'action du système auditif sur l'activité cérébrale : il se rend compte qu'une stimulation sonore de courte durée modifie le rythme électroencéphalographique de repos (rythme alpha) en provoquant une réaction d'arrêt (ondes de plus faible amplitude, et de plus forte fréquence).

Puis, en 1939, c'est **Hallowell Davis** qui montre que l'on peut enregistrer, par la pose d'électrodes au niveau du vertex et pendant le sommeil, une réponse évoquée en réponse à une stimulation sonore. Cette découverte devient alors la base de l'audiométrie électroencéphalographique.

Par la suite, l'électrophysiologie auditive a connu un développement considérable. C'est en 1967 que **Yoshie**, réussit à enregistrer un potentiel d'action du nerf auditif à partir d'une électrode implantée dans la paroi postérieure du conduit auditif externe.

A la même époque, **Michel Portmann, et Jean-Marie Aran**, en France, mettent au point une méthode pour étudier le fonctionnement des récepteurs cochléaires. Ils mettent au point une technique d'enregistrement de l'activité globale du nerf auditif par la pose d'une électrode trans-tympanique.

En 1970, **Jewett** montre qu'il s'agit des potentiels du tronc cérébral. Il prouve qu'il est possible d'enregistrer au niveau du vertex chez l'homme une activité évoquée comportant 5 ondes correspondant aux différents relais auditifs centraux.

C'est ainsi que naît la technique dite des potentiels évoqués auditifs, technique pour l'exploration objective de l'audition, et pour la différenciation de surdités rétro et endo-cochléaires.

Depuis, l'accumulation des connaissances a permis la mise au point de techniques plus extraordinaires les unes que les autres, allant de l'exploration de la fonction auditive par recueil des PEA, à la réhabilitation des surdités profondes par implant électrique cochléaire ou du tronc cérébral.

II Les potentiels évoqués auditifs précoces : l'examen

II.A Bases techniques

Avant de commencer l'examen, il faut vérifier que le conduit auditif n'est pas obstrué par un bouchon de cérumen.

Les PEAP ont une amplitude très faible, de l'ordre de 1 microvolt. A ces PEAP, s'ajoutent des bruits de fond (d'origine biologique dû à l'activité globale du cerveau et du tonus musculaire, mais aussi le bruit de fond d'origine électronique provoqué par le parasitage ambiant de l'enregistrement). Ainsi un **traitement du signal** est nécessaire pour extraire les potentiels évoqués. Ce traitement du signal repose sur plusieurs éléments.

L'impédance des électrodes doit être de bonne qualité et stable durant tout l'examen. On place les électrodes au niveau du front et au niveau des mastoïdes (3 électrodes).

Il faut nettoyer la surface de la peau où seront collées les électrodes à l'aide de gel abrasif pour assurer l'impédance de la peau. Elles sont collées avec un gel de contact. On relie ces électrodes par des câbles électrophysiologiques à l'ordinateur permettant de lire les résultats enregistrés.

On utilise aussi un amplificateur permettant de régler les filtres pour une limitation adéquate de la bande passante (intervalle de fréquences pour lesquelles l'amplitude de la réponse correspond à un niveau de référence). Ainsi on va pouvoir **stabiliser le tracé** en éliminant les phénomènes lents et les principales ondes de l'électro-encéphalogramme. On pourra aussi limiter les parasites comme les artefacts électro-myographiques.

Cependant, il est nécessaire que le patient soit au repos, bien détendu, sans tension musculaire et ne doit pas bouger. Il est même possible pour lui, de dormir, le temps de l'examen. La relaxation musculaire du sujet est nécessaire pour obtenir des tracés de qualité suffisante. Chez l'enfant, il est nécessaire de réaliser l'exploration, lorsque celui-ci est assoupi.

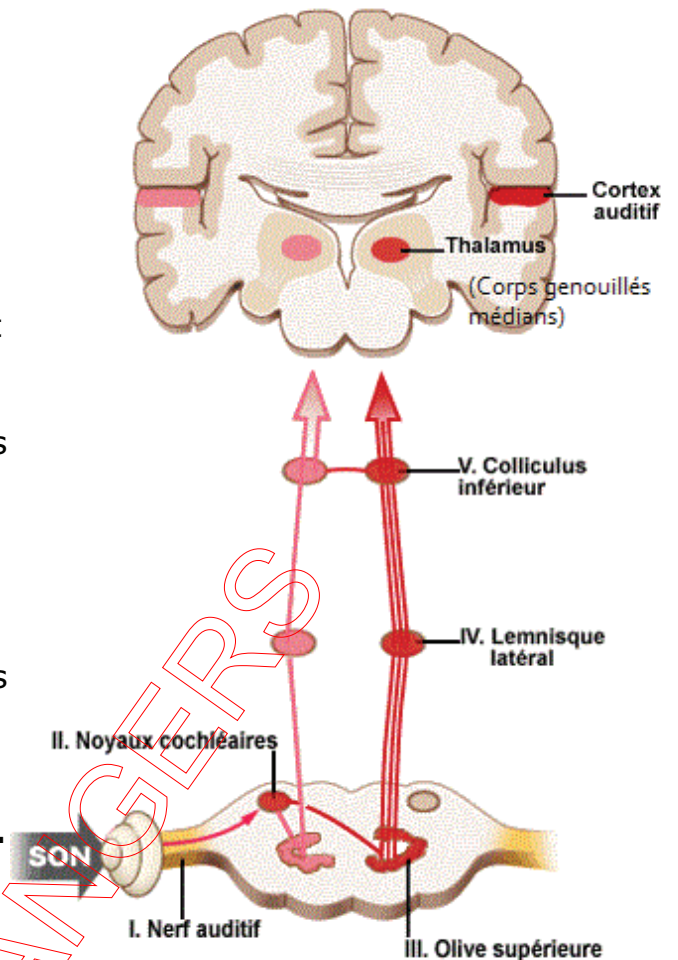
Enfin, le traitement numérique (moyennage) va permettre d'extraire le signal du bruit de fond.

II.B Ondes auditives

Le nerf cochléaire traverse le conduit auditif interne, accolé au nerf vestibulaire, avec lequel il forme le VIIIème nerf crânien. Il pénètre le tronc cérébral au niveau du sillon bulbo-protubérantiel.

Les principaux relais des voies auditives sont situés à trois niveaux du tronc cérébral. Au niveau du pont, se trouve les noyaux cochléaires (onde II), le complexe olivaire supérieur (onde III), et le corps trapézoïde. Au niveau du mésencéphale, les voies auditives, relaient dans les tubercules quadrijumeaux (colliculus inférieurs), et dans le diencephale au niveau des corps genouillés médians.

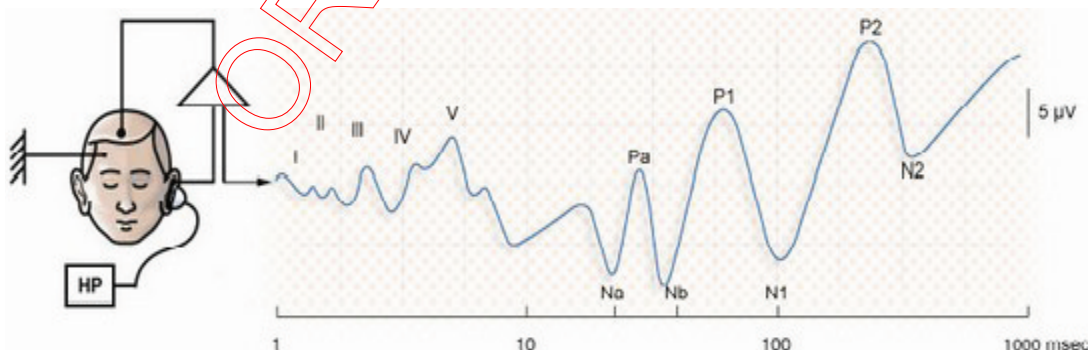
Le Ruban de Reil médian, ou lemnisque latéral, est formé de fibres reliant les noyaux olivaires, le tubercule quadrijumeau, et le corps genouillé médian. De ces noyaux thalamiques (corps genouillés médians), les fibres traversent la capsule interne, forment les radiations acoustiques, et se terminent au niveau du **lobe temporal dans les aires auditives**.



