UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE
2012

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 22 octobre 2012 sur un sujet dédié à :

MALADIE DE MENIERE, NOUVEAUX DEVELOPPEMENTS

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Jean-Yves MONTINET**

né le 11 novembre 1976 à Thionville (57)

Membres du Jury

Président : Mme Pascale FRIANT-MICHEL, Professeur, Faculté de Pharmacie de Nancy

Directeur : M. Laurent COFFINET, Docteur en Médecine, C.H.U. de Nancy

Juges : Mme Dominique GAWUR, Docteur en Pharmacie, Seichamps

Mme Pascale MONFORT, Docteur en Pharmacie, C.H.R. de Metz-Thionville

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2012-2013

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Président du Conseil de la Pédagogie
Bertrand RIHN
Président de la Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Président de la Commission Prospective Facultaire
Jean-Yves JOUZEAU
Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle
Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :	Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la filière Officine :	Francine PAULUS
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier :	Jean-Michel SIMON
Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :	Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	*Section CNU* *	*Discipline d'enseignement*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Chantal FINANCE	*82*	*Virologie, Immunologie*
Jean-Yves JOUZEAU	*80*	*Bioanalyse du médicament*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Alain NICOLAS	*80*	*Chimie analytique et bromatologie*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	*87*	*Santé publique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Max HENRY	*87*	*Botanique, Mycologie*
Pierre LABRUDE	*86*	*Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*32*	*Chimie organique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Mariette BEAUD	*87*	*Biologie cellulaire*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie galénique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Hématologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Caroline GAUCHER-DI STASIO	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Frédéric JORAND	*87*	*Environnement et Santé*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie*
Francine KEDZIEREWICZ	*85*	*Pharmacie galénique*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Faten MERHI-SOUSSI	*87*	*Hématologie*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie*
Blandine MOREAU	*86*	*Pharmacognosie*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Christine PERDICAKIS	*86*	*Chimie organique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

** Discipline du Conseil National des Universités :*
80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé
82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle

11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

> **D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**
>
> **D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**
>
> **De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N’ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A mon Jury

Madame Pascale Friant-Michel

Pour avoir accepté de présider cette thèse. Merci pour votre disponibilité et pour m'avoir conseillé pour ce travail. Veuillez trouver en cet ouvrage le témoignage de ma profonde estime.

Monsieur le Docteur Laurent Coffinet

Pour m'avoir fait l'honneur de juger mon travail. Je vous remercie pour le temps que vous m'avez accordé et pour votre disponibilité.

Madame Dominique Gawur

Pour avoir accepté de faire partie de mon Jury. Je tiens à vous remercier également pour tous les bons moments que j'ai passés dans votre officine.

Madame Pascale Monfort

Pour avoir accepté de faire partie de mon Jury. Je vous remercie pour le temps que vous m'avez accordé et pour vos nombreux conseils.

A mes parents

Pour leur soutien, leur patience et leur engagement… et encore un peu pour leur patience.

A ma sœur, mon frère et toute ma famille

Pour ne pas s'être abandonnés à me dire « et ta thèse ? » à chaque repas de famille.

A Amélie

Pour les souvenirs gravés, les moments présents et les rêves futurs

A Louis et Agathe

« Le plus grand plaisir de la vie, c'est de regarder vivre ses enfants »

A mes Amis

Qui j'en suis sûr, n'en reviennent toujours pas

SOMMAIRE

INTRODUCTION **1**

PARTIE 1 : L'OREILLE INTERNE, UNE STRUCTURE ISOLEE **3**

1. LE LABYRINTHE 4
2. LA COCHLEE 11
   2.1. Généralités 11
   2.2. L'organe de Corti 13
      2.2.1. Localisation de l'organe de Corti 13
      2.2.2. Constitution de l'organe de Corti 14
         2.2.2.1. Les cellules ciliées internes (CCI) 15
         2.2.2.2. Les cellules ciliées externes (CCE) 16
         2.2.2.3. Les cils 17
   2.3. Transmission d'une onde sonore et mécanotransduction 18
   2.4. La strie vasculaire, les échanges ioniques 22
3. L'APPAREIL VESTIBULAIRE 24
   3.1. Le vestibule 24
      3.1.1. Le vestibule osseux 24
      3.1.2. Le vestibule membraneux 24
      3.1.3. Les macules (organes otolithiques) 26
   3.2. Les canaux semi-circulaires 28
      3.2.1. Composante osseuse 28
      3.2.2. Composante membraneuse 29
      3.2.3. Les crêtes ampullaires (organes ampullaires) 29
   3.3. Les cellules I et II 30
   3.4. Physiologie vestibulaire 33
4. LES COMPARTIMENTS LIQUIDIENS 33
   4.1. La périlymphe et l'endolymphe 34
   4.2. Homéostasie 35
5. VASCULARISATION ET INNERVATION 36
   5.1. Vascularisation du labyrinthe 36
   5.2. Innervation 37
      5.2.1. Nerf vestibulaire 37
      5.2.2. Nerf cochléaire 38
6. DISCUSSION SUR LES CELLULES SENSORIELLES ET LEURS VOIES D'ACCES 41

PARTIE 2 : LA MALADIE DE MENIERE, PEU DE CERTITUDES **43**

1. GENERALITES SUR LA MALADIE DE MENIERE 44
   1.1. Définition 44
      1.1.1. Les vertiges 45
         1.1.1.1. Le vertige « classique » 45
         1.1.1.2. La crise otolithique de Tumarkin 45
         1.1.1.3. Le vertige de Lermoyez 46
      1.1.2. Les acouphènes 46
      1.1.3. La surdité 47

1.1.4. Autres symptômes ... 47
1.1.5. Evolution ... 47
1.2. L'hydrops endolymphatique ... 48
1.2.1. Définition ... 48
1.2.2. Visualisation par IRM 3 Tesla ... 50
1.2.3. La question de l'équivalence Hydrops-Menière ... 51
1.2.4. L'origine de l'hydrops ... 52
1.3. Maladie de Menière familiale ... 53
1.4. Diagnostic différentiel ... 53
1.5. Discussion sur la nature de la maladie ; les théories sur son origine ... 54
2. DIAGNOSTIC ET EXPLORATION FONCTIONNELLE ... 55
2.1. L'examen clinique ... 57
2.2. Les examens d'exploration fonctionnelle ... 57
2.2.1. Les examens classiques ... 57
2.2.1.1. Les tests vestibulaires par vidéonystagmographie (VNG) ... 57
2.2.1.2. L'audiométrie tonale et vocale ... 58
2.2.1.3. L'impédancemétrie (classique et multifréquentielle) ... 59
2.2.1.4. Les otoémissions acoustiques ... 60
2.2.1.5. Le test de la verticale visuelle subjective (VVS) ... 61
2.2.1.6. Les potentiels évoqués auditif (PEA) ... 61
2.2.2. Les tests osmotiques ... 62
2.2.3. Les examens récents et en développement ... 63
2.2.3.1. Les Potentiels évoqués otolithiques (PEO ou VEMP) ... 63
2.2.3.1.1. Définition ... 63
2.2.3.1.2. Principe de l'examen ... 63
2.2.3.1.3. Les cVEMP ... 64
2.2.3.1.4. Les oVEMP ... 65
2.2.3.1.5. Applications et voies de recherche ... 65
2.2.3.2. L'électrocochléographie (EcoG) ... 67
2.3. L'imagerie par IRM et IRM 3 Tesla ... 69
2.4. Discussion sur les difficultés de diagnostic ... 69
3. TRAITEMENTS ... 70
3.1. Traitement de la crise ... 70
3.2. Traitement de fond ... 71
3.2.1. Règles hygiéno-diététiques ... 71
3.2.2. Traitements médicamenteux ... 72
3.3. Chirurgie ... 73
3.3.1. Le traitement pressionnel ... 73
3.3.2. Chirurgies du sac endolymphatique ... 74
3.3.3. Les sacculotomies ... 74
3.3.4. L'occlusion d'un ou des canaux semi-circulaires ... 75
3.3.5. La neurotomie vestibulaire ... 76
3.3.6. La labyrinthectomie totale ... 77
3.3.7. Discussion sur les traitements chirurgicaux ... 77
3.4. Recherches pour le traitement des acouphènes ... 78
3.5. Conclusion : le Menière et les traitements ... 80

PARTIE 3 : L'OTOTOXICITE DES AMINOSIDES ET L'ADMINISTRATION LOCALE PAR VOIE INTRALABYRINTHIQUE : DEVELOPPEMENTS DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE MENIERE . 82

1. L'OTOTOXICITE DES AMINOSIDES ... 83
1.1. Introduction ... 83
1.2. Intérêt de la propriété d'ototoxicité dans la maladie de Menière ... 83

1.3. Données sur l'ototoxicité des aminosides ... 83
1.4. Données biochimiques membranaires ... 84
1.5. Mécanisme cellulaire de l'ototoxicité des aminosides ... 84
1.6. Prédisposition génétique à l'ototoxicité ... 87
2. L'ADMINISTRATION LOCALE PAR VOIE INTRATYMPANIQUE ... 88
2.1. Problématique ... 88
2.2. Les principes de l'administration locale dans l'oreille interne ... 89
2.3. La membrane de la fenêtre ronde est perméable ... 91
2.4. Pharmacocinétique dans l'oreille interne ... 92
2.5. Les méthodes d'administrations locales ... 93
3. UTILISER L'OTOTOXICITE DES AMINOSIDES PAR ADMINISTRATION INTRATYMPANIQUE DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE MENIERE ... 98
3.1. Principes de la méthode, avantages et inconvénients ... 98
3.2. Les substances injectées dans le cadre de la maladie de Menière ... 99
3.3. Indications ... 99
3.4. Problème du ciblage ... 99
3.5. Influence des protocoles d'administration sur le ciblage ... 100
4. LES RESULTATS DES RECHERCHES POUR CIBLER L'OTOTOXICITE ... 104
4.1. La streptomycine ... 104
4.2. La gentamycine par voie intratympanique ... 104
4.2.1. Chronologie des découvertes au travers de plusieurs publications ... 104
4.2.2. Exemple de protocole actuel ... 109
4.3. La durée dans le temps-discussion ... 109
4.4. Le cas du Menière bilatéral ... 111
4.5. Développements de la méthode ... 112
5. LES RECHERCHES POUR LIMITER LES LESIONS CELLULAIRES DANS L'ORGANE DE CORTI ... 112
5.1.1. Capacité des corticoïdes à atténuer l'inflammation et la mort cellulaire dans la cochlée ... 113
5.1.2. Utilisation des inhibiteurs de MAPK/JNK dans la prévention de l'apoptose des cellules ciliées ... 114
5.1.3. Des antioxydants pour atténuer le stress oxydatif dans les tissus cochléaires ... 115
6. LES RECHERCHES POUR REPARER LES LESIONS CELLULAIRES DANS L'ORGANE DE CORTI ... 115
6.1. La recherche sur une régénération des cellules sensorielles auditives ... 115
6.2. Les cellules souches ... 116
7. AUTRES SUBSTANCES ADMINISTREES LOCALEMENT PAR VOIE INTRATYMPANIQUE ... 118
7.1. Les corticoïdes ... 118
7.2. Autres substances ... 119
8. AUTRES TRAVAUX RECENTS ... 119
8.1. Nanoparticules ... 119
8.2. Administration directe dans la périlymphe ... 120
8.3. Les implants cochléaires comme vecteurs pour l'administration intralabyrinthique ... 120
8.4. Les implants vestibulaires ? ... 121
9. SUITES DU GESTE MEDICAL ... 122
9.1. Mécanisme de compensation vestibulaire ... 122
9.2. Appareillage du Menière ... 123
9.3. Les implants cochléaires pour le Menière ... 123

CONCLUSION ... 125

ANNEXES.. ... 128

ANNEXE 1 : STRUCTURE DES EPITHELIUMS SENSORIELS VESTIBULAIRES DU RAT ... 129
ANNEXE 2 : MENIERE OU MENIERE ? UN ARTICLE DE J.P. SAUVAGE SUR LA QUESTION ... 130

ANNEXE 3 : EXTRAIT DU GUIDELINE DE L'AAO-HNS DE 1995 132
ANNEXE 4 : EXEMPLE DE QUESTIONNAIRE POUR EVALUER LA MOTIVATION D'UN PATIENT ACOUPHENIQUE FACE AUX TCC..... 133
ANNEXE 5 : PRESENTATION DU PROGRAMME NEUROSYSTEC 134
ANNEXE 6 : UN ELEMENT DE L'EVOLUTION DU MATERIEL D'ADMINISTRATION 136
ANNEXE 7 : SCHEMA MONTRANT LES VOIES DE MORT CELLULAIRE DES CELLULES NEUROSENSORIELLES DE LA COCHLEE..... 137

LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES 138

LISTE DES ILLUSTRATIONS 141

BIBLIOGRAPHIE 144

Introduction

Parmi les multiples pathologies de l'oreille interne, la maladie de Menière est l'archétype de la maladie vertigineuse invalidante. Son étiopathogénie reste incomprise et, bien que bénigne, elle peut fortement affecter la qualité de vie des patients. De ce fait, la recherche clinique et translationnelle reste très active. Elle est envisagée par tous ses aspects et on tente d'élaborer des théories cohérentes qui pourraient à la fois cerner ses symptômes, ses modalités évolutives, ses manifestations histologiques variables et, à terme faire découvrir ses causes.

Chercher à comprendre la maladie de Menière revient à explorer le fonctionnement du labyrinthe et les mécanismes qui supportent cette fonction sensorielle complexe de l'audition et de la situation dans l'espace et le temps. Les trente dernières années ont vu la connaissance de la physiologie de l'oreille interne progresser considérablement mais des zones d'ombre, des notions incertaines, qui sont justement communes avec certains aspects de la physiopathologie de la maladie de Menière demeurent.

Toutes les études concernant le labyrinthe et la fonction cochléo-vestibulaire amènent des connaissances, dont les applications peuvent être utilisées dans la prise en charge de la maladie. Depuis ces dernières années, certaines avancées ont été significatives et laissent espérer des modalités de diagnostic et de traitement plus efficaces. Encore aujourd'hui, le diagnostic de la maladie de Menière reste basé, par consensus, sur des éléments cliniques. La synthèse des résultats de recherche pourrait préciser la nosologie de la maladie de façon à faire évoluer les traitements, aujourd'hui exclusivement symptomatiques, et dont l'efficacité sur un patient donné reste incertaine.

L'évolution de la maladie de Menière est, elle aussi un problème puisqu'elle n'est pas endiguée par les traitements actuels. Cependant, en l'absence de thérapie ciblée sur l'étiologie et contraintes de se concentrer sur la gestion des symptômes, les études cliniques développent et affinent des techniques d'administration intéressantes visant à amener les traitements sur le site anatomique de la pathologie : le labyrinthe. Cette voie, bien que non récente, a déjà permis certains succès, notamment dans la prise en charge de la maladie de Menière, et devient le support d'une ré-exploration intense des modalités de thérapies de l'oreille interne.

Pour avoir une approche de ces différents aspects, nous allons dans un premier temps rappeler l'anatomie et la physiologie de l'oreille interne, support de la maladie de Menière pour en voir ses particularités. Puis nous décrirons les différents aspects de la maladie ainsi que certains outils diagnostic récents. Enfin, nous exposerons la méthode du traitement par les aminosides ainsi que les différentes perspectives qu'offre cette voie d'accès au labyrinthe pour les thérapies *in situ* d'une façon plus générale.

Partie 1 :

L’oreille interne, une structure isolée

1. Le labyrinthe

Le labyrinthe est l'organe de l'audition et de l'équilibre, pair, situé de chaque côté du crâne. Il est constitué du labyrinthe osseux et du labyrinthe membraneux. Le labyrinthe osseux est la partie la plus externe du labyrinthe : c'est une coque osseuse à l'intérieur de laquelle se trouve le labyrinthe membraneux.

Ce labyrinthe osseux, quand il est envisagé d'un point de vue purement descriptif est souvent représenté isolé (Illustration 1).

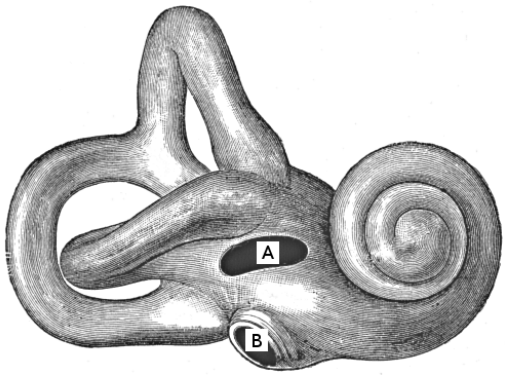


Illustration 1 : Dessin du labyrinthe osseux. A : la fenêtre ovale ; B : la fenêtre ronde [3]

En réalité, le labyrinthe osseux est enfoui dans l'os pétreux (aussi nommé rocher). Le rocher, l'écaille et la région mastoïdienne constituent l'os temporal (Illustration 2).

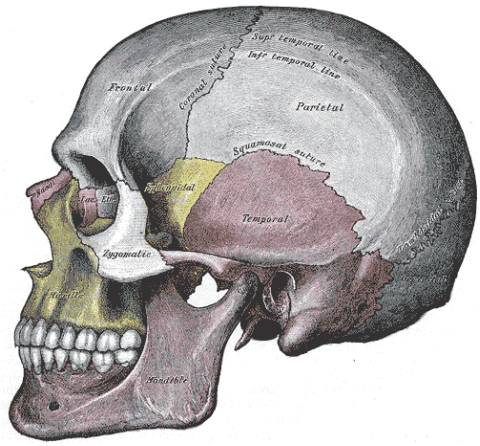


Illustration 2 : Vue latérale gauche du crâne. Dans la partie centrale : l'os temporal [4]

L'os temporal correspond à la réunion embryologique de plusieurs structures osseuses dont le rocher. C'est dans le rocher que se trouve le labyrinthe (Illustration 3).

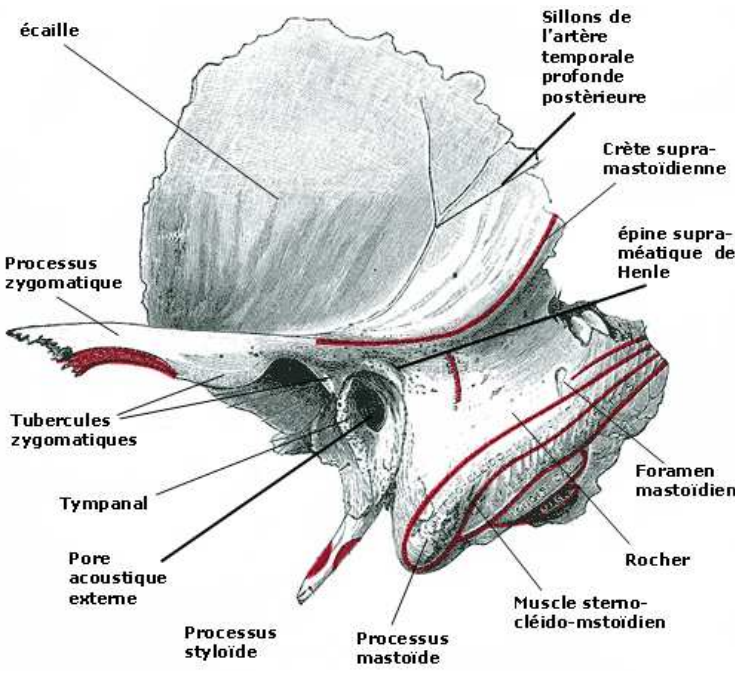


Illustration 3 : Os temporal gauche. Dans la partie centrale inférieure droite : le rocher [5]

Le tissu osseux constituant le labyrinthe osseux (capsule otique) est de constitution spéciale, bien distincte de l'os normal dont est constituée la masse de l'os pétreux. Seule cette nette différence de texture entre les deux os permet d'isoler le labyrinthe osseux par fraisage (Illustration 4).

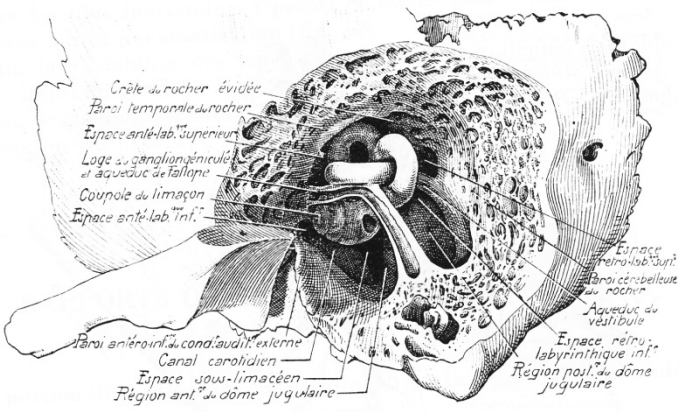


Illustration 4 : Os temporal gauche ; le rocher est creusé, et fait apparaître la partie postérieure du labyrinthe osseux : les canaux semi-circulaires et une partie du vestibule [2]

On distingue au labyrinthe deux parties qui sont la cochlée et l'appareil vestibulaire, lui-même constitué du vestibule et des canaux semi-circulaires (Illustration 5).

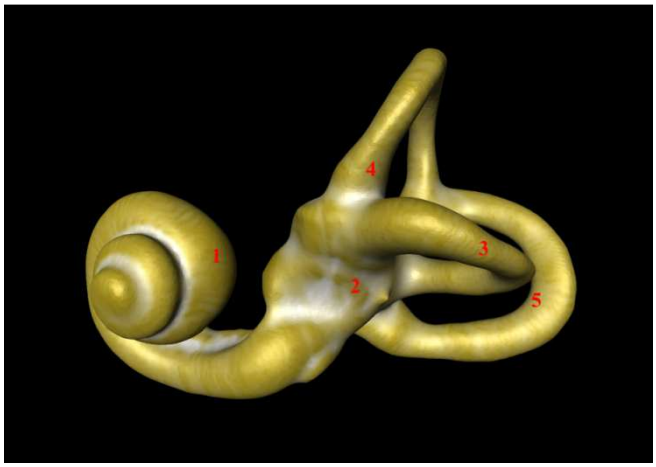


Illustration 5 : Labyrinthe osseux gauche en tomodensitométrie 3D. 1 : la cochlée ; 2 : le vestibule ; 3 4 et 5 : les canaux semi-circulaires [6]

Le labyrinthe osseux est creux. Il sert de coque à la cavité labyrinthique qui contient un liquide, la périlymphe, dans laquelle baigne une structure membraneuse : le labyrinthe membraneux (Illustration 6).

Illustration 6 : Dessin d'une fenestration du vestibule montrant diverses structures du labyrinthe membraneux [7]

D'une façon schématique, le labyrinthe membraneux a une forme qui suit les cavités osseuses. Au niveau du vestibule, par contre, il se différencie en plusieurs structures et canaux. Il est lui aussi creux et délimite un compartiment liquidien contenant l'endolymphe (Illustration 7).

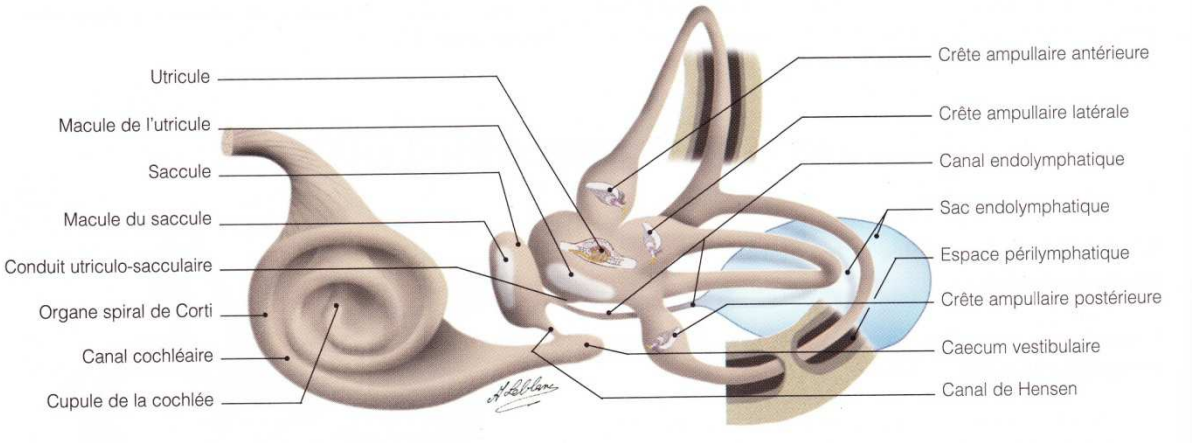


Illustration 7 : Diagramme anatomique du labyrinthe membraneux [7]

Le labyrinthe membraneux postérieur est destiné à l'équilibration, il est formé par le saccule, l'utricule, les canaux semi-circulaires et le sac endolymphatique. Le labyrinthe membraneux antérieur est consacré à l'audition, il est formé par le canal cochléaire.

Ces différentes parties sont reliées entre elles par des canaux contenant de l'endolymphe. Le labyrinthe membraneux contient, à certains endroits de la face interne de sa paroi, les différentes unités sensorielles de l'audition et de l'équilibration : l'organe de Corti (dans la cochlée), les macules (utriculaire et sacculaire, dans le vestibule) et les crêtes ampullaires (dans les canaux). Ces structures spécialisées sont recouvertes d'un épithélium sensitif qui assure la transformation de signaux mécaniques en signaux électriques interprétables par le système nerveux. [1, 2]

2. La cochlée

2.1.Généralités

La cochlée osseuse (ou limaçon osseux) est un tube qui s'enroule sur lui-même en une hélice décroissante de deux tours et demi et se termine en cul de sac supérieur central. Son premier tour d'hélice est abouché à la cavité vestibulaire. Le tube cochléaire a une longueur totale de 30 mm environ. Le plus grand diamètre du premier tour d'hélice mesure environ 9 mm. Sa hauteur est de 3 à 4 mm. Le diamètre du tube cochléaire varie de 2 à moins de 1 mm. La cochlée est constituée :

- d'un noyau central en forme de cône à sommet tronqué, haut de 3 mm, partiellement évidé : le modiolus (ou columelle),

- d'un tube osseux, la lame des contours, long de 30 mm enroulé autour du modiolus en décrivant des spires dont chacune à un rayon décroissant,
- d'une lamelle osseuse qui parcourt le tube osseux : la lame spirale. Un bord de cette lamelle parcourt le tube osseux sur sa partie columellaire et l'autre bord est libre. Il s'arrête au milieu du tube cochléaire et donne insertion à la membrane basilaire qui complète la séparation (Illustration 8 et 9).

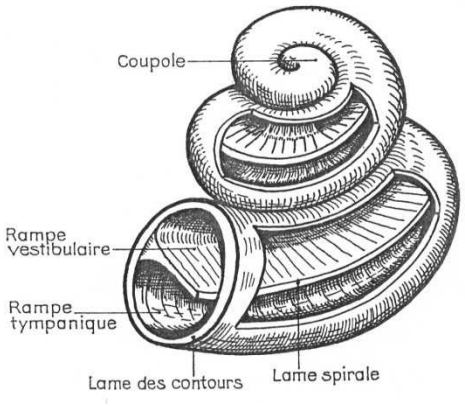


Illustration 8 : Dessin de la cochlée osseuse [1]

Illustration 9 : Photo montrant la lame spirale de la cochlée [9]

Dans le modiolus (ou columelle) sont creusés les conduits des rameaux du nerf cochléaire. La base du modiolus fait apparaître de nombreuses perforations qui se prolongent par de fins canalicules jusqu'à un conduit creusé dans le modiolus, le long de la base de la lame spirale : le canal spiral de Rosenthal qui loge les ganglions de Corti. De là partent de petits canaux qui pénètrent dans la lame spirale et s'ouvrent le long de son bord libre dans la cavité du tube limaçéen par les foramina nervina.

Deux conduits font communiquer le labyrinthe avec d'autres cavités osseuses :

- l'aqueduc de la cochlée : il met en rapport les espaces périlymphatiques de la cochlée avec les espaces sous-arachnoïdiens situés entre l'arachnoïde et la pie-mère,
- l'aqueduc du vestibule: il relie le vestibule à la face postéro-supérieure du rocher.

Dans la cochlée, le labyrinthe membraneux est représenté par le canal cochléaire qui suit les tours d'hélice. Il contient de l'endolymphe et est délimité par la membrane basilaire, la membrane de Reissner et le ligament spiral (Illustration 10). Sur la membrane basilaire se trouve l'organe de Corti. En dessous et au dessus du canal cochléaire se trouvent la rampe tympanique et la rampe

vestibulaire, qui contiennent chacune de la périlymphe et qui communiquent entre elles à l'apex de la cochlée par l'helicotrema. La partie basse de la rampe tympanique s'abouche sur la fenêtre ronde alors que la partie basse de la rampe vestibulaire s'abouche dans le vestibule. [1, 2, 7, 8]

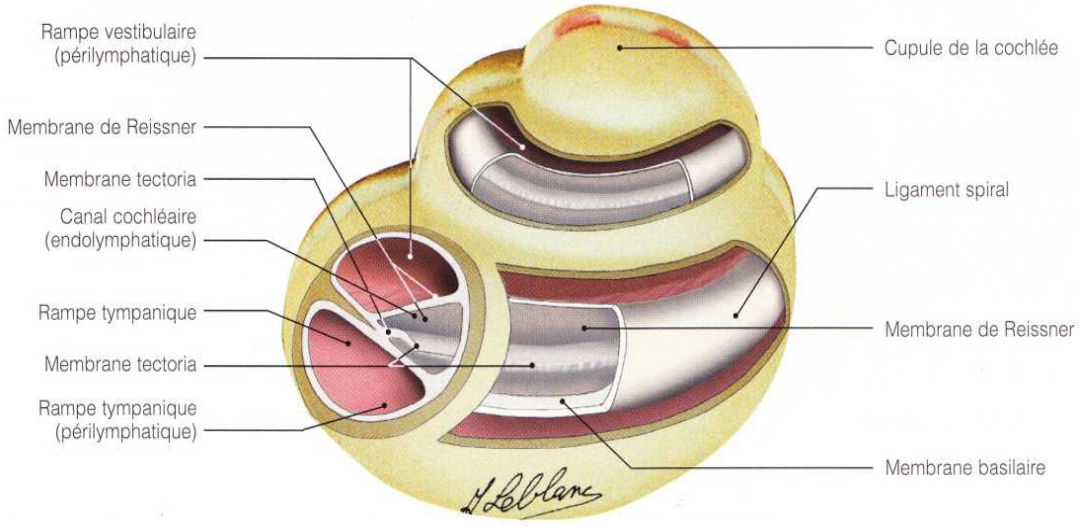


Illustration 10 : Dessin montrant la disposition du canal cochléaire dans la cochlée osseuse, la rampe tympanique et la rampe vestibulaire [7]

2.2.L'organe de Corti

Il est l'organe noble de l'audition, partie sensorielle du labyrinthe membraneux dans la cochlée. [1, 2, 7, 8]

2.2.1. Localisation de l'organe de Corti

Il repose sur la membrane basilaire et dessine une longue crête sur toute la longueur de la cochlée (illustration 11).

