

Projet de recherche impliquant la personne humaine, RIPH de type 2

Titre : Étude multicentrique de l'efficacité de la thérapie sonore par aide auditive chez des patients acouphéniques avec surdité légère

Titre abrégé : Étude de l'efficacité de la thérapie sonore chez des patients acouphéniques

Promoteur de l'étude :

AFREPA (Association Française Equipe Pluridisciplinaire Acouphène)
Représenté par la docteure Marie Jose Fraysse Présidente
Siege : 10 rue Falguière 75015 Paris
Téléphone 0561777798 Télécopie 0561777681
Contrat : BIOMEDIC INSURE
Numéro d'enregistrement du promoteur :
IDRCB: 2020-A02812-37



À Toulouse le 30 Octobre, 2020
Signature du promoteur

Dr Marie-José Fraysse
Présidente de l'AFREPA

Responsable Scientifique :

Dr Marie-José Fraysse, ORL au CHU de Toulouse,
Présidente de l'Association Francophone des Équipes Pluridisciplinaires en Acouphénologie
Siege : 10 rue Falguière 75015 Paris
Téléphone 0561777798
Télécopie 0561777681
Numéro d'inscription à l'ordre des médecins : 31/4847



Signature du Responsable Scientifique
Dr Marie-José Fraysse
Présidente de l'AFREPA

Investigateurs principaux, médecins Oto-Rhino-Laryngologistes (ORL) :

Dr Marie-José Fraysse, CHU Toulouse Purpan
Pr Hung Thaï-Van, ORL, Hôpital Edouard Herriot, Lyon
Dr Vincent Loche, ORL, Hôpital Claude Huriez, Lille
Dr Damien Bonnard, ORL, CHU de Bordeaux
Dr Michel Kossowski, ORL, Centre d'Explorations Fonctionnelles Oto-Neurologiques, Paris
Dr Alain Londero, ORL, Hôpital Georges Pompidou, Paris
Dr Christine Holer-Houdoux, ORL, Nouvelles Cliniques Nantaises, Nantes

Co-Investigateurs, médecins Oto-Rhino-Laryngologistes (ORL) :

Dr Sarah Nicolas, ORL, CHU Toulouse Purpan
Dr Alexandra Weckel, ORL, CHU Toulouse Purpan
Dr Pierre Reynard, ORL, Hôpital Edouard Herriot, Lyon

Collaborateurs audioprothésistes :

Paul Viudez, Audioprothésiste d'État, Toulouse
Stéphane Gallego, Audioprothésiste d'État, Lyon
Christian Renard, Audioprothésiste d'État, Lille
Matthieu Del Rio, Audioprothésiste d'État, Bordeaux
Éric Bizaguet, Audioprothésiste d'État, Paris
Valérie Villatte, Audioprothésiste d'État, Nantes

Collaborateurs chercheurs :

Arnaud Noreña, Directeur CNRS, Université d'Aix-Marseille
Philippe Fournier, Chercheur Post-doctorant, Université d'Aix-Marseille

Contexte scientifique et explication du bien fondé

Un acouphène subjectif est défini comme une sensation auditive sans stimulation sonore extérieure ni signification, identifiable par ses caractères subjectifs : localisation, intensité, fréquence et timbre. Il traduit un dysfonctionnement du système auditif et/ou d'autres structures pouvant interférer avec lui (Noreña et al. 2020). Il est ainsi postulé être le résultat d'une activité neurale anormale au niveau de la voie auditive (Noreña, 2011). Il peut revêtir des formes diverses et certains facteurs peuvent le moduler. L'acouphène peut être isolé ou associé à d'autres symptômes cliniques dont le plus fréquent est la surdité. Ainsi, les fréquences qui composent l'acouphène sont très souvent associées aux régions fréquentielles de la perte auditive (Basile et al., 2013; Fournier & Hébert, 2013; Noreña et al., 2002; Sereda et al., 2011). Lorsqu'il est associé à une surdité, celle-ci est variable dans sa sévérité, dans la forme de la courbe audiométrique et dans son origine (Henry et al., 1999). Néanmoins les traumatismes sonores et les presbycusies qui provoquent une surdité prédominante sur les fréquences aiguës sont les circonstances associées les plus fréquentes (Langguth et al., 2017).

L'acouphène est également variable dans le retentissement qu'il induit chez le patient entraînant troubles du sommeil, difficultés de concentration, retentissement psychoémotionnel incluant stress, anxiété et dépression (Colagrosso et al., 2018; Deborah Ann Hall et al., 2018; Hébert & Carrier, 2007; Hébert & Lupien, 2007; Langguth et al., 2011). On estime qu'il touche 10 à 15 % de la population dont 20 % d'entre eux auraient des symptômes invalidants qui affectent négativement leur qualité de vie (McCormack et al., 2014, 2016). L'évaluation de la gêne et de la détresse vécue est réalisée via des questionnaires validés dont les plus utilisées sont à ce jour sont le « Tinnitus Functionnal Index » (Meikle et al., 2012) et le « Tinnitus Handicap Inventory » (Newman et al., 1996, 1998). Les échelles visuelles analogiques mesurant la gêne et l'intensité des acouphènes sont également très utilisées (Adamchic et al., 2012; Deborah A. Hall et al., 2017; Schaette et al., 2010).

Les stratégies de prise en charge clinique incluent toutes à minima, écoute, conseils directifs et éducation des patients sur les acouphènes (Baguley et al., 2013; Langguth et al., 2013; Liu et al., 2018). Cette approche est appelée 'counseling' dans la littérature anglophone ; nous l'appellerons conseil directif dans la suite du présent document. De plus, lorsque le niveau de sévérité de l'acouphène est élevé et que le conseil directif ne suffit pas, d'autres approches peuvent être proposées au patient : des approches dites psychologiques et des approches dites de thérapie sonore. Les thérapies dites psychologiques regroupent la thérapie cognitive comportementale (Fuller et al., 2020) et la sophrologie, très utilisée en France (Grevin et al., 2020; Grevin, 2010). Les approches dites de thérapie sonore regroupent l'amplification via des aides auditives, les générateurs de bruits ou les approches combinées permettant l'amplification et le générateur de bruit à travers le même appareil (Sereda et al., 2018). Selon les ressources disponibles, la sévérité de l'acouphène et les préférences du patient, l'ORL peut proposer une ou plusieurs de ces approches combinées. Certaines thérapies associent des éléments des approches psychologiques et de thérapie sonore dont la plus connue est la « Tinnitus Retraining Therapy » ou Thérapie d'habituation aux acouphènes. Cette thérapie combine les conseils directifs, les générateurs de bruits et la relaxation (Jastreboff & Jastreboff, 2002).

Hormis le conseil directif, la thérapie sonore est le mode préféré des audiologistes pour la prise en charge des patients avec acouphène dans la majorité des pays occidentaux (Deborah A. Hall et al., 2011). Le terme thérapie sonore au sens large inclut généralement la notion d'enrichissement sonore soit par amplification via un appareillage auditif réservé aux cas d'acouphène avec surdité ou par générateur de bruit seul via un appareil auditif pour les patients sans surdité ou avec perte légère (Henry et al., 2019; Hoare, Searchfield, et al., 2014; Ibarra et al., 2018). En réalité les deux options sont actuellement le plus souvent incluses dans le même appareil auditif. Elles peuvent être combinées c'est-à-dire que le patient reçoit l'amplification et le générateur de bruit en continu, ou être séparés, c'est-à-dire que deux programmes permettant l'utilisation indépendante de chacune des options au choix du patient sont intégrés à l'appareil auditif.

L'amplification auditive amplifie les sons extérieurs ce qui peut agir à plusieurs niveaux sur les acouphènes. Premièrement, l'amplification des sons externes réduit la saillance des acouphènes par un masquage informationnel. Deuxièmement, les sons extérieurs amplifiés permettent d'orienter l'attention auditive ailleurs que sur l'acouphène. Elle pourrait également permettre de réduire la privation auditive par la stimulation des régions fréquentielles désafférentées et ainsi renverser certains phénomènes de plasticité neuronale responsable de la génération des acouphènes. Finalement, elle permet également d'améliorer la perception de la parole ce qui peut indirectement mener à une amélioration du bien-être et de la tolérance aux acouphènes (Hoare, Searchfield, et al., 2014). Quant aux générateurs de bruits, ils permettent un masquage énergétique de l'acouphène et réduisent ainsi la saillance et l'intrusivité des acouphènes. Tout comme l'amplification, elles permettent de distraire l'attention auditive de l'acouphène et mèneraient, selon certains auteurs, à une habitude progressive de l'acouphène (Hoare et al. 2014).

Néanmoins, il n'y a pas d'évidence forte pour soutenir ou réfuter l'utilisation de la thérapie sonore dans son ensemble comme première intervention ou comme intervention supplémentaire au conseil directif pour les patients acouphéniques dans la littérature. Les lignes directrices du « National Institute for Health and Care Excellence (NICE) » et de « l'American Academy of Otolaryngology (AAO-HNS) » supportent toutes les deux le conseil directif (counseling) qui inclue une écoute attentive de la plainte du patient, le soutien empathique du professionnel de santé et de l'information sur l'acouphène. Cette approche de conseil directif est fortement recommandée et considérée comme étant la première ligne indispensable de la prise en charge du patient acouphénique. Pour ce qui est de la thérapie sonore, les lignes directrices de l'AAO-HNS recommandent une aide auditive seulement si l'acouphène invalidant est associé à une surdité. De plus, ils ajoutent la possibilité d'une thérapie sonore par générateur de bruit en option si l'acouphène est persistant et invalidant (Tunkel et al., 2014). De manière similaire, le NICE dans son édition de 2020 recommande une aide auditive comme prise en charge de l'acouphène pour les patients qui présentent une surdité associée à des troubles de l'intelligibilité de la parole (National Institute for Health and Care Excellence, 2020). Le NICE propose également comme une option possible, l'essai d'un appareillage par amplification auditive lorsque l'acouphène est associé à une surdité modérée sans trouble de l'intelligibilité. Contrairement aux lignes directrices de l'AAO-HNS, la thérapie par générateur de bruit seul et sans amplification n'est pas recommandée par le NICE. Les auteurs ont basé leur décision sur le fait que le niveau d'évidence pour justifier cette intervention est faible et que trop peu d'études scientifiques, exemptes de biais, existent dans la littérature actuelle. Les lignes directrices européennes multidisciplinaires recommandent également les aides auditives dans la prise en charge des patients avec acouphènes et surdité, mais ne le proposent pas en option lorsqu'il n'y a pas de perte auditive (Cima et al., 2019).