Sur le tracé, on obtiendra des ondes, numérotés de I à V, qui correspondent à différents relais anatomiques sur les voies auditives :

- onde I correspond au nerf auditif
- onde II correspond aux noyaux cochléaires
- onde III : correspond à l'olive supérieure (tronc cérébral)
- onde IV correspond au lemnisque latéral
- onde V correspond au colliculus inférieur (tubercules quadrijumeaux)

Ces 5 ondes constituent le PEA précoce. Le thalamus (corps genouillé médian) et le cortex auditif constitueront les ondes moyennes et tardives du PEA.



II.C Stimulation sonore

II.C.1 Stimulus

Le stimulus employé est constitué de sons de durée brève, pour obtenir une bonne synchronisation des activations neuronales et avoir un potentiel évoqué de bonne amplitude et de latence identifiable.

On va alors utiliser une stimulation sonore que l'on appelle « **clics** » **brefs**. Ce clic va entraîner une décharge synchrone des fibres nerveuses basales.

(L'échelle SPL est définie comme standard de pression acoustique par rapport au son le plus faible que l'oreille puisse entendre. L'échelle relative d'intensité par rapport au niveau normal d'audition est en dB.

Par exemple un patient stimulé à 60 dB SPL, pour un seuil de sujets normaux à 20 dB SPL, sera stimulé à $(60-20)$ 40 dB. Si le seuil est de 30 dB SPL et que l'on stimule à 90 dB SPL, cela correspond à une intensité relative de stimulation de $90-30 = 60$ dB)

II.C.2 Exploration

Chaque oreille est explorée séparément par une succession de clics (1600 par intensité pour obtenir une réponse stable et d'amplitude suffisante pour les mesures, jusqu'à 50 clics par seconde), tout en diminuant progressivement l'intensité afin de déterminer le seuil auditif (lorsque l'onde V disparaît), et une éventuelle lésion.

L'analyse spectrale montre un **éventail de fréquences entre le 2000 et le 4000 Hz**, et d'intensité différente (de 40 à 95 dB le plus souvent, afin de ne pas léser l'oreille du patient). L'intensité du clic peut varier selon une échelle de 5 en 5 dB. La fenêtre de visualisation peut être jusqu'à 25 ms.

On va aussi masquer l'autre oreille, non explorée pour le moment, en lui délivrant un stimulus sonore, appelé **bruit blanc**, de 20 à 40 dB en dessous de l'intensité à laquelle l'autre oreille est stimulée.

La stimulation est toujours monaurale.

La stimulation par les « clics » entraîne une réponse globale de la cochlée, prédominante sur les fréquences aiguës, sans spécificité fréquentielle. Cela ne représente pas de problèmes pour dépister des éventuelles lésions rétro-cochléaires, mais cela forme un obstacle dans la détermination du seuil auditif.

On va alors utiliser les **potentiels dérivés**. Ils montrent que la latence de l'onde V varie quand on diminue l'intensité de la stimulation. Lorsque l'onde V disparaît, alors, on a déterminé le seuil auditif.

On obtient plusieurs potentiels évoqués, qui peuvent être enregistrés, mais ils seront extraits du bruit de fond électrique par **technique de moyennage**.

Une seule stimulation serait risquée car il peut y avoir des interférences, provoquant alors un résultat qui sera biaisé. Ainsi, on réalise un certain nombre de stimulations sonores, obtenant pour chacune des ondes, et on réalisera un moyennage, afin d'obtenir une seule courbe représentative de l'activité électrique auditive. Le moyennage est synchronisé avec le stimulus sonore.

II.C.3 Méthodes d'enregistrement

Sur la courbe obtenue, on aura alors la latence et l'amplitude des différentes ondes, et on pourra étudier les variations éventuelles.

Pour l'adulte, pour la recherche d'une anomalie rétro-cochléaire, l'exploration est commencée avec une intensité de 85-90 dB, afin d'éviter tout traumatisme sonore, et on diminue la stimulation, de 10 en 10 dB. Idéalement, on devrait pouvoir **comparer le seuil objectif obtenu avec un seuil subjectif audiométrique**. La concordance entre les deux est un des éléments qui permettra d'infirmar une lésion rétro-cochléaire.

Chez l'enfant, on va commencer avec une intensité maximale de 70 dB, voire de 50 dB, évitant ainsi le réveil de l'enfant, et on diminue de 10 en 10 dB comme pour l'adulte.

Le seuil devra être reproductible au moins sur deux enregistrements consécutifs pour être fiable.

La stimulation classique est un clic alterné de 100 ms à une intensité donnée. L'oreille controlatérale est masquée par un bruit blanc afin de pouvoir obtenir les potentiels dérivés.

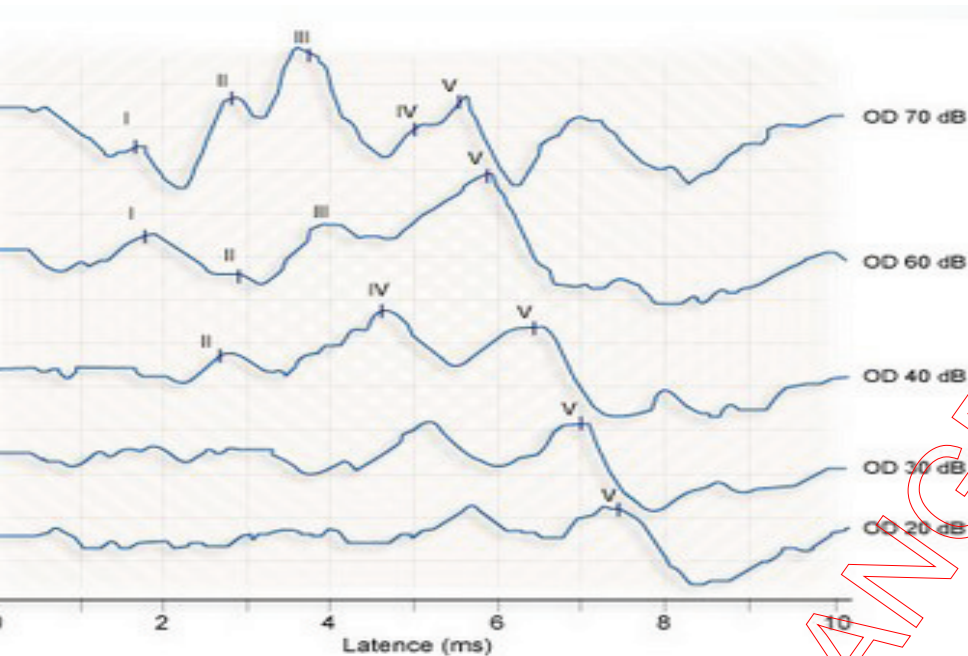
En effet, les potentiels dérivés partent du principe que lorsqu'un bruit permanent est présenté à l'oreille, l'activité nerveuse provoquée est aléatoire et la sommation lors de l'enregistrement donne un signal statistiquement nul.

Si on présente simultanément au bruit permanent, un train de clic, et si le spectre et le niveau du bruit permanent couvre celui du clic, les fibres nerveuses stimulées continuellement par le bruit permanent, ne répondront pas aux clics répétitifs dont la réponse sera masquée. C'est par ce principe que l'on peut étudier oreille par oreille.