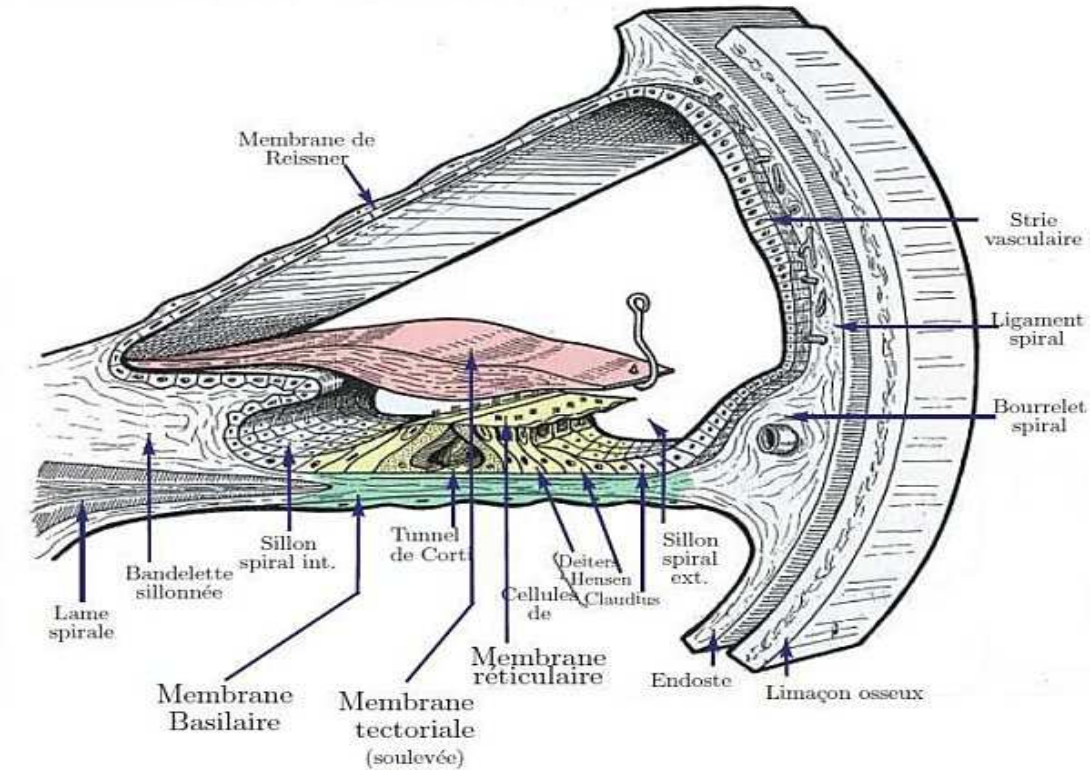


Illustration 11 : Schéma d'une coupe du canal cochléaire montrant l'organisation de l'organe de Corti [1]

2.2.2. Constitution de l'organe de Corti

Il est constitué par un épithélium très différencié et par deux membranes : la membrane réticulaire et la membrane tectoriale (Illustration 12).

Dans l'épithélium, on trouve les cellules ciliées externes (CCE), les cellules ciliées internes (CCI), les cellules de Deiters (qui ont un rôle de soutien) et les cellules de Hensen (qui ont un rôle nutritif). L'apex des cellules ciliées avec l'expansion des piliers de Corti et les prolongements émis par les cellules de Deiters forment la membrane réticulaire (ou lame réticulaire), riche en actine et myosine.

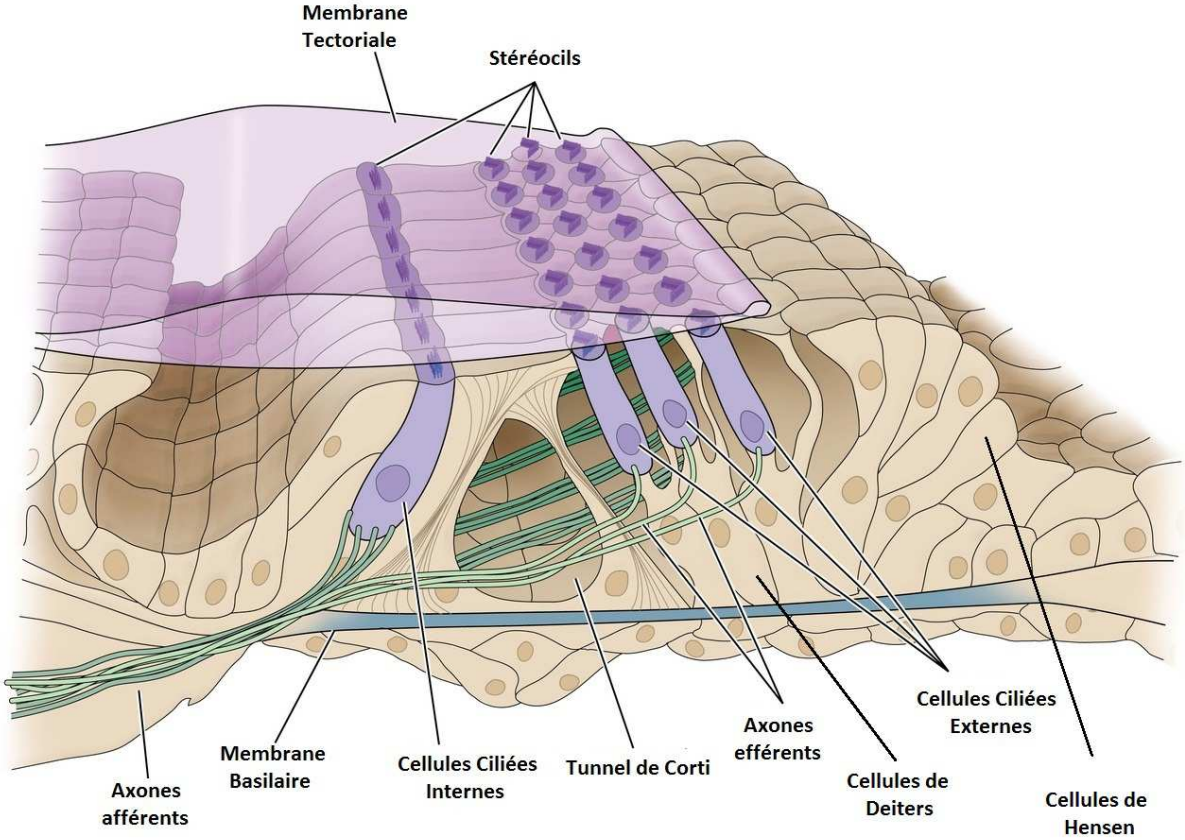


Illustration 12 : Dessin montrant une section de l'organe de Corti passant par une CCI et trois CCE [10]

2.2.2.1. Les cellules ciliées internes (CCI)

Elles ont une forme d'amphore évasée. Ce sont elles, et elles seules qui assurent la transduction de l'excitation mécanique en signaux nerveux interprétables par les centres auditifs cérébraux. Elles sont au nombre de 3500, disposées sur une seule rangée, ne se renouvellent pas et sont maintenues par des cellules de soutien qui entourent complètement leurs parois latérales. Leur extrémité supérieure, encastrée dans la plaque réticulaire, présente des stéréocils rigides (50 à 100 cils par cellule, alignés en 3 ou 4 rangées de tailles croissantes) qui plongent dans l'endolymphe. C'est le déplacement des stéréocils pendant une stimulation sonore qui déclenche la libération d'un neurotransmetteur et l'excitation de la fibre post-synaptique.

2.2.2.2. Les cellules ciliées externes (CCE)

Les CCE sont au nombre de 13 000 en moyenne chez l'homme, disposées en trois rangées, parfois quatre au niveau de l'apex de la cochlée. Elles ne se renouvellent pas. A leur pôle apical se trouve la plaque réticulaire dans laquelle sont implantées trois rangées de stéréocils.

Les stéréocils sont liés entre eux par des filaments et présentent un gradient de longueur de la base à l'apex de la cochlée : dans la partie apicale, la longueur des cils est quatre fois supérieure à ceux de la partie basale. De plus, les stéréocils de la base de la cochlée sont plus rigides que ceux de l'apex. De ce fait, ils ne réagiront pas aux stimulations vibratoires de la même façon tout au long de la cochlée. Ces différentes variations morphologiques permettent d'obtenir une « carte fréquentielle apico-basale » de la cochlée, élément essentiel de la capacité à décomposer les sons complexes en sons purs. On constate que les sons stimulants s'étendent de 20 000Hz pour la base de la cochlée à 20 Hz pour l'apex. Les stéréocils les plus longs sont fortement ancrés par leur sommet dans la membrane tectoriale alors que la base des CCE repose fermement sur des cellules de Deiters, elles même fortement ancrées dans la membrane basilaire dont elles répercutent les mouvements.

Les CCE peuvent faire varier leur taille en réponse aux fréquences sonores perçues. Leur architecture découle de leur fonction mécanique. Elles présentent un réticulum endoplasmique particulier qui tapisse la face interne des parois latérales. Ces parois présentent également un réseau d'actine et de spectrine qui permettra des variations de hauteur. Une protéine spécifique des CCE, la prestine, est présente le long du corps cellulaire et a la capacité de changer de conformation selon la valeur du potentiel de membrane. [11]

2.2.2.3. Les cils

Les cils des CCI sont implantés sur trois rangées et forment un U très ouvert. Ils sont plus courts et plus épais que ceux des CCE (Illustration 13).

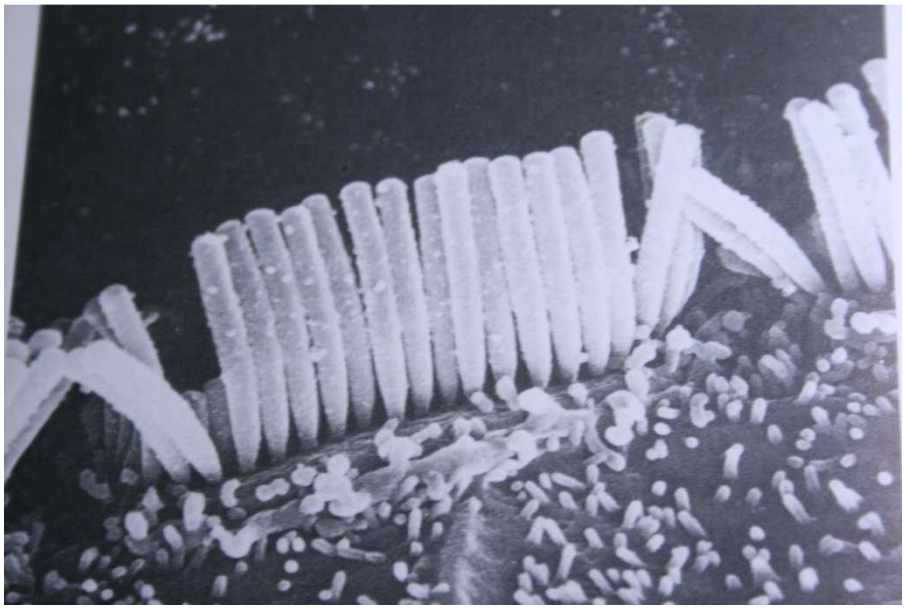


Illustration 13 : Photo en microscopie électronique de cils de CCI [8]

Les cils des CCE sont implantés sur trois rangées et forment un V à sommet externe (un W à plus fort grossissement). Leur longueur est identique sur une même rangée mais augmente de la rangée interne à la rangée externe (Illustration 14).

Illustration 14 : Photo en microscopie électronique de cils de CCE (Photo Dr M. Leibovici – Institut Pasteur) [12]

Les cils les plus longs des CCE vont directement s'ancrer dans la membrane tectoriale. Les autres cils des CCE et les cils des CCI restent libres. Des liens terminaux et transversaux unissent les stéréocils entre eux et la surface externe des stéréocils est tapissée de glycocalix.
Les cils de l'ensemble des quatre rangées de cellules ciliées (une rangée de CCI et trois rangées de CCE forment un motif régulier à la surface de la membrane tectoriale (Illustration15). [7, 8]

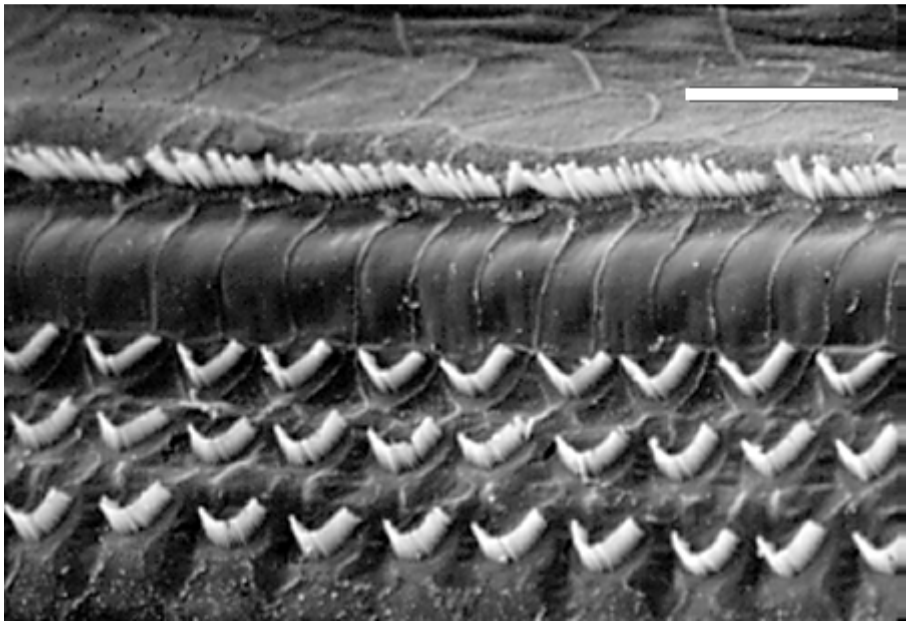


Illustration 15 : Photo en microscopie électronique montrant la disposition régulière des cils des CCI et des CCE [13]

2.3.Transmission d'une onde sonore et mécanotransduction

L'oreille fonctionnelle est constituée de trois parties qui sont : (Illustration 16)

- l'oreille externe : le pavillon puis le conduit auditif cloisonné par le tympan,
- l'oreille moyenne (ou caisse tympanique) : c'est une cavité remplie d'air, délimitée en dehors par le tympan, en dedans par le rocher et les deux fenêtres du labyrinthe (la fenêtre ronde, cloisonnée par la membrane de la fenêtre ronde ; la fenêtre ovale, obstruée par la platine de l'étrier et son ligament) et faisant apparaître dans sa partie antéro-inférieure l'abouchement de la trompe d'Eustache qui communique avec le rhinopharynx. La partie supérieure de l'oreille moyenne est occupée par la chaîne des osselets (de l'extérieur vers l'intérieur : marteau, enclume et étrier) qui assure une continuité mécanique entre le tympan et la fenêtre ovale du labyrinthe,

- l'oreille interne : le labyrinthe.

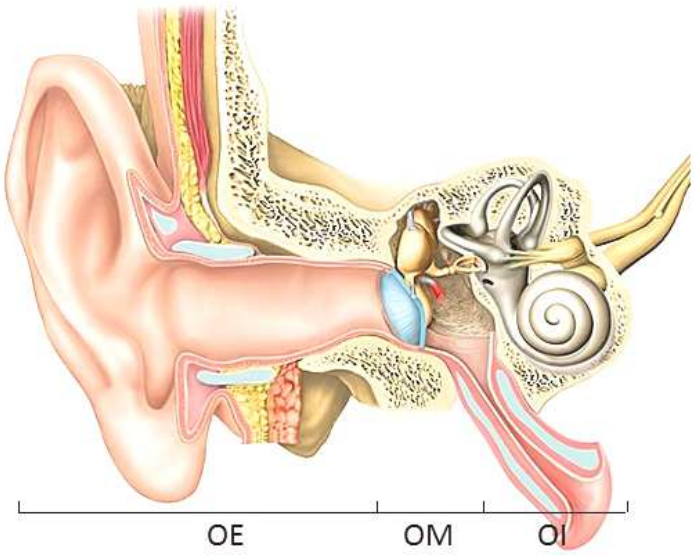


Illustration 16 : Dessin de l'oreille montrant l'oreille externe (OE), l'oreille moyenne (OM) et l'oreille interne (OI) [14]

Une onde mécanique externe (un son) fait vibrer le tympan et sera transmise par l'intermédiaire des osselets et de la fenêtre ovale à la périlymphe du vestibule. La propagation de l'onde dans la périlymphe, de la base de la cochlée vers l'apex de la cochlée, par la rampe vestibulaire, va se traduire par une pression hydraulique sur la membrane de Reissner, différente de la pression hydraulique exercée sur la membrane basilaire par la périlymphe de la rampe tympanique (située plus loin sur le trajet de l'onde : après être « montée » jusqu'à l'apex, puis redescendue) (Illustration 17).

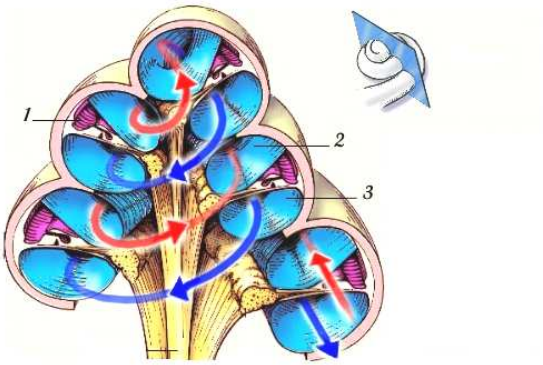


Illustration 17 : Dessin montrant la propagation d'une onde dans la périlymphe. On voit le canal endolymphatique (1), la rampe vestibulaire (2) et la rampe tympanique (3) [15]

Ces différences de pression hydraulique entre la périlymphe (de la rampe vestibulaire) sur la membrane de Reissner et la périlymphe (de la rampe tympanique) sur la membrane basilaire induisent un cisaillement de la membrane tectoriale et une flexion des stéréocils. L'onde mécanique sonore du milieu externe est donc parvenue à faire fléchir les stéréocils.

On peut se poser la question de la transmission de ce mouvement de liquide au reste du compartiment liquidien. En effet, l'onde sonore arrive au point central du labyrinthe et serait susceptible de se propager à la fois en direction de la cochlée et dans la totalité du vestibule et des canaux semi-circulaires. Pourquoi les cellules sensorielles du vestibule ne captent-elles pas de mouvements liquidiens ? Qualitativement c'est le cas mais quantitativement, la partie de l'onde mécanique qui se transmet en direction du vestibule est infime. Cette « orientation de l'onde » est possible grâce à la fenêtre ronde et à sa membrane flexible qui se situe tout au bout du trajet cochléaire : un enfoncement de la platine de l'étrier dans le labyrinthe va provoquer une déformation sortante de la membrane de la fenêtre ronde dans l'oreille moyenne : une colonne de liquide « avance ». Le mouvement de périlymphe dans les rampes de la cochlée n'est possible que grâce à ce système. Physiologiquement, aucune structure déformable n'est présente du coté vestibulaire et il n'y a pas de transmission de mouvement de liquide de ce côté. Ce système a cependant des limites : des sons très forts peuvent se manifester par des vertiges (phénomène de Tullio), ce qui traduit une transmission d'un mouvement liquidien aux macules et ampoules du vestibule. Dans des cas pathologiques, l'existence d'une « troisième fenêtre » (en plus de la fenêtre ronde et de la fenêtre ovale) du coté vestibulaire peut permettre des mouvements liquidiens de ce côté et donc des troubles vestibulaires liés à des stimulations sonores. La transmission d'un son depuis le milieu extérieur jusqu'aux cellules ciliées est donc fortement conditionnée par l'intégrité de toutes les structures intervenantes. En particulier, cette transmission est intimement liée à des propriétés précises de déformation viscoélastique des compartiments liquidiens (périlymphe et endolymphe) et du labyrinthe membraneux à ce niveau, c'est-à-dire de la membrane basilaire et de la membrane de Reissner.

La flexion des stéréocils est à l'origine de la mécanotransduction. La flexion horizontale des cils vers l'extérieur (du coté des plus grands cils) est à l'origine de la dépolarisation cellulaire, tandis qu'une flexion vers l'intérieur est à l'origine de l'hyperpolarisation cellulaire. Dans les CCI, l'amplitude de la flexion des cils entrainera une dépolarisation proportionnelle et une transmission aux fibres du nerf auditif. Dans les CCE, l'amplitude de la flexion entraînera un changement de longueur de la cellule avec une fréquence résonnante à la fréquence de flexion des cils.[16]

Les cellules ciliées externes et internes n'ont pas la même fonction : d'un point de vue physiologique, les CCE sont spécialisées dans la contraction alors que les CCI transmettent l'information auditive au SNC (Illustration 18).

Le couplage mécanique des CCE avec les membranes basilaire et tectoriale permet une amplification de la stimulation sonore par un mécanisme actif. Ainsi amplifiée, la vibration est transmise aux CCI capables de traduire l'excitation (entrée d'ions K^+) en un message nerveux (libération de glutamate dans la première synapse). Cette étape initiale de la transduction auditive, parfois appelée « micromécanique cochléaire », est responsable de la finesse du traitement du signal acoustique entrant. Une lésion (ou même une fatigue) des CCE se traduit donc par la perte des mécanismes actifs d'amplification et une augmentation du seuil de détection sonore de 40 à 50 dB.

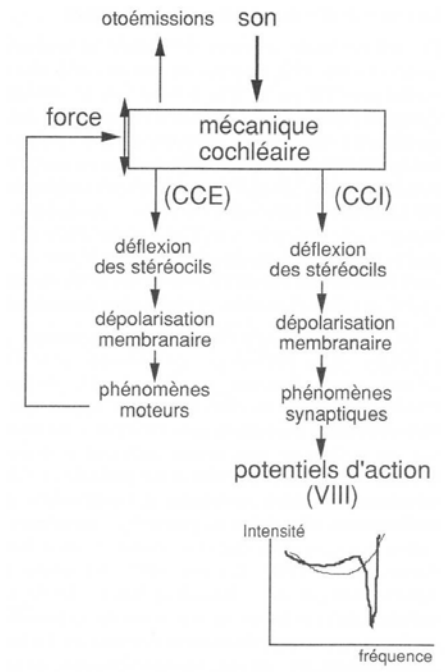


Illustration 18 : Fonctions résumées des CCI et des CCE. Les CCI sont des cellules sensorielles pures. Les CCE réinjectent de l'énergie dans le système ce qui se traduit par une amplification sélective et par l'existence d'otoémissions [16]

La découverte de ces mécanismes actifs dans la cochlée remonte à peine à trois décennies : la cochlée se comporte comme un amplificateur-régénérateur qui traite le signal qui est présenté à son entrée en lui appliquant une résonance, puis prélève une petite fraction du signal de sortie pour le réinjecter à l'entrée : il y a un rétrocontrôle. La cochlée active, de ce fait, deux performances associées qui sont la sensibilité et la sélectivité.

Suite au cisaillement des stéréocils, il se produit une ouverture des canaux ioniques à potassium. Le courant potassique entrant entraîne une dépolarisation membranaire cellulaire. La dépolarisation entraîne à son tour une contraction cellulaire qui se répercute sur la membrane basilaire. La contraction est par la suite régulée par le système nerveux. Ce mécanisme n'est possible que parce que la strie vasculaire sécrète une grande quantité de potassium dans l'endolymphe, sous dépendance de la vascularisation de la cochlée. [8, 11]

2.4.La strie vasculaire, les échanges ioniques

La strie vasculaire est un épithélium qui se situe au niveau de la paroi latérale du canal endolymphatique de la cochlée. Elle comporte schématiquement trois couches cellulaires : la couche basale du côté osseux, la couche intermédiaire et la couche marginale du côté endolymphatique (Illustration 19).

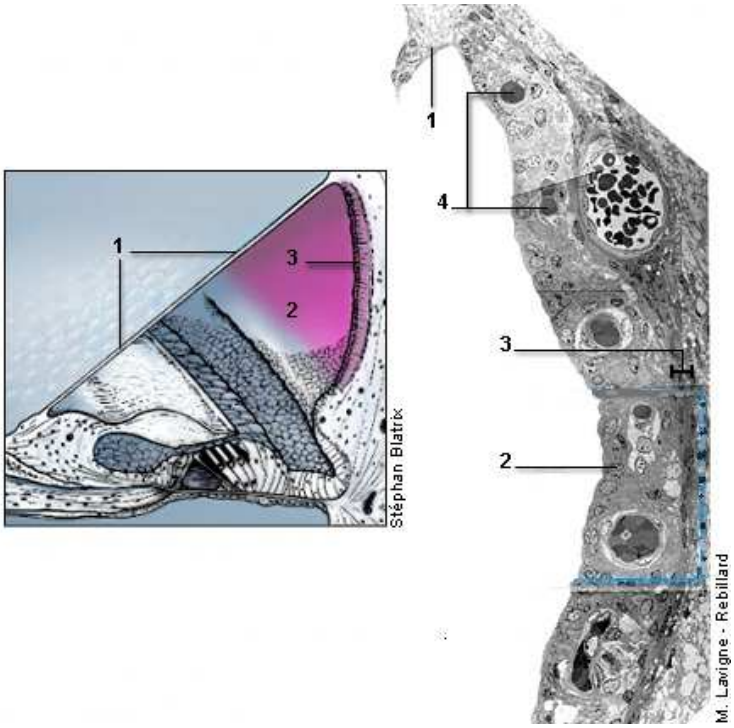


Illustration 19 : Schéma de la structure de la strie vasculaire (à gauche).On voit la membrane de Reissner (1), le canal cochléaire (2) et la strie vasculaire (3). Montage au microscope électronique à transmission d'une strie vasculaire de cochlée humaine (à droite). On voit le départ de la membrane de Reissner (1), une cellule marginale (2), des cellules basales (3) et un capillaire sanguin (4) [17]

La strie vasculaire joue un rôle essentiel dans le maintien de la composition de l'endolymphe et de la périlymphe. Les cellules marginales de la strie vasculaire sont en contact par leur pôle apical avec l'endolymphe et par leur partie basale avec des vaisseaux (Illustration 20). Elles jouent un rôle capital dans les échanges ioniques [17]. La sécrétion active d'ions K^+ par la strie vasculaire dans l'endolymphe est responsable d'un potentiel endolymphatique de +90mV. Cette sécrétion se fait essentiellement grâce à des pompes ioniques couplées à des ATPase, ce qui explique que l'ischémie provoque immédiatement des symptômes cochléaires et vestibulaires (après deux minutes seulement). Les pompes ioniques de la strie vasculaire sont également très sensibles aux diurétiques de l'anse : l'intoxication par le furosémide entraîne en quelques minutes une altération de la boucle de rétrocontrôle des CEE et une altération de la fonction cochléaire [18]. La conséquence de ce transport ionique est que les compositions de la périlymphe et de l'endolymphe sont très différentes : la périlymphe est riche en sodium alors que l'endolymphe est riche en potassium (Illustration 21).Cette différence de composition rend possible les phénomènes de dépolarisation des cellules sensorielles ciliées du labyrinthe. [8]

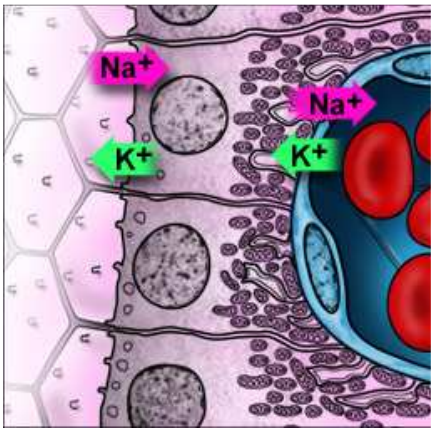


Illustration 20 : Dessin montrant les cellules marginales [17]

	Périlymphe	Endolymphe
Na+	154	1
K+	3	161
Cl-	128	131

Illustration 21 : Tableau montrant la composition de la périlymphe et de l'endolymphe (en mM) [19]

3. *L'appareil vestibulaire*

On entend par appareil vestibulaire l'ensemble du vestibule et des canaux semi-circulaires. Il possède deux types de récepteurs sensoriels qui sont : les macules otolithiques (pour capter les accélérations linéaires) et les crêtes ampullaires (pour capter les accélérations rotatoires). Les informations captées sont acheminées au système nerveux central où arrivent également des afférences visuelles et proprioceptives. L'ensemble permettra une gestion de la posture et du déplacement.

3.1.Le vestibule

3.1.1. Le vestibule osseux

La partie osseuse du vestibule est la partie centrale du labyrinthe osseux. Il a une forme globuleuse et présente des diamètres variables, ne dépassant pas 7 mm. Ses parois présentent sept orifices qui sont : la fenêtre ovale, l'embouchure de la rampe vestibulaire de la cochlée et les cinq orifices des canaux semi-circulaires.[2]

3.1.2. Le vestibule membraneux

A l'intérieur de la partie osseuse, on trouve les composants du labyrinthe membraneux qui sont le saccule, l'utricule et le système endolymphatique. Ces trois structures sont en communication (Illustration 22).

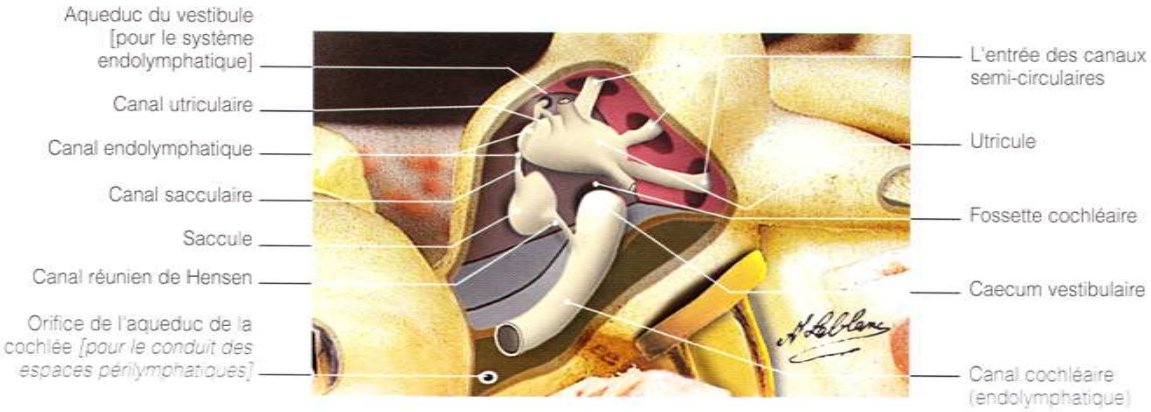


Illustration 22 : Vestibule fenestré montrant la situation de l'utricule, du saccule et du canal endolymphatique [7]

Le saccule occupe la partie antérieure et la partie inférieure du vestibule osseux. Il est globalement sphérique. Il donne en arrière le canal sacculaire, branche du canal endolymphatique et en bas le canal de Hensen qui le relie au canal cochléaire. L'utricule occupe la partie supérieure et la partie postérieure du vestibule osseux. Il reçoit les extrémités des canaux semi-circulaires (Illustrations 24 et 25).

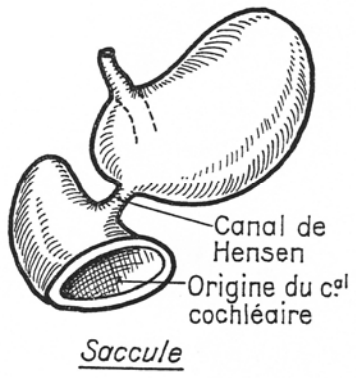


Illustration 23 : Dessin du saccule [1]

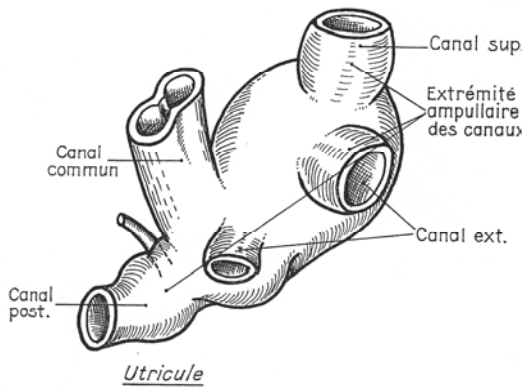


Illustration 24 : Dessin de l'utricule [1]

Le système endolymphatique comprend le canal utriculaire et le canal sacculaire qui proviennent de ces deux structures, et qui se réunissent en « Y » pour former le canal endolymphatique puis le sac endolymphatique qui constituent un prolongement intracrânien du labyrinthe membraneux. Le canal utriculaire est séparé de la cavité utriculaire par la valvule utriculo-endolymphatique de Bast. Le sac endolymphatique est situé dans une gaine conjonctive comprise entre le rocher et la dure mère recouvrant le cervelet. Le canal endolymphatique circule dans l'aqueduc du vestibule, un canal osseux très fin (0,5 mm de diamètre) qui s'étend du vestibule à la cavité crânienne, bordé de canalicules osseux contenant des vaisseaux nourriciers (*paravestibular canaliculi*) (Illustrations 26 et 27).