Il existe une revue Cochrane qui analyse l'ensemble des études réalisées sur les effets de la thérapie sonore soit par aide auditive et amplification seule, soit par générateur de bruit seul ou les deux stimulations en combinées (Sereda et al., 2018). À nouveau, les auteurs ne retrouvent pas d'évidence pour suggérer qu'un type de thérapie sonore est meilleur que les autres, et ne rapportent aucun effet indésirable dans les études retenues pour l'analyse (8 sur 590). La revue relève, pour ces 8 études, des résultats significatifs obtenus sur la sévérité de l'acouphène analysé par questionnaire (THI ou TFI) pour les trois types de stimulation. Ainsi l'ensemble des recommandations des agences, sociétés savantes ou encore les conclusions des revues Cochrane récentes proposent des recherches futures axées sur l'efficacité de la thérapie sonore par des méthodologies rigoureuses insistant sur la randomisation, l'aveugle, les groupes contrôles ou de listes d'attente et si possible, contre placebo (Cima et al., 2019; Hoare, Edmondson-Jones, et al., 2014; Hobson et al., 2010; Sereda et al., 2018; Tunkel et al., 2014). La méthodologie CONSORT est fortement recommandée pour le design et la rédaction de protocole de recherche. Il est également fortement recommandé l'utilisation de questionnaires spécifiques pour la sévérité de l'acouphène, en plus d'outils validés pour mesurer la dépression, l'anxiété, les troubles du sommeil qui affectent les patients acouphéniques et une mesure de la qualité de vie. L'analyse des effets

Version 2.0, 10-04-2021

secondaires tels que la douleur, l'inconfort ou l'irritation cutanée liée à l'appareillage auditif est aussi recommandée.

En France la loi santé 2019 a modifié les conditions de prise en charge de l'appareillage auditif par les systèmes de santé. Ces conditions sont basées sur un niveau précis de surdité décrit dans le texte du décret reposant sur l'audiométrie tonale, vocale dans le silence et dans le bruit, aucune spécificité n'est accordée à l'acouphène s'il n'y a pas de surdité associée entrant dans les critères. Les critères de prise en charge sont basés sur quatre critères : 1) la perte auditive moyenne supérieure à 30 dB selon la méthode du BIAP (BUREAU INTERNATIONAL D'AUDIOPHONOLOGIE, 1997) ou 2) un seuil d'intelligibilité dans le silence supérieur à 30 dB en audiométrie vocale, ou 3) sur une dégradation significative de l'intelligibilité dans le bruit incluant un Ratio Signal sur Bruit supérieur à 3 dB ou 4) une perte auditive dans les fréquences aiguës supérieures à 30 dB à partir du 2000 Hz et un seuil d'intelligibilité supérieur à 30 dB dans le silence et/ou dégradé dans le bruit de plus de 3 dB stipulés dans le Décret no 2019-21 du 11 janvier 2019 (J.O., 12 janvier 2019). Sur l'analyse d'une cohorte de 295 patients d'une consultation spécialisée acouphène, 53 % des patients avaient une audition normale (inférieur à 20 dB critères du BIAP) et 61 % avaient une audition normale ou une surdité légère inférieure à 30 dB (Roger, 2018). Ce groupe de patients acouphéniques avait un THI en moyenne à 55/100 correspondant à un handicap moyen, ce qui confirme l'expérience clinique qu'un acouphène invalidant peut-être associée à une perte d'audition légère ou même à une absence de perte audition telles que mesurées par les tests audiométriques.

Du fait de l'ensemble de ces éléments, les décisions de prise en charge (PEC) par thérapie sonore sont influencées par les expériences ou les opinions personnelles des ORL et/ou des audioprothésistes, ou par le système de remboursement. Ainsi les patients avec une surdité légère et acouphène même très invalidants sont moins susceptibles d'avoir une aide auditive que ceux qui présentent une surdité plus importante y compris avec des difficultés auditives modérées à sévères, mais présentant un acouphène moins invalidant. Étant donné que l'efficacité d'une aide auditive pour l'amélioration des acouphènes est reconnue comme une question prioritaire de recherche pour les cliniciens et les patients (Hall et al., 2013), étant donné les grandes inégalités de prise en charge des patients acouphéniques en fonction de leur perte auditive et non pas en fonction de la sévérité de l'acouphène, l'AFREPA, association française d'équipes pluridisciplinaires pour les patients acouphéniques, à but non lucratif, se propose de réaliser une étude clinique associant ORL, audioprothésistes et chercheurs dans le domaine de l'acouphène, afin d'établir un protocole de recherche incluant les critères rigoureux cités ci-dessus, pour une étude multicentrique, randomisée, contrôlée, en double aveugle comparé à un groupe contrôle avec placebo.

BUT ET OBJECTIFS

Notre étude a pour but de tester l'hypothèse selon laquelle la thérapie par stimulation acoustique (générateur de bruit seul ou en combinaison avec l'amplification) réduit la gêne liée aux acouphènes et améliore la qualité de vie des patients comparativement à une thérapie sonore dite placebo (appelée dans le document amplification neutre). L'originalité du projet de recherche réside dans la combinaison d'une première phase d'expérimentation rigide (de 0 à 6 semaines) dans lequel une thérapie parmi les trois précédentes (appelée phase de monothérapie) sera imposé à chaque participant, typique des essais randomisés contrôlés en doubles aveugles. De la semaine 6 à 12, plus de flexibilité sera donnée aux participants des groupes traités qui pourront choisir le traitement à tout moment de la journée, c'est à dire la stimulation de leurs choix parmi les trois proposés, et ce, en fonction de leurs préférences, de leurs besoins et des circonstances de leur vie quotidienne (appelée phase de plurithérapie).

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'impact spécifique de monothérapies sonores et d'une plurithérapie sonore sur le handicap et la détresse liés aux acouphènes chez des patients avec perte auditive légère durant douze semaines. La mesure primaire du handicap et de la détresse liés aux acouphènes sera le score global au questionnaire « Tinnitus Fonctionnal Index (TFI) » (Meikle et al., 2012) qui sera également validé par une amélioration notée au « Global Rating of Change Scaling (GRCS) » (Kamper et al., 2009).

L'objectif secondaire est d'évaluer l'impact global de monothérapies sonores et de plurithérapie sonore chez des patients avec perte auditive légère durant douze semaines en incluant la qualité de sommeil, la qualité de vie, l'amélioration de l'écoute auditive, et le bien-être en incluant l'anxiété et la dépression.

- La qualité de vie par le questionnaire, SF12 (Gandek et al., 1998)
- La qualité de sommeil par une échelle globale (Snyder et al., 2018)
- L'amélioration de l'écoute par le questionnaire SSQ15 (Moulin et al., 2019)
- L'anxiété et la dépression par le HADS (Zigmond & Snaith, 1983)
- Les échelles visuelles analogiques (ÉVA) de la gêne et de l'intensité des acouphènes (Deborah A. Hall et al., 2017)
-

Le critère de jugement principal est un changement d'au moins 13 points au score total du TFI après 12 semaines de thérapie. Cette valeur est recommandée par les créateurs du TFI qui ont mesuré une amélioration de 13 points après 3 mois de traitement, un score correspondant à une amélioration « grande à modérée » à l'échelle de GRCS (Meikle et al., 2012).

Les critères de jugement secondaire :

- SF12v2 : Un changement significatif du score global (Gandek et al., 1998)
- Qualité de sommeil : Une amélioration moyenne de 2 points au score total (Snyder et al., 2018)
- SSQ15 : Une amélioration moyenne de 1.5 point au score total (Kelsall et al., 2017)
- HADS : Une amélioration moyenne de 1.5 point au score total (Puhan et al., 2008)
- ÉVA acouphènes : Une diminution d'au moins 2 points sur chacune des échelles (Hall et al., 2017)

MÉTHODOLOGIE

Participants :

Six équipes pluridisciplinaires spécialisées en France dans la prise en charge des patients acouphéniques, associant ORL et audioprothésistes, évoluant dans des structures hospitalières ou libérales effectueront le recrutement de patients avec un acouphène comme motif principal de la plainte. Concernant les audioprothésistes, il s'agit de seniors travaillant dans des centres spécialisés en acouphène et responsables d'enseignement. Les patients pourront être adressés par des médecins généralistes, ou des ORL. Tous les patients devront signer un consentement éclairé et avoir bénéficié d'une évaluation clinique de l'acouphène et audiométrique de la surdité. Les critères d'inclusion spécifiques sont un acouphène invalidant avec un score supérieur à 38 sur la version française du questionnaire « Tinnitus Handicap Inventory (THI) » (Ghulyan-Bédikian et al., 2010). Selon les auteurs du questionnaire, un score total entre 38 et 56 correspond à un handicap moyen, 58 et 76 à un handicap sévère et finalement 78 et 100 à un acouphène catastrophique (Newman et al., 1996). Les critères d'inclusions et d'exclusions sont décrits dans le Tableau I.