Le nombre de stimulations pour obtenir une courbe est de 1500 à 2000. Il sera augmenté près du seuil, lorsque l'onde V ne sera pas bien visualisée.

Ce test a l'avantage de ne pas nécessiter la collaboration du patient (test objectif). C'est pourquoi, il sera réalisé chez les nouveau-nés, en dépistage, pour détecter, confirmer ou préciser une surdité, mais aussi pour mettre en évidence des éventuelles lésions du nerf auditif et des voies auditives.

Cependant les PEA présentent des limites : ils n'explorent pas l'ensemble de la gamme fréquentielle représentative du spectre auditif humain, et ne permettent pas l'encodage des informations temporelles et spectrales contenues dans des stimulus comme la parole.



Exemple : Les potentiels sont de faible amplitude ($< \mu V$) et nécessitent un moyennage important pour être extraits du bruit de fond.

Les 5 ondes sont bien individualisées à 70 dB.

En diminuant l'intensité, la latence augmente et l'amplitude des ondes diminue. Le seuil audiométrique est défini par l'intensité minimale permettant l'obtention d'une onde V clairement identifiable (ici, 20 dB)

III PEA Latences

Grâce aux PEA latences, on pourra réaliser le dépistage des neurinomes de l'acoustique, le dépistage du seuil de surdité, et les neuropathies auditives. Les PEA latences sont largement utilisés pour explorer la conduction nerveuse dans les voies auditives.

A coté de ces PEA latences, il existe les PEA « seuils » permettant d'objectiver le seuil auditif de chaque oreille. La détermination du seuil auditif étant repérée lors de la disparition de l'onde V. Nous verrons l'étude des seuils auditifs dans un prochain chapitre.

III.A Description

Dans le cadre de ces PEA latence, les ondes I, III, et V (pic le plus ample, et le plus aisément identifiable), doivent être clairement identifiées dans un contexte de normalité, avec une variabilité de présence pour les ondes II et IV. Ces ondes doivent apparaître dans une **fourchette de normalité**.

Tout allongement de ce temps de latence pour les ondes, laisse suspecter un trouble de conduction et suggère un complément d'examen.

L'amplitude de l'onde V ne doit pas être inférieure à celle de l'onde I aux fortes intensités sonores. Le rapport d'amplitude de l'onde V sur l'amplitude de l'onde I doit donc rester supérieur à 1.

Pour chaque courbe, on va analyser la latence des différentes ondes, et le délai entre les ondes. **Les latences** correspondent au temps écoulé entre la stimulation et le sommet de l'onde considéré. **Les délais** correspondent au temps de conduction de l'influx nerveux d'un relais à un autre au niveau des voies auditives. On va aussi analyser les **différences inter-aurales** (comparaison des latences ou des délais pour une même intensité entre l'oreille droite et l'oreille gauche).

On utilise, le plus souvent, les **intervalles I-III, I-V, et III-V**, pour l'interprétation de la réponse.

- Le délai I-III (nerf auditif jusqu'au tronc cérébral) correspond à la **latence du nerf acoustique**. Un ralentissement oriente vers une lésion du nerf acoustique.
Par exemple, un neurinome de l'acoustique retentit sur les vitesses I-III
- le délai III-V (tronc cérébral aux tubercules quadrijumeaux) correspond à la **latence centrale**. Un ralentissement oriente vers une lésion centrale
Par exemple, une sclérose en plaque retentit principalement sur les vitesses III-V

C'est le délai I-V qui est le plus indispensable dans l'appréciation d'une surdité endo ou rétro-cochléaire, notamment parce qu'il est pratiquement indépendant de l'intensité de la stimulation, et parce qu'il est faiblement variable chez les sujets normaux entendants.

Plus on diminue l'intensité, plus le temps de latence est augmenté (plus l'onde met du temps à atteindre le relais suivant).

On dispose d'une moyenne générale ou d'une norme de référence, afin de réaliser une comparaison du résultat obtenu, avec la référence. C'est la différence entre la référence et le sujet qui doit rester inférieure à certains seuils.

On va aussi comparer les latences ou les délais pour une même intensité entre les deux oreilles, droit et gauche, d'un même sujet, afin de connaître les variations individuelles.

Théoriquement, le seuil auditif correspond à la plus faible intensité de stimulation par un clic permettant de visualiser l'onde V.

III.B Facteurs de variation

Les potentiels évoqués du tronc cérébral ne subissent **pas de phénomène d'habituation** (diminution de l'apparition d'une réponse suite à la présentation répétée, ou prolongée du stimulus l'ayant déclenché) . D'autre part, ils ne se modifient pas avec les changements du niveau de vigilance, en particulier lors du sommeil (ils restent inchangés).

Par contre l'amplitude et la latence des potentiels évoqués du tronc cérébral **varient en fonction de l'intensité de stimulation**.

On peut établir des courbes de latence des pics en fonction de l'intensité, la diminution de l'intensité de stimulation s'accompagnant d'un allongement des latences absolues de façon à peu près linéaire. Mais les intervalles inter-pics, ne varient pas en fonction de l'intensité ;

III.C Figures pathologiques

Grâce aux PEA latences, on pourra réaliser le dépistage des neurinomes de l'acoustique, le dépistage du seuil de surdité, et les neuropathies auditives.

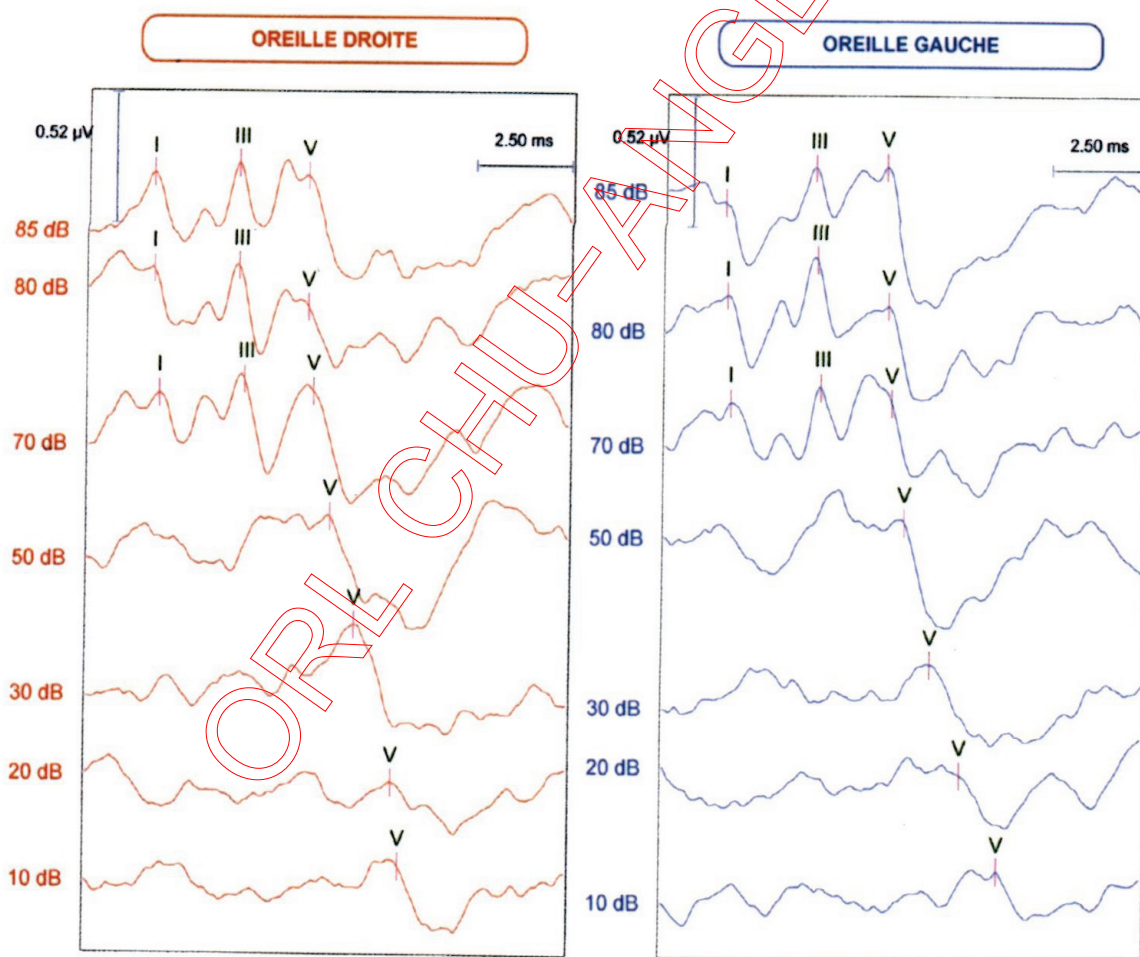
Dans le domaine de l'oto-neurologie, les potentiels évoqués auditifs de latence précoce, permettent d'éviter un retard de diagnostic de surdité chez le nourrisson, de faire le diagnostic de neurinome, et de quantifier une surdité. Ainsi, n tout atteinte unilatérale, surdité, acouphènes, ou syndrome vestibulaire périphérique constituent une indication d'examen pour les PEA de latences précoces.