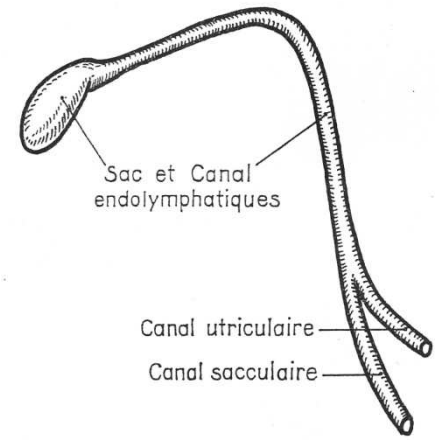


Illustration 25 : Dessin du système endolymphatique [1]

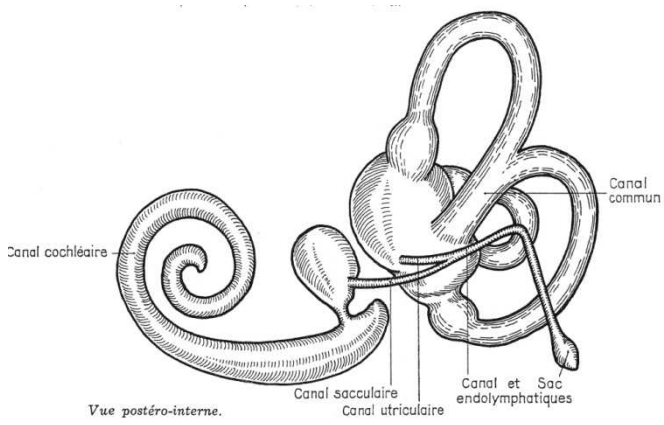


Illustration 26 : Vue d'ensemble du labyrinthe membraneux montrant les rapports entre saccule, utricule et système endolymphatique [1]

Il est le siège de nombreux échanges ioniques et de mouvements d'eau depuis l'endolymphe. On y retrouve également des cellules immunocompétentes ainsi que des macrophages endoluminaux. [1, 7, 20]

3.1.3. Les macules (organes otolithiques)

A l'intérieur du saccule et de l'utricule se situent une macule utriculaire et une macule sacculaire (Illustration 27).

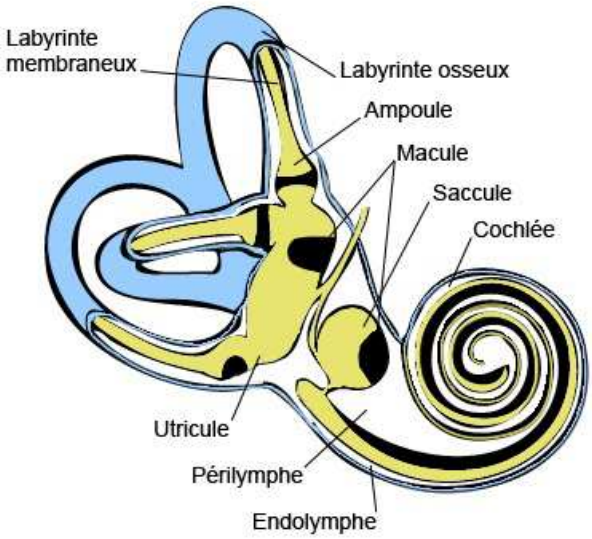


Illustration 27 : Dessin montrant la localisation des macules dans le labyrinthe membraneux [21]

Les macules sont les unités sensorielles qui transforment les accélérations en signaux nerveux interprétables. Ils sont constitués d'un épithélium et d'une membrane extracellulaire (Annexe 1).

- l'épithélium : une couche de cellules épithéliales faite de cellules de soutien et de cellules sensorielles disposées régulièrement en mosaïque,
- une membrane extracellulaire : la cupule, qui est une masse gélatineuse homogène dont une extrémité est fixe, au niveau de l'épithélium sensoriel, et l'autre extrémité décrit des mouvements de translation. Cette membrane est alourdie par des cristaux essentiellement faits de carbonate de calcium : les otolithes (illustration 28).La formation des otolithes se fait pendant la période embryonnaire et se termine peu après la naissance. Cette synthèse est étroitement liée à la richesse calcique et à l'activité de l'endolymphe, et une perte de ces cristaux n'entraîne pas de régénération.

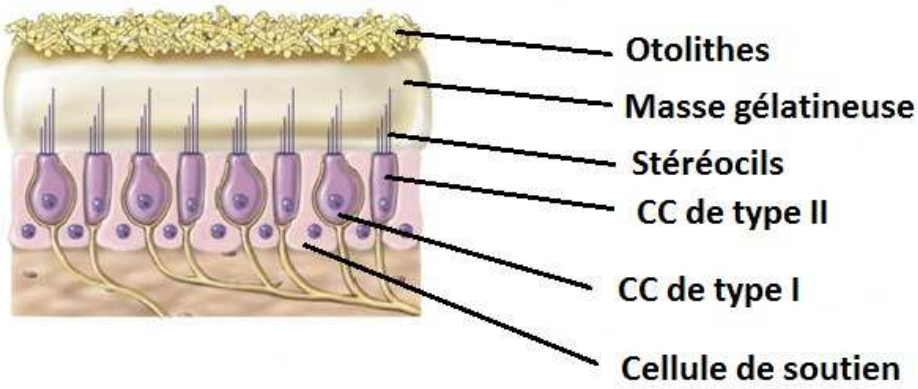


Illustration 28: Dessin représentant la structure d'une macule. On distingue les cellules de type I (en amphore), les cellules de type II (rectangulaires),les cellules de soutien, les cils, et la membrane extracellulaire constituée d'une masse gélatineuse et des otolithes en surface [22]

La macule utriculaire se situe sur le plancher et la paroi antérieure du segment antérieur de l'utricule. Elle est contenue dans un plan globalement horizontal. Elle détecte les accélérations dans le plan horizontal.La macule sacculaire se situe sur la face profonde du saccule et est contenue dans un plan sagittal. Elle détecte les accélérations dans le plan sagittal et donc la pesanteur.Pour chaque macule, les mouvements de la tête dans le plan considéré se traduisent par un déplacement du bord libre et

donc par une flexion des cils des cellules sensorielles(illustration 29). C'est cette flexion qui est à l'origine de la mécanotransduction et qui sera traduite en signal électrique. [7, 20]

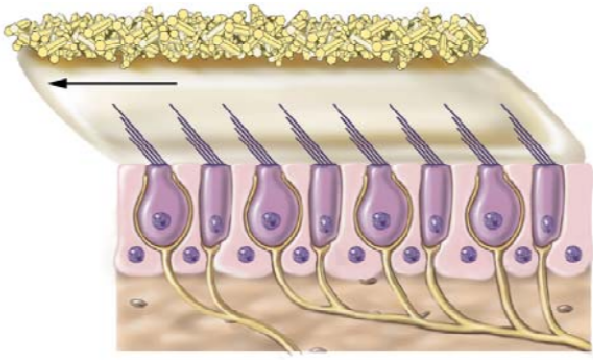


Illustration 29: Dessin d'une macule soumise à une accélération détéctable. La direction de l'accélération est la droite, la flexion des cils se fait vers la gauche [22]

3.2.Les canaux semi-circulaires

3.2.1. Composante osseuse

La partie osseuse est représentée par trois tubes creux en forme de boucles incomplètes de 7 à 8 mm de diamètre. Ils sont ouverts dans le vestibule par leurs deux extrémités. Ils sont une dépendance du vestibule et constituent avec lui un appareil non dissociable que l'on nomme appareil vestibulaire. La physiologie les présente comme des perfectionnements du vestibule primitif. Ils ne sont d'ailleurs présents que chez les vertébrés. Pour chacun d'entre eux, une extrémité est dilatée : c'est l'extrémité ampullaire, siège d'une tache criblée pour le passage des rameaux des nerfs ampullaires. On distingue le canal horizontal (externe), le supérieur et le postérieur. Leurs orientations ont un grand intérêt physiologique puisqu'elles déterminent le plan orthovestibulaire :

- le canal supérieur est vertical, compris dans un plan plus proche du plan sagittal que du plan frontal,
- le canal horizontal (ou externe) est horizontal ; sa boucle est le point par lequel le labyrinthe se rapproche le plus de la face externe du crâne : cette situation superficielle lui donne une grande importance d'un point de vue anatomique et chirurgical,

- le canal postérieur est vertical, dans un plan perpendiculaire au plan du canal supérieur.

Les trois canaux sont dans des plans approximativement perpendiculaires entre eux. [2]

3.2.2. Composante membraneuse

Les canaux semi-circulaires membraneux baignent dans une petite quantité de périlymphe. Ils occupent l'intérieur des canaux osseux et contiennent l'endolymphe (Illustration 30). Ils présentent une extrémité ampullaire et une extrémité non-ampullaire. Le canal postérieur et le canal supérieur ont leur extrémité non ampullaire commune. Tous les canaux s'ouvrent dans l'utricule. A la partie antérieure de chaque ampoule, près de l'entrée dans l'utricule, se situent les crêtes ampullaires. [1]

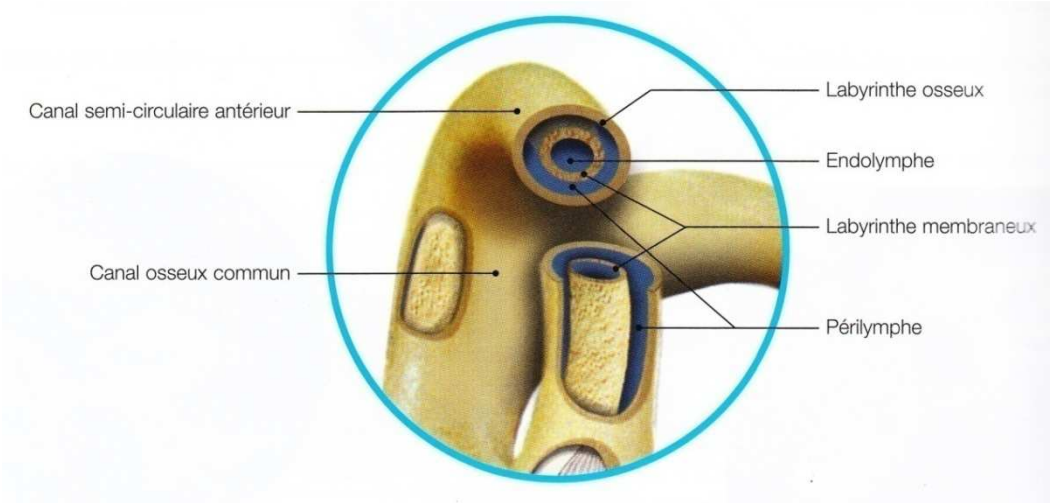


Illustration 30 : Diagramme d'une coupe axiale du canal semi-circulaire antérieur [7]

3.2.3. Les crêtes ampullaires (organes ampullaires)

Les crêtes ampullaires sont constituées d'un épithélium et d'une membrane extracellulaire. L'épithélium est fait de cellules de soutien et de cellules sensorielles disposées en mosaïque. La membrane extracellulaire, la cupule, est une masse gélatineuse homogène dont une extrémité est fixe, au niveau de l'épithélium sensoriel alors que l'autre extrémité décrit des mouvements

angulaires en restant au contact de la paroi opposée de l'ampoule. L'excitation physiologique est l'accélération (Illustrations 31 et 32).

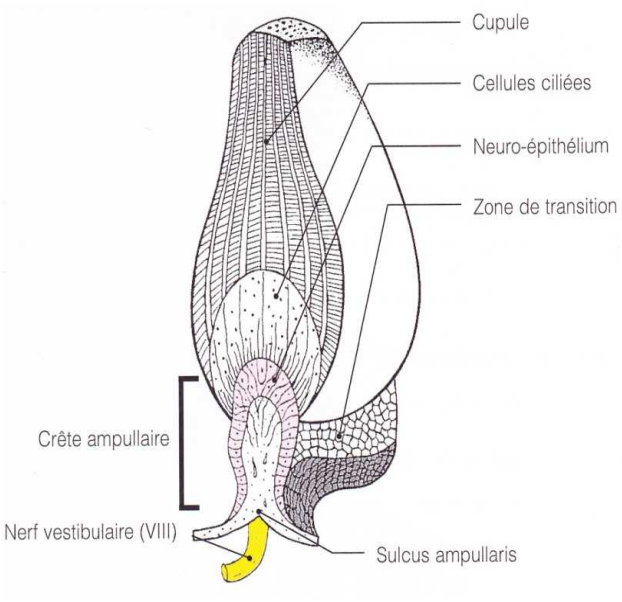


Illustration 32 : Dessin d'une crête ampullaire en situation [25]

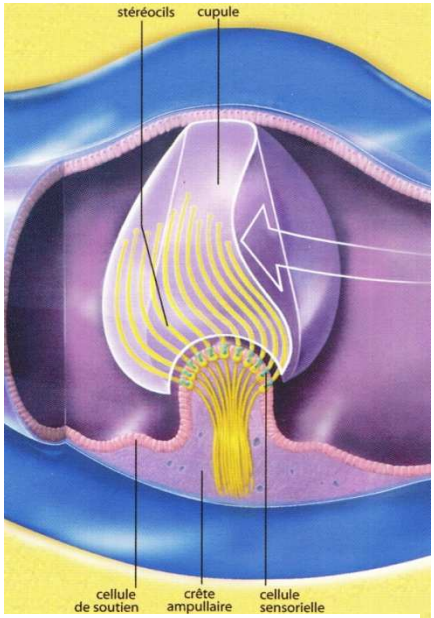


Illustration 31 : Schéma de la constitution d'une crête ampullaire (A. Leblanc) [25]

Le vestibule possède donc cinq épithéliums neurosensoriels reposant sur le plancher de cinq organes récepteurs remplis d'endolymphe : trois crêtes pour détecter les accélérations angulaires et deux macules, pour détecter les accélérations linéaires. Tout mouvement peut être complètement traduit par cinq stimulations précises sur ces détecteurs. [1]

3.3.Les cellules I et II

Les cellules sensorielles des neuroépithéliums des macules et des crêtes sont de deux types : les cellules ciliées de type I et les cellules ciliées de type II. Les cellules I, en forme d'amphore, sont totalement enserrées dans un calice nerveux afférent ; des fibres efférentes viennent au contact de ce calice, sans toucher directement la paroi de la cellule. Elles ont un potentiel de repos de -70mV. Les cellules II sont de forme rectangulaire, contactées par des fibres afférentes et par des

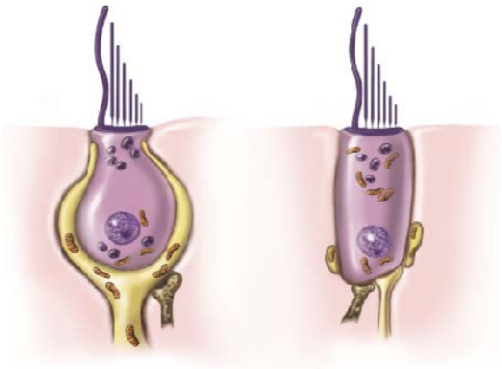


Illustration 33 : Schéma d'une cellule I (à gauche) et d'une cellule de type II (à droite). [22]

fibres efférentes ; elles ont un potentiel de repos de -45mV (Illustration 33 et 34).La répartition des types de cellules n'est pas homogène au sein d'une macule ou d'une crête ampullaire : les cellules de type I sont plutôt centrales, les type II sont plutôt périphériques.

Illustration 34 : Structure d'une cellule ciliée vestibulaire de type I – microscopie électronique à balayage [23]

Sur une cellule, les cils sont de natures différentes : une centaine de stéréocils, riches en actine, et un kinocil. Les stéréocils sont rigides et organisés en rangées décroissantes. Les stéréocils et le kinocil sont reliés entre eux par de fins filaments de façon à ce que, en cas de stimulation excitatrice, le glissement des stéréocils les uns sur les autres se fasse à la manière des pages d'un livre qu'on plie :

- les « tip links » sont des liens apicaux,
- les « side links » sont des liens latéraux.

Les stéréocils sont enserrés dans la cupule et suivent ses déplacements. Le kinocil provoque le déplacement de l'ensemble des stéréocils et représente un axe de dépolarisation :

- le déplacement des stéréocils vers le kinocil provoque une dépolarisation et donc une excitation,
- le déplacement des stéréocils à l'opposé du kinocil provoque une hyperpolarisation et donc une diminution d'activité.

Le déplacement des stéréocils vers le kinocil provoque l'ouverture des canaux de mécanotransduction au pôle apical de la cellule puis un enchaînement d'événements:

- l'entrée des ions K^+depuis l'endolymphe et la création d'un courant de mécanotransduction,
- ce courant entraîne la dépolarisation de la cellule,
- il s'ensuit l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants du réticulum endoplasmique,

- l'augmentation du calcium cytosolique entraîne une fusion des vésicules présynaptiques à la membrane et le largage du glutamate dans la synapse,
- les récepteurs au glutamate postsynaptiques ouvrent les canaux sodiques voltage-dépendants,
- l'entrée du sodium crée le potentiel d'action dans les fibres afférentes,
- enfin, le message est transmis aux centres nerveux par les fibres afférentes.

Les fibres efférentes interviennent dans des mécanismes de rétrocontrôle de la prise d'information : une boucle longue passant par les noyaux vestibulaires et une boucle courte plus directe, particulièrement importante pour les cellules de type I.

Lors d'une stimulation, les canaux potassiques se referment avant que les cils ne reviennent en position initiale, ce qui permet une réponse décroissante même si la stimulation se maintient. Les ions Ca^{2+} sont quant à eux re-captés par le réticulum endoplasmique. Outre leurs formes et la nature de leurs contacts avec les afférences et efférences, les cellules de type I et II diffèrent par les valeurs de seuil de dépolarisation. Leurs rôles respectifs sont encore mal connus mais on pense que les cellules de type I sont phasiques (elles ne répondent qu'en cas de mouvement de la touffe ciliaire dans le sens de la polarisation cellulaire), alors que les cellules de type II seraient toniques (elles transmettent une activité électrique au repos, qui sera augmentée ou diminuée en fonction de la direction de flexion des stéréocils). On prédit aussi un rôle contractile des cellules de type I.

Dans le vestibule, le potentiel endolymphatique est beaucoup plus faible que dans la cochlée et le courant ionique entrant dans les cellules ciliées en cas de dépolarisation est moins important que dans la cochlée. Cette spécificité provient de la cellule de type I qui laisse partir en permanence des ions K^+. La capacité de dépolarisation et donc la sensibilité sont donc plus faibles. Les cellules de type I ont un mécanisme de mécanotransduction différent de celui des cellules de type II, basé sur des phénomènes de dépolarisation limités à la membrane basale. Les cellules ciliées présentent des rubans synaptiques en regard des synapses.

En général, une fibre afférente contacte une cellule ciliée mais il arrive souvent qu'une fibre nerveuse contacte plusieurs cellules de type II. La plupart du temps, le contact avec les cellules de type I se font par un calice. Les synapses vestibulaires sont capables d'une certaine plasticité. Un système efférent contacte les synapses du système afférent pour une régulation. Le neurotransmetteur prédominant est l'acétylcholine, modulé par des récepteurs nicotiniques et muscariniques. [1, 7, 20]

3.4.Physiologie vestibulaire

Chez l'homme, le vestibule intervient dans trois fonctions qui sont :

- la quantification des mouvements de la tête dans l'espace grâce à six variables (mouvements translationnels antéro-postérieurs, gauche-droite, supéro-inférieurs et mouvements rotationnels dans les plans horizontal, frontal, sagittal),
- la posture,
- l'adaptation oculomotrice (par le reflexe vestibulo-oculaire).

Les zones de projection du système vestibulaire sont des centres du tronc cérébral et du cervelet qui traitent l'information pour le calcul de la position et du déplacement de la tête. L'équilibre s'obtient grâce aux boucles réflexes posturales et oculomotrices qui constituent des phénomènes sous-corticaux élémentaires : le circuit du reflexe vestibulo-oculaire coordonne les mouvements de la tête et des yeux alors que les ajustements posturaux de la tête et du corps s'obtiennent grâce aux projections des noyaux vestibulaires vers la moelle, coordonnés par le cervelet. La perception subjective du mouvement et son intégration rendent compte de voies sous-corticales plus complexes.

4. Les compartiments liquidiens

L'oreille interne abrite la périlymphe et l'endolymphe, deux compartiments liquidiens séparés par le labyrinthe membraneux. Dans le labyrinthe membraneux, l'endolymphe est riche en ions K^+ et positivement polarisée alors que les espaces qui entourent le labyrinthe membraneux sont remplis de périlymphe dont la composition ressemble à celle d'un liquide extracellulaire, riche en ions Na^+.

L'étude de la composition de l'endolymphe et de la périlymphe, et plus particulièrement l'étude de la variation de leur composition en cas de pathologie ou de recherche de cinétique de distribution médicamenteuse se heurte à plusieurs difficultés d'analyse :

- elles sont situées au sein d'un massif osseux,
- leur volume, de l'ordre du nano et du microlitre, nécessite des techniques d'ultra microanalyse,
- elles sont entourées de barrières tissulaires complexes : une barrière endothéliale serrée entre périlymphe et plasma et une autre hétérogène et très serrée entre endolymphe et périlymphe.

Un troisième liquide particulier, la cortilymphe, remplit les espaces extracellulaires entourant l'organe de Corti. Elle est particulièrement difficile à étudier. Les recherches utilisant des microanalyses aux rayons X ont suggéré cependant que la composition de la cortilymphe était comparable aux milieux extra-cellulaires habituels. Ces difficultés d'étude rendent longues, difficiles et coûteuses les recherches sur l'évaluation de l'efficacité des traitements des pathologies de l'oreille interne. [24]

4.1.La périlymphe et l'endolymphe

C'est H. Silverstein qui a commencé à ponctionner de la périlymphe dans le labyrinthe pour l'étudier. Il a aussi fait partie des premiers qui ont perfusé la fenêtre ronde. Les compositions physiologiques des différents liquides sont aujourd'hui globalement connues. Le tableau de l'illustration 35 montre les quantités des différents ions présents.

Composition des fluides (mmol/L)						
Composants	Scala Media	Scala Vestibuli	Scala Tympani	Sac Endolymphatique	CSF	Plasma
Na+	1-1,3	141-145	138-148	103	149	145
K+	157	6	4,2	15	3,1	5
Ca2+	0,023	0,6-2	1 à 2	0,5	1,2	2,6
CL-	131-132	121	119		129	106
HCO3-	31	18	21		19	18
pH	7,4	7,3	7,3		7,3	7,3

Illustration 35 : Compositions des fluides de l'oreille interne [22]

Les différences notables proviennent des concentrations des ions Na^+ et des ions K^+ qui sont à l'origine de la possibilité de dépolarisation des cellules ciliées. On notera que la périlymphe de la rampe vestibulaire (*scala vestibuli*) n'a pas exactement la même composition que celle de la rampe tympanique (*scala tympani*). Cette différence pourrait provenir de la communication entre le LCR et la périlymphe de la rampe tympanique par l'aqueduc cochléaire :

- La périlymphe de la rampe vestibulaire semble être produite à partir du plasma à travers une barrière hémato-périlymphatique ressemblant à une barrière hémato-cérébrale et à une

barrière hémato-céphalorachidienne : une filtration passive laissant passer eau et ions et retenant les grosses particules ?

- La périlymphe de la rampe tympanique pourrait avoir comme précurseur le plasma et/ou le LCR dans des proportions encore floues.

L'endolymphe a une composition clairement remarquable, à l'opposé de celle observée habituellement dans les liquides extracellulaires concernant les ions sodium et potassium :

- une concentration élevée en ions K^+,
- une concentration faible en ions Na^+.

Sa composition montre aussi quelques variations entre le vestibule et la cochlée, ainsi que longitudinalement, entre la base de la cochlée et l'apex. La concentration en ions K^+ est supérieure dans la partie basse de la cochlée, et donc la différence de concentration en ions K^+ entre l'endolymphe et la périlymphe à ce niveau est plus importante. On peut en déduire une plus grande capacité à la dépolarisation pour les cellules ciliées situées dans cette partie et correspondant au traitement des sons aigus. Toutes les cavités remplies d'endolymphe sont polarisées positivement par rapport au plasma ou à la périlymphe. Le potentiel endolymphatique est produit localement :

- dans la cochlée par la strie vasculaire,
- dans l'utricule, le saccule et les canaux semi-circulaires par des cellules non sensorielles

Les endolymphes cochléaire et vestibulaire ont des compositions ioniques voisines, cependant les ions ne sont pas à leur point d'équilibre isoélectrique dans la cochlée alors qu'ils s'en rapprochent dans le vestibule. Il en résulte une grande différence de potentiel endolymphatique entre les deux zones :

- 80 à 90 mV dans la cochlée ?
- 4 à 5 mV dans le vestibule.

Cet écart vient d'une différence de mécanisme de mécanotransduction entre les cellules ciliées cochléaires et les cellules ciliées vestibulaires, ces dernières laissant « fuir » en permanence des ions K^+ de l'endolymphe vers la périlymphe. Les épithéliums spécialisés dans la sécrétion ionique qui permettent de constituer l'endolymphe ont un fonctionnement très proche de l'épithélium rénal. Cette similarité explique certaines associations entre pathologie rénale et pathologie d'oreille interne. [22, 24]

4.2.Homéostasie

On trouve, dans le vestibule, des épithéliums spécialisés dans le maintien de l'homéostasie des liquides labyrinthiques. Les cellules sombres vestibulaires sont l'équivalent fonctionnel des cellules marginales de la strie vasculaire. Elles sont situées en périphérie des neuroépithéliums

maculaires et ampullaires et interviennent dans la production et le maintien de l'endolymphe à partir de la périlymphe, au niveau vestibulaire. Elles sécrètent principalement des ions K^+ sous contrôle β-adrénergique. Les cellules transitionnelles jouent un rôle dans la réabsorption de certains cations. Les cellules canalaires sont situées dans les canaux semi-circulaires et sécrètent des ions Cl^- dans l'endolymphe, sous contrôle β-adrénergique. On les soupçonne aussi de pouvoir réabsorber du Na^+ sous le contrôle de récepteurs aux glucocorticoïdes (ce qui expliquerait l'efficacité des corticoïdes lors de la crise de Menière). Le sac endolymphatique semble être le lieu de régulation de la pression osmotique de l'endolymphe. Il est un lieu de sécrétions mesurables d'ions K^+, Ca^{2+} et H^+ et aussi le lieu de mouvement d'eau par des canaux aquaporines (canaux à eau) régulés notamment par les récepteurs V2 à l'hormone antidiurétique (ADH) qui inhibent la résorption de l'endolymphe par le sac. La fonction majeure du sac endolymphatique semble donc être les échanges liquidiens entre endolymphe, périlymphe et sang. On pense aussi qu'à ce niveau il existe des capteurs de pression.
De ces différents mécanismes se crée un flux endolymphatique de l'apex cochléaire jusqu'au sac endolymphatique. [24]

5. Vascularisation et innervation

5.1.Vascularisation du labyrinthe

Le réseau vasculaire de la base de la cochlée est très fourni, contrairement à celui de l'apex : on peut penser que l'évolution a favorisé les fréquences sonores aigües. L'absence de suppléance de ce système rend l'ischémie aisée.
Les vascularisations du labyrinthe osseux et du labyrinthe membraneux sont indépendantes. Le labyrinthe osseux est vascularisé par l'artère stylo-mastoïdienne (branche de l'artère auriculaire postérieure), l'artère tympanique inférieure (branche de l'artère pharyngienne ascendante) et l'artère subarcuata. Le labyrinthe membraneux est vascularisé spécifiquement par l'artère labyrinthique, qui naît de l'artère cérébelleuse antéro-inférieure ou directement de l'artère basilaire et qui se divise en trois branches : l'artère cochléaire postérieure, l'artère vestibulaire antérieure et l'artère vestibulo-cochléaire (Illustration 36).

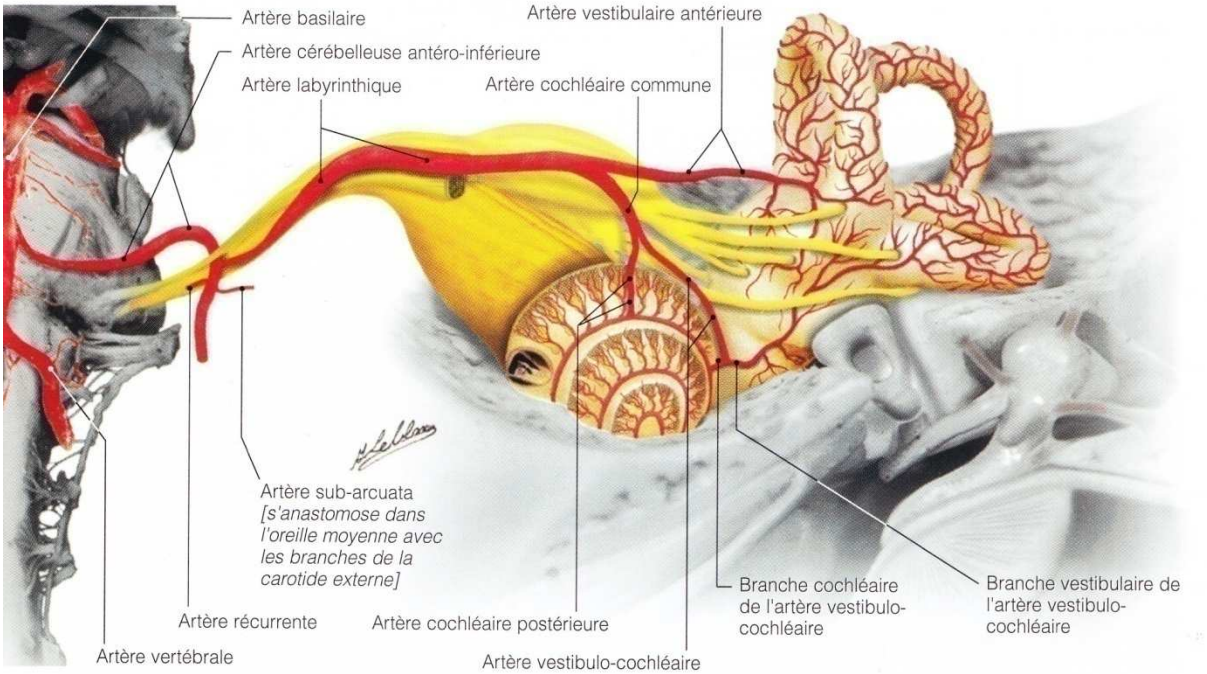


Illustration 36 : Vascularisation du labyrinthe [7]

Deux réseaux veineux se jettent dans le sinus pétreux inférieur puis dans la veine jugulaire :

- le réseau de l'aqueduc de la cochlée qui provient des zones sensorielles du vestibule, de la veine modiolaire commune et de la veine de la fenêtre ronde,
- le réseau de l'aqueduc du vestibule qui réunit les veines provenant des zones non sensorielles du système vestibulaire.[25]

5.2.Innervation

Le nerf vestibulo-cochléaire est un nerf sensoriel, huitième paire crânienne. Il est formé de deux parties : le nerf cochléaire (nerf de l'audition) et le nerf vestibulaire (nerf de l'équilibration). [25]

5.2.1. Nerf vestibulaire

Les informations recueillies dans le vestibule, au niveau des cellules ciliées des épithéliums sensoriels sont acheminées jusqu'aux noyaux vestibulaires du tronc cérébral par la racine vestibulaire du nerf vestibulo-cochléaire. Les corps cellulaires des neurones bipolaires primaires sont regroupés dans les ganglions vestibulaires supérieur et inférieur de Scarpa, situés au fond du conduit auditif

interne. Les neurones bipolaires du ganglion supérieur innervent les crêtes ampullaires des canaux semi-circulaires supérieur et externe, la macule de l'utricule, et une partie de la macule du saccule. Ceux du ganglion inférieur innervent la crête ampullaire du canal semi-circulaire postérieur ainsi qu'une partie de la macule du saccule. Les filets nerveux se réunissent et forment le nerf vestibulaire qui traverse le conduit auditif interne et pénètre dans le tronc cérébral au niveau du sillon bulbo-protubérantiel pour rejoindre les noyaux vestibulaires. De là se font des connexions internucléaires, vestibulo-spinales, vestibulo-cérébelleuses, vestibulo-oculaires, ainsi que des connexions thalamiques et corticales. [25]

5.2.2. Nerf cochléaire

Les informations recueillies dans la cochlée, au niveau des CCI et des CCE sont acheminées jusqu'aux noyaux cochléaires du tronc cérébral par la racine cochléaire du nerf vestibulo-cochléaire.
Les dendrites traversent la lame spirale et rejoignent le canal spiral du modiolus (canal de Rosenthal). Les corps cellulaires des neurones primaires auditifs sont regroupés dans le ganglion spiral de Corti (Illustration 37).Comme son nom l'indique, il a une forme allongée, en spirale. Il est situé dans le modiolus de la cochlée dont il suit la forme. A ce niveau, chaque corps cellulaire de neurone est entouré d'une cellule satellite comparable à une cellule gliale de Schwann. Cette présence de myéline accélère la vitesse de transmission des messages sensoriels auditifs.