Version 2.0, 10-04-2021

Tableau I. Critères d'inclusions et d'exclusions des participants à l'étude

Critères d'inclusions
1- Adulte de 18 ans et plus
2- Acouphène subjectif continu
3- Acouphène bilatéral de plus de 3 mois avec surdité légère bilatérale
4- Le patient doit présenter une perte auditive légère bilatérale. *La perte auditive légère est strictement définie selon 3 profils audiométriques: 1) moyennes des seuils auditifs aux fréquences conversationnelles (0.5-1-2-4 kHz) > 15 dB HL et ≤ 30 dB HL 2) moyenne des seuils auditifs aux hautes fréquences (3-4-6-8 kHz) >15 et ≤ 40 dB HL 3) perte auditive encochée définie par des seuils auditifs à 3 et/ou 4 et/ou 6 kHz supérieur d'au moins 10 dB HL aux seuils à 1 ou 2 kHz et à 6 kHz ou 8 kHz et inférieur à 80 dB HL. Cette définition correspond à une perte auditive encochée selon Coles et coll. (Coles et al., 2000). Le patient peut présenter le même profil audiométrique aux deux oreilles ou n'importe quel combinaison de profil parmi les 3 ci-dessus.
5. Un score de handicap lié à l'acouphène de 38 et plus sur le questionnaire de THI
Critères d'exclusions
1- Acouphène objectif
2- Acouphène intermittent
3- Maladies ORL (maladie de Menière, otite séro muqueuse ou chronique, labyrinthite, fistule périlymphatique, déhiscence du canal supérieur Migraine vestibulaire, pathologie neurologique, pathologie néoplasique en cours de traitement, surdité auto immune ou schwannome surveillé opéré ou irradié)
4- Perte auditive modérée à sévère à une oreille ou aux deux oreilles, ou audition normale à une ou aux deux oreilles
5- Femme enceinte
6- Incapacité à communiquer en Français écrit
7-Nouvelle médication pour anxiété, dépression ou sommeil dans les 3 derniers mois
8- Utilisation d'un appareil auditif, d'un générateur de bruit ou des deux combinés au cours des 12 derniers mois
9- Résultat de tympanométrie avec une courbe de type B (décalage supérieur à 200 daPa) ou C
10- Maladie psychiatrique : dépression majeur, schizophrénie, bipolarité, trouble de la personnalité
11- Un score de handicap lié à l'acouphène de moins de 38 sur le questionnaire de THI

Mesures d'évaluation :

- **Audiométrie tonale et vocale**

Les seuils d'audition des sujets seront évalués pour les fréquences 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10 et 12 kHz pour les deux oreilles. Cette mesure est une mesure clinique standard en audiologie. Les stimulations acoustiques (sons purs) sont présentées à un niveau largement audible puis le niveau est progressivement réduit (par pas de 5 dB) jusqu'à ce que le son ne soit plus perçu. La dernière intensité perçue est le seuil de perception à une fréquence donnée.

Les seuils d'inconfort seront mesurés dans les deux oreilles à partir de sons purs. En pratique, la stimulation sonore est très progressivement augmentée par pas de 5 dB jusqu'à atteindre le seuil d'inconfort, c'est-à-dire le niveau juste en dessous du seuil de douleur. La durée du son sera courte (≤3 sec) ce qui garantit son innocuité aux intensités utilisées. Cette mesure est très utilisée en audioprothèse afin d'ajuster le gain maximal de l'appareil auditif en dessous des seuils d'inconforts.

L'audiométrie vocale est un examen couramment utilisé en clinique. L'audiométrie vocale détermine la compréhension du langage (intelligibilité) ainsi que la discrimination (capacité à discerner des phonèmes). L'audiométrie vocale dans le bruit sera réalisé à l'aide du test de « vocale rapide dans le bruit (VRB) » (Leclercq et al., 2018). Le test VRB utilise des listes élaborées avec des phrases issues du corpus « Marginal Benefit from Acoustical Amplification » et un bruit de type « onde vocale globale » à différents niveaux de rapport signal sur bruit. Par la suite, le rapport signal sur bruit qui permet l'identification de 50% des mots-clés dans chaque phrase (RSB-50) est déterminé pour chaque patient.

- Tympanométrie

La tympanométrie est un examen médical non invasif utilisé par les ORL pour déterminer les conditions de l'oreille moyenne, du tympan en créant des variations de pressions d'air dans le canal auditif. Toutes les mesures de tympanométrie seront effectuées à partir d'un matériel validé pour un usage clinique. La mesure consiste à introduire une sonde dans le conduit auditif externe du sujet. Cette étape est non invasive, non douloureuse et sans danger (l'insertion de la sonde est bien loin de toucher le tympan). Les mesures du volume du conduit auditif externe, de pression de l'oreille moyenne ainsi que de la compliance (élasticité de la chaîne tympano-ossiculaire) seront notés.

- Mesures psychoacoustiques des acouphènes

Les caractéristiques psychoacoustiques des acouphènes seront évaluées à partir d'audiomètre standard dans la pratique clinique et tous calibrés.

- « Timbre, hauteur, et sonie des acouphènes »

Le timbre des acouphènes sera estimé à partir de sons purs et bruits à bande étroite de largeurs différentes. Le sujet devra indiquer quel signal se rapproche le plus de ses acouphènes en termes de timbre (c'est-à-dire de spectre). Le signal produisant le timbre qui se rapproche le plus des acouphènes sera utilisé pour estimer la hauteur dominante des acouphènes. La fréquence centrale du signal sera modifiée jusqu'à ce que les sujets estiment qu'elle corresponde à la hauteur dominante des acouphènes.

La sonie des acouphènes sera estimée par comparaison à un son pur de fréquence est égale à 1000 Hz et à la fréquence dominante des acouphènes. L'intensité sonore sera d'abord présentée au seuil de l'audition et légèrement augmentée par pas de 1 dB jusqu'à ce que le participant rapporte que le niveau présenter est similaire à celui de ses acouphènes.

Le niveau minimum de masquage permettra de déterminer l'intensité minimale requise pour qu'un bruit masque tout juste les acouphènes. Un bruit à bande étroite sera présenté à un niveau correspondant au seuil de l'audition et puis, légèrement augmentée par pas de 1 dB jusqu'à ce que le participant rapporte que le bruit masque tout juste ses acouphènes.

- Questionnaires

- « Tinnitus Handicap Inventory » ou Inventaire du Handicap de l'Acouphène

Ce questionnaire est une version française du questionnaire « Tinnitus Handicap Inventory » développé par Newman et collaborateurs (Newman, Jacobson, & Spitzer, 1996) (Annexe 1). Il comprend un total de 25 questions et le patient doit choisir une réponse parmi les suivantes : « Oui », « Parfois » ou « Non », pour chacun des énoncés. Le score total au questionnaire est calculé de la façon suivante : une réponse « oui » correspond à 4 points, une réponse « Parfois » à 2 point et « Non » à 0 point. L'addition du total de points pour tous les énoncés correspond au score final de handicap de l'acouphène. Selon les auteurs du questionnaire, un score total entre 0 et 16 correspond à un handicap léger, 18 et 36 à un handicap faible, 38 et 56 à un handicap moyen, 58 et 76 à un handicap sévère et finalement 78 et 100 à un acouphène catastrophique (Newman et al., 1996).

Version 2.0, 10-04-2021

▪ « Tinnitus Functionnal Index » ou Index Fonctionnel de l'Acouphène

Ce questionnaire a été développé afin de répondre à trois objectifs bien distincts : 1) permettre une compréhension large de tous les symptômes associés à la sévérité des acouphènes tels que les troubles du sommeil ou de la concentration, 2) permettre une mesure fiable des degrés de sévérité de l'acouphène sur un continuum débutant à "l'acouphène ne cause aucun problème" et terminant à "l'acouphène est un très gros problème" et 3) permettre de mesurer des changements dans la sévérité des acouphènes au court d'un traitement (Meikle et al., 2012) (Annexe 3). Ce questionnaire comprend un total de 25 questions et le patient doit répondre sur une échelle visuelle numérique exprimant une valeur de 0 à 10 ou de 0 à 100 selon les questions. Le score total au questionnaire est calculé en additionnant les scores obtenus pour chacune des questions (maximum de 10 pour chaque question) pour un score maximum possible de 250. Il faut ensuite diviser le score total par 25 et le multiplier par 10 afin d'obtenir un score total sur 100. Selon les auteurs du questionnaire, un score entre 10 et 20 correspond à un problème léger d'acouphène, entre 30 et 40 à un problème modéré d'acouphène, entre 40 et 60 à un problème sévère d'acouphène et finalement entre 60 et 90 à un problème très sévère d'acouphène. Une diminution de 13 points dans le score total au TFI est considérée par les auteurs comme le changement minimal pour être cliniquement significatif.

▪ « Speech, Spatial and Qualities of Hearing Scale short version (SSQ15) »

Le SSQ15 est un questionnaire évaluant les capacités auditives, dont la localisation sonore, la compréhension de la parole et la facilité d'écoute. La version abrégée a été validée en français et comprend 15 questions à répondre au total (Moulin et al., 2019) (Annexe 4). Les questions concernent les capacités et l'expérience des participants en matière d'audition et d'écoute dans le cadre de situations diverses. Pour chacune des questions, le participant doit mettre, à l'aide d'une croix, la réponse sur une échelle numérique à l'endroit choisi entre 0 et 10. Une croix sur la valeur 10 signifie que le participant est parfaitement capable de faire ce qui est décrit dans la question correspondante. Une croix sur la valeur 0 indique que le participant ne peut pas faire ce qui est décrit.

