

PROTCOLE  
PHYTONUTRITIONNEL

ACOUPHÈNES



WWW.BIORL.FR

Plus que jamais à la pointe de la recherche pour la lutte contre les acouphènes, le département **Recherche & Développement** des **Laboratoires BIORL**, en partenariat avec des biochimistes, des cliniciens et des spécialistes ORL consultants, a mis au point un protocole de prise en charge très rigoureux, basé sur une gamme de formules spécifiques issues des toutes dernières avancées sur la physiopathologie et la thérapeutique des acouphènes, visant à réduire significativement l'incidence de cette pathologie sur les patients.



### **Physiopathologie des acouphènes et des perturbations neuro sensorielles auditives : postulats scientifiques**

Perturbations **labyrinthiques** et phénomène de centralisation :

Défini comme la perception d'un son en l'absence de stimulus sonore externe, pour les patients atteints de ces symptômes, l'acouphène est une véritable expérience sonore pouvant provoquer de nombreuses réactions. Stress, perturbation du sommeil ou difficultés de concentration, sont autant de manifestations affectant la qualité de vie des patients. Nous utiliserons le terme de perception (sensation subjective propre à chacun) pour expliquer les différentes réactions face à l'acouphène, dont le point clé se trouve essentiellement dans le système nerveux central.



Si pendant longtemps le système auditif périphérique a permis d'expliquer, d'un point de vue psycho acoustique, les symptômes présentés par le patient, avec la cochlée considérée comme le « générateur » principal des acouphènes, ce modèle n'est plus suffisant aujourd'hui. Des modèles neurophysiologiques suggèrent que, outre l'atteinte du système auditif périphérique, d'autres systèmes semblent impliqués dans la perception de l'acouphène chronique.

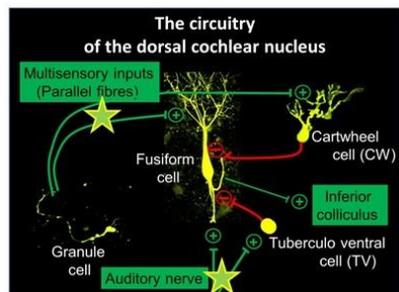
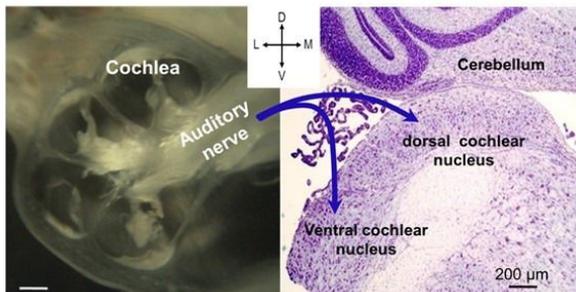
A l'heure actuelle, il est clair pour la communauté scientifique que les mécanismes centraux jouent un rôle crucial dans la production et la persistance des acouphènes, expliquant pourquoi les structures de l'oreille interne génératrices d'acouphènes ne cèdent pas facilement et rapidement aux médicaments connus jusqu'à présent. Sur le plan expérimental, on sait aujourd'hui que les mécanismes liés à une pathologie cochléaire peuvent être à l'origine de nombreuses formes

d'acouphènes, notamment après un traumatisme sonore, ou associés à une presbycusie.

Cependant, leur origine cochléaire ne présume pas de leur évolution avec le temps car il existe très souvent un phénomène de centralisation, persistant même après destruction de la cochlée et section du nerf auditif. (Ryan D, Bauer CA, 2016; Bartels H et al., 2007)

En somme, l'acouphène est la conséquence de changements dans les réseaux neuronaux auditifs et non auditifs initiés par une atteinte de la cochlée. A terme, dans la chronicité, le dysfonctionnement du réseau neuronal est couplé à un dysfonctionnement limbique ou émotionnel, entraînant des perturbations émotionnelles négatives (stress, dépression).