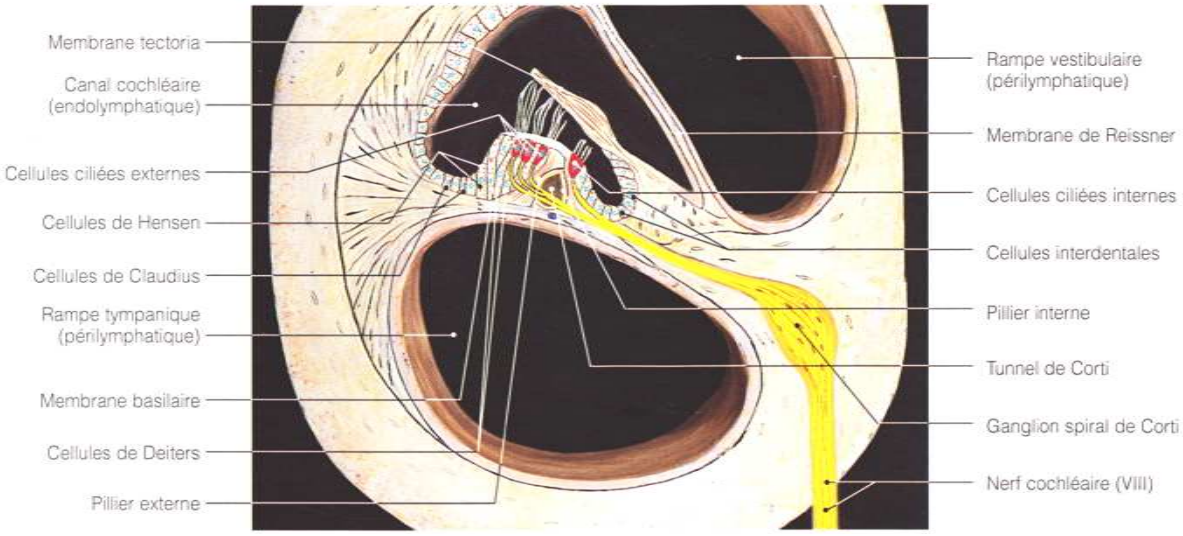


Illustration 37 : Innervation de l'organe de Corti [7]

On distingue un système afférent et un système efférent :

- le système afférent radial (en bleu sur l'illustration 38) est constitué de tous les neurones du ganglion spiral qui relient la cochlée aux noyaux cochléaires,
- le système efférent latéral (en rouge sur l'illustration 38) provient de petits neurones de l'olive supérieure homolatérale et effectue un rétrocontrôle sur la synapse entre la CCI et la fibre afférente. Il intervient notamment pour protéger cette synapse contre les accidents excitotoxiques (provoqués par l'ischémie ou les traumatismes),

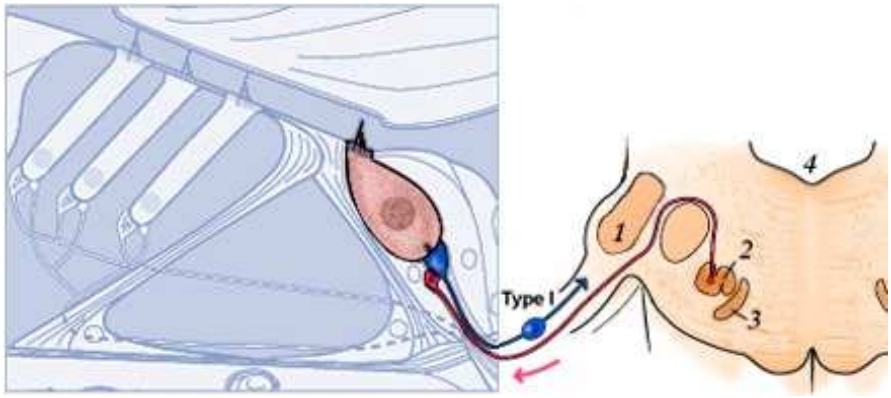


Illustration 38 : Connexions entre la CCI et le tronc cérébral. 1 : noyaux cochléaires ; 2 : olive supérieure latérale ; 3 : olive supérieure médiane ; 4 : plancher du 4ème ventricule (R. Pujol) [26]

- le système afférent spiral (en vert sur l'illustration 39) relie les CCE aux noyaux cochléaires. Son rôle est mal connu,
- le système efférent médian (en rouge sur l'illustration 39) relie les CCE au complexe olivaire supérieur médian qui modère leur électromobilité (faisceau de Rasmussen). [26]

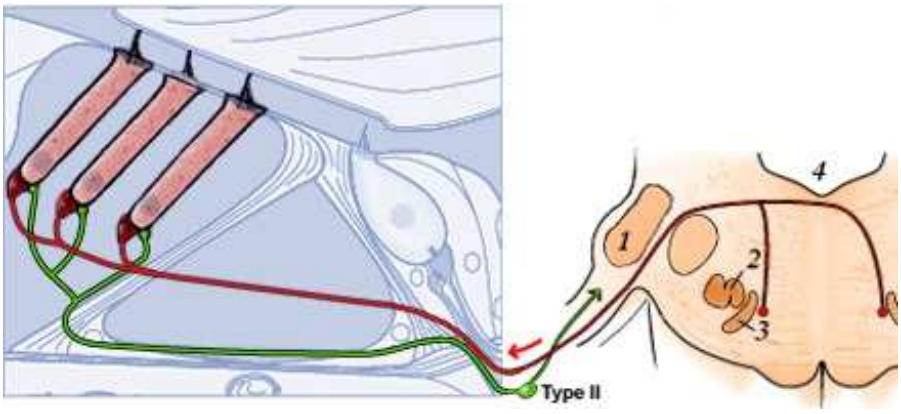


Illustration 39 : Connexions entre les CCE et le tronc cérébral. 1 : noyaux cochléaires ; 2 : olive supérieure latérale ; 3 : olive supérieure médiane ; 4 : plancher du 4ème ventricule [26]

Chaque CCI est contactée par une dizaine de fibres nerveuses issues du ganglion spiral : environ 90% des neurones du ganglion spiral connectent les CCI alors que seuls10% sont destinés aux CCE. Cette première synapse au niveau de la cellule ciliée est de type neurochimique avec comme neurotransmetteur le glutamate. Les neurones bipolaires du ganglion spiral projettent ensuite leurs axones vers le tronc cérébral et forment des contacts multi-synaptiques dans le noyau cochléaire, dont les neurones projettent vers l'olive supérieure puis après plusieurs relais synaptiques vers le colliculus inférieur et le cortex auditif.

Les synapses des cellules sensorielles auditives internes (et vestibulaires) comportent un ruban synaptique qui concentre les vésicules de glutamate et regroupe les canaux calcium dans la zone active. L'entrée des ions Ca^{2+} dans la cellule grâce à des canaux calcium voltage-dépendants de type L-Cav1.3 entraîne la libération de glutamate dans la fente synaptique par un mécanisme impliquant une protéine appelée otoferline, qui joue le rôle de senseur calcique dans les mécanismes de fusions vésiculaires rapides. Des expériences sur des souris transgéniques n'exprimant pas l'otoferline ont effectivement montré l'implication essentielle de cette protéine dans la fusion vésiculaire rapide, calcium dépendante, des cellules cochléaires et vestibulaires.

Les besoins particuliers de ces synapses sont :

- un impératif de précision temporelle dans une échelle de temps inférieure au millième de seconde,
- la possibilité d'une activité inépuisable car l'oreille est sans cesse soumise aux stimulations sonores,

- l'obligation de rendre compte d'une très grande amplitude de variation.

Le ruban synaptique rend compte de la mise en place de mécanismes de fusions vésiculaires très rapides répondant à ces trois impératifs. Ce même système se retrouve dans les cellules sensorielles de la rétine et de pinéalocyte de l'épiphyse. Certaines études ont montré que l'absence de fonctionnalité du ruban synaptique chez la souris transgénique entraînait une perte de sensibilité auditive importante. Ce système particulier montre aussi une belle linéarité entre l'importance du flux d'ions Ca^{2+} et l'importance du flux de glutamate qui permet certainement au système auditif (et au système vestibulaire) de coder très efficacement les signaux de faible intensité. La première synapse, entre les CCI et les neurones du ganglion spiral, est mise en cause pour expliquer le mécanisme de certains acouphènes. On pense actuellement pouvoir initier de nouveaux traitements qui ciblent l'action du glutamate. [25, 26, 27, 28]

6. Discussion sur les cellules sensorielles et leurs voies d'accès

Les cellules sensorielles sont en nombre limité, atteint très tôt au cours de l'embryogénèse. Elles ne se renouvellent pas et leur disparition entraîne une altération de la fonction de façon définitive accompagnée d'une dégénérescence rétrograde des terminaisons des neurones primaires. On les trouve réparties sur six zones distinctes du labyrinthe membraneux (la cochlée, les deux macules du saccule et de l'utricule, les trois crêtes des canaux semi-circulaires), toutes incluses dans la capsule otique et donc, mécaniquement protégées. Elles sont aussi protégées chimiquement puisqu'elles ne sont pas directement vascularisées mais sont isolées dans les liquides labyrinthiques, eux-mêmes abrités par une barrière de type hémato-encéphalique.

La voie la plus simple, systémique, a des avantages et inconvénients connus qui sont principalement la facilité d'administration mais aussi un ciblage inexistant avec des effets indésirables sur les autres tissus exposés. Le seul ciblage possible par voie systémique relève de la nature de la substance administrée, dont on pourrait imaginer qu'elle possède une affinité spécifique pour la cible, ou bien de montages immuno-histo-chimiques pour créer artificiellement une affinité. L'isolement chimique, quant à lui, implique que pour administrer une dose thérapeutique dans l'oreille interne, il faut administrer une dose plus élevée au reste de l'organisme, ce qui favorise d'autant plus les effets indésirables.

La décision de la voie chirurgicale fait suite à une étude « bénéfice-risque » entre plusieurs facteurs :

- le côté invasif et destructif : il faut se frayer un chemin pour accéder à la cible,
- les inconvénients propres à l'intervention : risques de l'anesthésie, risques infectieux,

- les risques propres à la zone anatomique : une certaine disproportion entre la taille des instruments et la taille de la structure qui semble évoluer favorablement grâce aux progrès dans la microchirurgie et à l'apparition des robots, les rapports avec le nerf facial dont le trajet intra pétreux peut présenter des variantes, les méninges et l'encéphale,
- l'intervention chirurgicale est souvent radicale.

Un autre accès possible est le chemin « naturel », sans infraction. Il est possible d'imaginer atteindre les cellules sensorielles en passant par l'extérieur, c'est-à-dire en passant par l'oreille externe. Cela n'est pas sans poser de nombreux problèmes, mais la voie existe. De l'oreille externe, en ouvrant le tympan, on arrive dans l'oreille moyenne. Le haut du volume est occupé par les trois osselets ; en bas sur le côté antérieur on voit l'abouchement de la trompe d'Eustache qui part vers le rhinopharynx. Face à nous se situe une paroi derrière laquelle se trouve l'oreille interne. Cette paroi est osseuse à l'exception de deux ouvertures distinctes : la fenêtre ovale, obturée par la platine de l'étrier et le ligament annulaire, et la fenêtre ronde obturée par une membrane. Ces deux ouvertures ne conduisent pas dans le même espace. La fenêtre ovale s'ouvre dans la périlymphe du vestibule, au niveau du saccule. De cet espace, la périlymphe communique directement avec la partie basale de la rampe vestibulaire de la cochlée d'un côté et avec les canaux semi circulaire de l'autre côté. La fenêtre ronde s'ouvre dans la périlymphe de la partie basale de la rampe tympanique de la cochlée. La seule direction possible est de se diriger vers l'apex de la cochlée pour en redescendre par la rampe vestibulaire qui s'abouche dans le vestibule.

Que peut-on conclure de cette configuration ? En premier lieu, les cellules ciliées de la cochlée sont plus proches de la fenêtre ronde alors que les cellules ciliées des macules et des canaux semi circulaires sont plus proches de la fenêtre ovale. En deuxième lieu, la périlymphe étant un compartiment liquidien clos, on ne peut pas y pénétrer à partir de l'oreille moyenne sans franchir d'obstacle :

- la platine de l'étrier et son ligament annulaire ferment la fenêtre ovale. Il n'est pas aisé d'intervenir à ce niveau sans conséquence puisque l'ensemble est directement impliqué dans la transmission de l'onde sonore,
- la membrane de la fenêtre ronde est plus accessible.

Dans les deux cas, une destruction de l'obstacle compromet l'intégrité et la fonctionnalité de l'oreille interne. C'est donc par le passage au travers de la membrane de la fenêtre ronde ou du ligament annulaire que l'on peut définir une voie d'administration locale pour le labyrinthe.

Partie 2 :
La maladie de Menière, peu de certitudes

1. Généralités sur la maladie de Menière

Le 8 janvier 1861, Prosper Menière faisait une lecture devant l'Académie Impériale de Médecine de Paris « sur une forme de surdité grave dépendant d'une lésion de l'oreille interne » :

« Il s'est présenté à mon observation, il y a déjà bien longtemps, un certain nombre de malades offrant un groupe de symptômes toujours les mêmes, symptômes d'apparence grave, donnant l'idée d'une lésion organique de la plus fâcheuse espèce, se renouvelant de temps en temps pendant des semaines, des mois, des années, disparaissant tout à coup, et offrant pour résultat commun l'abolition d'un sens ».

1.1.Définition

La maladie de Menière (sans accent sur le premier « e », Cf Annexe 2) est une affection de l'oreille interne dont la pathogénie est inconnue. Elle peut être classée dans les affections endolymphatiques, c'est-à-dire des maladies qui relèvent d'une atteinte de structures sécrétoires.
Elle est caractérisée par des crises qui se répètent dans le temps, dont les symptômes sont une triade associant :

- des vertiges rotatoires avec nystagmus spontané, accompagnés de signes neurovégétatifs intenses,
- un acouphène unilatéral intermittent du côté atteint,
- une surdité unilatérale fluctuante avec une sensation d'oreille pleine, du côté atteint.

La crise peut durer plusieurs heures et la plupart du temps il n'y a pas de signes annonciateurs ou de facteurs déclenchant. Cependant, dans 30% des cas, les patients décrivent quand-même une aura annonciatrice, constituée par les symptômes auditifs (acouphènes, sensation d'oreille pleine, diminution de l'audition).Après la crise, les symptômes disparaissent pour réapparaître à la crise suivante.
La constante anatomo-pathologiquede la maladie de Menière est la présence d'un hydrops endolymphatique (Cf 1.2.). Ce fait, longtemps admis, est toutefois remis en doute.
Tout au long de l'évolution de la maladie on constate une dégradation de l'audition persistante avec une hypoacousie permanente progressive sur les fréquences moyennes ou graves alors que les vertiges sont moins fréquents et remplacés par une instabilité permanente. Les vertiges de crise qui entrainent une modification importante de la qualité de vie sont la caractéristique la plus problématique de la maladie de Menière dans les premiers temps de son évolution, alors que, par la suite, c'est la perte d'audition qui sera problématique.

Son incidence se situe vraisemblablement entre 7 et 50/100 000 personnes ; elle touche majoritairement des personnes entre 40 et 60 ans, de classe sociale moyenne ou aisée. Elle est le plus souvent unilatérale et touche le plus souvent l'oreille gauche mais peut aussi être ou devenir bilatérale. Certains cas de maladie de Menière familiale laissent supposer un facteur prédisposant génétique. Enfin, suite à des incertitudes historiques, mais encore d'actualité sur les critères de diagnostic, l'*American Academy of otorhinolaryngology-Head and neck surgery* (AAO-HNS) a publié en 1972, 1985 et 1995 un *« guideline* » diagnostique sur la maladie [30]. Tout au long de ce travail, nous utiliserons le terme « Menière » pour designer « le malade atteint de la maladie de Menière ». [29]

1.1.1. Les vertiges

Au début de l'évolution de la maladie, ils n'apparaissent que pendant les crises. Ce sont eux qui poussent le patient à consulter car ils sont très invalidants. Avec le temps, leur intensité s'amenuise mais le patient développe des instabilités permanentes lors des mouvements et des problèmes d'équilibre. Le vertige le plus communément décrit peut s'accompagner de formes particulières, plus rares. [29]

1.1.1.1. Le vertige « classique »

C'est un vertige du type « grand vertige rotatoire ». Il empêche la station debout et dure d'une minute à quelques heures. Les signes neuro-végétatifs sont souvent importants. La fréquence de ces « grandes crises vertigineuses » est variable (de plusieurs par semaine à 2 ou 3 par année). En générale, elle commence à décroître, ainsi que l'intensité des symptômes, au bout de plusieurs années d'évolution.

1.1.1.2. La crise otolithique de Tumarkin

La crise otolithique de Tumarkin (appelée aussi « catastrophe » otolithique de Tumarkin ou encore « drop attacks ») est une forme clinique particulière de vertige, de courte durée (de l'ordre de la minute). La crise survient lors d'une position debout ou assise. Le patient décrit :

- une sensation d'être poussé latéralement ou contre le sol,

- ou un environnement qui bouge ou s'incline, causant la chute.

Elle peut se produire dans d'autres cas que dans la maladie de Menière mais est attribuée à la présence d'un hydrops endolymphatique. Son incidence représente environ 5 à 10% des Menières. D'un point de vue physiopathologique, il est possible que ces manifestations soient dues à un changement soudain de la pression endolymphatique. Ce changement provoquerait une stimulation inappropriée et violente des organes sensoriels vestibulaires et un « reflexe postural » qui conduirait à la chute. La réaction est brutale et sans prodrome ; elle peut provoquer des blessures et des fractures (le patient se jette littéralement sur le côté en réaction à une fausse information qui l'expulserait du côté opposé).

Ce vertige est attribué à une dysfonction des récepteurs du saccule et de l'utricule plutôt qu'aux canaux semi-circulaires (d'où l'adjectif « otolithique »). On traite avec le fentanyl et le droperidol, sans pour autant avoir des résultats francs. Les attaques peuvent disparaître complètement après traitement par gentamicine intratympanique, labyrinthectomie ipsilatérale ou neurotomie vestibulaire. Parfois on observe une rémission spontanée en quelques mois.

1.1.1.3. Le vertige de Lermoyez

Le vertige de Lermoyez (ou « vertige qui fait entendre ») est aussi une forme clinique particulière de vertige. Il est précédé par une baisse progressive de l'audition, qui récupère brutalement au moment de la crise de vertige (vertige paroxystique). Il est observé dans 1% des cas de maladie de Menières.

1.1.2. Les acouphènes

Les acouphènes sont une perception auditive en l'absence de toute stimulation externe. Ils peuvent apparaître quelques minutes avant la crise et donc servir de signe annonciateur, permettant aux patients de prendre certaines dispositions pour éviter les accidents liés à la chute. Ils ont une valeur localisatrice et diagnostique puisque dans le cas de la maladie de Menière, ils indiquent l'oreille atteinte. Traditionnellement, ce sont les symptômes qui mettent le plus de temps à disparaître après la fin de la crise. L'évolution de la maladie s'accompagnera souvent d'une permanence et d'une aggravation des acouphènes. [29]

1.1.3. La surdité

La crise s'accompagne en règle générale d'une surdité fluctuante de l'oreille atteinte. Elle a aussi une valeur localisatrice et diagnostique et s'accompagne souvent d'une sensation d' « oreille pleine »mais aussi dans certains cas d'une atteinte de la discrimination, d'une intolérance aux sons forts ou d'une diplacousie. Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, la surdité qui aux stades initiaux ne touche souvent que les fréquences graves et qui s'atténue fortement après les crises, persiste entre les crises et s'accentue. En phase finale, elle atteint toutes les fréquences et cause une perte de seuil d'audition située entre 50 et 70dB. Habituellement elle n'aboutit pas à une cophose. Dans certains cas, la fluctuation de l'audition et la sensation d'oreille pleine apparaissent quelques minutes avant le vertige et servent de signes annonciateurs. [29]

1.1.4. Autres symptômes

D'autres symptômes sont souvent rapportés comme des céphalées. Ces dernières, cependant, imposent d'évoquer un autre diagnostic qu'un vertige d'origine vestibulaire périphérique (accident vasculaire sur le territoire vertebro basilaire, équivalent migraineux…). Le stress, la fatigue, les soucis semblent être des facteurs favorisant le déclenchement des crises. Les signes sont variables en fonction des patients et chacun est susceptible de développer « sa » maladie de Menière autour de la triade symptomatique. [29]

1.1.5. Evolution

L'évolution de la maladie de Menière est capricieuse et hautement variable. Un modèle standard pourrait lui décrire quatre phases :

- la phase initiale : la maladie s'installe en débutant la plupart du temps de façon incomplète, souvent avec les acouphènes et/ou la surdité,
- la phase active : c'est là que la maladie présente sa forme la plus typique (dure entre 5 et 20 ans),
- la phase de déclin : les vertiges baissent d'intensité mais les dégradations cochléo-vestibulaires deviennent irréversibles. La fonction auditive s'altère et une instabilité permanente s'installe,

- la phase finale : le malade est sourd profond et bourdonne en permanence ; les vertiges ont disparu.

L'évolution naturelle de la maladie est une « course fluctuante » en direction de la résolution des symptômes de crise. Une étude de suivi a montré que 14 ans après le diagnostic, 50% des patients ne présentaient plus de vertiges et 28% présentaient des vertiges d'intensité modérée. Une autre étude de Silverstein et al. sur 50 patients qui refusaient la chirurgie a montré que 57% d'entre eux n'avaient plus de vertiges au bout de 2 ans et 71% au bout de 8,3 ans [31]. Une autre possibilité d'évolution, est la bilatéralisation. Elle intervient dans 15% des cas à deux ans et dans 30% à 60% des cas à 20 ans, mais le plus souvent ce sont de « simples » pathologies liées à l'âge ou des pathologies indépendantes de la maladie de Menière qui viennent sérieusement compliquer la prise en charge du patient en touchant l'oreille controlatérale, saine. Cette menace évolutive doit être prise en considération pour tout traitement destructif. [29]

1.2.L'hydrops endolymphatique

L'histoire place l'hydrops idiopathique au cœur de la pathogénie de la maladie de Menière. [29]

1.2.1. Définition

L'hydrops est une dilatation apparente du labyrinthe membraneux (Illustration 40).Il débute pratiquement toujours à l'apex et peut s'étendre progressivement vers la base de la cochlée. Il peut ensuite gagner le saccule qui se dilatera contre l'utricule, les canaux semi-circulaires et la platine de l'étrier. La valvule utriculo-sacculaire semble protéger l'utricule qui est moins souvent atteint.

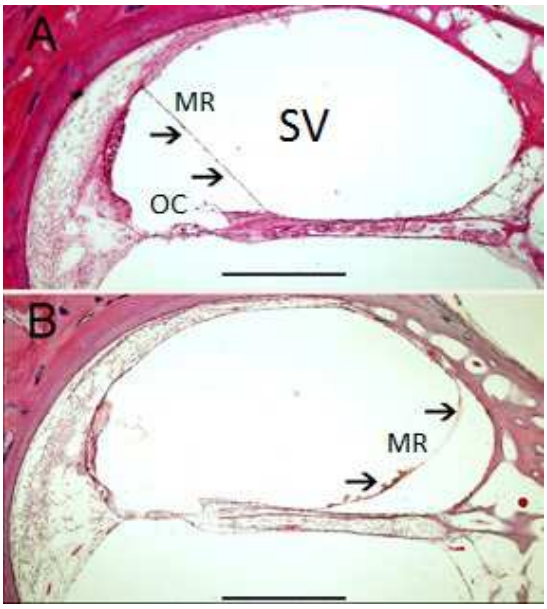


Illustration 40 : Coupe histologique de cochlée humaine. A : cochlée normale (MR : membrane de Reissner, OC : organe de Corti, SV : *scala vestibuli*). B : présence d'un hydrops endolymphatique qui repousse la membrane de Reissner dans la *scala vestibuli* chez un patient atteint de maladie de Menière [32]

L'importance de la surdité semble être corrélée à l'importance de l'hydrops : quand il est localisé à l'apex, ce sont plutôt les fréquences correspondantes aux graves qui sont touchées alors que quand il s'étend sur toute la longueur de la cochlée les fréquences correspondantes aigues sont aussi atteintes. Suivant son stade d'évolution, on peut aussi observer différentes particularités :

- des cicatrices sur le labyrinthe membraneux témoignant de ruptures aux points de distension maximum,
- des proliférations de tissu fibreux notamment entre la platine de l'étrier et le saccule.

Dans la cochlée, l'organe de Corti n'a pas de lésions caractéristiques mais on peut observer une perte de cellules ciliées, une atrophie des cellules de soutien, une distension ou une atrophie de la membrane tectoriale et une dégénérescence des premiers neurones. Certains travaux tendent à montrer que ces détériorations pourraient être le résultat d'une excitotoxicité chronique due à la présence de l'hydrops [33]. Dans le vestibule, les crêtes sont refoulées par les membranes distendues. Le sac endolymphatique peut montrer une fibrose périsacculaire, une hypoplasie ou une atrophie ainsi qu'une disparition de tissu conjonctif sous épithélial. On y trouve aussi parfois des adhérences intraluminales identiques à celles observées après infection virale, une ischémie, une sténose de l'aqueduc du vestibule ou encore une obstruction intraluminale du canal endolymphatique. Il a déjà été montré que la proportion d'aqueduc du vestibule hypoplasique chez

les Menières était anormalement élevée. Au niveau veineux, il a déjà été rapporté une absence congénitale de la veine satellite de l'aqueduc du vestibule, drainant physiologiquement les cellules sombres. Au niveau de la strie vasculaire et des tissus sécrétoires, il n'a pas été rapporté de phénomènes caractéristiques en dehors de ceux imputables au vieillissement.

1.2.2. Visualisation par IRM 3 Tesla

Historiquement, on ne pouvait constater la réalité de l'hydrops « de visu » que sur des coupes histologiques, donc post-mortem. Depuis peu, l'IRM permet une visualisation directe : l'hydrops a été vu par IRM 3 Tesla après injection intratympanique de gadolinium (Illustration 41) [34, 35].La quantification se fait :

- dans le vestibule, par l'étude du rapport entre l'aire de l'espace endolymphatique et l'aire totale (somme de l'aire endolymphatique et de l'aire périlymphatique), puis en le comparant à une population témoin. L'absence d'hydrops est conclue pour un ratio inférieur à 30%, l'hydrops moyen pour un ratio entre 30 et 50%, l'hydrops sévère pour un ratio supérieur à 50%,
- dans la cochlée, par l'étude du déplacement de la membrane de Reissner. L'absence d'hydrops est conclue si la membrane n'est pas déplacée, l'hydrops moyen si elle est déplacée mais que l'aire de l'espace endolymphatique n'est pas supérieure à l'aire de la *scala vestibuli*, l'hydrops sévère si elle est supérieure [36].

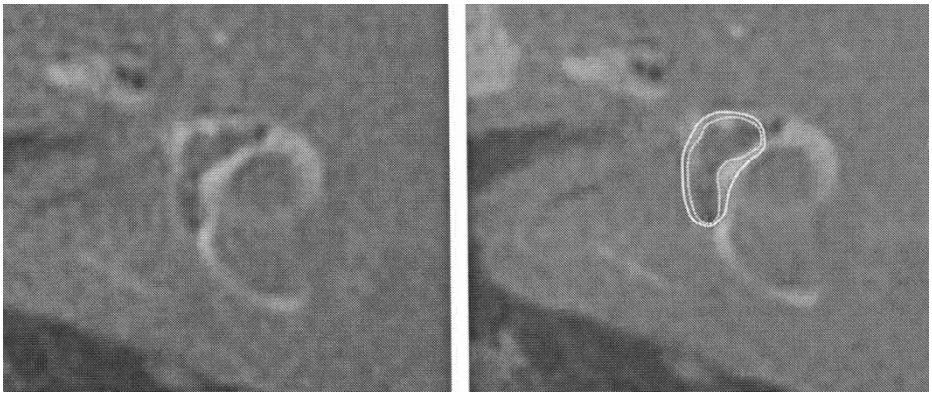


Illustration 41 : IRM 3 Tesla du vestibule d'un patient atteint de la maladie de Menière. La photo de gauche montre l'IRM original. Sur la photo de droite, la ligne intérieure montre l'aire de l'espace endolymphatique alors que la ligne extérieure montre l'aire totale des liquides du vestibule. Le ratio a ici été estimé à 67,5%, révélant un hydrops sévère [36]

La visualisation a aussi été possible après administration intraveineuse de Gadolinium, avec une concentration intralabyrinthique moindre [37]. Une étude montre également qu'un temps d'attente de quatre heures entre l'administration de Gadolinium et l'examen, au lieu des dix minutes habituelles permet une meilleure visualisation [38].

Des études sont en cours pour déterminer la meilleure méthode mais déjà les perspectives sont nombreuses et montrent que la visualisation par IRM est un réel progrès pour le diagnostic. Elle permettra sans aucun doute, dans le futur, de déterminer plus précisément les relations entre l'image de l'hydrops et les résultats des tests d'exploration fonctionnelle (notamment l'EcoG et les VEMP ; Cf 2.), ainsi que les effets des différentes thérapies [39].L'IRM 9,4 Tesla, le plus puissant dont on dispose actuellement est en test sur le cadavre humain [40]. Il permet d'obtenir des images très détaillées de la cochlée et permettrait de détecter l'hydrops avec encore plus de facilité (Illustration 44).