Cet examen est aussi demandé, pour faire le diagnostic différentiel entre une surdité endocochléaire, et une surdité rétro-cochléaire, et d'en déterminer le niveau . La surdité peut être objectivé par l'enregistrement des potentiels évoqués : on commence par l'intensité maximale, et on diminue progressivement jusqu'à une intensité infra-liminaire. Les potentiels évoqués sont enregistrés jusqu'à une intensité de 20 dB au dessus du seuil subjectif et permettent donc de déterminer le seuil objectif en deçà duquel l'onde V disparaît.

III.C.1 PEA Normaux

On remarque que les ondes sont **parfaitement bien dessinées, et stables à différentes intensités.**

De plus, la latence des conductions se situent dans la marge de la normalité. Et, enfin, la différence inter-aural (différence entre l'oreille droite et l'oreille gauche), est bien **inférieur à 0,35 ms** (tableau de gauche).

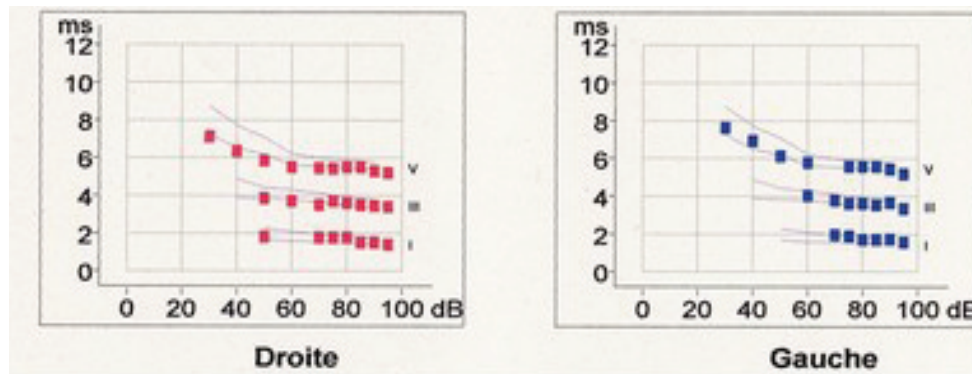


Paramètres : 100 µV 12.5 ms 160 Hz(1) 1.6 kHz(2) 1339 A. Clic. 100 µs Alterné 85 dB Avec assourd. (-30 dB) 19,111 pps

O.D	I (ms)	III (ms)	V (ms)	I-III (ms)	I-V (ms)	III-V (ms)
85 dB	1.65	3.85	5.65	2.20	4.00	1.80
80 dB	1.70	3.90	5.70	2.20	4.00	1.80
70 dB	1.85	4.05	5.85	2.20	4.00	1.80
50 dB			6.30			
30 dB			6.95			
20 dB			7.95			
10 dB			8.15			

Int.	IT I-V (ms)
85 dB	0.20
80 dB	0.20
70 dB	0.20
50 dB	
30 dB	
20 dB	
10 dB	

O.G	I (ms)	III (ms)	V (ms)	I-III (ms)	I-V (ms)	III-V (ms)
85 dB	1.50	3.85	5.70	2.35	4.20	1.85
80 dB	1.60	3.95	5.80	2.35	4.20	1.85
70 dB	1.70	4.05	5.90	2.35	4.20	1.85
50 dB			6.25			
30 dB			6.95			
20 dB			7.75			
10 dB			8.75			



III.C.2 La surdité de transmission

La surdité de transmission est très fréquente chez le jeune enfant. Elle peut être causée par une perforation du tympan, un corps étranger dans le conduit auditif externe, une destruction de la chaîne des osselets (par traumatisme, ou infection) ou encore une otite séreuse. Elle correspond à une lésion de l'organe de transmission c'est à dire de l'oreille externe, ou moyenne (une atteinte du conduit auditif externe, du tympan, ou des osselets).

Il y a une difficulté pour la stimulation sonore d'atteindre l'oreille interne. Dans ce cas, la conduction osseuse sera normale, et supérieure à la conduction aérienne, car le son ne peut pas atteindre l'oreille interne par le biais de l'oreille externe et moyenne.

Dans le cas d'une surdité de transmission, on aura :

- une élévation du seuil auditif,
- et un **allongement global de latence de toute les ondes,**
- mais le **délai I-V reste normal**
- La courbe intensité/latence sera donc déplacée parallèlement à la normale.

Elle peut passer inaperçue si la transmission n'atteint que les fréquences graves.

III.C.3 La surdité de perception endocochléaire

Dans la surdité de perception, on a une atteinte de l'organe de perception, c'est à dire de l'oreille interne.

Dans le cas d'une surdité endocochléaire, le réflexe stapédien est encore présent mais le seuil est diminué. L'atteinte se trouve au niveau de l'oreille interne. Le réflexe stapédien correspond à un réflexe qui se met en jeu pour protéger l'oreille interne d'un son intense : on aura une contraction du muscle stapédien appendu à l'étrier

La surdité endocochléaire peut être due à une maladie de Menière. Cela peut aussi être une surdité brutale, ou encore une surdité due au bruit.

Les arguments en faveur d'une surdité de perception endocochléaire sont au nombre de 4 :

- on a un faible écart entre le seuil objectif, et le seuil subjectif (élévation du seuil objectif)
- l'existence d'un **recrutement en latence**,
- et la présence d'un **recrutement en amplitude**,
- ainsi qu'un **délai I-V plus court que du côté sain**.

Mais les latences des ondes sont peu ou pas modifiées par les fortes intensités de stimulation.