▪ Sommeil

Les questions sur le sommeil comprennent une échelle numérique évaluant la qualité globale du sommeil (Snyder et al., 2018) (Annexe 5). Les patients doivent être évalués sur une échelle de 0 à 10 la qualité globale de leur sommeil en tenant compte de tous les facteurs notamment la facilité à l'endormissement et le nombre d'heures de sommeil. De plus, trois échelles visuelles analogiques évaluant l'état de vigilance au sommeil et l'état physique au sommeil ont été ajoutées. Les patients doivent indiquer leur état physique au réveil entre les bornes « très fatigué » et « très en forme » ainsi que leur état de vigilance au réveil entre les bornes « très endormi » et « très éveillé ». De plus, une question spécifique aux acouphènes a été ajoutée, les patients doivent noter l'impact des acouphènes sur leur qualité de sommeil sur une échelle visuelle analogique bornée de « pas d'impact » à « impact très important ». Ces questions sont similaires aux questions utilisées précédemment dans une étude évaluant l'impact des acouphènes sur le sommeil (Hébert & Carrier, 2007).

▪ SF12

Qualité de vie santé perçue : le SF12-v2, dérivé du SF-36 utilisé depuis plus de quarante ans, permet d'explorer huit dimensions de la santé : l'activité physique, les limitations dues à l'état physique, les douleurs physiques, la vie et les relations avec les autres, la santé psychique, les limitations dues à l'état psychique, la vitalité et la santé perçue (Annexe 6). Ce questionnaire comprend 12 questions et un score est calculé entre 0 et 100. Il a été validé dans plusieurs langues dont notamment le Français (Gandek et al., 1998).

▪ HADS

L'échelle HADS est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21) (Zigmond & Snaith, 1983) (Annexe 7).

■ GRCS

Le GRCS est une méthode simple pour auto évaluer les progrès thérapeutiques en recherche comme en clinique. La validité apparente des échelles GRCS est considérée comme élevée. L'échelle comprendra 7 points puisque ce nombre offre le meilleur compromis entre la préférence du patient, la capacité de discrimination adéquate et la fiabilité test-retest (Bobos et al., 2019). La question sera formulée comme suit : « Parmi les choix ci-dessous cochez l'énoncé qui reflète le mieux votre appréciation de l'effet global de la thérapie sonore sur votre acouphène et votre état général par rapport au début de l'étude ». Les échelles utilisées comprendront donc les 7 points suivants : « Très améliorée », « Modérément améliorée », « Légèrement améliorée », « Inchangée », « Légèrement aggravée », « Modérément aggravée » et « Très aggravée ».

■ Échelles Visuelles Analogiques (ÉVA) de l'intensité de la gêne liée aux acouphènes

Deux échelles visuelles analogiques seront utilisées : l'une visant à évaluer l'intensité subjective de l'acouphène sur une échelle de « Très fort » à « Très faible » et l'autre visant à estimer la gêne ressentie sur une échelle de « Insupportable » à « Supportable ». Les patients devront tracer un trait à l'endroit qui correspondant le mieux à leur ressentie sur la flèche. Ces échelles sont très utilisées dans la recherche sur les acouphènes notamment pour évaluer l'efficacité de traitements. Certains chercheurs rapportent que le changement minimal significatif est de deux points sur 10 (Hall et al., 2017) (Annexe 8).

Thérapies sonores

Le protocole de recherche comprend trois bras correspondant à deux thérapies sonores « actives » et à une thérapie sonore « placebo » appelée amplification à gain minimal. Tous les participants recevront deux appareils auditifs avec des embouts ouverts qui seront ajustés par un audioprothésiste. Les embouts ouverts sont préférables pour les pertes auditives des fréquences aiguës : les basses fréquences entrent naturellement dans l'oreille alors que les hautes fréquences sont amplifiées par les appareils. Cent appareils de trois marques différentes seront répartis également entre les trois bras de l'étude : le Signia Pure 7x, le Starkey Livio 2400 et le Phonak Marvel 90 pour un total de 300 appareils auditifs. Les caractéristiques et spécificités de ces trois appareils auditifs sont considérées équivalentes. Les trois fabricants (Signia, Starkey et Phonak) ont accepté de prêter l'ensemble des appareils auditifs pour la durée nécessaire à la réalisation du projet de recherche (voir Annexe 9). Les appareils seront prêtés aux participants pour la durée de l'étude.

■ Premier bras : Amplification Neutre

Les appareils auditifs pour la condition placebo (appelée amplification neutre) ne donneront aucune amplification réelle ; les sons de l'environnement ne seront pas amplifiés par les appareils auditifs, mais simplement transmis par ceux-ci. Le gain réel de l'appareil est la somme de la partie naturelle et de la partie amplifiée : un gain de 0 dB avec l'appareil produit un gain de 6 dB avec la partie naturelle. Le décalage temporel entre la partie naturelle et la partie amplifiée traitée par l'appareil auditif produit des oscillations périodiques tous les 200 Hz dus à un temps de traitement de l'appareil d'environ 5 millisecondes. Ce phénomène est perceptible, surtout pour les 1500 premiers Hz. L'amplitude de ces modulations est fonction du rapport entre la partie naturelle et la partie amplifiée. Pour limiter cet effet, il est préférable que la valeur absolue de la différence de niveau entre la partie naturelle et la partie amplifiée soit d'au moins 10 dB. Les appareils seront donc ajustés avec des gains négatifs de -10 décibels avec une compensation plus légère de -5 décibels autour de 3 kHz. La somme du signal naturel et du signal amplifié sera neutre, mais perceptible pour le patient pour des niveaux supraliminaires c'est à dire pour des niveaux au-dessus du seuil perceptif. De plus, les réglages de l'appareil auditif permettront aux participants d'entendre leur propre voix à travers l'appareil ce qui augmentera la crédibilité du traitement placebo. De plus, les avertisseurs de mise en activation de l'appareil ainsi que les avertisseurs de la charge de la batterie seront également activés ce qui augmentera de nouveau la croyance du participant envers le bon fonctionnement de l'appareil.

▪ Deuxième bras : Générateur de bruit seul

Dans cette condition, les appareils auditifs généreront un bruit adapté à l'audiogramme de chaque participant de telle sorte qu'il soit l'équivalent d'un bruit blanc pour un individu qui aurait une audition normale et donc un audiogramme parfaitement plat. Un bruit blanc est un bruit pour lequel la densité spectrale de puissance est la même pour toutes les fréquences de la bande passante. Afin de produire un bruit blanc adapté à l'audition de chacun des participants, les audioprothésistes procéderont à la mesure des seuils auditifs à l'aide des appareils auditifs appelés audiométrie in situ. L'audiométrie in-situ utilise la même procédure de détermination des seuils de l'audition tel que décrit dans la section audiométrie tonale. La mesure in-situ permet toutefois de réduire la variabilité interindividuelle et de prendre en compte les spécificités du conduit auditif externe de chaque participant, de l'effet d'insertion de l'embout et de l'écouteur. Une fois l'audiométrie in situ effectuée, la répartition fréquentielle du bruit est calculée à partir des seuils de perception pour obtenir un bruit blanc individualisé pour chaque participant. À partir de ce moment, d'un point de vue perceptif, ce bruit est l'équivalent d'un bruit blanc pondéré selon la perte du patient. Une fois le bruit généré, une mesure du seuil de perception du bruit sera mesurée en ajustant le niveau global du bruit blanc. Le bruit sera par la suite augmenté par pas de 1 décibel jusqu'au niveau dit de mixage perceptif. Ce niveau est atteint lorsque le bruit blanc et l'acouphène sont tous deux perceptibles, mais se mélangent. De manière générale, ce niveau perceptif est atteint à des niveaux supraliminaires de quelques décibels au-dessus du seuil perceptif et en dessous du niveau de masquage, niveau pour lequel l'acouphène est complètement masqué. Dans l'éventualité où le participant n'atteint pas le niveau de mixage perceptif, le niveau en décibel sera ajusté à un niveau arbitraire de 7 décibels au-dessus du seuil de perception du bruit blanc soit 7 dB SL.

▪ Troisième bras : Amplification + Générateur de bruit

Dans ce troisième bras, le générateur de bruit sera ajusté de la même façon que décrite précédemment pour le deuxième bras. Toutefois, une amplification ajustée à la perte auditive de chaque participant sera ajoutée au bruit. Pour les mêmes raisons que décrites ci-dessus, les seuils auditifs in situ seront utilisés pour ajuster le gain d'amplification des appareils auditifs. L'objectif est de compenser la perte auditive, d'équilibrer les seuils prothétiques entre les fréquences et entre les deux oreilles. Dans l'idéal, les seuils prothétiques sont identiques entre les deux oreilles et en fréquences. Afin de standardiser l'approche d'amplification à travers les différents centres, une seule et même formule prescriptive sera utilisée par tous les audioprothésistes : la méthode DSLio. Cette formule prescriptive a été élaborée afin d'augmenter au maximum l'intelligibilité de la parole et a été recommandée comme étant la plus efficace dans le traitement des acouphènes (Shekhawat, Searchfield, Kobayashi, et al., 2013; Shetty & Pottackal, 2019). L'utilisation d'une même formule prescriptive permettra la standardisation de l'amplification appliquée aux participants entre tous les centres.