Le développement d'options de traitement efficaces doit donc être basé sur la compréhension des réseaux neuronaux qui sous-tendent les acouphènes et des perturbations physiologiques occasionnées. (Herraiz C, 2005)



## La plasticité neuronale au cœur des débats :

Les progrès réalisés dans la recherche en neurosciences ont donné naissance à de nouvelles théories sur la genèse des acouphènes. Si les dysfonctionnements cochléaires sont considérés comme les mécanismes d'origine et d'entretien des acouphènes, il a été mis en évidence le rôle important de systèmes neuronaux de compensation des voies auditives centrales, pouvant agir comme le facteur le plus pertinent de persistance des acouphènes chroniques après une agression périphérique. Ce phénomène de compensation ou d'adaptation s'appelle la plasticité neuronale.

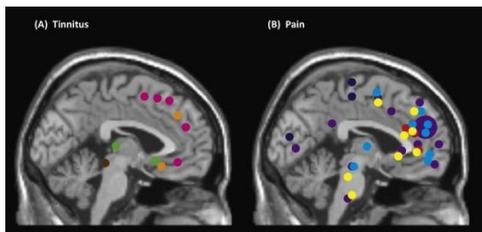
La neuroplasticité - ou plasticité neuronale - peut se définir comme l'ensemble des manifestations traduisant la capacité des neurones à se modifier et se remodeler tout au long de la vie. Tous ces mécanismes contribuent à une adaptation des neurones à un environnement moléculaire, cellulaire et fonctionnel extrêmement changeant et par voie de conséquence à des modifications fonctionnelles.

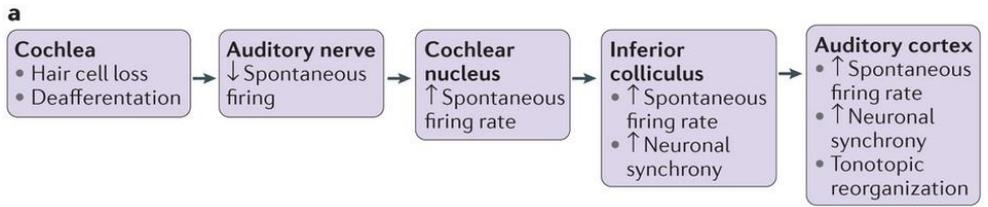
Ainsi, chaque seconde, notre cerveau se modifie en fonction des expériences affectives, psychique, cognitives que nous vivons. C'est un processus physiologique d'adaptation du système soumis à l'influence de facteurs environnementaux, génétiques ou épigénétiques (mécanismes moléculaires qui modulent l'expression du patrimoine génétique en fonction du contexte).



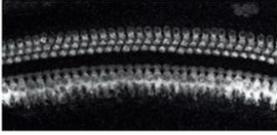
Mais cette plasticité peut aussi être mise en œuvre lors de processus pathologiques, comme les acouphènes, en réponse à une lésion ou à un processus lésionnel (traumatisme sonore, presbycusie), et comporte par nécessité une réorganisation des interactions neuronales afin de préserver au mieux les capacités fonctionnelles du système. (Simonetti P, Oiticica J, 2015)

Ces phénomènes de réorganisation corticale expliquent aujourd'hui l'apparition de symptômes comme l'hyperacousie, l'anxiété ou la dépression, facteurs qui augmentent considérablement la sévérité des acouphènes.