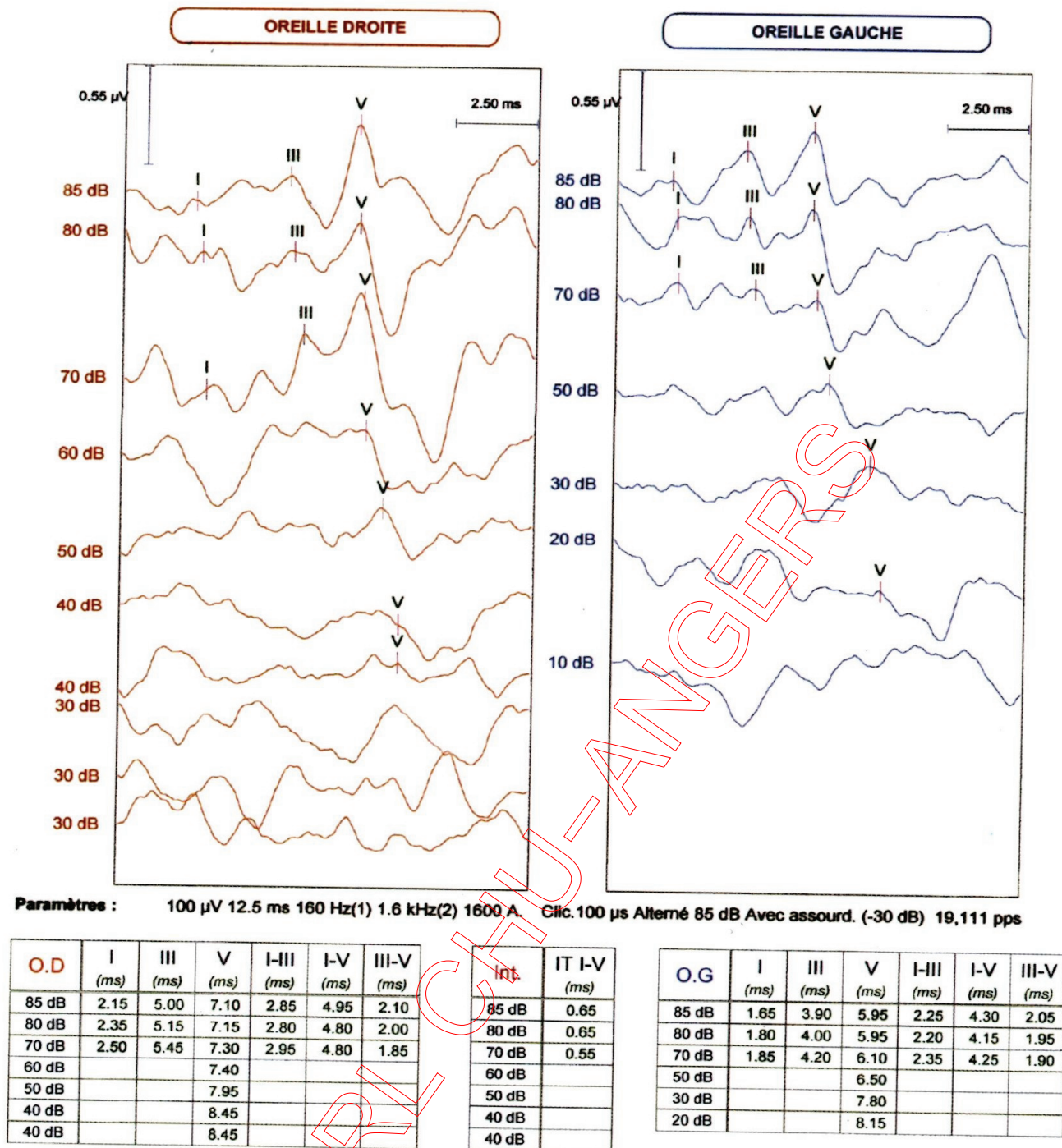
Le recrutement en latence, correspond à des latences des ondes I et V qui diffèrent peu aux fortes intensités, mais lorsque l'intensité diminue, la latence des pics de l'oreille sourde croît plus vite que ceux de l'oreille saine. La pente de la courbe intensité/latence de l'oreille sourde est plus forte que celle du côté sain, et s'arrête plus tôt

Le recrutement en amplitude correspond au fait que la pente de la courbe amplitude/intensité est également plus forte pour l'oreille sourde.

Ainsi le délai I-V qui est indispensable dans l'appréciation d'une surdité endo et rétro-cochléaire (différence de latence entre l'onde cochléaire, et l'onde du colliculus inférieur) est plus court du côté de la surdité que du côté sain.

III.C.4 La surdité rétrocochléaire

On aura une **allongement du délai I-V**, et une **augmentation du délai I-III**. La différence inter-aural est supérieure à 0,35 msecondes. Enfin on a une discordance des seuils PEA et des seuils audiométriques.



Patient présentant un Schwannome vestibulaire droit

III.C.5 La surdité par atteinte du nerf acoustique

Un neurinome auditif éventuel (appelé aussi Schwannome vestibulaire) correspond à une tumeur bénigne qui se développe à partir des cellules de Schwann, formant une gaine autour du nerf auditif.

La tumeur se développe sur le nerf acoustique. Les signes sont variables : surdité de perception unilatérale, acouphènes, vertiges, troubles de l'équilibre etc. Il entraîne des signes vestibulaires, et des signes auditifs.

Lorsque l'on suspecte un neurinome, il faudra toujours faire précéder l'examen, d'une exploration de l'oreille moyenne, et d'un examen vestibulaire.

Le tracé est alors **désorganisé** (tracé rétro-cochléaire). On aura une détérioration du seuil objectif, et une diminution d'amplitude avec un **allongement du délai I-V progressive**, ce qui fait que les potentiels deviennent moins individualisables, et que le seuil objectif se détériore. L'onde V ne sera plus reconnaissable aux faibles stimulations.

Normalement, la différence entre le délai I-V de l'oreille gauche, et le délai I-V de l'oreille droite, ne doit pas dépasser 0,35 ms. Or, dans le neurinome de l'acoustique, le délai I-V du côté de la tumeur est plus long que du côté sain (mais le délai III-V est normal, l'augmentation porte essentiellement sur le délai I-III). Une **augmentation du délai III-V traduit une souffrance fonctionnelle du tronc cérébral**.

III.C.6 Atteinte centrale

La sclérose en plaque, par exemple, ne se traduit rarement par une surdité. Mais l'examen des potentiels du tronc cérébral montre une diminution d'amplitude de l'onde V, un allongement des latences I-III, et III-V, tandis que l'onde I est normale.

III.D Démarche diagnostique

Le pic de l'onde V étant le mieux identifiable, la démarche diagnostique sera en fonction de la normalité ou non de l'onde V.

Si le pic V est bien identifiable, et en latence normale, l'examen sera normal si les autres paramètres sont normaux.

En cas de surdité endocochléaire, la réponse peut être normale à forte intensité. Il faudra alors faire une recherche de seuil, en diminuant l'intensité de stimulation

Si le pic V est identifiable, mais que la latence est augmentée, on peut s'orienter vers une pathologie périphérique, une surdité de transmission. Mais si la latence est normale, alors elle traduit une atteinte rétro-cochléaire, une atteinte du nerf auditif, ou du tronc cérébral.

Pour diagnostiquer une surdité, les PEA sont souvent utilisés en complément d'autres techniques d'exploration du système nerveux (otoémissions acoustiques), d'autres examens d'imagerie comme l'IRM qui est plus précis, ou le TDM, ou encore des techniques biologiques (pour une maladie auto-immune ou infectieuse).

Les PEA de recherche de seuil ont tendance à disparaître au profit des PEA latences.

IV PEA Seuil

IV.A Seuil

Chez l'enfant, il est recommandé de commencer l'examen à une intensité maximale de 70 dB, voire de 50 dB pour éviter le réveil et de diminuer par pas de 10 dB jusqu'au seuil. Le seuil doit être **reproductible au moins sur 2 enregistrement consécutifs pour être fiable**. Si l'enfant est calme on peut ensuite augmenter l'intensité jusqu'à 74 ou 80 dB afin de visualiser l'onde I si cela est nécessaire.

Le seuil objectif est obtenu par la persistance de l'onde V à 10 dB comme chez l'adulte et ce dès la naissance y compris chez le prématuré de plus de 35 à 36 semaines. En revanche, pour un âge gestationnel inférieur, le seuil est souvent diminué. Il est à 50 dB à 30 semaines SA et à 75 dB à 25 semaines SA.

Cette notion est importante dans le cadre du dépistage systématique de la surdité. Il faut éviter d'inquiéter inutilement les parents et reprogrammer l'examen à un âge réel de 1 à 3 mois.