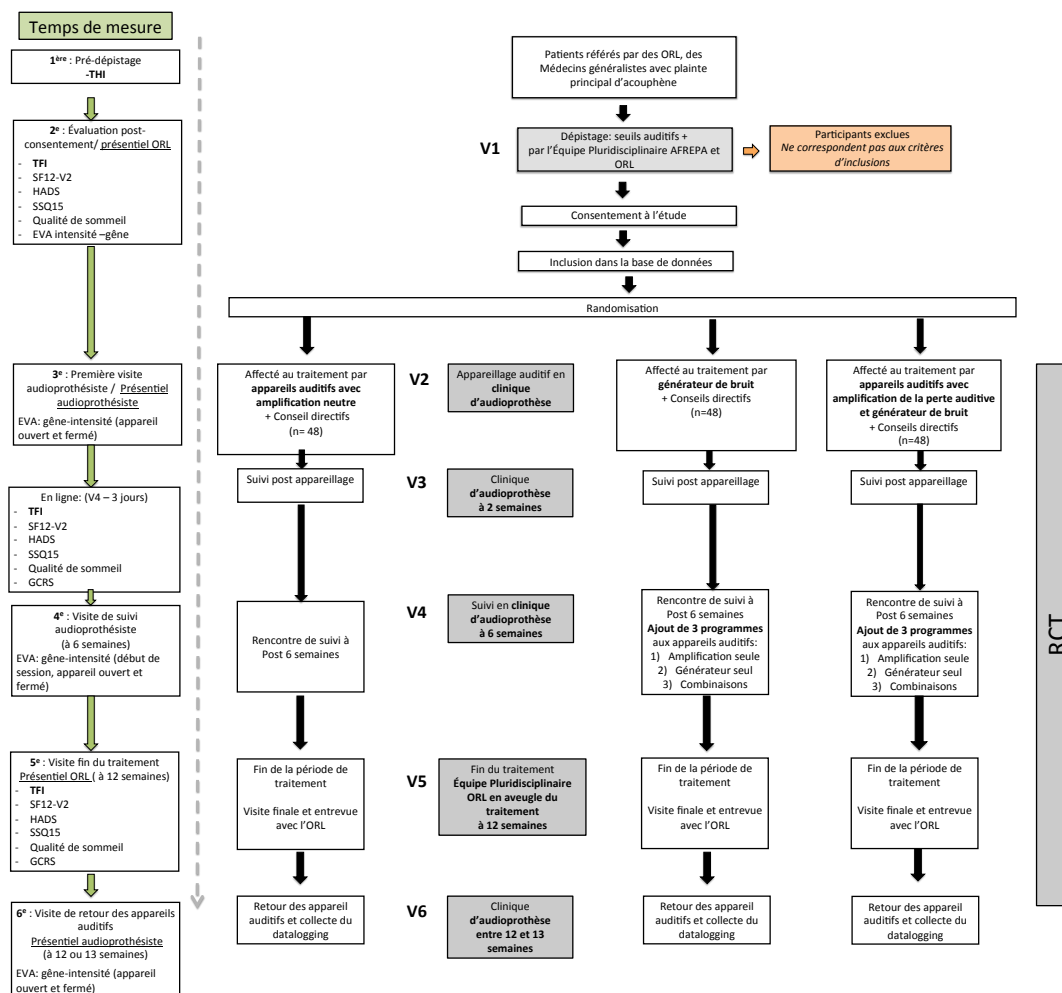
▪ Ajout des différentes options à 6 semaines

L'originalité du projet de recherche réside dans la combinaison d'une première phase d'expérimentation rigide (de 0 à 6 semaines), typique des essais randomisés contrôlés en double aveugle dans laquelle les traitements sont imposés aux participants et une seconde phase de la semaine 6 à la semaine 12 plus flexible qui permettra aux participants de choisir le traitement qui leur convient le mieux selon leurs préférences et les circonstances de leur vie quotidienne. En effet, les protocoles rigides d'essais randomisés contrôlés à l'aveugle sont bien adaptés au traitement pharmacologique, mais moins adapté à l'évaluation de l'efficacité d'aides technologiques tels que les aides auditives et/ou les générateurs de bruit. L'utilité d'une aide auditive ou d'un générateur de bruit peut fluctuer en fonction des besoins du patient, des différentes conditions sonores de sa vie quotidienne et des circonstances. Par exemple, un générateur de bruit peut être efficace à réduire la gêne et la saillance des acouphènes dans un environnement silencieux (ex. : bibliothèque), mais avoir un effet délétère sur la perception de la parole lors d'une réunion d'équipe au travail. Nous croyons donc qu'une approche rigide diminue l'effet bénéfique attendue, car elle ne répond que partiellement aux besoins des patients. Cette approche bien que nécessaire a donc été combinée à une approche plus flexible en donnant le choix aux participants de choisir au fil des jours le traitement qui leur correspond le mieux.

En offrant un choix à six semaines, nous n'appliquons qu'une variante du même traitement initial. De plus, nous pourrions analyser à partir du «datalogging» (enregistrement des données de l'appareil) quels programmes sont les plus utilisés en moyenne et dans quelles circonstances (par exemple dans le bruit ou dans le silence). Nous estimons que de donner le contrôle et la flexibilité aux participants de choisir le traitement sonore le plus approprié en fonction de leurs préférences et des circonstances usuelles de leur vie potentialisera l'effet du traitement par stimulation sonore et responsabilisera le participant. À partir de 6 semaines, le générateur de bruit, l'amplification et l'approche combinée (générateur de bruit et amplification en simultanée) seront intégrés à trois programmes distincts sur l'aide auditive. Les participants pourront à partir d'un bouton pression naviguer entre ces différents programmes. Ils pourront également faire le choix de n'utiliser qu'un seul des trois programmes durant toute la durée de la deuxième phase. L'amplification et le générateur de bruit seront paramétrés pour le groupe 2 et le groupe 3 de la même façon que décrite dans les sections ci-haut. Le groupe 1 soit le groupe placebo continuera avec le même traitement tout au long de l'étude.

Déroulement :

Figure 1. Déroulement de l'étude RCT. Les évaluations pour chaque temps de mesure sont présentées à gauche (flèche verte). Les six différentes visites réalisées par les participants au cours de l'étude sont annotées de V1 à V6.



La consultation initiale, l'évaluation de l'acouphène, de la surdité et le bilan audiolinguistique, ainsi que la signature du consentement éclairé et le recueil des données pour les mesures de base du patient adressé se feront dans le centre ORL par l'ORL investigateur. La description de l'ensemble des mesures d'évaluation initiale est décrite dans le tableau II. L'ORL expliquera le déroulement du protocole et fera signer le consentement après avoir remis la notice d'information au patient qui pourra réfléchir à sa participation. Une fois le consentement signé, il réalisera l'ensemble des évaluations incluant l'audiométrie tonale et vocale, la tympanométrie, l'évaluation de l'acouphène notamment à l'aide d'un questionnaire standardisé (Annexe 10) et l'administration de tous les autres questionnaires. Il donnera ensuite les conseils directifs considérés comme habituels pour la prise en charge : il expliquera les différents types d'acouphènes, la physiopathologie simple supposée, les éléments pouvant aggraver ou améliorer l'acouphène avec écoute et empathie pour tous les patients de façon indifférenciée. Les conseils directifs seront standardisés afin que tous les ORL des 6 centres délivrent les mêmes conseils (Annexe 11).

Tableau II. Ensemble des évaluations et mesures prises lors de la rencontre initiale avec le patient.

Évaluations et Mesures
1- Seuils audiométriques incluant les fréquences 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000, 8000, 10 000 et 12 000 Hz aux deux oreilles 2- Réponse au questionnaire "Tinnitus Functional Index" 3- Vocale rapide dans le bruit (VRB) 4- Questionnaire standardisé pour l'évaluation de l'acouphène 5- Tympanométrie aux deux oreilles 6- Otoscopie 7- Évaluation ORL de la symptomatologie du patient pour écarter des pathologies connues pouvant être responsables des acouphènes: Ménière, etc.

Une fois la consultation ORL terminée, le patient sera adressé à l'audioprothésiste sénior référent de chaque équipe spécialisée dans la prise en charge du patient acouphénique dans un temps maximal de 14 jours ouvrables. (La randomisation vers l'un des trois bras de l'étude utilisera un algorithme qui minimisera : 1) les disparités de sévérité de l'acouphène entre les trois bras (les acouphènes sévères doivent être également réparties entre les traitements), 2) les disparités d'intervention entre les sites (tous les sites procéderont aux mêmes nombres de traitements dans chaque bras) et 3) la marque de la prothèse auditive (tous les sites utiliseront les 3 marques d'appareils de manière égale. Lors de la première visite chez l'audioprothésiste (V2), les participants réaliseront différentes mesures nécessaires au bon réglage des appareils auditifs incluant la mesure des seuils de l'audition et des seuils d'inconforts en condition in-situ. Les appareils seront par la suite réglés en fonction de la randomisation et du traitement choisi pour le participant soit l'amplification à gain minimal, le générateur de bruit seul ou l'approche combinée générateur de bruit et amplification. De plus, lors de cette visite (V2) tous les conseils d'utilisation relatifs à l'appareillage tels que la manipulation et l'entretien de l'appareil seront donnés. De plus, des conseils directifs standardisés mais propres aux audioprothésistes seront donnés. La durée d'utilisation minimale requise pour l'étude soit au moins 6 heures par jour, sera expliquée au participant. À la fin de la séance, des échelles visuelles analogiques mesurant la gêne et l'intensité de l'acouphène seront administrés lorsque l'appareil auditif est éteint et lorsque l'appareil auditif est ouvert. Cette mesure simple permet de mesurer l'effet direct de l'amplification et du générateur de bruit sur l'acouphène. Cette mesure a été rapportée comme un marqueur important du succès de l'appareillage : les acouphènes facilement masqués par un appareil ouvert ont plus de chance de réduire la détresse liée aux acouphènes à long terme (McNeill et al., 2012).

Une première rencontre de suivi avec l'audioprothésiste est prévue à 2 semaines (V3) après le début de la thérapie afin de vérifier l'entretien, le fonctionnement et les réglages de tous les appareils auditifs ainsi que le confort ressenti par le patient. De plus, à ce moment l'observance du traitement sera vérifiée, c'est à dire que le temps d'utilisation sera vérifié par l'audioprothésiste à l'aide du « datalogging » : les participants qui n'auront pas respecté le temps d'utilisation moyen de 6 heures par jour seront questionnés sur les raisons qui expliquent la sous-utilisation des appareils. Les patients seront encouragés à respecter le temps d'utilisation pour la suite de l'étude. Après six semaines de traitement, les participants devront remplir à l'aide d'un portail en ligne l'ensemble des questionnaires de mesures primaires et secondaires. De plus, les mêmes vérifications relatives à l'entretien et la manipulation des appareils seront réalisées chez l'audioprothésiste à 6 semaines après le début de la thérapie (V4). De nouveau, l'observance du traitement sera vérifiée grâce au « datalogging » : les participants qui n'auront pas atteints un temps d'utilisation d'au moins 6 heures seront exclus de l'analyse des effets principaux mais seront inclus dans des analyses séparées. Ils continueront donc le traitement et continueront d'être suivi par les audioprothésistes et l'ORL de l'étude.