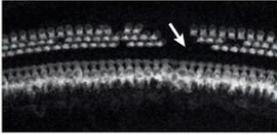




**b Control**



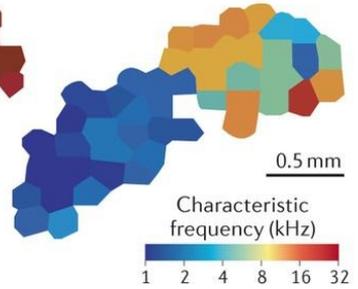
**Exposed**



**c Naive**



**Hearing-lesioned**



Nature Reviews | **Neuroscience**

La connaissance des principaux mécanismes de la plasticité neuronale impliqués dans la persistance des acouphènes est essentielle pour envisager des traitements adaptés et ciblés :

Le bourgeonnement ou la germination collatérale (sprouting) ;

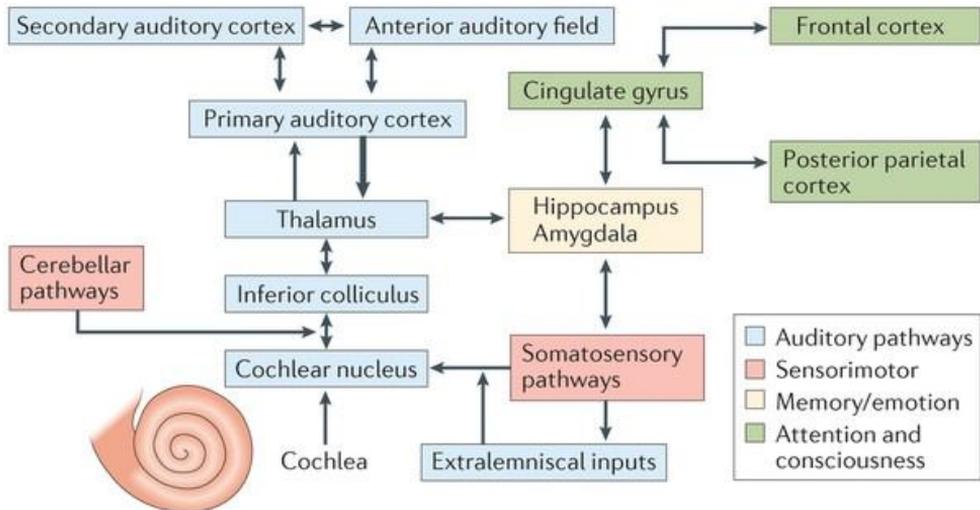
Le réveil ou le démasquage de nouvelles synapses ;

Et enfin, l'hypersensibilité de désafférentation.

(Shore S et al., 2016)

Ainsi, la désafférentation des structures auditives centrales découlant de l'atteinte du nerf cochléaire déclencherait de nombreux changements dans les voies auditives, pouvant conduire à la sensation de l'acouphène. (Herraiz C, 2005) [3]

De même, des études sur modèles animaux et des études de neuro-imagerie humaine ont confirmé des changements liés à l'acouphène, notamment dans plusieurs régions du cerveau non auditifs. Les résultats suggèrent que les acouphènes sont accompagnés cingulaire, de l'amygdale, de l'hippocampe, ou encore de l'insula, du thalamus et du cervelet. (Simonetti P, Oiticica J, 2015; Shore S et al., 2016)



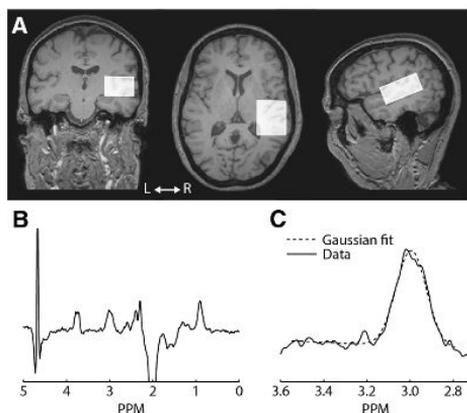
Nature Reviews | Neurology

**Désordres métaboliques, processus inflammatoire et excitotoxicité neuronale**  
 Pour comprendre ces phénomènes pathologiques et donc agir en conséquence sur les lésions labyrinthiques ou centrales, il faut retenir que les différentes études menées ont conclu que la dégénérescence des différentes structures cochléaires dans la pathologie acouphénique est intimement liée des désordres métaboliques majeurs (c'est-à-dire l'altération des processus qui permettent aux cellules de se nourrir et de produire de l'énergie). (Sedley S, Parikh J, 2015)