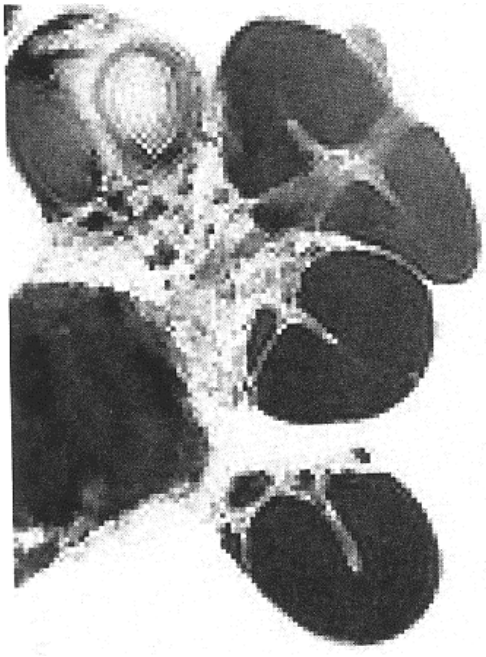


Illustration 42 : Image de la cochlée par IRM 9,4 Tesla. La lame spirale osseuse et membraneuse ainsi que la membrane de Reissner sont visibles [40]

1.2.3. La question de l'équivalence Hydrops-Menière

Il est de plus en plus admis que l'hydrops idiopathique n'est pas caractéristique du Menière, en tout cas pas à un instant t. Une étude de 2010 portant sur 950 hydrops a montré que seuls 71% des patients avaient un Menière alors que 29% avaient un « simple » hydrops cochléaire unilatéral, sans Menière. Cependant, sur ces derniers 29%, un tiers ont développé un Menière dans les 7,6 années

qui ont suivi. L'interprétation de ce résultat pose un certain nombre de problèmes puisqu'on ne sait pas si le reste des « hydrops simples » va, ou non, évoluer en Menière :

- En cas d'évolution en Menière, reste à prouver que d'autres facteurs ne sont pas intervenus avec le temps,
- En cas de non-évolution, reste à prouver que ce n'est pas par simple « manque de temps » : on ne peut pas affirmer qu'un hydrops n'évolue jamais en Menière dans 66% des cas sauf à prouver que le temps nécessaire dépasse la durée d'une vie humaine.

Réciproquement, l'hydrops n'est pas forcément constant à un instant t chez des patients ayant présenté tous les signes de l'affection [41]. Une étude de *Buki et al*. a montré en 2009 que la disparition des symptômes de la maladie ne correspondait pas à une réduction de l'hydrops [42].Ces différents travaux tendent à montrer que l'hydrops n'est pas forcément le substrat histopathologique de la maladie de Menière : il n'est peut être qu'un épiphénomène.

Il semble donc judicieux, dans l'état actuel des connaissances et pour toute recherche sur le sujet de garder en tête cette non-équivalence stricte entre l'hydrops et la maladie de Menière telle qu'elle est définie par l'AAO-HNS. [29]

1.2.4. L'origine de l'hydrops

L'origine de l'hydrops est incertaine. On pense à une hyperproduction d'endolymphe depuis les capillaires et les cellules sécrétoires ou bien à une insuffisance de résorption. La composition de l'endolymphe de l'hydrops n'est pas exactement déterminée.

Le défaut de résorption par le sac endolymphatique est l'hypothèse la plus couramment admise. Il a été montré que l'oblitération du canal endolymphatique ou du sac endolymphatique chez certaines espèces conduisait à un hydrops [43]. Cependant, l'extrapolation à l'homme est rendue difficile par des spécificités d'espèces : cet hydrops provoqué est obtenu dans 100% des cas chez le cobaye, moins souvent chez le chat et uniquement au niveau de la cochlée, très rarement chez le chinchilla et le singe. De plus, les animaux rendus hydroptiques manifestent rarement des symptômes vestibulaires typiques de la maladie de Menière.

D'autres pathologies que la maladie de Menière ont montré que l'hydrops pouvait apparaître dans de nombreux cas notamment grâce à des facteurs intrinsèques comme une hypoplasie de l'aqueduc du vestibule, des susceptibilités génétiques, ou grâce à des facteurs extrinsèques comme les

allergies, les otoscléroses, les phénomènes d'auto-immunité, des facteurs viraux, des traumatismes ou encore des facteurs vasculaires. [29]

1.3.Maladie de Menière familiale

Certains cas de maladie de Menière pourraient avoir une origine génétique : les cas de Menière sont en général isolés mais dans environ 5% des cas, d'autres membres de la famille du patient sont affectés avec une légère tendance à une transmission maternelle. Une étude menée aux Etats Unis en 2002 montre, pour la deuxième fois dans la littérature, la présence d'une corrélation dans des générations successives mais une absence d'association avec le HLA [44]. Cette étude montre un mode de transmission plutôt autosomique dominant. Il a été proposé que la maladie familiale soit la conséquence de la répétition de trinucléotides au sein d'un gène, probablement sur le chromosome5 [45]. Diverses observations ont été faites comme un taux élevé de complexes immuns et un taux élevé d'*Enterovirus-specific viral protein* (VP1). On a aussi cru voir une corrélation avec la fibromyalgie mais pour l'instant on ignore les spécificités de ce type de maladie de Menière. Dans les cas sporadiques, la maladie semble atteindre de façon égalitaire les deux sexes alors que dans le cas de la maladie de Menière familiale, il semble y avoir une atteinte préférentielle des femmes. Cette prédominance est encore plus claire quand on inclut les syndromes incomplets [46].

La maladie de Menière familiale étant depuis peu une entité reconnue, il est probable que le nombre croissant de cas découverts augmente cette proportion de 5%.

1.4.Diagnostic différentiel

Lorsque la triade n'est pas complète, d'autres pathologies peuvent être confondues avec la maladie de Menière : [29]

- des pathologies cochléaires : différentes formes de labyrintites, les surdités fluctuantes et surdités brusques « idiopathiques », les surdités auto immunes (syndrome de Cogan),
- des pathologies vestibulaires « pures » : la majorité des vertiges récurrents, la névrite vestibulaire, le vertige positionnel paroxystique bénin (VPPB),
- des pathologies cochléo-vestibulaires : les fistules périlymphatiques, les atteintes toxiques de l'oreille interne,
- Des atteintes tumorales ou vasculaires du tronc cérébral et/ou du paquet acoustico fascial dans l'angle ponto cérébelleux : neurinome, méningiome, AVC ischémique…

1.5.Discussion sur la nature de la maladie ; les théories sur son origine

L'origine de la maladie de Menière est inconnue. Plusieurs hypothèses ont déjà été formulées en se basant soit sur les symptômes, soit sur la présence de l'hydrops. [29]

Dans la théorie de la rupture membranaire, les symptômes des crises seraient expliqués par une rupture périodique du labyrinthe membraneux et une intoxication potassique de la périlymphe. Dans ce schéma, les fibres afférentes seraient alors affectées et manifesteraient une excitation puis une réduction de réactivité puis une nouvelle excitation décroissante. Chronologiquement, la présence d'un hydrops et l'augmentation de pression entraineraient des ruptures du labyrinthe et les symptômes de crise. Puis la crise s'arrête et le labyrinthe cicatrise. Par la suite, la répétitivité du phénomène entrainerait des déformations permanentes à l'origine des symptômes permanents de la maladie de Menière (pertes d'audition, instabilité). Cette théorie est cependant controversée puisque des cicatrices ne sont pas toujours présentes, les délais des processus cycliques histologiques et symptomatiques sont discordants et il n'a pas été retrouvé d'intoxication potassique mesurable.

Dans la théorie mécanique, en fonction de l'évolution de l'hydrops, l'état de tension de la membrane de Reissner et de la membrane basilaire troublerait l'audition et la fonction vestibulaire. On assisterait à une diminution de la sensibilité vibratoire de la membrane basilaire puis de la totalité du canal cochléaire, avec au final un découplage entre les stéréocils et la membrane tectoriale. Les variations de pression dans le labyrinthe seraient à l'origine de flux liquidiens qui stimuleraient les récepteurs vestibulaires.

La théorie de Gibson est plus récente et place le canal endolymphatique au cœur du problème. Une obstruction du canal par des débris inflammatoires provoquerait un hydrops entraînant un processus réponse de fabrication de glycoprotéine et d'une hormone, la saccine par le sac endothélial. Le rôle de cette hormone serait de stimuler la production d'endolymphe au niveau de la cochlée. A terme, l'augmentation de pression en amont du canal endolymphatique permettrait de « déboucher » le canal et le flux provoquerait les symptômes de crise. A terme, le canal pourrait s'abimer et être de plus en plus atteint, montrant une baisse de perméabilité chronique. Par conséquent, l'hydrops serait plus ou moins permanent, entraînant une altération progressive des organes sensoriels. Cette altération se traduirait en clinique par l'apparition des symptômes permanents et par des crises de moins en moins violentes. Cette théorie sous entend une origine inflammatoire ou infectieuse qui s'accorde avec des observations déjà faites chez les Menières. [47]

Les mécanismes causals antérieurs sont eux aussi inconnus. Cependant les études tendent à montrer l'existence d'un lien entre la maladie de Menière et des phénomènes d'inflammation et d'immunité :

- il a été rapporté une prévalence des allergies chez les Menières [48],
- il a été avancé que la perte d'audition progressive et la dégénérescence rétrograde des afférences dues à l'évolution de la maladie pourraient être la conséquence d'un processus inflammatoire faisant intervenir le rôle neurotoxique du glutamate sur les neurones post-synaptiques. Des tests sur la souris ont en effet montré un effet otoprotecteur du DMSO (le diméthylsulfoxide), qui possède des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes en agissant sur les récepteurs au glutamate [49],
- les auto-anticorps et le complexe immun circulant sont plus élevés chez les Menières que dans une population contrôle et on note une prévalence des maladies auto-immunes chez les Menières, suggérant un rôle de la réponse immunitaire dans la maladie [50, 51]. Une défaillance du sac endolymphatique, qui doit physiologiquement isoler immunitairement l'oreille interne du reste du corps pourrait être en cause.

Il a aussi été évoqué que les virus pourraient avoir un rôle dans le déclenchement de ce processus auto-immun : Il a été montré que le VZV (*Varicella zoster virus*), le Coxsackie virus B5 et le virus *influenzae B* pouvaient être la cause d'un dérèglement de l'oreille interne [52]. Pyykko avait déjà mis en évidence une élévation significative des titres de certaines sérologies virales, dont celles du groupe Herpès chez les Menières. En outre, ces patients avaient eux aussi des auto-anticorps circulants dans près de 80% des cas. D'autres hypothèses ont déjà été citées, notamment une possible composante génétique commune entre la maladie de Menière et certains types de migraines ou encore, plus récemment, le rôle de la vasopressine dans le déclenchement des crises [53, 54, 55].

2. Diagnostic et exploration fonctionnelle

Comment déterminer de façon précise et exploitable l'état d'un patient à un moment donné ? Faut-il plutôt prendre en considération la gravité du ressenti ou bien des données techniques quantifiables ? C'est là une difficulté souvent rencontrée en médecine et dont on voit un exemple au travers de la prise en charge de la maladie de Menière. D'une façon générale, on cherche la cause de la maladie, puis on essaie de la corriger. Quand on ne connait pas l'étiologie de la pathologie, on s'intéresse naturellement aux symptômes. Dans le cas de la maladie de Menière, la cause est inconnue. Les symptômes, quant à eux, existent mais sont communs avec d'autres pathologies, difficiles à quantifier, variables d'un patient à un autre et inconstants dans le temps. Par conséquent, l'efficacité des traitements est elle aussi difficilement quantifiable. A l'heure actuelle, aucun test

pathognominique n'existe et devant la confusion de diagnostic, la AAO-HNS (*American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*) a publié en 1972, 1985 et 1995 un « *guideline* » sur la maladie de Menière qui définit entre autres la méthode de diagnostic de la maladie [30]. Il est intéressant de noter que la maladie de Menière n'est présentée comme « confirmée » qu'après validation histopathologique post-mortem. Le même document décrit que les symptômes doivent être de cause inconnue pour que la maladie de Menière soit définie (Annexe 3).

Pour le diagnostic du Menière, l'interrogatoire du patient et l'examen clinique sont fondamentaux. Le diagnostic est long à poser et ne doit pas être banalisé. Les examens d'exploration fonctionnelle confortent le diagnostic, permettent le diagnostic différentiel. Ils permettent d'objectiver certaines composantes de la maladie de Menière sans pour autant pouvoir, dans l'état actuel des connaissances, affirmer cette dernière avec plus de certitude que l'examen clinique.

Face à une oreille interne défaillante, on cherche à déterminer, dans la mesure des moyens d'exploration qui nous sont donnés, les paramètres quantifiables des fonctions cochléo-vestibulaires. Il existe aujourd'hui toute une « batterie de tests » : [8, 29]

- les tests caloriques,
- l'audiométrie tonale et vocale pour tester les seuils d'audition et la compréhension, (examens subjectifs qui nécessitent la participation du patient),
- les potentiels Evoqués Auditifs (PEA) pour tester la voie nerveuse allant des CCI au corps genouillé interne,
- l'impédancemétrie multifréquentielle,
- le test au glycérol ou au mannitol (seul ou en association avec certains des autres tests),
- l'électrocochléographie,
- les otoémissions acoustiques pour tester l'intégrité des CEE,
- le test de la verticale subjective,
- l'imagerie pour aider au diagnostic différentiel,
- et plus récemment les potentiels évoqués otolitiques myogéniques cervicaux (cVEMP), oculaires (oVEMP) et de nouvelles méthodes d'électrocochléographie, non invasives. L'imagerie permet depuis très récemment une visualisation directe de l'hydrops par IRM.

2.1.L'examen clinique

Pendant la crise, on observe un nystagmus directement ou sous lunette de Frentzel. Les tests vestibulaires commenceront par un enregistrement vidéo-nystagmographique de ce nystagmus spontané. Il a les mêmes caractéristiques qu'un nystagmus périphérique et il est de nature horizonto-rotatoire. Sa fréquence baisse s'il y a fixation oculaire et il peut changer de sens : pendant la crise, il est d'abord irritatif (du coté de l'oreille lésée), puis destructif (du côté de l'oreille saine), enfin il peut redevenir irritatif en fin de crise. La nature du vertige peut être objectivée mais ne donne pas d'indications sur l'oreille lésée et on se focalisera donc plutôt sur les signes auditifs qui sont eux déterminants.

En période inter-crise, les bilans ORL et neurologique sont négatifs, en dehors de certains signes de maladie avancée (une surdité persistante, un acouphène persistant). La maladie de Menière est par définition idiopathique et c'est la triade vertige-surdité-acouphènes en crises qui se répètent, sans autre cause apparente qui orientera vers le diagnostic de Menière.

2.2.Les examens d'exploration fonctionnelle

2.2.1. Les examens classiques

Aucun d'entre-eux ne permet à lui seul de diagnostiquer clairement une maladie de Menière. Cependant la découverte de nouveaux tests et l'évolution des tests existants pourraient peut être conduire un jour à la mise en place d'un tableau diagnostic plus spécifique qu'il ne l'est actuellement. [8, 29]

2.2.1.1. Les tests vestibulaires par vidéonystagmographie (VNG)

La VNG est l'enregistrement vidéo du nystagmus. Dans le cas du Menière, elle est classiquement peu caractéristique mais néanmoins indispensable pour éliminer d'autres diagnostics [62]. On enregistre le nystagmus lors de différentes épreuves : (par exemple)

- les épreuves caloriques (permettent d'apprécier la fonctionnalité vestibulaire),
- les épreuves rotatoires (apportent des informations complémentaires sur l'état fonctionnel de l'ampoule du canal semi-circulaire horizontal à moyennes fréquences).

Cependant, la VNG ne permet pas plus de certitude. Il a déjà été montré que le nystagmus de crise ne se manifestait que de façon inconstante, avec des changements de sens et que le nystagmus provoqué par « head shaking » n'est pas présent dans tous les cas de Menière. [63]

On relève la durée et l'intensité du nystagmus spontané, s'il persiste au moment de l'examen, puis du nystagmus provoqué par les différentes épreuves, en particulier calorique. Elle consiste à injecter de l'eau froide puis de l'eau chaude dans le conduit auditif externe. La chaleur entraine une convection des liquides, principalement dans le canal semi-circulaire horizontal et une stimulation des récepteurs. La comparaison entre les deux cotés montre l'existence ou non d'un déficit vestibulaire (hypo-reflexie) qui peut persister ou parfois d'une hyper excitabilité (hyper-reflexie), le plus souvent transitoire [56]. Les épreuves caloriques permettent d'apprécier la fonctionnalité vestibulaire mais Il n'y a pas de relation significative entre l'importance de l'hydrops et la réponse calorique. [64]

2.2.1.2. L'audiométrie tonale et vocale

L'audiométrie tonale montre classiquement une courbe ascendante ou en plateau avec une atteinte préférentielle des graves (Illustration 43). Dans la première partie de la maladie, la surdité tend à se normaliser entre les crises. A un stade avancé, les aigus sont aussi touchés pendant les crises et la surdité devient progressivement irréversible.

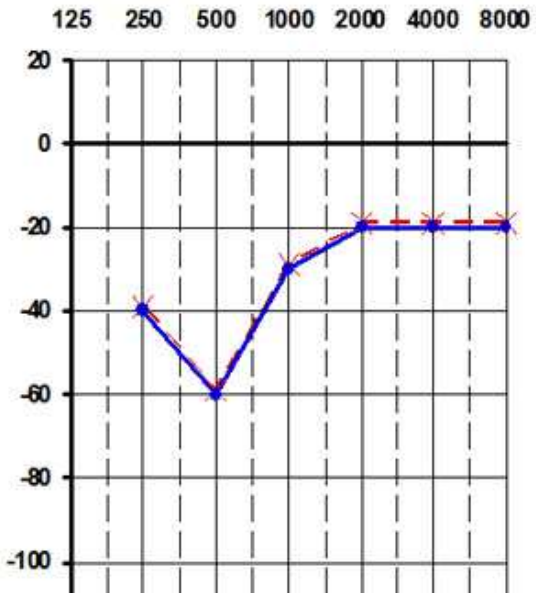


Illustration 43 : Audiogramme tonal d'un patient atteint de maladie de Menière dans les premiers stades : on voit une perte auditive sur les basses fréquences (en abscisse : les fréquences en Hz ; en ordonnée : la perte en dB) [57]

L'audiométrie vocale en crise est effondrée, beaucoup plus que l'audiométrie tonale, et c'est assez rapidement dans l'évolution de la maladie que les 100% de niveau d'intelligibilité ne sont plus atteints. La courbe prend une forme de cloche, ce qui explique la difficulté d'appareillage des Menières [57].

2.2.1.3. L'impédancemétrie (classique et multifréquentielle)

Lorsque l'on envoie un son au tympan, une partie de l'énergie est absorbée par le système et une autre partie est renvoyée. La partie absorbée dépend entre autres de la résistance du tympan à l'oscillation, c'est-à-dire de son impédance (résistance à un mouvement alternatif). Le principe de l'impédancemétrie est donc d'envoyer une énergie au tympan depuis l'extérieur sous forme d'une onde (un son) et d'en étudier le retour pour tirer des conclusions sur l'état du système tout en sachant qu'une impédance élevée du tympan va anormalement amortir un son. L'impédance du tympan peut varier grâce à deux systèmes :

- elle est minimum lorsque la pression dans l'oreille moyenne est égale à la pression externe (conditions physiologiques). Elle augmente quand la différence de pression entre les deux côtés du tympan augmente,
- elle est fortement influencée par la rigidification du reste du système tympano-ossiculo-périlymphatique. En effet, en cas d'hyperpression périlymphatique, la platine de l'étrier est repoussée dans l'oreille moyenne et son mouvement est limité. Par l'intermédiaire de la chaine des osselets, cette rigidification est transmise au tympan.

La méthode est utilisée principalement chez un même individu pour étudier la variation de pression intralabyrinthique dans le temps ; elle n'est réalisable que si le réflexe auditif de l'oreille moyenne est présent. Accessoirement, on teste aussi :

- le réflexe stapédien (dans le cas d'un son de forte intensité, l'étrier se retire par contraction de son muscle et provoque une rigidification du tympan et une baisse d'amplitude du retour en énergie) qui montre que la branche du nerf facial qui innerve l'étrier est intègre,
- l'intégrité de la chaine tympano-ossiculaire : lors d'une surdité, une impédancemétrie normale montre la nature perceptionnelle de l'atteinte. L'étude du seuil du reflexe stapédien peut, en outre, donner des arguments pour une origine plutôt endo-cochléaire que retro-cochléaire de cette surdité neurosensorielle.

Dans le cas du Menière, le réflexes stapédien est normal.

Une méthode pratique d'impédancemétrie multifréquentielle est développée à Bordeaux depuis une dizaine d'années : on réalise une tympanométrie à 22kHz puis on effectue un balayage fréquentiel permettant de déterminer la fréquence de résonance de l'oreille. L'appareil utilisé pour réaliser l'examen donne la courbe de conductance à 2 kHz qui montre un interpic dont les variations sont ensuite étudiées pour déterminer si l'oreille interne est en surpression ou non. Le patient est mis en supine puis en Trendelenburg (corps allongé à l'horizontal, sur un plan incliné, avec les membres inférieurs plus hauts que la tête). Si l'oreille est normale, on observe une augmentation de la pression physiologique de la périlymphe par transmission de la pression intracrânienne par l'aqueduc cochléaire. Quand on remet le patient en position assise, l'interpic se normalise. Dans le cas d'un hydrops, les variations de l'interpic sont différentes. L'avantage de cette méthode est qu'il est rapide (dix minutes), reproductible, non invasif et réalisable même en cas de cophose. Par contre, Seules 60% des oreilles atteintes montrent un test positif (on entend par « test positif » une détection de variations anormales de l'interpic) et 95% des oreilles normales ont on test négatif. De plus certains Menières ont un test normal, ce qui montrerait qu'il n'y a pas toujours un hydrops ou bien qu'il n'est pas présent à tout instant.[58]

Si on sait déjà depuis plusieurs décennies que l'impédancemétrie multifréquentielle permet de rendre compte d'une hyperpression des fluides intralabyrinthiques en cas de Menière [59], on cherche encore aujourd'hui, grâce à l'évolution des technologies, à affiner ces méthodes.[60]

2.2.1.4. Les otoémissions acoustiques

Découvertes en 1978par Kemp, les otoémissions acoustiques (OEA) sont des sons produits par l'activité contractile des CCE de la cochlée : lorsqu'un son arrive dans la cochlée, les vibrations de la membrane basilaire entrainent un cisaillement des cils des CCE, ce qui provoque une ouverture des canaux ioniques perméables au potassium et une dépolarisation des CCE. Les CCE se contractent à une fréquence qui leur est propre, entraînant avec elle la membrane basilaire. Lorsque le son entrant déclenche la contraction des CCE, celles-ci entrent en phase (en résonnance) avec le son entrant uniquement au site d'accord, alors qu'ailleurs, leurs vibrations et celles du signal entrant ont tendance à s'amortir. Cette énergie intrinsèque est répercutée sur la membrane basilaire et, cycle par cycle va s'amplifier en un point précis de la longueur de la cochlée. La vibration va aussi s'échapper de l'organe de Corti en toutes directions et pourra être recueillie et enregistrée au niveau du tympan. Cet enregistrement et sa visualisation constitue un outil diagnostic pour tester la fonction des CCE.

Il peut y avoir des otoémissions spontanées mais la pratique clinique étudie surtout les OEA provoquées (OEAp) et les produits de distorsion acoustique (PDA).

- pour les OEAp : on stimule grâce à des « clicks » comprenant de nombreuses fréquences. Elles sont peu fiables au dessus de 6 kHz et au dessous de 800 Hz,
- pour les PDA : on stimule grâce à deux fréquences précises f1 et f2 qui vont interférer en une zone précise de la cochlée. Le retour rendra compte de la fonctionnalité d'une zone de fréquences particulières. Ils peuvent être utilisés jusqu'à 16 kHz.

En pratique, l'utilisation des OEAp est simple, inoffensive et teste finement la fonction cochléaire. Il faut néanmoins que l'oreille externe et l'oreille moyenne soient indemnes de toute pathologie. L'appareillage utilisé comprend schématiquement un écouteur pour émettre le stimulus et un microphone pour recueillir la réponse. Dans le cadre de la maladie de Menière, l'éventuelle augmentation de pression intracochléaire que l'on attribue à l'hydrops entraîne un décalage de phase visible des OEA supérieur à 1kHz. Ainsi, les OEA permettent d'étudier les variations de pression intracochléaire au cours du temps et permettent d'évaluer l'efficacité des traitements administrés. Ils peuvent également servir à détecter l'atteinte cochléaire par ototoxiques à un stade précoce. Dans tous les cas, ce sont les CCE qui sont testées puisque ce sont elles qui provoquent les vibrations qui génèrent les OEA. [61, 11]

2.2.1.5. Le test de la verticale visuelle subjective (VVS)

Il consiste à demander au patient de placer une ligne visuelle verticale alors que celui-ci ne possède aucun repère spatial. C'est un test simple qui permet d'évaluer la fonction otolithique et plus particulièrement la fonction utriculaire [56].

2.2.1.6. Les potentiels évoqués auditif (PEA)

L'enregistrement des PEA permet de tester la voie nerveuse auditive. Un son est émis au niveau de l'oreille et une électrode, placée à la surface du cuir chevelu, recueille la série de potentiels évoqués. Les potentiels précoces reflètent l'intégrité de la voie depuis les premiers neurones jusqu'au colliculus inférieur (nerf cochléaire, olive supérieure, lemnisque latéral, colliculus inférieur) alors que les potentiels tardifs testent le thalamus et le cortex auditif. Dans le cadre de la maladie de Menière, l'enregistrement des PEA confirme le seuil autour de 2 kHz en cas de surdité et surtout, par

l'étude des latences, permet d'évoquer une atteinte retro-cochléaire comme diagnostic différentiel.

2.2.2. Les tests osmotiques

Le glycérol et le mannitol sont des agents osmotiques qui permettent de diminuer l'hydrops par mouvements d'eau entre les compartiments liquidiens de l'oreille interne. On a observé que l'administration de mannitol en intraveineuse ou de glycérol per os conduisait à une amélioration immédiate des fonctions de l'oreille interne lorsqu'elle était affectée par un hydrops. On se sert donc de cette propriété pour détecter l'hydrops en comparant les résultats de certains tests d'exploration fonctionnelle avant et après administration d'un agent osmotique. L'amélioration des fonctions peut sous entendre la présence d'un hydrops et donc conforter le diagnostic. On pourra donc pratiquer :

- les tests d'audiométrie tonale et vocale, sans et avec glycérol en recherchant une amélioration des seuils tonaux d'au moins 10% et une amélioration de la discrimination d'au moins 10%,
- les OEAp sans et avec glycérol,
- l'électrocochléographie sans et avec glycérol,
- les VEMP (voir chapitre suivant, 2.2.2.3.1.)sans et avec glycérol.

Cependant, on notera que le test au glycérol n'est positif que dans seulement 60% des cas de Menière et donc qu'un test négatif ne permet pas d'écarter un diagnostic de Menière.

2.2.3. Les examens récents et en développement

2.2.3.1. Les Potentiels évoqués otolithiques (PEO ou VEMP)

2.2.3.1.1. Définition

Les potentiels évoqués otolithiques (PEO), appelés aussi « potentiels myogéniques sacculo-colliques », « potentiels évoqués myogéniques », ou encore VEMP (*pour Vestibular Evoked Myogenic Potential*) sont l'objet d'une exploration dont l'application clinique est assez récente – fin des années 1990 – et en pleine évolution. La terminologie est assez fluctuante ; nous utiliserons l'abréviation du terme anglophone : « VEMP ».

Au commencement des VEMP, il y a une observation : un son de forte intensité provoque physiologiquement un vertige (c'est l'effet Tullio).C'est-à-dire qu'une énergie sonore suffisante peut se propager dans le vestibule malgré l'absence de fenêtre permettant cette direction : un son avec une énergie suffisante peut mobiliser les otolithes. L'information perçue par les otolithes provoque l'envoi de potentiels d'action à certains muscles de la posture : on parle de potentiels évoqués (car ils sont provoqués) otolithiques (car ils proviennent de la mobilisation des otolithes) myogéniques (car ils sont à destination des muscles). [65]

2.2.3.1.2. Principe de l'examen

On peut stimuler le vestibule de plusieurs façons :

- par une onde sonore : un écouteur est placé au niveau de l'oreille externe et distribue des « clicks » ou des « short tone burst »,
- par conduction osseuse (permet de contourner une éventuelle surdité de transmission),
- par un courant continu (courant galvanique).

Les VEMP sont captés par des électrodes placées au niveau du muscle étudié. D'un point de vue physiologique, entre le stimulus sonore et le potentiel d'action capté se trouve une voie fonctionnelle qui va transformer et véhiculer le signal : c'est la fonctionnalité de toute cette voie qui est testée. Le test et la quantification des potentiels destinés à la réponse musculaire peuvent donner des indications pour établir le diagnostic dans différentes pathologies. Les VEMP sont donc utilisés comme une méthode de détection de l'intégrité de toutes les structures intervenant dans une voie de transmission physiologique.

Le résultat de ce test est matérialisé par un enregistrement montrant des pics (Illustration 44). Ces pics représentent les ondes précoces dont la latence (temps écoulé depuis le stimulus sonore) et l'amplitude varient en cas d'atteinte de la voie testée.

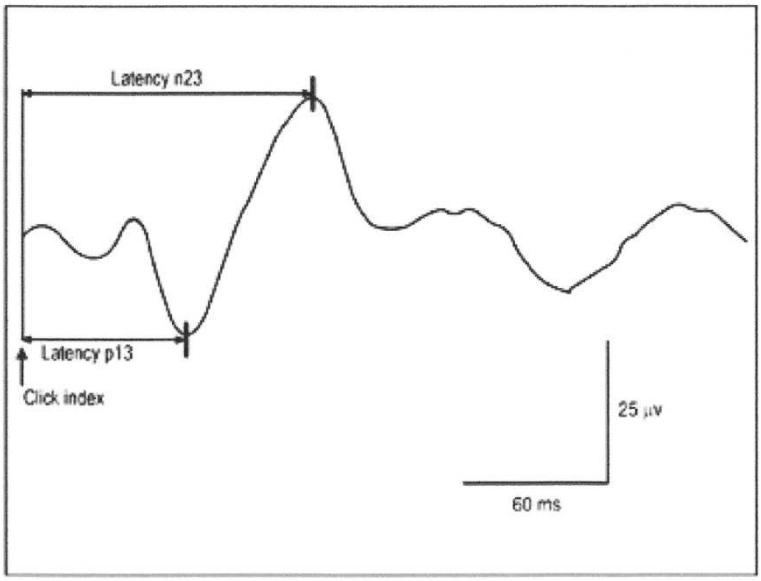


Illustration 44 : Enregistrement des VEMP montrant l'onde p13 et l'onde n23 [65]

On travaille habituellement avec les cVEMP (« c » pour « *cervical* ») et récemment avec les oVEMP (« o » pour « *ocular* »). On sait depuis peu que les voies testées ainsi que les macules concernées sont différentes. [65]

2.2.3.1.3. Les cVEMP

Les cVEMP sont recueillis par des électrodes placées au niveau des muscles sterno-cléido-mastoïdiens. Les ondes précoces sont nommées P13(une positivité à 13ms, vers le bas) et N23 (une négativité à 23ms, vers le haut).Leur latence et leur amplitude permettent d'apprécier la fonction du saccule et des voies sacculo-spinales (voie nerveuse allant du saccule aux muscles sterno-cléido-mastoïdien en passant par la moelle épinière).