De plus, trois programmes seront ajoutés aux appareils auditifs pour les bras 2 et bras 3 soit 1) Amplification seule, 2) Générateur de bruit seul et 3) Combinaison Amplification et générateur de bruit. Chaque programme sera expliqué au patient qui pourra choisir librement le ou les programmes qu'il désire utiliser en fonction de sa préférence et des contraintes rencontrées dans sa vie de tous les jours pour les six semaines suivantes. Les patients seront donc libres de continuer avec la même thérapie qu'utiliser durant les 6 premières semaines ou de varier l'approche initiale avec une combinaison avec d'autres types de stimulation acoustique. La période de thérapie se termine à 12 semaines.

À ce moment, une visite finale (V5) est prévue chez l'ORL de l'équipe afin d'évaluer les effets primaires et secondaires du traitement et évaluer les impressions des participants. L'ORL est en aveugle sur le type de traitement que le participant aura reçu. Finalement, une visite supplémentaire entre la 12^e et 13^e semaine (V6) est prévue chez l'audioprothésiste afin de restituer les appareils auditifs sont et extraire certaines données des appareils dont le temps d'utilisation via le « datalogging ». Cette étape constitue donc la levée de l'aveugle pour le patient, chaque patient est informé du groupe de traitement dans lequel il a évolué durant l'étude. Les participants faisant partie du groupe placebo, se verront proposé par l'audioprothésiste d'essayer le traitement actif le plus efficace ou celui de leur choix pendant 12 semaines, si ils le souhaitent. De plus, tous les participants pourront garder les appareils auditifs gratuitement à la fin de l'étude, car les fabricants Signia, Phonak et Starkey ont accepté de facturer les appareils auditifs à un tarif préférentiel correspondant au tarif de vente habituel des appareils du 100% santé.

GESTION DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

Les participants pourront, à tout moment, contacter par téléphone l'audioprothésiste et/ou l'ORL en charge de l'étude pour chacun des sites. La gestion des événements mineurs tel que la gêne liée à l'appareillage pourra se faire via une consultation téléphonique. La gestion d'événements majeurs, tels que l'aggravation des acouphènes ou tout autre événement jugé comme majeur par le participant se fera via une rencontre soit avec l'audioprothésiste soit avec l'ORL selon la nature de l'événement : si l'événement majeur est en lien avec la prothèse auditive l'audioprothésiste sera contacté, si l'événement majeur est en lien avec la santé du participant l'ORL sera contacté.

Tout événement grave interférant avec l'étude tel qu'un choc émotionnel majeur (décès d'un proche) ou l'annonce d'une maladie grave nécessitant un traitement médical lourd (ex : chimiothérapie) conduira à l'exclusion des données du participant dans l'analyse principale de l'étude. Toutefois le participant pourra, s'il le souhaite, continuer l'étude et continuera d'être suivi par l'équipe de recherche.

ECHANTILLONAGE ET TAILLE DE L'ÉCHANTILLON

L'étude à trois bras repose sur une interaction entre un facteur intragroupe de temps (Début/ mi-parcours/ fin du traitement) et un facteur intergroupe de traitements (Placebo/Générateur de bruit/ Amplification + Générateur de bruit). Une revue de la littérature a rapporté que la plupart des études sur le traitement des acouphènes par amplification révèlent un effet de la thérapie comprenant des tailles d'effet de degrés modérés à importants (Shekhawat, Searchfield, & Stinear, 2013). Toutefois, ces études ne disposaient pas de contrôles appropriés comme par exemple une condition placebo. Dans ce contexte, nous faisons l'hypothèse conservatrice que pour la présente étude, la taille d'effet sera faible (Êta-square de 0.02) et nous avons calculé la taille de l'échantillon en conséquence. Le calcul de la taille d'échantillon, réalisé sur le programme G*Power (Faul et al., 2007), a révélé que pour une taille d'effet faible, il y a 90% de chance de rejeter l'hypothèse nulle, soit une absence d'interaction entre le facteur thérapie et le facteur temps, pour un échantillon total de 129 participants soit 43 par groupes. En considérant un taux de rétention de 90% des participants, nous prévoyons l'ajout de 5 participants supplémentaires pour chaque groupe (représentant environ 10% du nombre de participants de chaque groupe) pour un total de 48 participants par groupe et de 144 participants au total.

LA COLLECTE DE DONNÉES

Le temps de collecte des différentes mesures ainsi que leur modalité (en présentiel ou en ligne) est présenté dans la Figure 1 (voir encadré vert à gauche). Afin de maximiser le nombre de mesures tout en réduisant la charge de travail des cliniciens ORL et audioprothésistes nous avons décidé d'opter pour une combinaison de mesures directes réalisées par le clinicien et des mesures indirectes réalisées en lignes, nommées en « présentiel » et « en ligne » dans la figure 1, respectivement.

Ainsi, les mesures primaires (TFI et GRSC) et les mesures secondaires (SF12, SSQ12, HADS et Question sommeil) seront administrées par les ORL lors de l'évaluation initiale du patient et à la fin de l'étude. L'ensemble de ces mêmes mesures sera administré par le même ORL, au début de la thérapie et à la fin des douze semaines de thérapie. L'ORL sera en aveugle du traitement reçu.

Finalement, deux échelles visuelles analogiques seront utilisées pour mesurer l'effet direct de l'amplification et du générateur de bruit sur les acouphènes. Ces deux échelles seront administrées par l'audioprothésiste qui comparera l'intensité et la gêne des acouphènes lorsque l'amplification de l'appareil auditif est éteinte versus ouverte et lorsque le générateur de bruit est ouvert versus éteint. Cette mesure très rapide se fera à la fin de la pose et de l'ajustement des appareils auditifs à la première visite chez l'audioprothésiste, à la fin du suivi à 6 semaines ainsi que lorsque les appareils auditifs seront rendus à la fin de l'étude. Cette mesure simple permet de distinguer l'effet direct de l'amplification de l'effet à long terme sur l'acouphène et a été rapportée comme un marqueur important du succès de l'appareillage : les acouphènes facilement masqués par un appareil ouvert ont plus de chance de réduire la détresse liée aux acouphènes à long terme (McNeill et al., 2012).

INCONVÉNIENTS ET RISQUES

Les inconvénients de la recherche sont liés au nombre de visites que les patients vont devoir réaliser tout au cours de l'étude soit chez l'ORL soit chez l'audioprothésiste. De plus, le port continu des appareils auditifs peut générer un inconfort. Les risques potentiels de l'intervention sont l'intolérance de l'appareillage de l'aide auditive ou aggravation de l'acouphène. La visite de suivi chez l'audioprothésiste à 2 et 6 semaines agira comme mesure de contingence afin de pallier aux effets potentiels négatifs liés au port des appareils auditifs.

ANALYSE DES DONNÉES

Notre étude a pour but de tester l'hypothèse selon laquelle la thérapie par stimulation acoustique (générateur de bruit seul ou en combinaison avec l'amplification) réduit la gêne liée aux acouphènes et améliore la qualité de vie des patients comparativement à une thérapie sonore dite placebo à 6 semaines. De plus, nous faisons l'hypothèse qu'une thérapie sonore qui permet aux participants de choisir au jour le jour la meilleure approche parmi l'amplification seule, le générateur de bruit seul ou l'approche combinée (générateur et amplification) sera encore plus efficace à réduire la gêne liée aux acouphènes qu'une des thérapies seules et imposées. Des tests statistiques seront donc utilisés pour comparer les résultats des trois différents groupes entre eux, d'abord après six semaines de traitement ensuite après six autres semaines de thérapie sonore. Nous faisons l'hypothèse d'une interaction entre la thérapie et le temps. Les variables principales étudiées sont le handicap et la détresse liée aux acouphènes telles que mesurées par le questionnaire TFI et de manière secondaire l'amélioration des comorbidités associées telles que la qualité de vie, la qualité du sommeil, les symptômes dépressifs et anxieux ainsi que la compréhension auditive toutes mesurées à partir de questionnaires. Nous vérifierons que les données suivent une distribution normale, et si c'est le cas des tests paramétriques (ANOVA mixte à mesures répétées en fonction du temps et du groupe) seront réalisés. Dans le cas contraire (distribution non normale), des tests non paramétriques seront réalisés (tests de Mann-Whitney pour mesures non répétées).

Une des forces de l'étude réside dans des comparaisons intra-sujets (traitement imposé de 0 à 6 semaines vs traitement flexible entre 6 et 12 semaines) et des comparaisons intergroupes (placebo vs générateur de bruit seul vs approche combinée à 6 semaines et placebo versus thérapies sonores au choix à 12 semaines).

CONSIDERATIONS ETHIQUES

Tous les sons présentés aux sujets (en termes d'intensité et de durée) sont inoffensifs pour le système auditif, i.e. présentés à des niveaux inférieurs à la limite réglementaire. Rappelons que la limite actuelle en France désigne la limite à 102 dB pondérés A pendant 15 minutes ininterrompue (décret n° 2017-1244 du 7 août 2017 relatif à la prévention des risques liés aux bruits et aux sons amplifiés).