La détection de l'onde V ne reflète que le seuil psychoacoustique du sujet pour la gamme de fréquence contenu dans la stimulation. Lorsqu'on réalise des PEA, il s'agit de fréquences allant de 2000 à 5000 hertz, soit des fréquences aiguës.

Si on observe que le seuil est « normal » après cet examen, cela ne veut pas dire qu'il n'y a pas de surdité pour des sons graves. En effet, **l'étude des potentiels évoqués auditifs en réponse à des stimulations graves n'est pas fiable**.

IV.B Dépistages précoces des déficits auditifs chez l'enfant

Plusieurs raisons incitent au dépistage précoce des déficits auditifs chez l'enfant. Les déficits auditifs de l'enfant ont un impact sérieux sur le développement cognitif, du langage et sur l'intégration sociale. Il semblerait qu'une expérience auditive très précoce jouerait un rôle dans le développement du langage, l'acquisition du langage commençant très tôt après la naissance, dès que le nouveau-né entend sa langue maternelle.

Des études ont montré que la perception auditive du langage au cours des six premiers mois de vie conditionnait le développement ultérieur du langage. Il a été montré que le dépistage et le traitement précoces des déficits auditifs chez l'enfant amélioreraient leurs performances en termes de parole et de langage.

De plus, le diagnostic de déficit auditif était, jusqu'à présent, fait tardivement entre l'âge de un et quatre ans. L'âge moyen du diagnostic de déficit auditif chez l'enfant était de trois ans en Europe dans les années 1970. Des auteurs ont montré par ailleurs que l'âge du diagnostic était fonction de la sévérité de l'atteinte :

- en cas d'atteinte modérée (40-69 dB), 20 % seulement sont identifiés entre 0 et 12 mois ;
- en cas d'atteinte sévère (71-95 dB), 55 % sont identifiés entre 0 et 12 mois ;
- alors qu'en cas d'atteinte profonde (> 95 dB), 55 % sont identifiés entre 0 et 9 mois.

Malgré les progrès dans les infrastructures hospitalières et dans les techniques de dépistage, le délai du diagnostic peut être encore important en fonction de la gravité du déficit.

Tous ces éléments ont conduit l'Académie Américaine de Pédiatrie à recommander un dépistage systématique des déficits auditifs chez les nouveau-nés dans le but de porter le diagnostic dès l'âge de trois mois afin de mettre en route la thérapeutique dès l'âge de six mois.

Au cours de ces dernières années, Les OEAP seules ou suivies de PEAP ont été utilisées pour le diagnostic des troubles auditifs de l'enfant ou dans le cadre du dépistage systématiques chez le nouveau-né

ORL CHU ANGERS

V Études

V.A Étude n°1 : Dépistage des troubles auditifs chez des nouveaux-nés à risque

V.A.1 Cadre de l'étude

Cette étude rapporte les résultats de 3 ans et 8 mois de dépistage systématique des déficits auditifs des nouveaux nés par enregistrement d'OEAP et de PEAP.

On réalise successivement 2 OEAP puis des PEAP lorsqu'il y a une suspicion de déficit auditif.

L'étude est faite sur 1531 nouveaux nés à risque : prématurés ou non hospitalisés dans le service de néonatalogie de l'hôpital Debrousse à Lyon.

V.A.2 Introduction

La prévalence des déficits auditifs chez les nouveaux nés à terme est de 1/1000 et elle est de 1/100 chez les prématurés. **La prématurité augmente donc le risque de déficit auditif.**

Le dépistage a été réalisé chez des nouveaux nés à haut risque dans les jours qui ont suivi leur naissance par OEAP et PEAP.

Les OEAP découvertes par Kemp en 1978 sont générés par les cellules ciliées externes de l'organe de Corti en réponse à des stimulation sonores. C'est une technique non invasive.

Les PEAP ont montré leur efficacité pour dépister les troubles auditifs chez les nouveaux nés.

Cette étude a 3 buts

- Déterminer le nombre de déficits auditifs dans une population de nouveaux nés a haut risque nés prématurément ou a terme afin d'évaluer l'efficacité des OEAP dans ce dépistage.
- Déterminer l'age anticonceptionnel de diagnostic de ce déficit en prenant en compte que l'age idéal est de 3 mois.
- Déterminer la prévalence des facteurs de risque chez les nouveaux nés normaux et ceux présentant un déficit auditif.

Parmi les 1531 nouveaux nés à haut risque, 1263 sont nés prématurément.

V.A.3 Protocole

Les OEAP étaient enregistrés directement auprès des couveuses des nouveau-nés endormis (les OEAP sont rarement enregistrable chez des nouveaux nés éveillés, le sommeil réalisé les conditions optimales d'enregistrement).

Les enregistrements de PEAP étaient effectués chez des nouveau-nés couchés, dans une pièce calme. Aucune sédation n'était donnée. Un test standard comprenait l'enregistrement des réponses à des clics de 90, 60 et 30 dB . En cas de non réponse aux clics de 90 dB , un enregistrement à des clics de 100 dB était effectué.

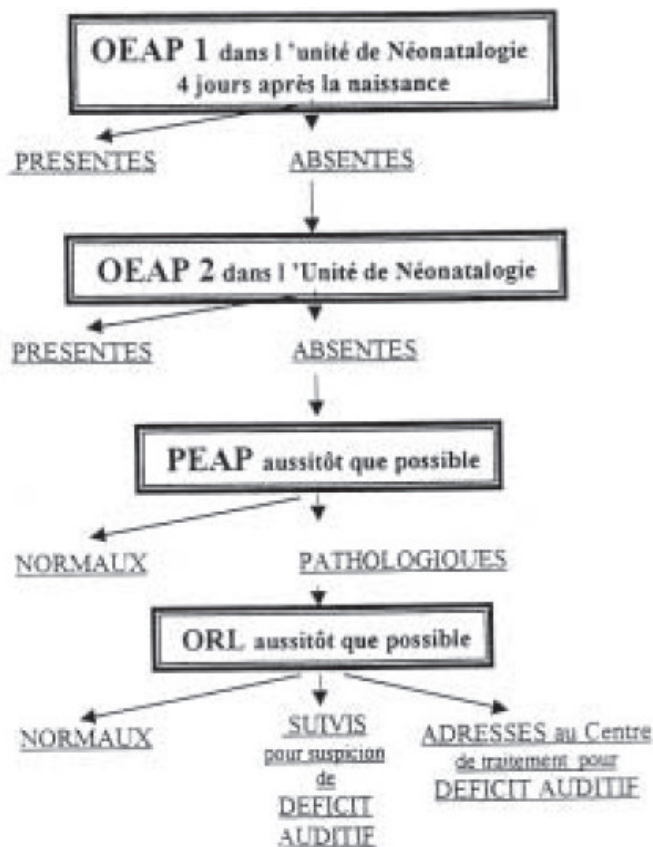
En cas de non réponse à 60 ou 30 dB , des enregistrements à 80 et 70 ou 40 et 50 dB étaient effectués. Deux analyses étaient effectuées de façon systématique pour chaque oreille.

L'intensité pour laquelle l'onde V était enregistrable de façon reproductible était considérée comme le seuil électrophysiologique (SEP) qui était considéré comme normal quand l'onde V était présente à 40 ou 30 dB.