Une absence d'onde précoce ou une diminution du pic P13/N23 d'un côté par rapport à l'autre de plus de 50% reflète une atteinte du saccule et/ou des voies sacculo-spinales. Chez les Menières, l'hydrops endolymphatique induit une dysfonction sacculaire dans 54% des cas. Il a été mis en évidence que cette dysfonction agit sur l'importance de la surdité sur les fréquences de 250 à 1000Hz. En cas de labyrinthectomie chimique par gentamicine, les cVEMP disparaissent alors que la fonction canalaire horizontale peut rester normale pendant plusieurs mois après le traitement. Cela montre que le saccule est plus sensible à la gentamicine que le canal semi circulaire horizontal. Les cVEMP servent ici à apprécier les effets du traitement par gentamicine. [65, 56]

2.2.3.1.4. Les oVEMP

Les oVEMP sont recueillis par des électrodes placées au niveau du muscle inférieur oblique de l'œil. Les ondes précoces sont nommées N10 et P23. Leur développement est très récent puisqu'en 2010, certains auteurs évoquaient tout juste la différence probable de voie explorée par rapport aux cVEMP. Depuis peu, on s'accorde à dire que leur latence et leur amplitude permettent d'apprécier spécifiquement la fonction de l'utricule et des voies utriculo-oculaires (voie nerveuse allant de l'utricule aux muscles de l'œil). Il a été montré que les oVEMP par conduction osseuse (les BCV-oVEMP : BCV pour « *bone conducted vibrations* ») permettent d'obtenir une réponse dans 100% des cas avec une amplitude P/N de pic à pic supérieur aux oVEMP par stimulation sonore (ACS-oVEMP)et aux oVEMP par courant galvanique(GVS-oVEMP)(ACS pour *« air conducted vibrations* » et GVS pour *« galvanic voltage stimulation* »)(Illustration 45).

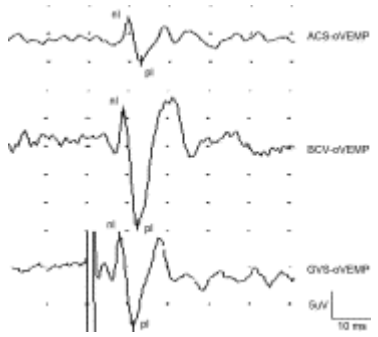


Illustration 45 : Enregistrement des ACS-VEMP, des BCV-VEMP et des GVS-VEMP[67]

Cette nouvelle voie d'exploration est intéressante puisqu'elle va permettre de proposer des éléments supplémentaires pour quantifier l'exploration vestibulaire et peut-être de faire des discriminations décisives pour certains diagnostics. Le but étant toujours de trouver la méthode d'exploration qui distinguera deux pathologies ayant actuellement les mêmes symptômes. [66, 67]

2.2.3.1.5. Applications et voies de recherche

Les VEMP sont donc une technique d'exploration fonctionnelle de l'oreille interne et le domaine des VEMP, assez récent, est exploré pour chercher à mettre en place des méthodes de diagnostic de l'oreille interne. Une équipe de l'université de Nagoya au Japon a publié en 2010 ses travaux visant à déterminer les relations entre les potentiels évoqués et la présence d'un hydrops plus ou moins important et il a été montré que les cVEMP sont réduits ou absents dans le cas des patients présentant un hydrops. Cette étude inclut dix neuf patients répondant aux critères de la maladie de Menière tels qu'ils sont définis par l'AAO-HNS. Dans le vestibule, l'importance de l'hydrops endolymphatique est quantifiée, en imagerie (IRM 3T), par le rapport : aire espace

endolymphatique/ (aire espace endolymphatique + aire espace périlymphatique). La valeur du ratio permet de déterminer 3 catégories :

- moins de 0,33 : pas d'hydrops,
- de 0,33 à 0,5 : hydrops moyen,
- plus de 0,5 : hydrops important ; l'aire de l'espace endolymphatique est supérieure à celle de l'espace périlymphatique.

Les hydrops observés sont classés en hydrops à prédominance vestibulaire et hydrops à prédominance cochléaire ; la mesure des cVEMP se fait par stimulation sonore de l'oreille et recueil du potentiel évoqué au niveau du muscle sterno-cléido-mastoïdien. Les résultats des travaux montrent qu'en cas d'hydrops, les cVEMP sont majoritairement absents. Il est aussi démontré que cette relation est plus marquée dans le cas d'un hydrops à prédominance vestibulaire plutôt que dans le cas d'un hydrops à prédominance cochléaire et que la présence ou l'absence de vertiges ainsi que la perte auditive n'ont pas de relations certaines avec les cVEMP. Cette préférence est attribuée au fait que les cVEMP sont une fonction sacculaire. Il a aussi été rapporté que les cVEMP revenaient à la normale chez les patients Menière après administration de furosémide c'est-à-dire après que l'on ait agit sur l'hydrops pour le diminuer [35].

Certaines autres variations méthodologiques sont étudiées comme les cVEMP induits par des stimulations galvaniques de courte durée et de forte intensité (GVS-cVEMP) : ils permettent d'explorer la fonctionnalité des neurones vestibulaires primaires (ceux qui réalisent la première synapse, avec la cellule ciliée) grâce à des stimuli sous forme de courants continus et une réception au niveau des muscles sterno-cléido-mastoïdiens. Les potentiels évoqués ainsi induits sont constitués d'une première positivité P13g suivis d'une seconde négativité N23g. Chez les Menières, les GVS-cVEMP disparaissent, à deux ans, chez 45% des patients ayant subi une labyrinthectomie chimique. Ainsi, après la labyrinthectomie chimique par aminosides, ils permettent de distinguer la lésion directe de la dégénérescence rétrograde et donc de prédire un risque de récidive des vertiges, toujours possible lorsque le nerf n'a pas dégénéré.

La différentiation des VEMP par leur méthode de stimulation permet une autre application intéressante : la comparaison des ACS-oVEMP, des BCV-oVEMP et des GVS-oVEMP permet de distinguer une atteinte utriculaire d'une atteinte retro-utriculaire (Illustration 46).

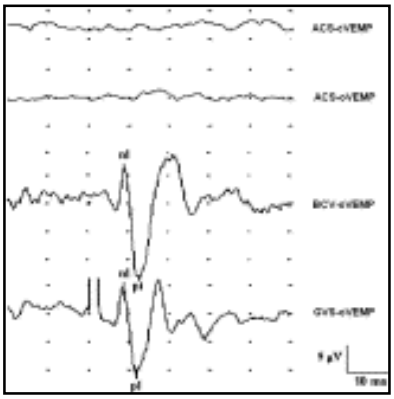


Illustration 46 : Illustration des cVEMP et des oVEMP chez une patiente atteinte de maladie de Menière. Les ACS-cVEMP et ACS-oVEMP sont absents alors que les BCV-oVEMP et les GVS-oVEMP sont présents [67]

2.2.3.2. L'électrocochléographie (EcoG)

L'électrocochléographie (EcoG) est une méthode de détection des PEA, qui permet de détecter et d'enregistrer l'activité électrique de l'organe de Corti et des fibres nerveuses constituant le nerf auditif à l'intérieur de la cochlée, en réponse à une stimulation sonore. Une électrode de réception se place sur le promontoire, sur le tympan ou, depuis très récemment, dans le conduit auditif externe ; elle enregistre des réponses sensorielles (potentiel microphonique cochléaire) et des réponses nerveuses (activité des neurones de l'organe de Corti) (Illustration 47).

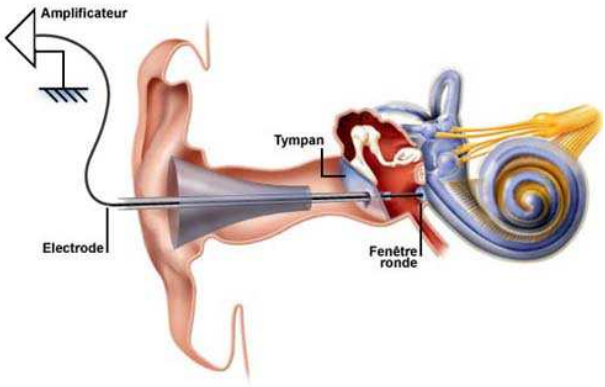


Illustration 47 : Dessin montrant le principe de l'électrocochléographie [68]

L'utilisation du stimulus sonore approprié fait apparaître sur l'enregistrement : (Illustration 48)

- le potentiel de sommation : *Summating potential* (SP) (amplitude b1-b2 sur l'illustration) qui traduit le déplacement de la membrane basilaire et donc un état de polarisation des

cellules ciliées. Il n'est présent que lorsque la stimulation sonore est suffisamment intense,

- le potentiel d'action global du nerf auditif : *Action potential* (AP).

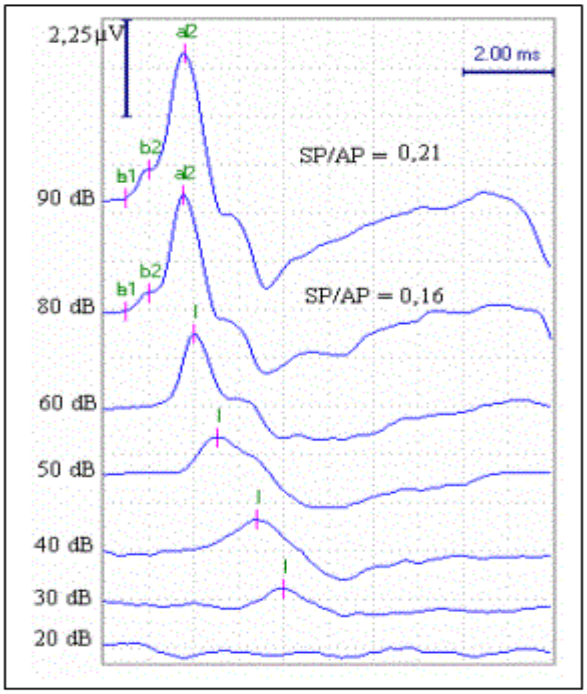


Illustration 48 : EcoG juxta-tympanique avec clics alternés chez un sujet normal. Représentation en polarité positive par similitude aux PEA [69].

L'interprétation de l'EcoG est basée sur le rapport d'amplitude du SP et de l'AP mais l'aspect morphologique des amplitudes peut aussi être pris en considération. Un ratio SP/AP (potentiel d'action) supérieur à 0,35 permet d'affirmer un hydrops dans 80 % des cas. Un rapport inférieur à 0,35 ne permet cependant pas d'écarter un hydrops. Plus précisément, tout trouble de pression endolymphatique et tout changement biochimique de la composition de l'endolymphe perturbant l'équilibre pressionnel endolymphatique se traduit sur la courbe de l'EcoG par une augmentation de l'amplitude SP.L'amplitude de l'AP restant inchangée, voire diminuée, le rapport SP/AP augmente. Cette augmentation traduirait une perte de couplage entre les cellules ciliées de la cochlée et la membrane tectoriale sous l'effet des contraintes dues aux modifications de pression des fluides intralabyrinthiques. L'EcoG se normalise sous l'effet des produits osmotiques.

L'EcoG est utile lors de la visite initiale pour prédire l'état de l'audition : une étude portant sur 90 patients pendant 22 mois a comparé le rapport ipsilatéral SP/AP lors de la visite initiale, le seuil d'audition lors de la visite initiale et le seuil d'audition lors de la visite finale. Les résultats montrent une relation significative entre le rapport SP/AP et la modification de l'audition pendant le suivi. Par conséquent il est possible qu'un ratio SP/AP élevé à la visite initiale puisse servir d'indicateur à une dégradation d'audition. D'autres travaux ont montré que l'association de l'EcoG avec des tests au glycérol et au furosémide formait un trio efficace pour prédire l'évolution d'une maladie de Menière depuis sa forme « incertaine » jusqu'à sa forme « définie ».L'EcoG peut aussi se révéler utile pour le suivi des patients traités par des produits osmotiques à long terme. [70, 71]

2.3.L'imagerie par IRM et IRM 3 Tesla

Classiquement, on utilise l'imagerie par résonnance magnétique (IRM) pour éliminer les diagnostics différentiels de neurinome, méningiome et d'autres pathologies qui perturbent la physiologie du sac endolymphatique et donnent des symptômes voisins. Depuis quelques temps, grâce à l'IRM 3 Tesla, on tente de mettre en évidence des variations anatomiques de l'oreille interne qu'on ne pouvait pas voir encore récemment, comme une hypoplasie de l'aqueduc du vestibule, dont le rôle dans le développement de la maladie reste à déterminer. Il a déjà été montré que l'IRM 3 Tesla ne permettait de visualiser le canal endolymphatique que dans 29% des cas chez les Menièriques contre 91% des cas chez une population témoin. [72]

Les progrès de l'imagerie et en particulier de l'IRM permettent maintenant de visualiser directement l'hydrops in vivo.

2.4.Discussion sur les difficultés de diagnostic

La nature des dysfonctions observées lors de la maladie de Menière pose un réel problème pour le diagnostic. En effet, les signes sont communs avec beaucoup d'autres affections et la question du diagnostic différentiel est une étape particulièrement importante. On a tendance à suspecter une maladie de Menière, et à attendre que le temps et la constance des symptômes conforte cette hypothèse tout en éliminant d'autres pathologies possibles mais le test pathognominique n'existe toujours pas. A cela s'ajoute une autre difficulté clairement établie : sur deux patients ayant une maladie de Menière établie suivant les recommandations de l' AAO-HNS, le même test d'exploration fonctionnelle pourra donner des résultats discordants, ce qui conforte l'idée

qu'il existe plusieurs sous groupes de Menière et que les connaissances actuelles sur les causes de la maladie ne sont pas suffisantes pour les distinguer. Par ailleurs, la maladie ne débute pas toujours par la triade complète mais souvent de façon mono-symptomatique pendant parfois plus d'un an. Il est donc difficile de s'orienter directement vers la maladie de Menière. Il seraitintéressant de pouvoir poser le diagnostic de façon nette sur la base de résultats sans ambiguité. C'est ce que l'on cherche à faire en étudiant les résultats des différents examens existants sur les Menières. Le but est d' apporter des éléments structurants pour une nosologie plus précise.

Pendant la crise, on pourra observer et caractériser le vertige, observer un nystagmus au vidéonystagmogramme et surtout déterminer l'oreille atteinte par l'acouphène et la surdité. Si la perfusion de mannitol (qualitativement équivalente au glycérol *per-os*) améliore rapidement le vertige et/ou l'audition, on pourra s'orienter vers un hydrops endolymphatique avec une suspicion de Menière. En dehors de la crise, le test au glycérol et l'électrocochléographie restent des méthodes de référence pour objectiver un hydrops. Le test au glycérol peut temporairement diminuer un hydrops parallèlement à une amélioration des fonctions cochléovestibulaires. Il permet donc de présumer la présence d'un hydrops sur la base d'une variation immédiate des résultats des tests d'exploration de ces fonctions.

3. Traitements

3.1.Traitement de la crise

Le symptôme le plus invalidant de la crise reste le vertige et les risques associés. C'est donc lui que l'on va cibler. Les différentes substances utilisées sont :

- les sédatifs comme les benzodiazépines (Valium®) qui ont une forte action vestibulosuppressive,
- l'acétyl-leucine (Tanganil®) en intraveineuse qui diminue la sensation de vertige,
- pour l'action antiémétique et antivertigineuse on utilise la prométhazine (Phénergan®), lamétopimazine (Vogalène®), le sulpiride (Dogmatil®) ou encore le dropéridol (Droleptan®, antipsychotique antiémétique d'usage hospitalier) ; dans les cas résistants on peut utiliser d'autres neuroleptiques,
- le traitement par les corticoïdes de type prednisolone (solupred®) donne des résultats, en intraveineuse ou par voie orale [73],

- les diurétiques du type acétazolamide (Diamox®, inhibiteur de l'anhydrase carbonique) qui, par une action similaire à celle exercée au niveau de l'œil, peut diminuer l'hydrops.

Le traitement osmotique par mannitol en perfusion trouve aussi son intérêt (500ml à 10%, perfusé en deux heures, deux fois par jour pendant la période vertigineuse).

Comme pour tout vertige, le risque de chutes, blessures directes ou accidents associés à une activité concomitante est bien présent. La conduite d'un véhicule présente un réel danger en cas de crise. Ainsi il est particulièrement important d'éduquer le patient sur la conduite à tenir en cas de crise de façon à en minimiser les conséquences : arrêter toute activité lors des prodromes et s'asseoir ou s'allonger pour éviter les blessures dues à une chute ; se mettre au calme et à l'obscurité. [29]

3.2.Traitement de fond

Il est empirique et à visée uniquement symptomatique. Dans l'idéal, il devrait prévenir l'apparition de crises, préserver la fonction cochléo-vestibulaire et essayer de prévenir la bilatéralisation. Le bilan initial doit permettre la recherche de facteurs favorisant l'apparition des crises ou de facteurs d'aggravation comme le stress, l'allergie ou les désordres hormonaux. [29]

3.2.1. Règles hygiéno-diététiques

La restriction en sel a été décrite en 1934 par Furstenburg [74] . Elle vise à réduire ou ne pas aggraver l'hydrops. Les apports sodés sont limités à 1500mg par jour. On suggère aussi la diminution des apports en alcool, nicotine et caféine. Ces règles hygiéno-diététiques sont simples à mettre en place et il a souvent été rapporté un effet bénéfique. Cependant, aucune étude n'explique réellement un éventuel mécanisme d'action. Les bénéfices sont très aléatoires et suggèrent que le patient bénéficie plus d'un effet placebo. [29]

3.2.2. Traitements médicamenteux

Entre 1966 et 1996, 1500 publications portent sur le traitement de la maladie de Menière sans qu'il n'en ressorte autre chose qu'une grande confusion concernant le traitement de fond. A ce jour, aucune étude n'a pu décrire un traitement unanimement accepté.

- la betahistine (Serc®) est recommandée en première intention en Europe, au Canada, au Moyen-Orient et en Asie mais elle n'est pas reconnue par la FDA aux Etats-Unis [75]. Elle agirait en levant les spasmes des sphincters précapillaires de la strie vasculaire,
- l'acétylleucine(Tanganil®) est utilisée pour ses propriétés antivertigineuses,
- ln utilise des diurétiques pour diminuer l'hydrops : l'hydrochlorothiazide (Esidrex®) ou le triamtérène (Dyrenium®) à la posologie de 25 à 50 mg par jour, selon la sévérité des troubles en surveillant la tension artérielle et la kaliémie,
- on traite l'anxiété par des benzodiazépines (Valium®, Tranxène®, Urbanyl®), par l'hydroxyzine (Atarax®), les antidépresseurs sédatifs (amitriptyline (Laroxyl®),mianserine (Athymil®)) ou encore avec certains neuroleptiques. Les anxiolytiques ont aussi l'intérêt de pouvoir limiter l'anxiété anticipative qu'on considère comme un possible facteur déclenchant des crises. De plus, il a déjà été évoqué que l'augmentation de la vasopressine plasmatique due à certains stress de la vie courante pourrait aggraver un hydrops et aboutir à des ruptures membraneuses [54],
- chez certains patients, l'utilisation de corticoïdes de type prednisone à raison de 1mg/kg/jour, permet une amélioration des signes fonctionnels. La durée du traitement initiale est courte mais peut être prolongée en cas de réponse favorable, en diminuant les doses. La corticothérapie de première intention est répandue aux Etats-Unis et repose sur l'hypothèse d'une origine de nature auto-immune de la maladie de Menière,

Seuls les diurétiques ont prouvé leur efficacité dans des études en double aveugle sur le contrôle des vertiges [73]. On constate que certains produits fonctionnent, sans vraiment savoir pourquoi et par conséquent certaines études sont parfois surprenantes comme celles de *Naganuma et al.* en 2006 qui propose la modulation des apports en eau comme traitement efficace de la maladie de Menière [55]. En 1991,*Ruckenstein et al.*avaient conclu que pour la grande majorité des traitements, le patient bénéficie surtout d'un effet placebo. La rééducation vestibulaire quant à elle, doit être largement utilisée dans le cadre de troubles persistants en dehors de la crise. [29]

3.3.Chirurgie

La chirurgie vit des échecs du traitement médical. Elle comprend des interventions conservatrices à visée étiopathogénique et des interventions destructrices.

3.3.1. Le traitement pressionnel

Physiologiquement, la caisse tympanique (l'oreille moyenne) est un espace clos qui ne communique avec le milieu extérieur que par intermittence lors de l'ouverture de la trompe d'Eustache en cas de déglutition. Une théorie avance que l'augmentation de pression des liquides de l'oreille interne, et peut être l'apparition des crises de vertige, pourrait être favorisée par la difficulté qu'a la fenêtre ronde à se bomber dans l'oreille moyenne. La plupart du temps, la trompe d'Eustache est fermée et le déplacement de la membrane de la fenêtre ronde vers l'oreille moyenne est logiquement freiné par la nécessité de comprimer le volume d'air qui s'y trouve.

Un premier geste, dont on a constaté une certaine efficacité, est de placer un aérateur transtympanique pour ouvrir l'oreille moyenne sur l'extérieur : la membrane de la fenêtre ronde peut bouger plus librement (illustration 49). [76]

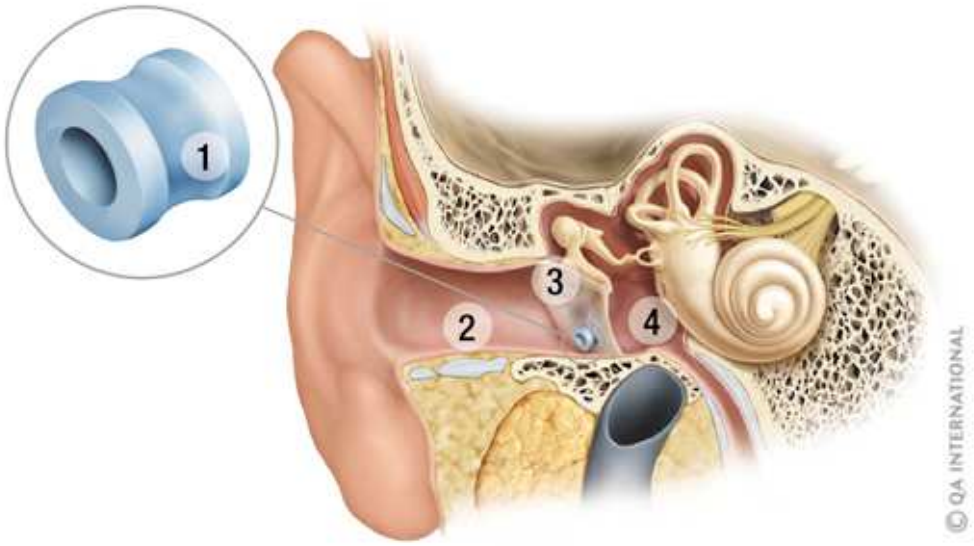


Illustration 49 : Dessin montrant la mise en place d'un aérateur transtympanique (1) dans le tympan (3) [77]

Le geste est simple, rapide et conservateur. Il se fait sous anesthésie locale et les aérateurs peuvent être changés s'ils ne tombent pas d'eux mêmes au bout de plusieurs mois. L'hypothèse a aussi été faite que des variations de pression transmises au labyrinthe pouvaient avoir un effet bénéfique. Il a donc été développé différents appareils comme le Meniette® qui est un générateur d'onde très basses fréquences qui seront transmises à l'oreille interne depuis le conduit auditif externe. Aucune efficacité claire n'a jamais été réellement mise en évidence d'autant plus que ce genre de petit appareillage est utilisé en parallèle avec un aérateur transtympanique. [76]

3.3.2. Chirurgies du sac endolymphatique

Elles reposent sur une hypothèse simple : le sac endolymphatique servirait de « vase d'expansion » au système endolymphatique. Le gonflement du labyrinthe membraneux dans l'espace périlymphatique (c'est-à-dire l'hydrops) serait la conséquence d'une déficience de ce système. Dans certains cas, on peut penser que pour des raisons de place, l'expansion du sac est gênée. On creuse alors les surfaces osseuses qui l'entourent : c'est la décompression du sac endolymphatique. On peut aussi penser que le sac lui-même n'est plus capable de se distendre ; on réalise alors une communication entre la lumière du sac et le LCR des espaces sous-arachnoïdiens ou la mastoïde, maintenue en place ou non : c'est le drainage du sac endolymphatique.
Les résultats montrent une amélioration des symptômes dans 50 à 80% des cas mais une détérioration sur le long terme. L'efficacité réelle est soumise à controverse d'autant plus qu'en 1981, Thomsen a comparé la décompression à la mastoïdectomie simple (le placebo dans ce cas) et n'a rapporté aucune différence significative. Cette étude, qui n'a jamais été refaite pour des raisons éthiques, a par la suite été controversée. |76]

3.3.3. Les sacculotomies

La sacculotomie de Fick, la platinotomie décompressive de Martin, la « Tack operation » de Cody, la cochléosacculotomie de Schuknecht sont autant de méthodes de décompression intralabyrinthique qui exploitent l'hypothèse que pour réduire l'hydrops, il faut permettre à l'endolymphe de s'échapper du labyrinthe membraneux. Elles reposent toutes sur le principe du drainage de l'endolymphe vers la périlymphe ou la caisse tympanique. Les résultats montrent une amélioration des vertiges dans 50à 90% des cas mais sont très controversés. De plus ces méthodes montrent un risque de cophose postopératoire élevé, dans 50% des cas. [76]

3.3.4. L'occlusion d'un ou des canaux semi-circulaires

Les interventions sur les canaux semi-circulaires reposent sur les observations cliniques des patients atteints de Menière qui décrivent souvent des vertiges rotatoires. Le but de l'intervention est de créer une cécité permanente des récepteurs des trois canaux semi-circulaires. La compensation nécessaire pourrait être plus aisée et l'opération est plus légère. Elle présente une efficacité sur des patients chez lesquels les chirurgies du sac endolymphatique ont échoué [78]. En pratique, on obture une extrémité de chaque canal semi-circulaire de façon à empêcher les mouvements d'endolymphe et donc les mouvements de la cupule. La fonction est éteinte ou fortement diminuée.

Partant du principe que les informations des canaux semi-circulaires antérieur et postérieur « s'annulent », il a aussi été proposé que seul le canal latéral puisse initier ce type de vertige. Une équipe de Strasbourg travaille depuis 2001 sur une technique du blocage du canal semi-circulaire latéral (BCL) pour le contrôle des vertiges dans la maladie de Menière invalidante et la compare à la neurotomie vestibulaire (NV). Les résultats ont été publiés en 2008 puis en 2010[79]. L'opération se fait sous anesthésie générale et la sortie se fait après 3,5 jours d'hospitalisation en moyenne. La rééducation vestibulaire n'a pas été nécessaire dans ces études. Les résultats de l'étude de 2008 sont les suivants :

- le blocage du canal latéral est efficace dans 82% des cas contre 91% pour la neurotomie ;
- quand elle est efficace, 100% des patients retrouvent une vie normale contre 50% pour la neurotomie,
- les répercussions sur l'audition sont de 18% (environ 30 dB de perte) contre 27 % avec la neurotomie,
- aucune complication chirurgicale n'est à déplorer dans aucune des deux méthodes.

La technique est présentée comme simple, efficace et bien tolérée à deux ans. Elle pourrait obtenir sa place auprès de la neurotomie vestibulaire. Cependant, elle ne supprime pas les vertiges de Tumarkin qui concernent les otolithes. La même équipe a communiqué en octobre 2010 pour mettre à jour les résultats de leur recherche : à cette date, sur 47 cas étudiés (43 maladies de Menière traitées par blocage du canal latéral), on constate une disparition des vertiges sur plus de deux ans dans 85% des cas, aucune complication vitale mais une cophose dans 18% des cas. Il en ressort que les vertiges récurrents d'origine endolabyrinthique comme ceux de la maladie de Menière, souvent mal contrôlés par les traitements médicaux et très invalidants, pourraient justifier cette chirurgie. [76]

3.3.5. La neurotomie vestibulaire

C'est une intervention conservatrice à visée symptomatique dont le but est de supprimer les vertiges tout en préservant l'audition. Elle consiste à désafférenter définitivement le vestibule par la section du nerf vestibulaire. En ce sens, elle est destructrice de la voie nerveuse (Illustration 50).

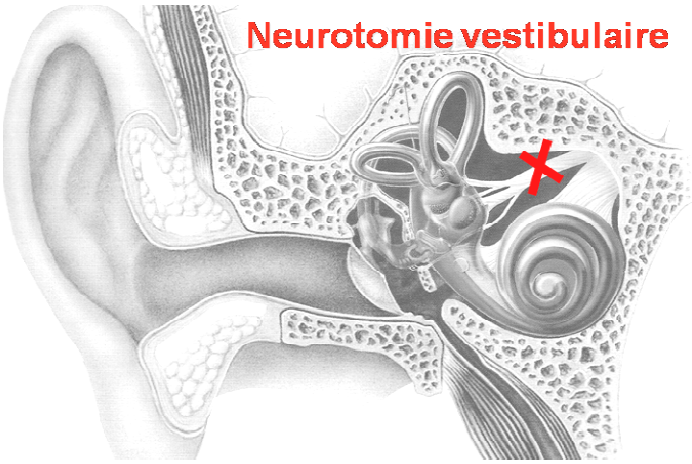


Illustration 50 : Dessin montrant le principe de la neurotomie vestibulaire : le nerf vestibulaire est sectionné et l'information nerveuse défaillante n'est plus transmise au système nerveux central (D'après A. Gentine)

Historiquement, plusieurs voies d'abord ont été exploitées dont les voies sus-pétreuses et rétrolabyrinthiques, plus actuelles. Aucune voie ne présente plus de complications vitales qu'une autre mais le risque de cophose et de paralysie faciale est plus élevé par la voie sus-pétreuse alors que la voie rétro-labyrinthique comporte un risque de surdité secondaire, d'hémorragie et de méningite [80]. Les résultats font état d'une disparition des crises vertigineuses dans plus de 95% des cas. Les 5% d'échec proviennent surtout d'une mauvaise indication ou d'une section nerveuse incomplète. Le maintien de la transmission d'une information défaillante vers le SNC, outre le fait qu'elle peut encore être à l'origine de vertiges, empêche une compensation efficace par le SCN qui préfèrera une information mono-vestibulaire plutôt que le maintien du vestibule défaillant avec des informations contradictoires.

La neurotomie vestibulaire entraîne la section des voies efférentes cochléaires du faisceau olivocochléaire de Rasmussen qui transite par le nerf vestibulaire et gagne la cochlée. Ainsi, sans que l'on en comprenne réellement les mécanismes, la neurotomie a une action sur le compartiment cochléaire et la fonction auditive. L'audition, qui devrait se dégrader avec l'évolution de la maladie

est maintenue voire même améliorée dans 30 à 90% des cas suivant l'abord chirurgical, les meilleurs résultats étant obtenus par voie rétrosigmoïdienne.

Elle reste une intervention purement symptomatique et n'affecte en rien l'hydrops. Elle ne freine donc pas l'évolution naturelle de la maladie en dehors des crises de vertige qui ne sont plus ressenties. Par contre, elle reste la référence en termes d'efficacité sur le contrôle des vertiges. [29, 76]

3.3.6. La labyrinthectomie totale

C'est la destruction du labyrinthe par voie chirurgicale ou chimique. Historiquement, elle a d'abord été totale, avec une cophose systématique, puis centrée sur le labyrinthe postérieur avec un risque de cophose particulièrement élevé. Ces raisons font qu'elle n'est plus d'actualité en cas d'audition résiduelle « utile ». [29, 76]

3.3.7. Discussion sur les traitements chirurgicaux

Les traitements chirurgicaux font apparaître trois variables :

- leur efficacité immédiate et la durée de cette efficacité dans le temps,
- le degré d'invasivité de l'intervention, sa difficulté, les risques propres à l'intervention,
- le degré de réversibilité des dommages occasionnés.