Nous rappelons que les participants peuvent contacter les investigateurs principaux et arrêter l'étude à tout moment. Si les sujets sont inquiets du fait que leurs symptômes leur paraissent augmentés par l'expérimentation et la présentation des sons (même présentés à des niveaux modérés) et pourraient ne pas retrouver leur niveau initial, les sujets pourront arrêter l'expérimentation. Dans la survenue d'effets indésirables très peu probables tels que l'augmentation des acouphènes, les patients pourront rencontrer rapidement le médecin investigateur de l'étude ou un membre de son équipe, s'ils le souhaitent. De plus, les participants seront pris en charges l'ORL ou l'audioprothésiste tout au long de l'étude. Ces professionnels de santé cumulent tous plusieurs années d'expériences dans le domaine des acouphènes. Tout le matériel qui sera utilisé est conforme à l'utilisation clinique courante de l'investigation ORL et de l'audioprothèse. Il est à noter qu'une seule étude publiée utilisant de la stimulation acoustique pour traiter l'acouphène a rapporté une augmentation significative des symptômes. De plus, la stimulation sonore est couramment utilisée dans la prise en charge des acouphènes : plusieurs études contrôlées et randomisées montrent que la stimulation sonore réduit la sévérité des acouphènes.

L'ensemble des données des participants sera entré dans une base de données numérique hébergée sur un serveur sécurisé. Les données des participants seront pseudo-anonymisées à l'aide d'un système de cryptographie à clé secrète, ainsi seuls les investigateurs principaux de la recherche auront accès à la clé secrète permettant de lier les données à un participant particulier. Les participants pourront tous, s'ils le désirent, conserver les appareils auditifs à la fin de l'étude. De plus, les participants du groupe placebo pourront également faire l'essai de la thérapie sonore à la fin de l'étude, s'ils le souhaitent, et conserver les appareils auditifs à la fin de leur essai.

CONSIDÉRATIONS SPÉCIALES DUES AU COVID-19

Nous croyons que les bénéfices potentiels du projet pour les personnes avec acouphènes invalidants et surdité légères dépassent les risques encourus relatifs au COVID-19. Certaines études très récentes ont mis en lumière que la situation de pandémie actuelle a généré une augmentation des symptômes de détresse liés à l'acouphène (Anzivino et al., 2020; Xia et al., 2020). De plus, une étude a rapporté que la surdité et l'acouphène font parties des symptômes qui se développent post-hospitalisation due au COVID-19 (Munro et al., 2020). Nous considérons donc important que les recherches sur les possibilités thérapeutiques de l'acouphène dont notamment les thérapies acoustiques continuent et ce, même en période de pandémie de COVID-19.

Afin de diminuer les risques de contamination au virus, l'ensemble des médecins ORL suivra très rigoureusement l'ensemble des protocoles sanitaires mises en places par leur établissement de santé et respecteront les directives de la Société Française d'ORL (SFORL) en terme de protocole sanitaire en contexte de pandémie de COVID-19. De même, l'ensemble des audioprothésistes collaborateurs sur le projet s'engage à respecter les règles sanitaires en vigueur et à mettre en œuvre les recommandations du Collège National d'Audioprothèse (CNA) en terme de protocole sanitaire en contexte de pandémie de COVID-19. Les règles et recommandations de la SFORL et du CNA sont en annexe du présent document (Annexe 12).

ECHANCIER

- Début de l'étude : 1er trimestre 2021
- Période de recrutement : 1 an et demi
- Période d'analyse : 4 mois

RÉFÉRENCES

- Adamchic, I., Langguth, B., Hauptmann, C., & Alexander Tass, P. (2012). Psychometric Evaluation of Visual Analog Scale for the Assessment of Chronic Tinnitus. *American Journal of Audiology*, 21(2), 215–225. [https://doi.org/10.1044/1059-0889\(2012/12-0010\)](https://doi.org/10.1044/1059-0889(2012/12-0010))
- Anzivino, R., Sciancalepore, P. I., Petrone, P., D'Elia, A., Petrone, D., & Quaranta, N. (2020). Tinnitus revival during COVID-19 lockdown: How to deal with it? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 1–2. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06147-9>
- Baguley, D., McFerran, D., & Hall, D. (2013). Tinnitus. *Lancet (London, England)*, 382(9904), 1600–1607. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60142-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60142-7)
- Basile, C.-É., Fournier, P., Hutchins, S., & Hébert, S. (2013). Psychoacoustic Assessment to Improve Tinnitus Diagnosis. *PLoS ONE*, 8(12), e82995. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082995>
- Bobos, P., MacDermid, J., Nazari, G., Furtado, R., & CATWAD. (2019). Psychometric properties of the global rating of change scales in patients with neck disorders: A systematic review with meta-analysis and meta-regression. *BMJ Open*, 9(11), e033909. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033909>
- BUREAU INTERNATIONAL D'AUDIOPHONOLOGIE. (1997). *Recommandation biap 02/1 bis Classification audiométrique des déficiences auditives*. <https://www.biap.org/fr/recommandations/recommandations/ct-02-classification-des-deficiences-auditives/149-rec-02-01-fr-classification-audiometrique-des-deficiences-auditives/file>
- Cima, R. F. F., Mazurek, B., Haider, H., Kikidis, D., Lapira, A., Noreña, A., & Hoare, D. J. (2019). A multidisciplinary European guideline for tinnitus: Diagnostics, assessment, and treatment. *HNO*, 67(S1), 10–42. <https://doi.org/10.1007/s00106-019-0633-7>
- Colagrosso, E. M. G., Fournier, P., Fitzpatrick, E. M., & Hébert, S. (2018). A Qualitative Study on Factors Modulating Tinnitus Experience. *Ear and Hearing*. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000642>
- Coles, R. R., Lutman, M. E., & Buffin, J. T. (2000). Guidelines on the diagnosis of noise-induced hearing loss for medicolegal purposes. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*, 25(4), 264–273. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2273.2000.00368.x>
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., & Buchner, A. (2007). G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 39(2), 17.
- Fournier, P., & Hébert, S. (2013). Gap detection deficits in humans with tinnitus as assessed with the acoustic startle paradigm: Does tinnitus fill in the gap? *Hearing Research*, 295, 16–23. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2012.05.011>
- Fuller, T., Cima, R., Langguth, B., Mazurek, B., Vlaeyen, J. W., & Hoare, D. J. (2020). Cognitive behavioural therapy for tinnitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012614.pub2>
- Gandek, B., Ware, J. E., Aaronson, N. K., Apolone, G., Bjorner, J. B., Brazier, J. E., Bullinger, M., Kaasa, S., Lepège, A., Prieto, L., & Sullivan, M. (1998). Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: Results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *Journal of Clinical Epidemiology*, 51(11), 1171–1178. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(98\)00109-7](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(98)00109-7)
- Ghulyan-Bédikian, V., Paolino, M., Giorgetti-D'Esclercs, F., & Paolino, F. (2010). Propriétés psychométriques d'une version française du Tinnitus Handicap Inventory. [/data/revues/00137006/v36i5/S0013700609002565/. https://www.em-consulte.com/en/article/270196](https://www.em-consulte.com/en/article/270196)
- Grevin, P., Ohresser, M., Kossowski, M., Duval, C., & Londero, A. (2020). First assessment of sophrology for the treatment of subjective tinnitus. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2020.03.007>
- Grevin, Patricia. (2010). *Acouphènes: Les soulager avec la sophrologie* (J.Lyon). Josette Lyon.
- Hall, Deborah A., Láinez, M. J. A., Newman, C. W., Sanchez, T. G., Egler, M., Tennigkeit, F., Koch, M., & Langguth, B. (2011). Treatment options for subjective tinnitus: Self reports from a sample of general practitioners and ENT physicians within Europe and the USA. *BMC Health Services Research*, 11, 302. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-11-302>
- Hall, Deborah A., Mehta, R. L., & Fackrell, K. (2017). How to Choose Between Measures of Tinnitus Loudness for Clinical Research? A Report on the Reliability and Validity of an Investigator-Administered Test and a