**Table 1. Metabolite concentrations for tinnitus and control groups**

	LAC		RAC			
	Control (mm/L), n = 14	Tinnitus (mm/L), n = 14	p	Control (mm/L)	Tinnitus (mm/L)	Combined p
GABA	1.08 (0.24)	0.99 (0.13)	0.30	1.28 (0.12)	1.12 (0.10)	<b>0.018 0.015</b>
Choline	2.72 (0.60)	2.60 (0.38)		3.43 (0.82)	3.23 (0.71)	0.15
NAA	13.5 (2.17)	13.7 (1.64)		15.2 (2.22)	15.3 (1.47)	0.67
Creatine	8.03 (2.36)	7.76 (1.48)		9.75 (2.13)	9.61 (4.22)	0.21

When applicable, values are median (interquartile range). Combined *p* values are uncorrected (although GABA represents a primary hypothesis) and are based on Friedman's test, treating hemisphere as a blocking variable. Where these are significant, *p* values are shown for the LAC and RAC, which are based on Wilcoxon's rank-sum tests. Significant group differences are shown in bold.

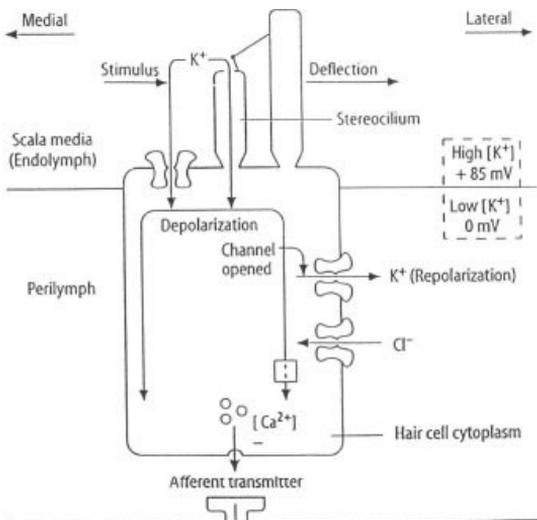


**Figure 1.** Example GABA spectrum acquisition from the RAC in one typical subject. **A**, Orthogonal section view (neurological convention; L, left; R, right) of voxel placement. Voxels were placed parallel with and superiorly abutting the Sylvian fissure and were otherwise centered on Heschl's sulcus. This volume encompassed nearly all of Heschl's gyrus, including the primary auditory cortex, the planum temporale, the superior temporal sulcus, planum polare, and also small parts of the insula and middle temporal gyrus adjacent to these auditory regions. **B**, Edited spectrum, including the GABA peak for quantification at 3 ppm. **C**, Expanded view of **B**, showing 3 ppm GABA peak and fitted Gaussian function used for quantification.

Dans des conditions normales, l'oreille interne possède des mécanismes homéostatiques remarquablement stables pour le maintien de l'intégrité fonctionnelle des fluides de l'oreille interne. Ces compartiments liquidiens sont contrôlés par une variété de mécanismes de régulation tels qu'un système de transport d'ions, une barrière hémato-labyrinthique, ainsi qu'un apport sanguin constant.

Ce transport hautement régule d'ions dans et hors de l'oreille interne prévoit le maintien de la composition du liquide de l'oreille interne nécessaire pour la transduction auditive. Toute perturbation dans l'un de ces mécanismes peut altérer l'homéostasie ionique, osmotique ou métabolique entre les compartiments.