Certains de ces traitements reposent sur des théories, des hypothèses. Les chirurgies du sac endolympatique et les sacculotomies partent du principe que l'homéostasie de l'endolymphe n'est pas respectée, que le résultat de ce dérèglement est une production trop importante, donc une pression interne élevée dans le labyrinthe membraneux qui entraîne une déformation de ses parois. Ces chirurgies veulent donc agir sur l'hydrops en partant du principe qu'il est responsable des symptômes. Les traitements pressionnels agissent eux aussi, indirectement, sur l'hydrops. La neurotomie vestibulaire et la labyrinthectomie, par contre ne se soucient pas de la cause du dérèglement des cellules neurosensorielles, elles empêchent simplement l'information vestibulaire de parvenir au SNC en détruisant les récepteurs pour la labyrinthectomie, ou en détruisant la voie de transmission pour la neurotomie. Si la neurotomie présente de bons résultats sur le contrôle des vertiges, elle reste une intervention chirurgicale lourde et surtout, elle prive définitivement le SNC de l'information du vestibule : quelles sont alors les alternatives en cas de bilatéralisation ? Ou même

simplement en cas d'atteintes moins rares simplement dues à l'âge du patient ? Aucune intervention actuelle n'est la candidate idéale pour être utilisée en 1ère intention. [29, 76]

3.4.Recherches pour le traitement des acouphènes

La physiopathologie exacte des acouphènes reste mal comprise. On pense qu'ils sont d'abord d'origine cochléaire puis soumis à une centralisation. L'origine cochléaire pourrait s'expliquer par un dérèglement au niveau de la première synapse avec la CCI et/ou par un dérèglement des mécanismes actifs des CCE.

Au niveau de la première synapse, le glutamate est un neurotransmetteur libéré par les CCI. S'il est libéré en excès, il peut entraîner des lésions toxiques des cellules voisines (c'est un choc excitotoxique). Le dérèglement de la synapse avec la CCI pourrait être dû à un choc excitotoxique qui entraînerait une surexpression du récepteur NMDA (récepteur N-Methyl-D-Aspartame, activé physiologiquement par le glutamate). On assisterait donc à un phénomène d'hypersensibilité avec une augmentation de l'activité spontanée et finalement la perception d'un son. Si cette théorie est exacte, il serait alors possible d'agir sur l'activité anormale du nerf cochléaire (par analogie avec l'épilepsie), peut être même grâce à des thérapies locales.

Au niveau des CCE, l'hypothèse de Gold décrit les acouphènes comme une instabilité micromécanique de la cochlée (instabilité et tendance des CCE à auto-osciller) qui produit une sortie intense même en l'absence de signal d'entrée significatif [11].

Il semble y avoir aussi une nature neurale dans la genèse des acouphènes, sans rapport avec la moindre mécanique spontanée : on pense à une centralisation avec création d'une hyperactivité neuronale en un endroit quelconque des voies auditives. Quelles sont alors les traitements possibles contre les acouphènes ? Tout d'abord on peut dire que les acouphènes sont fréquents et la majorité des patients y sont habitués et vivent avec. Après avoir éliminé le risque d'autres pathologies, les traitements proposés visent donc d'abord à traiter les conséquences (stress, insomnie) puis à améliorer la tolérance :

- les traitements médicaux : les sédatifs, anxiolytiques, hypnotiques et les antidépresseurs à visé anxiolytique pour traiter les conséquences des acouphènes ; les anticonvulsivants pour tenter de maitriser la cause, [81]

- la thérapie comportementale et cognitive (TCC) dont l'objectif est de supprimer le caractère intolérable de l'acouphène par une désensibilisation et un déconditionnement. Elle permet à 70% des patients acouphéniques de mieux vivre avec leurs acouphènes. Les TCC s'adressent à des patients motivés dont l'ouverture d'esprit face à ce genre de thérapie peut se mesurer par des questionnaires simples (Annexe 4) [82].Des thérapies basées sur la méditation donneraient des améliorations statistiquement significatives après 8 semaines [83],

- le traitement fréquentiel : les générateurs de bruit blanc peuvent dans certains cas masquer l'acouphène. On a également remarqué qu'en appareillant un patient présentant une surdité, on obtenait dans certains cas l'atténuation des acouphènes associés. En effet, grâce à des appareils auditifs du type « open », dont la multitude de canaux permet d'amplifier une zone fréquentielle spécifique, on peut amplifier l'environnement sonore en favorisant la fréquence de l'acouphène. On arrive alors à le « noyer » et à en diminuer sa perception par le patient.

Acouphènes et surdité sont intimement liés. 75% des patients acouphéniques présentent en même temps une surdité. On pense que la modification de l'expression des récepteur NMDA et la dégénérescence rétrograde des premiers neurones seraient liées. Les 25% restants présentent souvent une cause traitable.

Certains travaux sont en développement :

- l'IRM fonctionnelle permet de voir les aires corticales activées lors de crises d'acouphènes et on pense que l'inhibition de l'excitabilité de ces aires corticales pourrait atténuer ou faire disparaître l'acouphène. La stimulation magnétique transcraniale (TMS pour : *Transcranial Magnetic Stimulation*) est une nouvelle technique qui repose sur la modulation de l'excitabilité des aires corticales auditives grâce à un champ magnétique de quatre Tesla. La méthode est prometteuse et le matériel existe déjà puisque la TMS est déjà utilisée dans certaines autres pathologies notamment psychiatriques [84],

- l'exploitation de la voie d'administration locale intralabyrinthique pour tester l'effet soupçonné des anti-glutamates conduit à des travaux sur un système implantable pour un traitement prolongé des acouphènes invalidants associés à une surdité sévère du même côté. Le système pourrait à terme conduire le patient à être autonome face à la gestion de ses acouphènes (Annexe 5) [85],

- dans le cas d'une centralisation de l'acouphène associée à une surdité sévère du même côté, d'autres études expérimentent les effets des stimulations électriques :

1- Cette technique est testée au niveau de la fenêtre ovale. L'objectif est de provoquer des phénomènes d'habituation en reconfigurant les aires auditives qui n'entendent plus depuis longtemps (théorie d'habituation de *Jastreboff*), mais avec un système dérivé d'un implant cochléaire [85],

2- Chez le rat, on a réussi à faire disparaitre complètement les manifestations comportementales associées à l'acouphène pendant plusieurs semaines en stimulant le nerf vague. Le phénomène est interprété comme étant le résultat d'un remodelage du réseau neuronal du cortex suite à la double stimulation sonore et électrique [86].

- la lidocaïne est connue pour avoir une certaine efficacité contre les acouphènes en application intratympanique. Cependant elle est peu utilisée car l'effet est de courte durée (quelques heures) et l'administration provoque des vertiges. Des expérimentations sont en cours et montrent que la lidocaïne encapsulée dans des microparticules de polymère biodégradables PLGA (*poly lactic/glycolic acid*) et placée sur la fenêtre ronde permet un passage dans la cochlée sans effets secondaires sérieux avec un pic de concentration de lidocaïne retardé au 3ème jour [87].

Les travaux sur les acouphènes sont prometteurs mais la conception des tests cliniques est compliquée : ils sont difficiles d'un point de vue méthodologique et surtout longs et coûteux. Le traitement de l'acouphène semble aujourd'hui être plus efficace lors de la prise en charge par une équipe pluridisciplinaire (médicale et paramédicale).

3.5.Conclusion : le Menière et les traitements

La qualité de vie d'un patient atteint de la maladie de Menière est assez fortement dégradée par le risque de crises et par les symptômes permanents qui apparaissent avec le temps. Le diagnostic est quant à lui assez long à poser et ne permet pas non plus de rassurer le patient qui va plutôt être confronté à de nombreuses interrogations. La nature très variable des symptômes et de leur gravité, l'efficacité très relative des traitements médicaux ainsi que le temps nécessaire aux différents essais d'efficacité n'arrangent pas les choses et il est possible de voir surgir un sentiment d'incompréhension de la part du malade sur lequel se répercute la somme des incertitudes du corps médical, dégradant un peu plus sa qualité de vie.

Les traitements médicaux montrent une efficacité inconstante et leur action n'est que rarement démontrée ; elle est même souvent incomprise. Si la chirurgie peut contrôler les crises vertigineuses,

notamment grâce à la neurotomie, elle ne peut toujours pas appréhender l'évolution de la surdité. La chirurgie donne donc des résultats intéressants mais reste toujours lourde à mettre en œuvre et son efficacité pourra être largement compromise si, pour une raison ou une autre, dans le « reste à vivre » du patient, l'oreille saine restante est atteinte ce qui est loin d'être rare. Ces options thérapeutiques n'arrivent à satisfaire ni les patients, ni les praticiens, ce qui explique que la maladie de Menière suscite autant de travaux et d'ouvrages. La labyrinthectomie chimique totale, même si elle n'est plus utilisée, possède néanmoins le mérite d'avoir ouvert une nouvelle voie d'approche dont les développements sont grandissants : le traitement des vertiges par les aminosides.

Partie 3 :

L'ototoxicité des aminosides et l'administration locale par voie intralabyrinthique : développements dans le traitement de la maladie de Menière

1. L'ototoxicité des aminosides

1.1.Introduction

Les atteintes ototoxiques regroupent l'ensemble des altérations histologiques et fonctionnelles de l'oreille interne provoquées par certains agents chimiques, le plus souvent médicamenteux. Elles peuvent se traduire par une surdité et par une altération de la fonction vestibulaire. Historiquement, on peut distinguer deux grandes périodes : la première qui s'étend jusqu'à la deuxième guerre mondiale et qui est dominée par les accidents auditifs ou vestibulaires provoqués par certaines drogues comme la quinine, les salicylés, l'huile de chénopodium, et certains dérivés de l'arsenic ou du plomb. La deuxième période est marquée par deux grandes découvertes médicamenteuses : les antibiotiques aminoglycosidiques et les diurétiques de l'anse. Les observations cliniques d'ototoxicité ont suscité un nombre considérable de travaux expérimentaux dans le but d'en élucider le mécanisme pour tenter de prévenir les incidents et pour étudier la physiologie cochléo-vestibulaire elle-même puisque ces substances permettent d'interroger de façon sélective les structures sensorielles –site d'action préférentiel des aminoglycosides – ou les structures sécrétoires – site d'action préférentiel des diurétiques. [8, 22]

1.2.Intérêt de la propriété d'ototoxicité dans la maladie de Menière

Les vertiges qui se manifestent pendant une crise de Menière sont très invalidants. Ce sont eux qui constituent le syndrome majeur de la maladie de Menière et qui poussent le patient à consulter. La répétition des crises, ajoutée à un échec ou à une faible efficacité des traitements médicamenteux classiques peuvent amener le patient à souhaiter une suppression définitive du syndrome vestibulaire malgré le risque d'une perte d'audition associée. L'ototoxicité peut alors être utilisée pour détruire la fonctionnalité du vestibule et ainsi supprimer les vertiges. Les essais sur cette première ligne thérapeutique ont par la suite permis de constater que la fonction auditive pouvait être relativement conservée tout en supprimant les vertiges ou tout du moins en les diminuant significativement. [8, 22]

1.3.Données sur l'ototoxicité des aminosides

L'atteinte première des fréquences aigües s'explique par l'atteinte des CCE qui débutent à la base de la cochlée. L'irréversibilité de l'atteinte des aminosides s'explique par les caractéristiques

génétiques des cellules sensorielles ciliées, bloquées en post-mitose et donc incapables de se régénérer naturellement lorsque l'atteinte détruit les CCE.

L'effet ototoxique varie en fonction des aminoglycosides, dans son intensité et dans sa cible : l'effet ototoxique de la néomycine, de l'amikacine ou de la kanamycine se manifeste préférentiellement sur les cellules sensorielles de la cochlée, et très peu sur celles du vestibule. L'effet ototoxique de la streptomycine ou de la gentamicine s'exerce plus sur les cellules sensorielles du vestibule. [8, 22]

1.4.Données biochimiques membranaires

L'étude de la fixation de la gentamicine sur une préparation d'organes de Corti et de macules vestibulaires (Tran *Ba Huy et Deffrennes*, 1987) a permis d'élucider certains points de mécanisme :

- la captation d'antibiotique est rapide et saturable,
- les études des constantes de dissociation (Kd) permettent de mettre en évidence la plus grande affinité de la gentamicine pour les structures vestibulaires. Les raisons de la différence d'affinité de molécules biochimiquement voisines pour le vestibule ou la cochlée sont encore inconnues et ne sont constatables qu'expérimentalement,
- la fixation membranaire semble fonction de l'affinité entre les pôles cationiques de l'antibiotique et les sites de liaison anioniques représentés par certains des phospholipides acides membranaires (*Brasseur et coll. 1984, Chung et coll. 1985, Lohdi et coll. 1980*). Les mécanismes d'incorporation sont encore discutés. [8, 22]

1.5.Mécanisme cellulaire de l'ototoxicité des aminosides

Un aminoside présent en quantité suffisante et pendant le temps nécessaire dans l'oreille interne va entraîner des atteintes à la fois dans la cochlée et dans le vestibule. Dans la cochlée, les CCE seront touchées avant les CCI, progressivement de leur rangée interne vers la rangée externe et de la base vers l'apex. Chronologiquement, l'atteinte des CCI et des cellules de soutien se fera secondairement (Illustrations 53, 54, 55 et 56). [8, 22, 88]

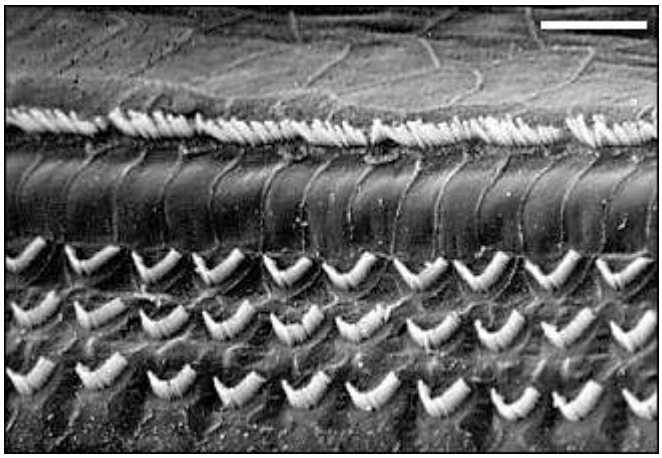


Illustration 51 : Surface saine de l'organe de Corti d'une cochlée de rat [88]

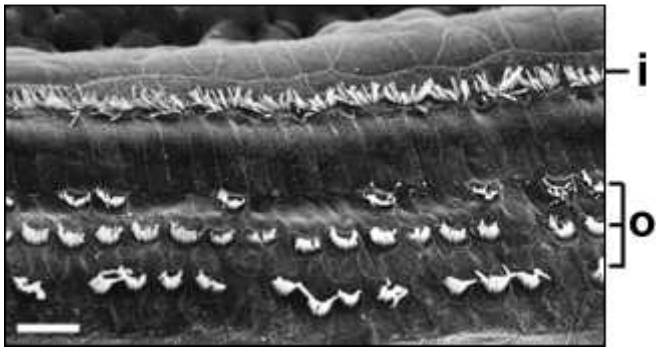


Illustration 52 : Début de l'atteinte par une dose faible d'aminoside. La première rangée des CCE (O) est la première à être atteinte. Les CCI ne sont pas modifiées à ce stade. La surdité est légère [88]

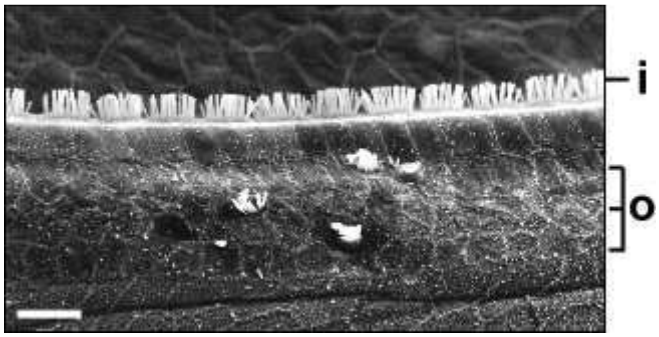


Illustration 53 : Avec une dose intermédiaire, toutes les CCE sont détruites. La surdité est forte [88]

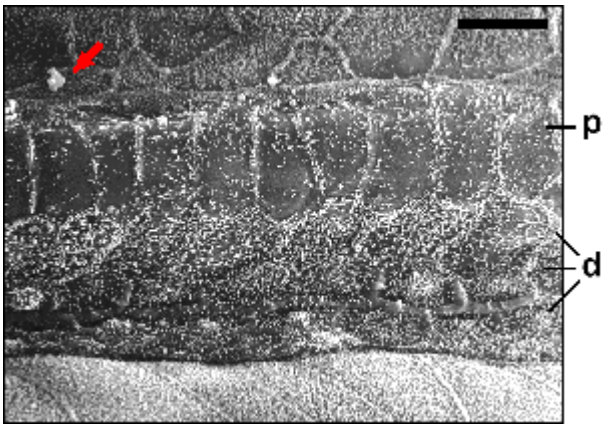


Illustration 54 : Avec une dose forte, les CCE et le CCI sont détruites. C'est la cophose [88]

Une fois le système épithélial dégradé, on assiste à une dégénérescence rétrograde des premières terminaisons nerveuses. Les cellules du ganglion spiral de Corti présentent alors des altérations de leurs organelles, avec notamment des lésions mitochondriales sévères. La dégénérescence rétrograde paraît directement fonction du nombre de cellules ciliées détruites : si seules les CCE sont détruites, 80% des fibres nerveuses persistent, mais si toutes les cellules ciliées disparaissent, moins de 20% des fibres nerveuses persistent après intoxication. Les noyaux cochléaires paraissent, par contre, très longtemps préservés. L'atteinte des cellules ciliées se manifeste par de nombreuses modifications histologiques :

- au niveau du système de synthèse protéique : on assiste à une prolifération du réticulum endoplasmique, avec vacuolisation du cytoplasme et apparition d'appareil de Golgi à l'apex des cellules sensorielles bientôt remplacés par des lysosomes qui s'accumulent dans la région subcuticulaire. Ces lysosomes semblent être un lieu d'accumulation des aminoglycosides dont l'élimination est extrêmement lente [89],
- des corps myéliniques qui témoignent d'une dégradation enzymatique intracellulaire apparaissent,
- les crêtes mitochondriales se désorganisent,
- l'espace qui sépare les deux feuillets de la membrane cellulaire s'élargit et la substance dense inter-lamellaire disparaît, traduisant une dégénérescence de la paroi cellulaire,
- les stéréocils se désorganisent,
- la chromatine se condense,
- la cellule est détruite par rupture de la membrane cytoplasmique au pôle apical et expulsion des débris dans l'endolymphe.

Suite à l'atteinte des CCE, des CCI et des cellules de soutien, l'organe de Corti se résume à une seule couche cellulaire non sensorielle sur la membrane basilaire.

Dans le vestibule, les étapes de l'intoxication cellulaires sont analogues et on peut noter que :

- les cellules sensorielles de type I sont plus sensibles que les types II, aussi bien dans les macules que dans les crêtes,
- la région autour de la striola maculaire (ligne équatoriale incurvée résultant de l'organisation des cellules ciliées des macules) est la région la plus sensible à l'ototoxicité,
- la progression des lésions cellulaires est similaire dans les macules et dans les crêtes.

Les tissus sécrétoires (strie vasculaire dans la cochlée et cellules sombres dans le vestibule) sont aussi atteints par l'effet ototoxique des aminosides. On a observé des altérations histologiques des vaisseaux ainsi qu'une réduction de l'épaisseur de la strie vasculaire, des altérations de la membrane plasmique et des jonctions intercellulaires. Parallèlement, les tissus sécrétoires étant supposés produire l'endolymphe, leur altération pourrait diminuer la production d'endolymphe et réduire un hydrops. [90, 91]

Ces différentes observations montrent que la cible finale de l'action toxique des aminoglycosides dans les structures de l'oreille interne est très certainement intracellulaire, peut être en rapport avec la mitochondrie. Les mécanismes biochimiques exacts ne sont pas encore complètement élucidés mais certains chercheurs proposent la formation d'un intermédiaire métabolique cytotoxique issu de la transformation cellulaire de ces molécules [92]. Malgré les multiples travaux de recherche consacrés à ce sujet depuis plusieurs décennies, les mécanismes d'action précis des médicaments incriminés sont loin d'être entièrement élucidés. [8, 22, 88]

1.6.Prédisposition génétique à l'ototoxicité

Il peut y avoir chez certains individus une susceptibilité particulière aux aminosides. Il s'agirait d'une prédisposition génétique de transmission par les mitochondries. L'ADN mitochondrial est une portion d'ADN de petite taille situé dans chaque mitochondrie. Il code pour 13 acides ribonucléiques messagers (ARNm), deux ARN ribosomaux (ARNr) et22 ARN de transfert et est transmis, uniquement par les mères, à tous leurs enfants. La possibilité d'avoir des ADN mitochondriaux de plusieurs origines explique la variabilité des phénotypes dans une même fratrie qui en théorie devraient être

identiques. La mutation A1555G de l'ADN mitochondrial est la plus fréquente. L'ARNr 12S qui en résulte est plus proche des ARNr bactériens, cibles des aminosides, que l'ARNr 12S normal. Cela explique l'apparition de surdités pour des doses normales d'aminosides chez les patients présentant cette mutation. A l'heure actuelle, on connaît une autre mutation qui entraîne les mêmes effets (mutations de l'ARN ribosomal 12S C1494T) et on pense pouvoir affirmer que la liste ne s'arrêtera pas là. [93]

L'existence d'une sensibilité anormale aux aminosides chez ces patients peut conduire à une cophose associée à une aréflexie vestibulaire bilatérale. C'est une situation dramatique où le sujet se retrouve brutalement dans le silence et devient ataxique. La possibilité de détecter cette particularité permettrait de développer une sécurité thérapeutique considérable. L'implantation cochléaire a révolutionné la situation de ces patients pour le handicap auditif. Quant à l'ataxie vestibulaire, sa conséquence va pouvoir être réduite plus facilement chez le sujet jeune par la rééducation vestibulaire que chez un sujet âgé. Ces patients, s'ils peuvent réapprendre à marcher en terrain stable, normalement éclairé, seront gênés en voiture par des oscilloscopies. Le handicap est si important que plusieurs équipes étudient la mise au point d'un implant vestibulaire simulant une plateforme inertielle. [62]

Dans le domaine de la génétique, on a aussi démontré expérimentalement une influence de la pigmentation puisque l'augmentation de mélatonine dans l'oreille interne semble augmenter la sensibilité à l'ototoxicité. [8, 22]

2. L'administration locale par voie intratympanique

2.1.Problématique

Le labyrinthe et les cellules qu'il contient sont particulièrement isolés face à la voie systémique. La protection se fait à la fois mécaniquement par la capsule otique mais aussi chimiquement par un environnement contrôlé. L'accès systémique est dès le départ restreint, il est par conséquent difficile de faire parvenir une substance médicamenteuse aux cellules par cette voie. De plus, il n'existe actuellement aucun moyen de cibler spécifiquement les cellules de l'oreille interne en passant par la voie systémique.

Pour contourner ces particularités, il a été nécessaire de trouver et de décliner des stratégies spécifiques. De nombreuses méthodes ont été envisagées, depuis l'administration de gouttes auriculaires dans le conduit auditif externe jusqu'à l'injection directe dans la *scala tympani* en

passant par l'injection intratympanique ou même en passant par la trompe d'Eustache ou par le sac endolymphatique.[94, 95]

2.2.Les principes de l'administration locale dans l'oreille interne

Il existe deux méthodes non destructrices pour amener une substance médicamenteuse dans l'oreille interne : la voie systémique et la voie locale. La voie systémique possède quelques inconvénients à ce niveau :

- la drogue est distribuée à tout l'organisme,
- la fraction disponible dans les liquides de l'oreille interne est faible et mal contrôlée,
- le flux sanguin dans l'oreille interne est égal à 1/ 1000 000 du flux sanguin cardiaque sortant et il est par conséquent difficile de faire pénétrer rapidement une substance médicamenteuse à des concentrations thérapeutiques dans l'oreille interne sans atteindre des concentrations fortes dans le compartiment sanguin,
- Il existe un « *blood labyrinthine barrier* », composé de *tight-junctions*, qui isole particulièrement les cellules ciliées [96]. Il en résulte que pour obtenir une concentration thérapeutique dans le labyrinthe, on observe souvent des doses élevées de drogue dans l'organisme, favorisant les effets secondaires et une exposition non souhaitée.

Par ailleurs, les cellules neurosensorielles de l'oreille interne ont la particularité d'être au contact de la périlymphe et de l'endolymphe, et de ne pas être directement vascularisées. Cela a pour conséquence qu'une substance doit pénétrer dans ces liquides pour parvenir aux cellules sensorielles.

La voie locale, quant à elle, souffre d'un certain retard dans sa maitrise mais semble très prometteuse. Les avancées technologiques, en parallèle avec un nombre croissant d'études de plus en plus précises permettent de l'envisager comme une voie d'administration d'avenir pour traiter l'oreille interne. Nous parlerons essentiellement de l'administration *in situ* par voie intratympanique et nous n'évoquerons que plus loin l'administration intralabyrinthique directe (Cf 8. Autres travaux récents)

L'administration locale par l'approche intratympanique est rendue possible par la membrane de la fenêtre ronde, perméable, et par son accès aisé par le conduit auditif externe en traversant le tympan (Illustration 57). La traversée de la membrane de la fenêtre ronde est bien plus directe et deviendra peut-être bientôt mieux contrôlable que la traversée des tissus allant du compartiment

sanguin jusqu'à la périlymphe. La recherche a permis de développer des méthodes pratiques et du petit appareillage permettant de délivrer des quantités relativement maitrisées de substance médicamenteuse dans la périlymphe et l'endolymphe.

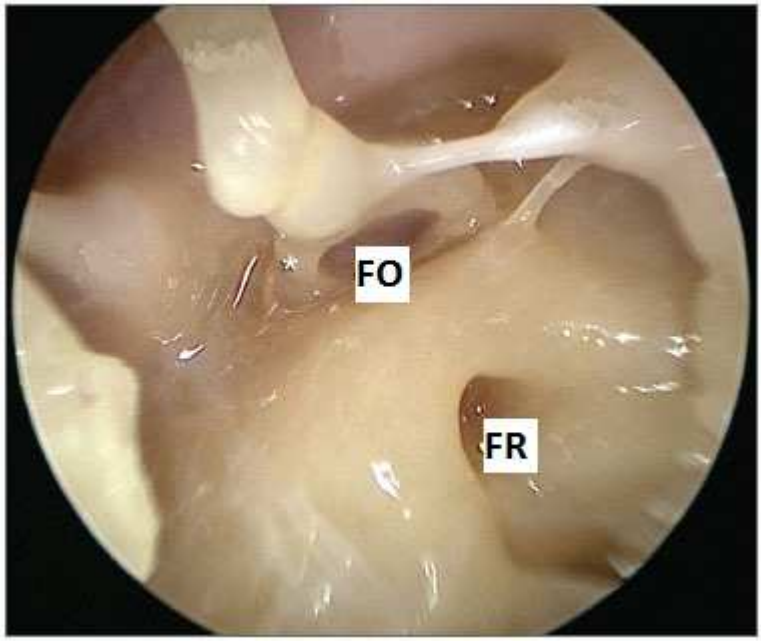


Illustration 55 : Photographie de l'oreille moyenne par approche endoscopique après suppression du tympan. On peut voir l'étrier dont la platine est logée dans la niche de la fenêtre ovale (FO) ainsi que la niche de la fenêtre ronde, derrière laquelle on trouve la membrane (FR) [97]

Le principe de l'administration locale est simple : on place par différents moyens une substance médicamenteuse au contact de la membrane de la fenêtre ronde. Celle-ci est perméable et permet à la substance de pénétrer dans la périlymphe, l'endolymphe et les tissus de l'oreille interne notamment les cellules neuroépithéliales et sécrétrices. De nombreuses études ont montré qu'en termes qualitatifs, les substances appliquées dans l'oreille moyenne entrent dans le tour basal de la *scala tympani* et peuvent influencer la structure et la fonction de l'oreille. Par contre, il y a encore peu d'études sur l'aspect quantitatif de la perméabilité de la membrane. Malgré la simplicité du principe, on se heurte donc à plusieurs problèmes, notamment des problèmes centrés sur la posologie, souhaitée et réalisable :

- « souhaitée » car les quantités de principe actif nécessaires pour obtenir l'effet escompté sont encore l'objet de recherches,

- « réalisable » car le rapport entre la quantité de principe actif arrivant sur la cellule cible, dans l'oreille interne, et la quantité de principe actif administrée n'est pas encore maitrisé.

La délivrance locale de médicaments dans l'oreille interne humaine par voie intratympanique a été utilisée la première fois il y a plus de 50 ans sous simple anesthésie locale. Elle a suscité un regain d'intérêt dans les années 80quand on a remarqué que la gentamicine donnait des résultats positifs pour atténuer ou supprimer les vertiges des Menières avec un risque limité de surdité. Toute une variété de substances a été testée en utilisant la voie de la fenêtre ronde. La quasi totalité des traitements, que cela soit en terme de nature du médicament, dose ou protocole d'administration est basée sur des conclusions empiriques car la pharmacocinétique des médicaments dans l'oreille, même si elle répond à des modélisations empiriques, est encore floue. Un modèle informatique de simulation des fluides cochléaires est développé par des chercheurs de l'université de Washington [98].Le développement de cette voie d'administration passe donc par une multitude d'études dans lesquelles on retrouve la plupart du temps des questions de doses, de fréquence et de matériel d'administration.

2.3.La membrane de la fenêtre ronde est perméable

La membrane de la fenêtre ronde est constituée de trois parties qui sont : un épithélium externe du côté de l'oreille moyenne, une couche de tissu conjonctif central et une couche interne du côté de la périlymphe. Elle est perméable à différentes substances sous forme liquide et notamment aux aminoglycosides. Cette perméabilité est cependant variable d'une espèce animale à l'autre, ce qui ne facilite pas le travail de recherche et d'extrapolation à l'homme. De plus, des variations anatomiques modifiant la perméabilité ont déjà été constatées : dans 33% des os temporaux, la membrane de la fenêtre ronde est obstruée avec soit une pseudomembrane, soit un bouchon fibreux ou gras qui peut empêcher la perméabilité. De plus, *Silverstein et al.* ont montré dans une étude de 1997 que sur 41 patients, 19 présentaient une obstruction partielle ou complète de la membrane de la fenêtre ronde. On peut cependant examiner la membrane grâce à un mini-endoscope.

La perméabilité est aussi augmentée par les anesthésiques locaux, les endotoxines et exotoxines, l'histamine, l'alcool benzylique (un conservateur assez fréquent) ou les perturbations osmotiques. Par ailleurs, il est probable qu'il existe chez l'homme des variations histologiques individuelles modifiant également la cinétique de diffusion dans la membrane. Si la technique consistant à

administrer une drogue dans l'oreille interne par diffusion au travers de la fenêtre ronde est banalisée, il sera nécessaire de tenir compte de cette variabilité qui pourrait aussi expliquer certains résultats inattendus.