Version 2.0, 10-04-2021

- Patient-Reported Measure Using Baseline Data Collected in a Phase IIa Drug Trial. *American Journal of Audiology*, 26(3), 338–346. https://doi.org/10.1044/2017_AJA-16-0129
- Hall, Deborah A, Mohamad, N., Firkins, L., Fenton, M., & Stockdale, D. (2013). Identifying and prioritizing unmet research questions for people with tinnitus: The James Lind Alliance Tinnitus Priority Setting Partnership. *Clinical Investigation*, 3(1), 21–28. <https://doi.org/10.4155/cli.12.129>
- Hall, Deborah Ann, Fackrell, K., Li, A. B., Thavayogan, R., Smith, S., Kennedy, V., Tinoco, C., Rodrigues, E. D., Campelo, P., Martins, T. D., Lourenço, V. M., Ribeiro, D., & Haider, H. F. (2018). A narrative synthesis of research evidence for tinnitus-related complaints as reported by patients and their significant others. *Health and Quality of Life Outcomes*, 16(1), 61. <https://doi.org/10.1186/s12955-018-0888-9>
- Hébert, S., & Carrier, J. (2007). Sleep complaints in elderly tinnitus patients: A controlled study. *Ear and Hearing*, 28(5), 649–655. <https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e31812f71cc>
- Hébert, S., & Lupien, S. J. (2007). The sound of stress: Blunted cortisol reactivity to psychosocial stress in tinnitus sufferers. *Neuroscience Letters*, 411(2), 138–142. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.10.028>
- Henry, J. A., Meikle, M. B., & Gilbert, A. (1999, September 5). Audiometric correlates of tinnitus pitch: Insights from the Tinnitus Data Registry. *Proceedings of the Sixth International Tinnitus Seminar*. International Tinnitus Seminar, Cambridge, UK.
- Henry, J. A., Piskosz, M., Norena, A., & Fournier, P. (2019). Audiologists and Tinnitus. *American Journal of Audiology*, 28(4), 1059–1064. https://doi.org/10.1044/2019_AJA-19-0070
- Hoare, D. J., Edmondson-Jones, M., Sereda, M., Akeroyd, M. A., & Hall, D. (2014). Amplification with hearing aids for patients with tinnitus and co-existing hearing loss. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, CD010151. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010151.pub2>
- Hoare, D. J., Searchfield, G. D., El Refaie, A., & Henry, J. A. (2014). Sound therapy for tinnitus management: Practicable options. *Journal of the American Academy of Audiology*, 25(1), 62–75. <https://doi.org/10.3766/jaaa.25.1.5>
- Hobson, J., Chisholm, E., & El Refaie, A. (2010). Sound therapy (masking) in the management of tinnitus in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12, CD006371. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006371.pub2>
- Ibarra, D., Tavira-Sanchez, F., Recuero-Lopez, M., & Anthony, B. W. (2018). In-ear medical devices for acoustic therapies in tinnitus treatments, state of the art. *Auris, Nasus, Larynx*, 45(1), 6–12. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2017.03.020>
- Jastreboff, M. M., & Jastreboff, P. J. (2002). Decreased Sound Tolerance and Tinnitus Retraining Therapy (TRT). *Australian and New Zealand Journal of Audiology*, 24(2), 74–84. <https://doi.org/10.1375/audi.24.2.74.31105>
- Kamper, S. J., Maher, C. G., & Mackay, G. (2009). Global Rating of Change Scales: A Review of Strengths and Weaknesses and Considerations for Design. *The Journal of Manual & Manipulative Therapy*, 17(3), 163–170.
- Kelsall, D. C., Arnold, R. J. G., & Lionnet, L. (2017). Patient-Reported Outcomes From the United States Clinical Trial for a Hybrid Cochlear Implant: *Otology & Neurotology*, 38(9), 1251–1261. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001517>
- Langguth, B., Kreuzer, P. M., Kleinjung, T., & De Ridder, D. (2013). Tinnitus: Causes and clinical management. *The Lancet Neurology*, 12(9), 920–930. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70160-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70160-1)
- Langguth, B., Landgrebe, M., Kleinjung, T., Sand, G. P., & Hajak, G. (2011). Tinnitus and depression. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 12(7), 489–500. <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.575178>
- Langguth, B., Landgrebe, M., Schlee, W., Schecklmann, M., Vielsmeier, V., Steffens, T., Staudinger, S., Frick, H., & Frick, U. (2017). Different Patterns of Hearing Loss among Tinnitus Patients: A Latent Class Analysis of a Large Sample. *Frontiers in Neurology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00046>
- Leclercq, F., Renard, C., & Vincent, C. (2018). Audiométrie vocale dans le bruit: Mise au point du test VRB (vocale rapide dans le bruit). *Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale*, 135(5), 309–313. <https://doi.org/10.1016/j.aforl.2018.02.005>
- Liu, Y.-Q., Chen, Z.-J., Li, G., Lai, D., Liu, P., & Zheng, Y. (2018). Effects of Educational Counseling as Solitary Therapy for Chronic Primary Tinnitus and Related Problems. *BioMed Research International*, 2018, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2018/6032525>
- McCormack, A., Edmondson-Jones, M., Fortnum, H., Dawes, P., Middleton, H., Munro, K. J., & Moore, D. R. (2014). The prevalence of tinnitus and the relationship with neuroticism in a middle-aged UK

Version 2.0, 10-04-2021

- population. *Journal of Psychosomatic Research*, 76(1), 56–60.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2013.08.018>
- McCormack, A., Edmondson-Jones, M., Somerset, S., & Hall, D. (2016). A systematic review of the reporting of tinnitus prevalence and severity. *Hearing Research*, 337, 70–79.
<https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.05.009>
- McNeill, C., Távora-Vieira, D., Alnafjan, F., Searchfield, G. D., & Welch, D. (2012). Tinnitus pitch, masking, and the effectiveness of hearing aids for tinnitus therapy. *International Journal of Audiology*, 51(12), 914–919. <https://doi.org/10.3109/14992027.2012.721934>
- Meikle, M. B., Henry, J. A., Griest, S. E., Stewart, B. J., Abrams, H. B., McArdle, R., Myers, P. J., Newman, C. W., Sandridge, S., Turk, D. C., Folmer, R. L., Frederick, E. J., House, J. W., Jacobson, G. P., Kinney, S. E., Martin, W. H., Nagler, S. M., Reich, G. E., Searchfield, G., ... Vernon, J. A. (2012). The tinnitus functional index: Development of a new clinical measure for chronic, intrusive tinnitus. *Ear and Hearing*, 33(2), 153–176. <https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e31822f67c0>
- Meric, C., Pham, E., & Chéry-Croze, S. (2000). Validation Assessment of a French Version of the Tinnitus Reaction Questionnaire. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 43(1), 184–190.
<https://doi.org/10.1044/jslhr.4301.184>
- Moulin, A., Vergne, J., Gallego, S., & Micheyl, C. (2019). A New Speech, Spatial, and Qualities of Hearing Scale Short-Form: Factor, Cluster, and Comparative Analyses. *Ear and Hearing*, 40(4), 938–950.
<https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000675>
- Munro, K. J., Uus, K., Almufarrij, I., Chaudhuri, N., & Yioe, V. (2020). Persistent self-reported changes in hearing and tinnitus in post-hospitalisation COVID-19 cases. *International Journal of Audiology*, 0(0), 1–2.
<https://doi.org/10.1080/14992027.2020.1798519>
- National Institute for Health and Care Excellence. (2020). *Tinnitus: Assessment and management* (p. 40).
www.nice.org.uk/guidance/ng155
- Newman, C. W., Jacobson, G. P., & Spitzer, J. B. (1996). Development of the Tinnitus Handicap Inventory. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 122(2), 143–148.
- Newman, C. W., Sandridge, S. A., & Jacobson, G. P. (1998). Psychometric adequacy of the Tinnitus Handicap Inventory (THI) for evaluating treatment outcome. *Journal of the American Academy of Audiology*, 9(2), 153–160.
- Noreña, A. J. (2011). An integrative model of tinnitus based on a central gain controlling neural sensitivity. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(5), 1089–1109.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.11.003>
- Noreña, A., Micheyl, C., Chéry-Croze, S., & Collet, L. (2002). Psychoacoustic characterization of the tinnitus spectrum: Implications for the underlying mechanisms of tinnitus. *Audiology & Neuro-Otology*, 7(6), 358–369. <https://doi.org/10.1159/000066156>
- Puhan, M. A., Frey, M., Büchi, S., & Schünemann, H. J. (2008). The minimal important difference of the hospital anxiety and depression scale in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Health and Quality of Life Outcomes*, 6(1), 46. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-6-46>
- Roger, P. (2018). *Etude rétrospective de l'évolution d'une cohorte de patients acouphéniques vus en consultation pluridisciplinaire*. Université Toulouse III.
- Schaette, R., König, O., Hornig, D., Gross, M., & Kempter, R. (2010). Acoustic stimulation treatments against tinnitus could be most effective when tinnitus pitch is within the stimulated frequency range. *Hearing Research*, 269(1–2), 95–101. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2010.06.022>
- Sereda, M., Hall, D. A., Bosnyak, D. J., Edmondson-Jones, M., Roberts, L. E., Adjamian, P., & Palmer, A. R. (2011). Re-examining the relationship between audiometric profile and tinnitus pitch. *International Journal of Audiology*, 50(5), 303–312. <https://doi.org/10.3109/14992027.2010.551221>
- Sereda, M., Xia, J., El Refaie, A., Hall, D. A., & Hoare, D. J. (2018). Sound therapy (using amplification devices and/or sound generators) for tinnitus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12, CD013094.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD013094.pub2>
- Shekhawat, G. S., Searchfield, G. D., Kobayashi, K., & Stinear, C. M. (2013). Prescription of hearing-aid output for tinnitus relief. *International Journal of Audiology*, 52(9), 617–625.
<https://doi.org/10.3109/14992027.2013.799787>
- Shekhawat, G. S., Searchfield, G. D., & Stinear, C. M. (2013). Role of Hearing Aids in Tinnitus Intervention: A Scoping Review. *Journal of the American Academy of Audiology*, 24(8), 747–762.
<https://doi.org/10.3766/jaaa.24.8.11>
- Shetty, H. N., & Pottackal, J. M. (2019). Gain adjustment at tinnitus pitch to manage both tinnitus and speech perception in noise. *Journal of Otology*, 14(4), 141–148. <https://doi.org/10.1016/j.joto.2019.05.002>

Version 2.0, 10-04-2021

- Snyder, E., Cai, B., DeMuro, C., Morrison, M. F., & Ball, W. (2018). A New Single-Item Sleep Quality Scale: Results of Psychometric Evaluation in Patients With Chronic Primary Insomnia and Depression. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 14(11), 1849–1857. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7478>
- Tunkel, D. E., Bauer, C. A., Sun, G. H., Rosenfeld, R. M., Chandrasekhar, S. S., Cunningham, E. R., Archer, S. M., Blakley, B. W., Carter, J. M., Granieri, E. C., Henry, J. A., Hollingsworth, D., Khan, F. A., Mitchell, S., Monfared, A., Newman, C. W., Omole, F. S., Phillips, C. D., Robinson, S. K., ... Whamond, E. J. (2014). Clinical Practice Guideline: Tinnitus. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 151(2_suppl), S1–S40. <https://doi.org/10.1177/0194599814545325>
- Wilson, P. H., Henry, J., Bowen, M., & Haralambous, H. (1991). Tinnitus reaction questionnaire: Psychometric properties of a measure of distress associated with tinnitus. *Journal of Speech and Hearing Research*, 34(1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2008074/>
- Xia, L., Wang, J., Chuan, D., Fan, J., & Chen, Z. (2020). *COVID 19 associated anxiety enhances tinnitus* [Preprint]. *Otolaryngology*. <https://doi.org/10.1101/2020.07.02.20145532>
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>