Les radicaux libres, des hormones du stress, l'exposition au bruit, ou certaines substances ototoxiques peuvent induire des effets à court et à long terme sur la fonction cellulaire du système auditif ou vestibulaire (ou les deux) et servir de mécanisme de déclenchement des troubles fonctionnels plus importants. (Junh S, 2001)



**Table 1.** Composition of Inner Ear Fluids (mM)

Component	Perilymph		Perilymph
	Scala Tympani	Endolymph	
Na <sup>+</sup>	147	1	141
K <sup>+</sup>	3.4	158.0	6.7
Ca <sup>2+</sup>	0.680	0.023	0.640
Mg <sup>2+</sup>	—	0.011	—
pH	7.28	7.37	7.26
Cl <sup>-</sup>	129	136	130
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	19	21	18
Osmolality	193	304	294
Electrical potential	0	90	5

**Table 2.** Ion Channels Localized to the Stria Vascularis

	Function
<b>Ion channel</b>	
Na <sup>+</sup> K <sup>+</sup> -ATPase	Maintain membrane potential via K <sup>+</sup> gradient between endolymph and hair cell body
Voltage-sensitive Ca <sup>2+</sup> channel	Mediation of presynaptic vesicle release Modulation of ion channels Enzyme activation Induction of gene expression
Delayed rectifier K <sup>+</sup>	Passive spread of depolarization
Ca <sup>2+</sup> -dependent K <sup>+</sup> channels	Outward K <sup>+</sup> current
<b>Receptors</b>	
Nicotinic acetylcholine receptor (nAChR)	Activation of Ca <sup>2+</sup> -dependent K <sup>+</sup> channels
NMDA	Na <sup>+</sup> and Ca <sup>2+</sup> influx Activation of endoproteases Generation of free radicals Apoptosis

ATPase = adenosine triphosphatase.

Nous avons ici un élément clé dans la mise au point de thérapeutiques adaptées et efficaces.

La conséquence de ces perturbations métaboliques est un processus inflammatoire massif et un dysfonctionnement mitochondriale qui s'installe, aboutissant à la mort

cellulaire ou apoptose par très mauvais apport d'énergie et atteinte de la strie vasculaire (structure cochléaire). Plus précisément, les déficits mitochondriaux impliquent une perturbation dans l'approvisionnement énergétique cellulaire ainsi que la production de niveaux élevés d'antioxydants, principaux responsables de la mort des cellules neuronales à travers des mécanismes nécrotiques et apoptotiques. (Tan WJ et al., 2016; Koç S, Akyüz S, 2016)

Les dernières avancées scientifiques ont mis en évidence une caractéristique essentielle de la réponse cellulaire cochléaire à des contraintes de stress trop importantes : l'excitotoxicité, phénomène culminant dans la mort neuronale.

L'excitotoxicité est le facteur essentiel de la pathologie neuronale dans l'organe de Corti et serait liée à un neurotransmetteur présent dans les cellules ciliées internes : le glutamate.

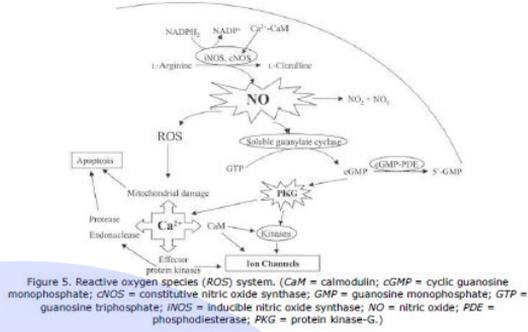


Figure 5. Reactive oxygen species (ROS) system. (CaM = calmodulin; cGMP = cyclic guanosine monophosphate; iNOS = constitutive nitric oxide synthase; eNOS = endothelial nitric oxide synthase; GMP = guanosine monophosphate; GTP = guanosine triphosphate; iNOS = inducible nitric oxide synthase; NO = nitric oxide; PDE = phosphodiesterase; PKG = protein kinase-G.)