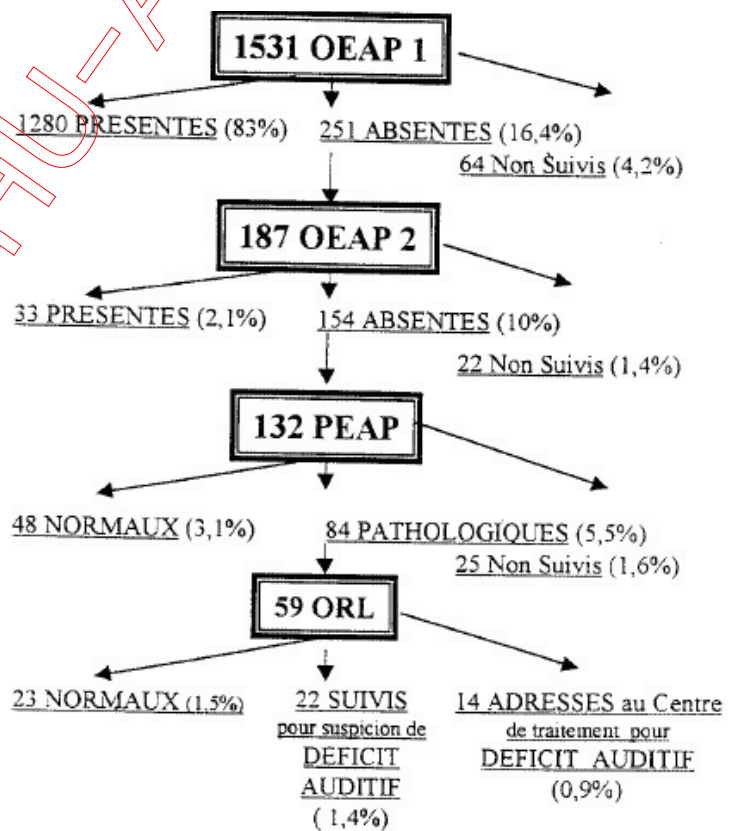
Les PEAP étaient considérés comme normaux si :

- 1- la latence et les intervalles des ondes I, III, V étaient normales pour l'âge à 90 dB ,
- 2- Le SEP était normal, c'est-à-dire qu'une onde V était présente à 30 ou 40 dB HL

→ Les PEAP qui ne remplissaient pas ces critères étaient considérés comme pathologiques.



V.A.4 Résultats



23 enfants ont une audition normale cliniquement :

- Présence d'un réflexe cochléo palpébral normal,
- otoscopie normale,
- réponse comportementale normales aux jouets sonores.

14 enfants sont adressés au centre de traitement pour déficit auditif

- Surdité profonde avec un seuil aux PEAP > 90 dB.

22 enfants sont suivis pour suspicion de déficit auditif

- Dont 8 otites séro muqueuses traitées
- 4 bouchons de cérumen traitées
- 2 tympanos congestifs traitées.

Facteur de risque	n	Normal après OEAPI (%)	n	Pathologique après OEAPI (%)	n	Déficit auditif confirmé
		(n = 1280)		(n = 251)		(n = 14)
Infection néonatale	149	11,6	31	12,3	6	42,8
Médications ototoxiques	211	16,5	44	17,5	6	42,8
Poids de naissance < 1500 g	299	23,4	84	33,5	8	57,1
Hyperbilirubinémie	181	14,2	21	8,4	5	35,7
Score d'Apgar anormal	119	9,3	26	10,3	3	21,4
Ventilation assistée	127	9,9	35	13,9	7	50,1

Les déficits uni ou bilatéraux se sont soit normalisés soit sont restés identiques mais n'ont pas évolué en déficit unilatéral ou bilatéral.

On a défini 3 groupes afin d'observer quels étaient les facteurs de risque récurrents :

- Normal après OEAP 1 : 1280
- Pathologique après OEAP 1 : 251
- Déficit auditif confirmé : 14

→ Ces facteurs de risques sont plus fréquemment présents dans les groupes OEAP1 absentes et déficit confirmé.

V.A.5 Conclusion

Cette étude rapporte les résultats d'un dépistage des déficits auditifs sur une période de 3 ans et 8 mois en utilisant les OEAP dans une population homogène de nouveau nés à risque. Le protocole du dépistage comportait 2 OEAP successives suivies par un PEAP et une consultation ORL.

Lorsqu'à l'une de ces étapes les résultats étaient normaux, l'audition était considérée comme normale. Seuls les enfants pour lesquels les résultats étaient pathologiques suivaient l'arbre diagnostique.

La moitié des enfants adressés en consultation ORL étaient considérés comme normaux entendant à l'issue de la consultation alors qu'ils avaient eu des résultats pathologiques aux 2 OEAP et aux PEAP. Ces résultats montrent que chez des nouveau-nés à risque les déficits auditifs révélés par les OEAP et les PEAP dans le premier mois de la vie peuvent totalement régresser dans les mois qui suivent. Ceci peut être dû à un retard de maturation du système auditif.

En ce qui concerne le diagnostic de déficits auditifs, on observe alors de nombreux faux positifs. c'est pourquoi il est essentiel de répéter les examens au cours de la première année chez ces enfants pour qui les premiers examens ont donné des résultats pathologiques.

L'académie américaine de pédiatrie recommande de préciser le diagnostic de déficit auditif avant l'âge de 3 mois or les résultats montrent que ce diagnostic n'a pas pu être confirmé ou infirmé à un âge aussi précoce. Pour les 14 enfants diagnostiqués comme malentendants, le diagnostic a été fait à un âge compris entre 4 et 20 mois (9,9 plus ou moins 4,9).

Ce protocole de dépistage permet alors le diagnostic certain de surdité à un âge moyen de 9,9 +/- 4,9 mois pour un déficit suspecté dès la naissance.

ORL CHU/PEAP

V.B Étude n°2 : Stratégie à adopter devant des signes cliniques évoquant un neurinome

Devant des signes cliniques évoquant un neurinome, pour évoquer un neurinome, il faut tenir compte :

- de la symptomatologie qui peut être pauvre pour des neurinomes de petite taille (< 10 mm)
- de l'âge des patients
- du problème posé face aux résultats faux négatifs des PEA

V.B.1 Neurinome acoustique

Le neurinome de l'acoustique (ou Schwannome vestibulaire) correspond à une tumeur bénigne, qui se présente sous la forme d'une petite grosseur au niveau de l'oreille interne.

C'est une tumeur qui dérive des cellules de Schwann (cellules de soutien du système nerveux périphérique) qui permettent la myélinisation des axones (une cellule pour un axone), pour la protection des nerfs de l'organisme.

Cette tumeur bénigne survient le plus souvent sur la branche vestibulaire du 8ème nerf crânien (nerf cochléovestibulaire, constitué du nerf cochléaire pour l'audition et du nerf vestibulaire pour l'équilibre), et moins souvent sur la branche du nerf auditif.

Il survient entre 30 et 60 ans le plus souvent, mais parfois plus jeunes, et plus particulièrement chez les femmes.

L'extension de la tumeur va se faire de l'intérieur du conduit auditif interne vers le pont du mésencéphale, où elle va comprimer progressivement le cervelet, et le tronc cérébral, notamment la 5ème et la 7ème paires de nerfs crâniens (d'où les signes neurologiques éventuels du fait de son développement, mais également de la compression qu'elle peut induire).

V.B.2 Cadre de l'étude

La recherche de cette stratégie à adopter a été réalisée par une étude prospective multi-centrique (à Toulouse, et à Tours), sur 209 patients qui présentent des signes d'appels conduisant à évoquer un neurinome (surdité asymétrique, ou surdité brusque, acouphène unilatéral, vertiges répétés, ataxie et instabilité, céphalées, altération de la courbe vocale par rapport à la courbe tonale, otalgie, héli-anesthésie du visage par atteinte du VII, douleurs au niveau du visage par atteinte du V dans certains cas..).

V.B.3 Protocole et résultats de l'étude

On soumet, systématiquement, les 209 patients à un PEA et à un IRM.

En effet, les PEA latences vont permettre de mesurer la vitesse de conduction de l'influx électrique qui traverse le nerf acoustique depuis l'oreille interne jusqu'à la région sous-corticale cérébrale. En cas de neurinome la **vitesse de conduction est ralentie (augmentation du délai I-V, I-III, et différence inter-aurale > 35 ms)**. Cependant, pour un neurinome de petite taille, les PEA ne seront pas systématiquement altérés.