Bien que le glutamate soit un des neurotransmetteurs excitateurs les plus importants du système nerveux central, sa concentration extracellulaire excessive conduit à une dépolarisation incontrôlée et continue des neurones, un processus toxique appelé excitotoxicité. Cette toxicité neuronale générée par le glutamate déclenche alors une cascade de processus cellulaire nocifs (augmentation intracellulaire de Calcium, synthèse d'acide nitrique, dysfonction mitochondriale, productions de radicaux libres, stress cellulaire et libérations enzymatiques). De plus, l'excitotoxicité est le facteur transversal que l'on retrouve dans les 3 causes majeures d'atteinte neuro sensorielles acouphéniques : les drogues ototoxiques (ototoxicité), les surstimulations (traumatismes acoustiques) et le vieillissement (presbycousie). (Prentice H et al., 2015)



DES TRAITEMENTS BASÉS SUR LA COMPRÉHENSION  
DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DES ACOUPHÈNES ET DES  
PERTURBATIONS NEURO SENSORIELLES AUDITIVES



TINNITUS

  
LABORATOIRES

# Un protocole de terrain basé sur les dernières avancées scientifiques mis au point et expérimenté par un spécialiste ORL

Ainsi, pour envisager un traitement efficace de ces dysfonctions neuro sensorielles, il faut considérer que la vie intra labyrinthique, ainsi que la physiologie et la physiopathologie de notre « cerveau auditif » dans son ensemble, dépendent des composants électrolytiques des liquides de l'oreille interne et de la circulation locale très complexe et très fragile au cœur de nos voies auditives et ce, jusqu'aux structures centrales.

A partir de ces bases scientifiques et expérimentales, et dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire, la pharmacothérapie semble donc occuper, aujourd'hui, une place décisive. (Langguth B et al, 2009)

## Intérêts des formules BIORL

Le schéma de traitement que nous proposons à nos patients a été mis au point et expérimenté de manière rigoureuse par l'un de nos consultants spécialiste ORL, le Dr MOUGAS.

Fort de ses 25 années d'expérience clinique en consultation privée, ce dernier est parti du constat suivant : dans la chronicité acouphénique, l'altération structurelle et fonctionnelle neuronale s'accompagne toujours d'un dysfonctionnement limbique, entraînant des perturbations émotionnelles négatives telles que stress et dépression.

Ainsi, un terrain miné par le stress présente inévitablement une physiologie très perturbée par le couple dopamine-adrénaline. En effet, la voie dopaminergique dans les zones limbiques et préfrontales semble être impliquée dans la médiation des aspects émotionnels de l'acouphène. (Mazurek B et al. 2015)

Dans cette configuration de perturbation physiologique des cellules nerveuses, les actifs naturels apportés par les médicaments (vitamines, minéraux, acides aminés...) ne sont plus exploités de manière optimale par les cellules.

C'est pourquoi l'élément de base de notre protocole sera l'inversion du couple stress-sédation pour créer les conditions de rendement maximal de nos différentes formules.

Les Laboratoires BIORL disposent donc d'une gamme complète de 4 formules hyperspécifiques et complémentaires : **SERENYL®**, **VINPOCETYL®**, **ZENITYL®** et **COENZYL Q10®**, visant à réduire l'intensité des acouphènes, en agissant sur les différents versants fonctionnels :

- Perturbations labyrinthiques et centrales
- Perturbations émotionnelles

Et cellulaires :

- Désordres métaboliques
- Processus inflammatoire
- Excitotoxicité

Notre protocole repose sur un principe essentiel de médecine holistique :

« La loi de l'artère est suprême », la libre circulation du sang et de tous les liquides du corps assure l'intégrité des systèmes de l'organisme et garantit ainsi l'homéostasie ou équilibre.



Par leurs composants (ions, minéraux, vitamines, acides aminés et cofacteurs enzymatiques) aux propriétés réparatrices, neurotrophiques et anti ischémiques, nos formules naturelles vont permettre de mieux irriguer et oxygéner toutes les structures nerveuses de notre « cerveau auditif », favorisant ainsi le processus de régénération des structures nerveuses périphériques et centrales atteintes.

### Indications

Toutes les formes d'acouphènes subjectifs et vertiges d'origine labyrinthique ou centrale  
Dans le cas des acouphènes objectifs (de causes organiques), il faudra associer un traitement médical ou chirurgical.  
Leur utilisation pourrait être étendue en neurologie dans certaines formes d'épilepsies (intérêt du GABA pour limiter la décharge neuronale asynchrone et action neurotrophique de la B6); aux patients atteints par la maladie d'Alzheimer (atrophie cortico sous-corticale) (intérêt du tryptophane et de la B6).

### Contre-indications

Pour le **ZENITYL®**, ne pas associer à l'anti vitaminique K. Par sa composante GABA, ce dernier peut perturber l'action de l'anti coagulant et majorer le risque d'accidents thrombo emboliques.  
Pour le **SERENYL®**, ne pas associer au Levothyrox®, lors des prises, ou le donner à distance, car l'ascorbate de calcium empêche la bonne assimilation de la levothyroxine.

Il faut être prudent chez la femme en période de grossesse ou d'allaitement, et chez l'enfant.  
En cas d'antécédent de lithiase rénale, de troubles du rythme cardiaque, de sujets atteints de connectivite, gastrite ou ulcère gastro duodénale.



### Conseils d'efficacité

Pour espérer obtenir un résultat, il est préférable de commencer le traitement par la formule **ZENITYL®** pour soulager plus rapidement les acouphènes, et ce, pour une durée minimale de 1 mois, afin d'obtenir une réponse efficace au vu de la complexité des structures concernées. Cette première étape consiste à **réduire l'activité neuronale anarchique** et le **stress** du patient pour détruire le cercle vicieux pathologique. Le **système GABA tryptophane (mélatonine sérotonine) et vitamine B6** va donc apaiser rapidement les souffrances par inhibition des zones de détresses (plasticité neuronale) et apporter un sommeil de qualité.

Secondairement, le couple **SERENYL®** **-VINPOCETYL®** prend le relais car ces 2 médicaments agissent en synergie au niveau de l'oreille interne et du cortex pour corriger efficacement les désordres métaboliques. L'objectif de cet apport riche en vitamines et éléments minéraux est de réadapter et permettre aux structures nerveuses de retrouver leur équilibre ionique, d'être mieux irriguées, oxygénées (action anti ischémique, notamment sur la strie vasculaire) et de cicatrifier (intérêt des vitamines neurotrophiques surtout B6).

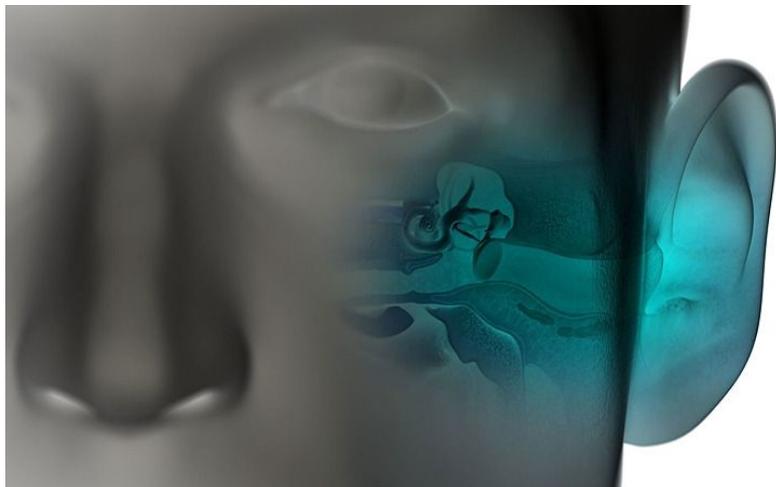
Ce couple pharmacologique apportera un apaisement à long terme dans les souffrances labyrinthiques et neuronales et donc une atténuation des acouphènes, avec des vertus sédatives très intéressantes sans effet d'accoutumance, pour inverser la courbe Stress-Sédation. Ainsi, pour donner un second souffle à ces cellules fragilisées et espérer une réparation, ce traitement doit être conduit de 3 à 6 mois. En effet, la correction des altérations vasculaires et métaboliques sur des structures nerveuses prend du temps.