Ces PEA viennent en complément d'autres examens, notamment radiologiques, comme l'IRM. L'IRM est l'examen capital, de la fosse postérieure et des conduits auditifs internes. En cas de neurinome, on pourra voir une masse inhomogène mais bien limitée.

Les examens ont abouti aux résultats suivants :

- l'IRM a mis en évidence 10 cas de tumeurs : 9 neurinomes de l'acoustique et 1 méningiome
- les PEA étaient rétro-cochléaires dans 8 cas sur 10

Il y avait donc 2 faux négatifs : 10 tumeurs, mais 8 PEA rétro-cochléaires. Ces 2 faux négatifs correspondent à 2 tumeurs de stade I.

Sur l'ensemble des patients, 105 PEA étaient endo-cochléaires, et 104 étaient rétro-cochléaires. L'examen des PEA était donc vrai positif dans 8 cas, faux positifs dans 96, vrai négatif dans 103 cas, et faux négatif dans 2 cas.

La sensibilité des PEA est environ de 85% (patients porteurs d'un neurinome avec PEA positif) et va de façon croissante en fonction des 4 stades de neurinomes (< 10 mm pour le premier stade, et plus de 30 mm pour le stade IV). Cependant la spécificité est plus faible (fréquence de tests négatifs chez les sujets sains).

L'IRM lui, a une sensibilité parfaite. Mais il est vraisemblable, que le recours systématique à l'IRM serait responsable d'une augmentation importante du coût de chaque tumeur diagnostiquée.

En effet, si on prend les deux cas de faux négatifs sur les 209 patients testés, cela représente 1% par rapport à la prévalence des tumeurs dans la série (10 cas sur 2009, donc 4,7%), ce qui montre que le **coût d'une IRM systématique serait élevé.**

Tableau I

Sensibilité des PEA, de l'IRM et du scanner comme premier test diagnostique chez des patients présentant des troubles cochléo-vestibulaires unilatéraux (n = 151).

	n	Vrais positifs	Faux négatifs	Sensibilité
Stratégie A (PEA)	105	91	14	86,7 %
Stratégie B IRM	18	18	0	100 %
Stratégie C TDM	28	21	7	75 %

Ainsi, les PEA sont choisis comme premier examen diagnostique, il semble intéressant de les **confronter aux résultats d'autres examens** (réflexes stapédiens, et des examens caloriques), puisque ceux-ci présentent probablement aujourd'hui le meilleur rapport coût/efficacité, dans le dépistage du neurinome acoustique, d'autant plus que si on couple les PEA et des examens tels que l'épreuve calorique et les réflexes stapédiens, on atteint une **sensibilité nettement supérieure (99%)**.

C'est pourquoi les PEA demeurent le premier examen réalisé par les ORL libéraux face à un trouble cochléo-vestibulaire unilatéral, même si l'IRM constitue un moyen infaillible de diagnostic du neurinome de l'acoustique. Néanmoins, toute surdité brusque doit être systématiquement examinée par PEA et IRM (3 à 5% des cas de surdité brusque, correspondent à un neurinome de l'acoustique).

Ainsi, on peut dire que le neurinome de l'acoustique représente l'essentiel des tumeurs provoquant des atteintes rétro-cochléaires. Mais il faut insister sur le fait que l'efficacité de la stratégie de dépistage ne repose pas uniquement sur les PEA précoces, mais dépend de la bonne connaissance de signes cliniques, en envisageant toujours le risque potentiel d'une lésion rétro-cochléaire.

On a cherché à quantifier la probabilité d'une lésion tumorale rétro-cochléaire (éventuel neurinome acoustique), en fonction des signes cliniques :

- le plus haut risque, correspond à une surdité de perception asymétrique et/ou un acouphène unilatéral et/ou une diminution de la discrimination
- le risque intermédiaire est présent face à une surdité brusque ou à un acouphène unilatéral persistant
- et enfin on a un faible risque devant des vertiges isolés, ou des antécédents d'acouphènes, des antécédents de surdité unilatérale.

Les patients qui présentent cette symptomatologie présentant un risque potentiel de pathologie tumorale rétro-cochléaire doivent bénéficier d'une audiométrie tonale et vocale, d'une impédancemétrie et de PEA.

A ce stade, on recherche des éléments unilatéraux qui sont discordants entre les deux oreilles (par exemple une différence entre le seuil tonal, et le seuil d'intelligibilité en audiométrie vocale) évocateur d'une lésion rétro-cochléaire.

Puis, on va compléter le bilan par d'autres examens : examen clinique vestibulaire, l'épreuve calorique (lorsqu'il existe soit des signes fonctionnels, soit des signes cliniques vestibulaires de déficit unilatéral), mais aussi l'examen des réflexes stapédiens (hypo ou areflexie unilatérale est un élément de plus en faveur d'une atteinte radriculaire).

V.B.4 Conclusion

Malgré que l'IRM constitue un moyen infaillible de diagnostic de neurinome de l'acoustique, **les PEA restent l'examen de référence face à un trouble cochléo-vestibulaire unilatéral**. Mais il ne faut pas considérer qu'ils soient les seuls examens dans la recherche d'une lésion rétro-cochléaire. Ils s'inscrivent dans une démarche globale.

Il faut garder à l'esprit qu'une surdité unilatérale, un acouphène unilatéral, ou un trouble de la discrimination unilatérale ou d'une hyporéflexie unilatérale, doivent faire évoquer, au même titre qu'un PEA rétro-cochléaire, une lésion rétro-cochléaire, et doivent conduire à la réalisation de l'IRM (même lorsque le PEA est normal ou endo-cochléaire). Il en est de même pour les surdités brusques.

Ainsi, il apparaît que les explorations fonctionnelles doivent rester au centre de la démarche diagnostique des atteintes rétro-cochléaires, pour réserver l'IRM aux cas précédents.

En effet, devant un symptôme unilatéral ou asymétrique (acouphène, surdité, troubles de l'équilibre), les examens de débrouillage comprennent audiogramme, PEA, examen calorique, etc. Le risque de passer à côté d'un neurinome acoustique devient inférieur à 1%. **Il ne faut donc pas se priver de faire ces examens, et ne demander qu'à bon escient une IRM, après les résultats des premiers examens.**

En associant les différents examens, le risque de faux négatif de neurinome devient très faible (Sensibilité de 99%). L'IRM n'est donc pas systématiquement réalisé, d'autant plus que selon une autre étude, le délai diagnostique et la taille moyenne de la tumeur dépistée n'ont pas changé significativement au cours des dix dernières années.

Enfin, si on regarde le rapport coût/efficacité, le nombre d'examens réalisés pour parvenir au diagnostic et le coût de chaque neurinome diagnostiqué semble avoir diminué depuis 1991. Il semble que le surcoût généré par un recours légèrement plus fréquent à l'IRM ait été contrebalancé par la diminution du nombre de scanners réalisés, ainsi que par la réalisation d'un seul examen lorsque l'IRM permettait d'établir le diagnostic. Mais il est vraisemblable que l'utilisation systématique de l'IRM serait responsable d'une augmentation importante du coût de chaque tumeur diagnostiquée.

VI Références

Électrophysiologie en ORL de Olivier Deguine et Vincent Darrouzet, 2008

<http://www.orl-chirurgie.fr/PEA.php>

<http://www.physio.chups.jussieu.fr/2011/PEAtc.pdf>

<http://www.humans.be/pages/physioaudition.htm>

<http://users.skynet.be/abfna/NEURINOM.htm>

Étude : Stratégie à adopter face à des signes cliniques évoquant un neurinome : Électrophysiologie en ORL

http://www.em-premium.com/showarticlefile/78016/pdf_42919.pdf

ORL CHU-ANGERS