En dernier lieu, **COENZYL Q10**, excellent anti oxydant, doit permettre de pérenniser les résultats obtenus par le protocole mis en place et préserver la jeunesse des cellules en luttant contre les radicaux. Cette formule sera prescrite au moins pour trois mois.



**Un tel protocole vise à rompre le cercle néfaste et vicieux acouphènes-stress, en ciblant à la fois les composantes somatique et psychogène de cette pathologie.**

**Ce schéma thérapeutique, fruit de plusieurs années de recherches de terrain, ne se prétend en aucun cas révolutionnaire, mais constitue l'aboutissement d'une véritable réflexion afin d'optimiser les connaissances dont nous disposons pour lutter contre les acouphènes. Ignorer leurs conséquences sur la vie des patients est une fuite de responsabilité morale.**



### Bibliographie

1. Ryan D, Bauer CA. Neuroscience of Tinnitus. *Neuroimaging Clin N Am.* 2016 May; 26(2):187-96.
2. Bartels H, Staal MJ, Albers FW. Tinnitus and neural plasticity of the brain. *Otol Neurotol.* 2007 Feb; 28(2):178-84.
3. Herraiz C. Physiopathological mechanisms in tinnitus generation and persistence. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2005 Oct; 56(8):335-42.
4. Simonetti P, Oiticica J. Tinnitus Neural Mechanisms and Structural Changes in the Brain: The Contribution of Neuroimaging Research. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2015; 19:259-265.
5. Shore S, Roberts L, Langguth B. Maladaptive plasticity in tinnitus-triggers, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol.* 2016 March; 12(3): 150-160.
6. Sedley S, Parikh J, Human Auditory Cortex Neurochemistry Reflects the Presence and Severity of Tinnitus. *The Journal of Neuroscience*, November 4, 2015. 35(44):14822-14828
7. Juhn S, Hunter B, Blood-Labyrinth Barrier and Fluid Dynamics of the Inner Ear. *The International Tinnitus journal.* Vol. 7 n° 2 - Jul/ Dec de 2001.
8. Tan WJ, Thorne PR, Vlajkovic SM. Characterisation of cochlear inflammation in mice following acute and chronic noise exposure. *Histochem Cell Biol.* 2016 Aug; 146(2):219-30.
9. Koç S, Akyüz S. Paraoxonase Activity and Oxidative Status in Patients with Tinnitus. *J Audiol Otol* 2016; 20(1):17-21.
10. Prentice H, Modi JP, Wu JY. Mechanisms of Neuronal Protection against Excitotoxicity, Endoplasmic Reticulum Stress, and Mitochondrial Dysfunction in Stroke and Neurodegenerative Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2015; 2015: 964518.
11. Seidman D, Glutamate Antagonists, Steroids, and Antioxidants as Therapeutic Options for Hearing Loss and Tinnitus and the Use of an Inner Ear Drug Delivery System. *International Tinnitus Journal*, Vol. 4, No.2, 148-154 (1998)
12. Langguth B, Salvi R, Elgoyhen AB. Emerging pharmacotherapy of tinnitus. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2009 Dec; 14(4): 687-702.
13. Mazurek B, Szczepek AJ, Hebert S. Stress and tinnitus. *HNO.* 2015 Apr; 63(4):258-65.

**information & commande : 0970 446 994**  
**WWW.BIORL.FR**