Bien qu'elle soit perméable, il n'en reste pas moins que la membrane ne laisse passer qu'une petite fraction de substance : il a été montré que le pourcentage de substance qui entre dans l'oreille interne en utilisant un protocole d'irrigation atteint seulement 2,5% de la concentration de gentamicine et seulement 1,4% dans le cas du dexaméthasone-phosphate. Il est probable que ces pourcentages varient fortement en fonction de la méthode et de la durée d'application de la substance médicamenteuse contre la membrane. Les études sur le taux de passage des différentes substances utilisables au travers de la fenêtre ronde, en fonction de la méthode d'application sont difficiles à mettre en œuvre et, de ce fait encore rares. Elles seraient pourtant bien utiles dans le cadre de la systématisation de la voie locale.[99]

2.4.Pharmacocinétique dans l'oreille interne

Le concept de cinétique « LADME » relie la libération, l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des médicaments dans l'oreille interne. Tous ces mécanismes, qui constituent la pharmacocinétique de l'oreille interne, découlent directement des propriétés et de la physiologie de la périlymphe et de l'endolymphe. La libération se manifeste par la mise à disposition du médicament à partir de sa forme d'administration. L'absorption reflète le mouvement du médicament depuis le site d'administration jusqu'aux liquides de l'oreille interne : depuis l'oreille moyenne jusqu'à la périlymphe de la *scala tympani* par l'intermédiaire de la membrane de la fenêtre ronde, de la fenêtre ovale ou de la capsule otique qui pourrait laisser passer en théorie certaines substances. La distribution rassemble les mécanismes par lesquels le médicament diffuse dans et entre les différents compartiments liquidiens (périlymphe et endolymphe) et comment il pénètre les tissus de l'oreille interne. Le métabolisme est la transformation chimique de la substance en une entité active ou un composant plus facile à éliminer. Il existe peu d'information quantitative sur le métabolisme de groupes chimiques spécifiques. L'élimination consiste en la disparition de la substance inchangée de l'oreille interne, vers le sang, le fluide cérébro-spinal ou l'oreille moyenne. Le processus d'élimination commence et se poursuit dès que la substance est présente dans la périlymphe. Ainsi, la vitesse d'élimination est un des principaux facteurs qui influence la concentration et le gradient de concentration dans la périlymphe. Les données sur les taux d'élimination sont nécessaires pour savoir jusqu'où une substance particulière va aller dans la

cochlée. Ces données sont techniquement difficiles à déterminer : l'élimination est difficile à isoler des autres phénomènes. De plus, l'expérimentation sur le modèle animal par le prélèvement d'échantillons modifie les concentrations en substance et interfère sur les résultats. De même, le suivi des concentrations dans la périlymphe par micro-dialyse augmente l'élimination et ne permet donc pas de la quantifier. L'élimination des médicaments à partir de la périlymphe se fait soit directement dans le sang, soit indirectement par l'intermédiaire des tissus vascularisés en communication avec ce compartiment liquidien.

Grâce aux données sur le système de modélisation LADME, il est possible d'élaborer des stratégies de délivrance à différentes fins. La majorité de ces stratégies exploitent l'administration locale intratympanique. Dans les cas où la substance ne passe pas facilement la membrane de la fenêtre ronde ou quand un contrôle plus précis des concentrations est requis, on pourra envisager d'utiliser, dans certains cas, l'administration intralabyrinthique, encore en développement mais qui donne lieu à de rapides avancées (Cf 8. Autres travaux récents). [100]

2.5.Les méthodes d'administrations locales

Elles se sont développées parallèlement aux avancées technologiques, poussées par des nécessités de confort pour le patient, d'efficacité et de sécurité thérapeutique.

La méthode la plus simple est certainement l'administration d'une substance médicamenteuse liquide dans le conduit auditif de l'oreille externe après paracentèse (incision dans le tympan sous anesthésie locale). La nécessité d'administrations répétées conduit dans certains cas à placer des aérateurs transtympaniques de façon à maintenir une communication entre l'oreille externe et l'oreille moyenne. La méthode est simple mais la quantité de principe actif se perdant entre le conduit auditif et la membrane de la fenêtre ronde est élevée et difficilement contrôlable. Les méthodes suivantes ont toutes pour but de pouvoir maîtriser la dose de principe actif arrivant contre la membrane de la fenêtre ronde.

On peut procéder à une injection directement dans l'oreille moyenne à l'aide d'une aiguille, au travers d'un tube de tympanostomie ou non : cette méthode permet de supprimer les pertes dans le conduit auditif externe (Illustration 56).

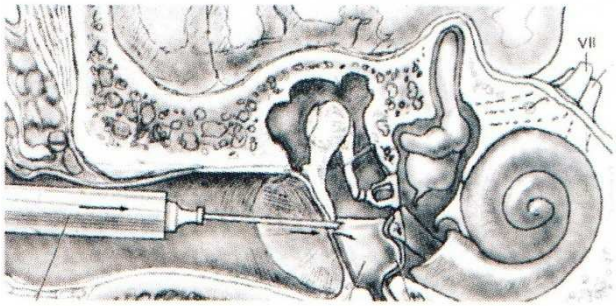


Illustration 56 : Dessin montrant l'administration d'un bolus par voie transtympanique après anesthésie locale [101]

Un autre dispositif est le système MicroWick® de Silverstein (Illustration 57).C'est une mèche en acétate de polyvinyle de 1x9mm que l'on fait passer au travers du tympan par un aérateur transtympanique pour en placer une extrémité contre la membrane de la fenêtre ronde. L'autre extrémité, accessible par l'oreille externe sera imbibée de la solution médicamenteuse et permettra son transfert jusqu'à la membrane de la fenêtre ronde. L'aérateur transtympanique est mis en place sous anesthésie locale. L'avantage de ce système est de supprimer les pertes dans l'oreille moyenne, principalement dues à la présence d'une communication avec le nasopharynx par l'intermédiaire de la trompe d'Eustache. En connaissant le taux de rétention de la mèche, on peut savoir de façon assez précise quelle quantité de principe actif arrive contre la membrane de la fenêtre ronde, ce qui n'était pas possible avec les méthodes précédentes. L'utilisation d'un *MicroWick* présente cependant quelques risques :

- le développement d'une perforation persistante du tympan,
- une infection de l'oreille externe et/ou de l'oreille interne.

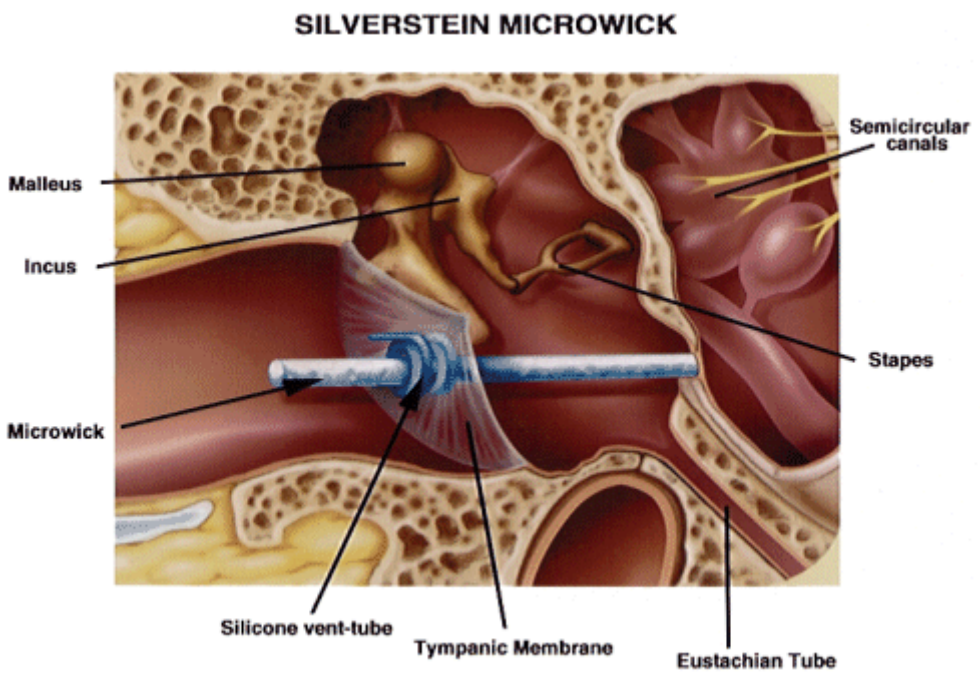


Illustration 57 : MicroWick® de Silverstein en place. Le système permet d'éviter les pertes de liquide médicamenteux dans l'oreille externe et dans l'oreille moyenne [101]

On peut aussi implanter un microcatheter : il traverse le tympan et vient poser une extrémité contre la membrane de la fenêtre ronde. Son autre extrémité peut être connectée à un système d'injection comme une seringue ou une micropompe. L'intérêt est de pouvoir assurer une délivrance continue sur une grande période. Les inconvénients sont liés à la présence permanente d'un cathéter (possible déplacement, obstruction…). Certaines innovations technologiques peuvent affiner le dispositif : le « *round window E-cath®* » possède des extrémités de tailles différentes. Il est placé sous anesthésie locale et peut être maintenu pendant 30 jours. Une entrée et une sortie permettent de contrôler le temps de contact entre la substance médicamenteuse et la membrane de la fenêtre ronde. Ce type de cathéter est également muni d'une électrode en platine permettant l'électrocochléographie en vue de monitorer la fonction cochléo-vestibulaire pendant l'administration (Illustration 58).

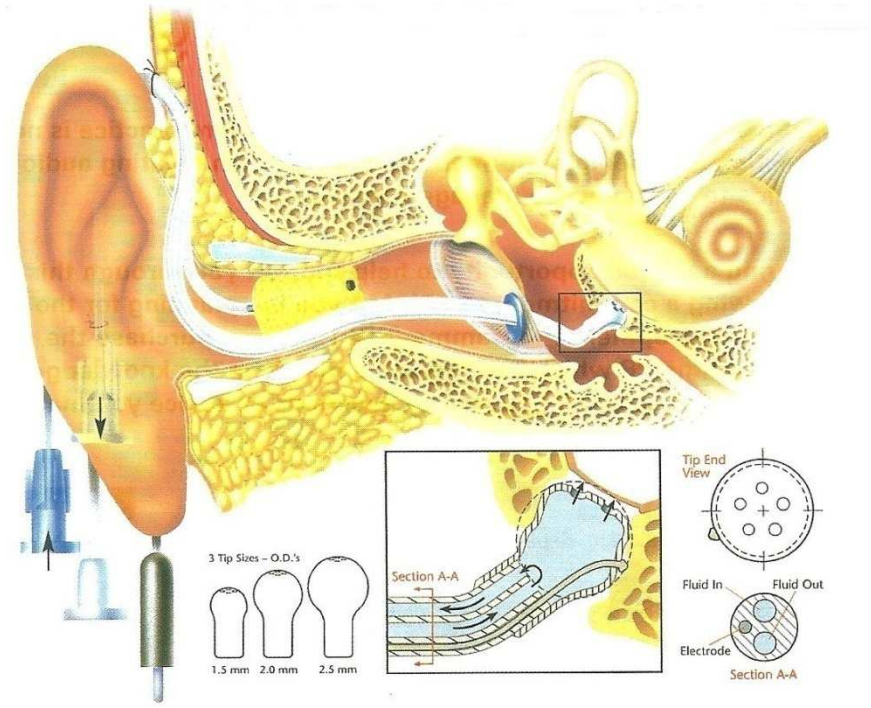


Illustration 58 : Round Window E-cath® en place [101]

Différentes techniques sont utilisées pour moduler la pharmacocinétique ou pour améliorer l'efficacité. L'application de petites éponges imbibées de substance médicamenteuse contre la membrane de la fenêtre ronde permet de maintenir une diffusion sans perte dans l'oreille moyenne. Un hydrogel, mélangé avec une substance médicamenteuse avant son application contre la fenêtre ronde, peut être utilisé comme un véhicule. En fonction de sa nature, la dynamique de libération du gel peut être modulée.

Récemment, on a utilisé un gel de polymère, le« poloxamer 407 », dont l'utilisation est déjà considérée comme sans danger chez l'homme, pour véhiculer du dexaméthasone micronisé dans l'oreille interne du cochon d'inde par injection intratympanique. Différentes proportions de dexaméthasone et de poloxamer 407 sont étudiées. Des concentrations significatives de substances ont été observées dans l'oreille interne pendant dix jours avec une exposition systémique minimale, alors que la solution seule aurait permis d'obtenir des concentrations significatives pendant environ douze heures. La variation du profil cinétique de délivrance a été observée en faisant varier les proportions relatives du copolymère et du dexaméthasone. On a noté un léger changement transitoire du seuil auditif, mais aucun changement significatif de l'histologie de la membrane de la

fenêtre ronde ainsi que de la cochlée. Il a été conclu que le poloxamer 407 représentait un moyen efficace pour réaliser une libération prolongée dans l'oreille interne. [102]

Enfin, les nanoparticules sont des vésicules d'un diamètre inférieur à 1000 nm pouvant contenir, transporter et libérer une substance médicamenteuse. Elles suscitent beaucoup d'intérêt du fait d'une possibilité accrue de ciblage (Cf 8. Autres travaux récents).

Durant les dix dernières années, de nouvelles approches basées sur la miniaturisation et l'intégration de multiples fonctions sont apparues. Des systèmes de délivrance intralabyrinthique électroniques, miniatures, alimentés, programmés et autonomes grâce à un réservoir de substance médicamenteuse vont pouvoir être complètement implantés. Une étude de 2009 sur le cobaye teste avec succès un prototype de ce système [103].

Malgré l'intérêt croissant pour cette voie d'administration, il perdure encore certains inconvénients qui en freinent la systématisation :

- les pertes possibles jusqu'à la membrane de la fenêtre ronde en fonction de la méthode d'administration,
- les variations anatomiques de la membrane de la fenêtre ronde,
- les variations du taux de transfert de la substance médicamenteuse à travers la membrane de la fenêtre ronde,
- la difficulté d'étude des variations individuelles de pharmacocinétique dans le labyrinthe.

Ces inconvénients sont d'autant plus importants que les volumes de distribution concernés sont faibles et que les conséquences de légères variations peuvent être irréversibles du fait même du caractère non-régénératif des cellules neurosensorielles du labyrinthe.

La mise en œuvre pour le praticien est aussi un frein. Le système MicroWick® ainsi que le cathéter ne sont pas faciles à mettre en place. Leur diamètre est imposant par rapport à une simple aiguille (agressif pour le tympan) et la mise en place contre la membrane de la fenêtre ronde peut poser problème car celle-ci est située au fond de la niche de la fenêtre ronde, légèrement vers le haut, elle ne se voit pas directement depuis l'oreille moyenne. La mise en place peut être contrôlée par un mini-endoscope qui nécessite une deuxième perforation du tympan. L'injection d'un bolus est plus facilement réalisable mais souffre d'un manque de précision. L'arrivée sur le marché de gels de polymères permettrait de concilier la facilité de mise en œuvre du bolus avec des pertes moindres du fait de la texture du gel qui ne « coule » pas. [101]

3. *Utiliser l'ototoxicité des aminosides par administration intratympanique dans le traitement de la maladie de Menière*

3.1.Principes de la méthode, avantages et inconvénients

L'étiopathogénie inconnue de la maladie de Menière et l'absence de traitement curatif a conduit à organiser la prise en charge de cette maladie autour d'un traitement symptomatique. Les vertiges étant le symptôme le plus invalidant, c'est très naturellement sur la possibilité de les réduire ou de les supprimer que se sont centrées les recherches.

La constatation à l'origine de la méthode est la suivante : la destruction chimique de l'oreille interne fait disparaître les vertiges occasionnés par la maladie de Menière. Historiquement, on ne distingue pas réellement l'action des aminosides sur les cellules sombres (et donc sur l'hydrops) de l'action sur les cellules neurosensorielles, seul le résultat compte : les vertiges invalidants sont supprimés. Cette technique est somme toute assez facile à mettre en œuvre puisqu'il suffit d'amener un aminoside dans les liquides du labyrinthe en quantité suffisante pour observer une destruction des cellules neurosensorielles du vestibule. Le premier problème, assez rédhibitoire, qui est historiquement apparu est celui-ci : la destruction chimique des cellules du vestibule est accompagnée par une destruction chimique des cellules neurosensorielles de la cochlée et provoque une surdité. C'est-à-dire qu'en 1957, quand Schuknecht a proposé la labyrinthectomie chimique par la streptomycine dans la maladie de Menière, l'alternative était de choisir entre les vertiges invalidants ou la surdité du côté atteint [104]. La technique possède cependant des atouts : la disparition des vertiges est radicale et l'extinction d'un vestibule ne trouble la marche et la posture que pendant le temps de compensation par le système nerveux central qui se sert du vestibule sain restant pour réorganiser l'équilibration dans des conditions supportables. Néanmoins, on ne la réserve qu'aux Menières résistants à tout autre traitement et dont les crises vertigineuses sont telles qu'ils en viennent à préférer la surdité, c'est-à-dire à un petit nombre de cas. C'est pourquoi la labyrinthectomie chimique est restée marginale pendant plusieurs décennies.

Le regain d'intérêt fait suite à une publication de 1978 : Beck et Schmidt réalisent une labyrinthectomie chimique chez des patients atteint d'un Menière unilatéral incapacitant avec de la gentamicine et un protocole différent. Ils arrivent à maitriser les vertiges dans 90% des cas en préservant l'audition dans 42% des cas [105]. La découverte est importante : la surdité n'est plus systématique, on voit apparaitre la notion de labyrinthectomie chimique partielle. En jouant sur les doses et les modalités d'administration, on a découvert qu'on pouvait transformer un traitement destructif en un traitement étiopathogénique.

3.2.Les substances injectées dans le cadre de la maladie de Menière

Les aminoglycosides ont été les premières substances ototoxiques à attirer l'attention, suite à leur utilisation dans les années 40 pour combattre la tuberculose. Historiquement, c'est la streptomycine qui a été utilisée en premier puis la gentamicine qui est encore aujourd'hui la substance de référence. On teste aussi l'action des glucocorticoïdes pour faire suite à l'hypothèse que la maladie de Menière aurait des origines immunitaires ou inflammatoires.

3.3.Indications

Les indications actuelles de l'administration de gentamicine par voie transtympanique dans le cadre de la maladie de Menière invalidante sont :

- une évolution résistante au traitement médical, avec crises vertigineuses fréquentes ou chutes brutales évoluant depuis plus de 6 mois,
- la persistance des crises malgré une neurotomie vestibulaire, pouvant être attribuée à des anomalies anatomiques.

La technique faisant courir le risque d'une perte d'audition, on la réserve à des patients présentant une perte auditive supérieure à 60 dB. Cependant, certains auteurs en administrent même chez ceux qui présentent des surdités modérées, à condition que l'audition de l'oreille controlatérale soit normale. La forme bilatérale de la maladie de Menière est une contre-indication relative. Il est possible que les dernières avancées fassent évoluer ces indications. [29, 125]

3.4.Problème du ciblage

L'essentiel des effets indésirables de cette méthode, à savoir les pertes d'audition, est encore dû à un manque de ciblage. Il serait bien plus commode de pouvoir administrer la gentamicine aux cellules neurosensorielles du vestibule sans que l'organe de Corti ne soit touché. Si dans un avenir proche, les avancées sont telles que les cellules de l'audition sont totalement préservées, on se posera certainement à nouveau la même question en essayant de savoir quelles pourraient être les moyens de cibler spécifiquement une structure particulière dans le vestibule et en épargnant les autres.

3.5.Influence des protocoles d'administration sur le ciblage

En quoi le protocole d'administration peut il influencer le ciblage des cellules neurosensorielles du vestibule ou de la cochlée par la gentamicine ? On peut formuler certaines hypothèses sur le cheminement d'une substance médicamenteuse dans le labyrinthe à partir de son arrivée dans la périlymphe au niveau de la membrane de la fenêtre ronde. Un premier chemin « longitudinal » suit la périlymphe : depuis la partie basale de la rampe tympanique, la substance diffuse dans la périlymphe en« remontant » la cochlée jusqu'à l'apex et redescend ensuite la rampe vestibulaire pour envahir la périlymphe du vestibule et des canaux semi-circulaires. En considérant qu'aucun autre phénomène n'est intervenu, la drogue est alors rapidement présente en concentration égale dans la périlymphe de tout le labyrinthe. Une seconde voie « transversale » est représentée par l'absorption tissulaire [106, 107] : la substance présente en un point précis de la périlymphe - par exemple à son point de départ dans la partie basale de la rampe tympanique- peut diffuser dans la membrane basilaire et pénétrer dans l'endolymphe. De là, elle atteint l'organe de Corti ainsi que les cellules neurosensorielles de l'audition à ce niveau cochléaire. En considérant qu'aucun autre phénomène n'est intervenu, la concentration de substance médicamenteuse est alors forte dans la partie basale du canal cochléaire et dans la périlymphe de la partie basale de la rampe tympanique alors qu'elle est nulle dans l'apex de la cochlée. Une fois ici, la substance peut alors, suivant le même raisonnement, progresser dans l'endolymphe ou bien encore traverser la membrane de Reissner pour diffuser dans la périlymphe de la rampe vestibulaire et du vestibule en « court-circuitant » l'apex. Suivant ce mode de progression, certaines cellules neurosensorielles seront touchées alors que d'autres seront épargnées.

Dans la réalité, la présence simultanée de ces deux voies de progression, liquide et tissulaire, chacune régie par ses propres lois de transport, rend le modèle de distribution finale assez complexe. Tant que l'on ne saura pas quantifier les constantes de diffusion de ces deux voies, on ne pourra pas réellement comprendre pourquoi à partir d'un certain protocole (concentration, rythme d'administration) on inonde préférentiellement la périlymphe avant d'atteindre les cellules neurosensorielles et pourquoi, à partir d'un autre protocole, on atteint préférentiellement certaines cellules neurosensorielles et pas d'autres. Ainsi, les protocoles d'administration actuels sont construits sur des constatations exclusivement empiriques.

Par analogie qualitative avec l'expérience animale, on pense que la substance médicamenteuse arrivant dans la périlymphe, aux abords de la fenêtre ronde, progresse longitudinalement vers l'apex de la cochlée tout en étant aussi absorbée transversalement par les tissus tout au long de son chemin. Plus elle avance vers l'apex et plus la surface de tissu pouvant l'absorber est grande et plus

la substance s'épuise. Il se crée un gradient de concentration le long de la rampe tympanique : la concentration la plus forte (Cmax)est à proximité immédiate de la fenêtre ronde et la concentration la plus faible (Cmin)est en un point situé plus loin, sur le trajet vers l'apex (Illustration 61) [108].Ce gradient étant en place, la diffusion tissulaire est plus forte à partir de la partie basale de la rampe tympanique ; la substance se répand préférentiellement dans la partie basale du canal cochléaire et dans la partie basale de la rampe vestibulaire, à proximité immédiate du vestibule. De là, la substance peut diffuser dans le vestibule en ayant évité l'apex, profitant du courant d'endolymphe depuis la strie vasculaire jusqu'au sac endolymphatique.

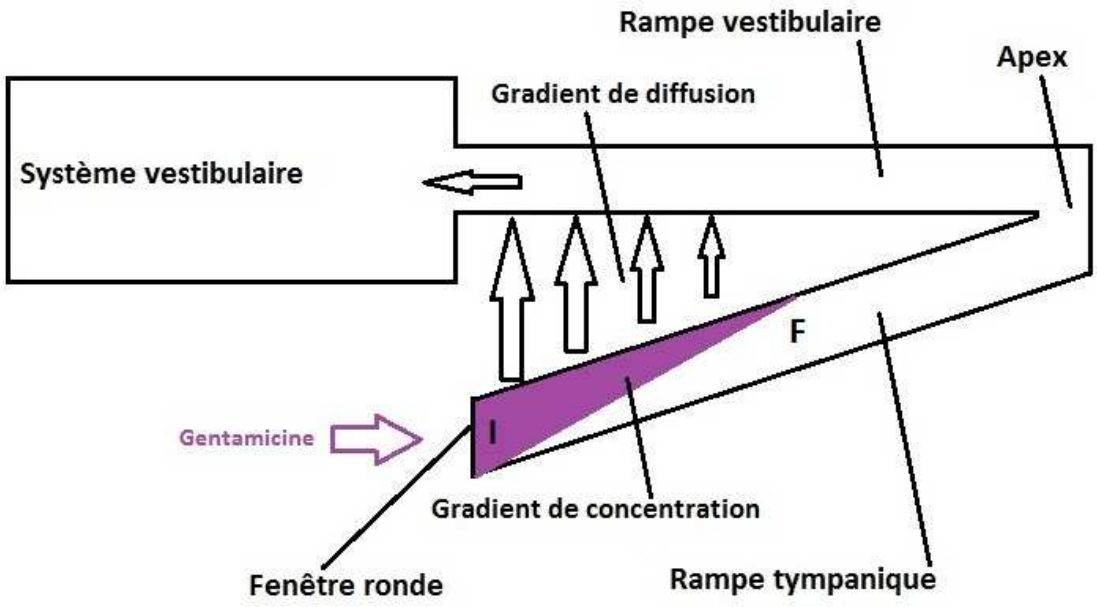


Illustration 59 : Représentation schématique d'un modèle de distribution de gentamicine dans le labyrinthe

Si on appelle I le point correspondant à Cmax et F le point correspondant à Cmin, la localisation du point F semble être dépendante du protocole d'administration. Schématiquement, une forte dose répétée repousse le point F vers l'apex alors qu'une plus faible dose, unique, le maintient proche de la fenêtre ronde. L'introduction dans les protocoles de la notion de fractionnement de dose, de rythme d'administration et de durée d'exposition a ainsi permis de créer un ciblage. Le protocole idéal, dans l'état actuel des connaissances, serait celui qui permet de maintenir le point F le plus proche possible du point I, tout en ayant quand même une quantité de gentamicine suffisante pour obtenir une action sur les cellules neurosensorielles du vestibule.

Historiquement, on peut imaginer que les premières études d'injection intratympanique d'aminoside ont fait appel à des doses suffisamment fortes pour saturer rapidement toute la périlymphe, c'est-à-dire pour repousser le point F largement au delà de l'apex, vers le vestibule. Les premiers succès montrant une audition résiduelle après traitement ont été obtenu quand, pour une raison ou une autre, le protocole utilisé à maintenu le point F dans une zone moins éloignée, préservant ainsi une partie de la cochlée.

Les phénomènes exacts de distribution dans le labyrinthe sont encore largement incompris. Les modèles avancés, bien que découlant directement de constatations réelles sont souvent incomplets donc faux. D'autres facteurs entrent en considération pour la compréhension du ciblage global :

- les flux des liquides peuvent interférer,
- on a constaté que lors d'administration locale par voie intratympanique, certains aminosides agissaient préférentiellement sur les cellules neurosensorielles du vestibule et d'autres sur celles de la cochlée. On n'a cependant pas déterminé si cette affinité résultait d'une réelle affinité de contact (un aminoglycoside se fixe préférentiellement aux récepteurs que présentent les cellules vestibulaires plutôt qu'aux récepteurs des cellules cochléaires) ou d'une « affinité de transport » (un aminoglycoside a une facilité à emprunter un chemin le conduisant au vestibule plutôt qu'à la cochlée),
- sur le rythme d'administration : on a constaté que le phénomène d'accumulation était très présent. S'ils pénètrent lentement dans les liquides labyrinthiques, les aminosides en sortent aussi lentement. Ainsi, le fait de fractionner une dose considérée comme trop toxique pour la cochlée n'aura d'intérêt que si le temps entre chaque dose est suffisant,
- sur la quantité d'aminoside par dose : la captation tissulaire se caractérise par une certaine rapidité et saturabilité. Des doses importantes vont donc saturer rapidement les structures de l'oreille interne et permettre le développement des phénomènes cellulaires toxiques,
- sur les fréquences atteintes en cas de destruction : les basses fréquences (à partir de 20Hz) sont traitées à l'apex de la cochlée et les hautes fréquences (jusqu'à 20 000Hz) au niveau de la partie basale. Il est important de garder à l'esprit que le domaine de fréquence utile à la compréhension (on parle de « zone conversationnelle », de 100 à 8000Hz) doit être conservé pour pouvoir considérer le traitement comme un réel bénéfice,
- la distribution d'une substance médicamenteuse dans les liquides se fait par diffusion passive mais les liquides sont eux même soumis à des mécanismes actifs régissant leur homéostasie.

Quels sont alors les faits communément admis et comment peut-on les utiliser pour élaborer les différents protocoles de délivrance ? Ces protocoles font varier la méthode d'administration (ponctuelle ou continue), le nombre d'administrations, leur espacement dans le temps, la durée de traitement, la quantité de principe actif par administration et finalement la quantité totale de principe actif administrée. Concernant le mode d'administration, on distingue :

- l'injection unique d'une dose (« one-shot » ou « single-shot »),
- les injections répétées de la même dose (plusieurs fois par jour sur plusieurs jours ou chaque semaine),
- la délivrance continue sur plusieurs heures ou plusieurs jours de la dose fractionnée dans le temps, en utilisant un microcatheter avec une micropompe ou un gel de polymère.

Certains points ont été malgré tout vérifiés à plusieurs reprises. L'influence du protocole sur la concentration et le gradient dans la périlymphe n'est pas complètement documentée mais certains résultats montrent que le temps d'application de la substance sur la membrane de la fenêtre ronde est une variable clé. Ainsi, une application longue aide à maintenir une concentration élevée de substance dans la périlymphe pendant que les régions à proximité se chargent en substance. En contrôlant étroitement le temps d'application de la substance à une concentration donnée sur la membrane de la fenêtre ronde, on fait varier la distance de présence de la substance le long de la cochlée. Des expériences ont montré que l'administration continue de microdoses de gentamicine au cochon d'inde comparée à l'administration de la même dose en « one-shot » entraînait une plus faible diffusion le long de la cochlée avec une diffusion essentiellement radiale [109]. Cette supériorité de l'administration fractionnée en termes de contrôle et de sécurité de traitement n'a cependant pas été clairement établie chez l'homme et certaines études sont contradictoires. Les injections répétées de plusieurs doses utiles ou l'application continue entrainent une concentration plus haute de substance près du site d'application mais aussi une distance de diffusion dans la cochlée proportionnellement plus grande.

Le protocole d'application peut par conséquent être modifié en fonction du but recherché. Pour le traitement du Menière avec la gentamicine, quand le but est de supprimer les vertiges en minimisant la perte auditive, une administration d'une dose en « one-shot » serait plus appropriée que les doses répétées ou l'application continue. En effet, le but est de minimiser les concentrations de gentamicine dans les zones de la cochlée responsables du traitement des fréquences utiles. Le fractionnement de ce « one-shot » est à l'étude mais ne semble pas donner de résultats significativement différents chez l'homme.

Il n'existe aucun consensus concernant le protocole d'administration à utiliser lors de l'administration locale par voie intratympanique dans le traitement de la maladie de Menière. Cependant, les études des 20 dernières années ont montré qu'on pouvait faire de nombreux progrès sans changer les substances utilisées mais simplement en faisant varier les doses et rythmes d'administration pour obtenir une cinétique et une distribution adaptées.

4. Les résultats des recherches pour cibler l'ototoxicité

4.1.La streptomycine

Dans les années 40, on a remarqué que les patients recevant de la streptomycine contre la tuberculose perdaient tout ou partie de leur fonction vestibulaire avec des dommages acoustiques importants. Suite à ces constatations, la labyrinthectomie chimique a été introduite par Fowler avec la streptomycine en 1948 [110]. Un des premiers à décrire l'administration intratympanique comme une voie d'administration fut Schuknecht en 1957. Il a procédé à la labyrinthectomie chimique pour traiter des vertiges grâce à la streptomycine mais constatait la perte de l'audition. La technique était alors limitée et les applications restreintes. Puis Beck et Schmidt, et Lange ont utilisé l'injection intratympanique de gentamycine pour le traitement de la maladie de Menière [111]. Lange arrive à contrôler les vertiges dans 90% des cas avec une préservation de l'audition dans 42% des cas. C'est approximativement à ce moment qu'a réellement débuté l'intérêt pour cette technique. On s'est rapidement aperçu que les différents aminosides n'agissaient pas de la même façon sur la cochlée et sur le vestibule. La streptomycine nécessitait des doses importantes pour stopper les vertiges et provoquait des pertes auditives très importantes : elle est plus cochléotoxique que vestibulotoxique. La gentamycine, utilisée par la suite, possède la propriété inverse, ce qui la rapproche plus de la substance idéale, qui agirait exclusivement sur le vestibule.[105]

4.2.La gentamycine par voie intratympanique

4.2.1. Chronologie des découvertes au travers de plusieurs publications

Encore dans les années 80, en cas d'échec des thérapies médicamenteuses, seules deux alternatives avaient fait leurs preuves :

- l'extinction de la fonction vestibulaire par section du nerf vestibulaire ou par destruction, chimique ou mécanique du labyrinthe membraneux,

- limiter la formation de l'hydrops en drainant le sac endolymphatique ou en tentant d'atteindre les cellules sécrétoires responsables de la production de l'endolymphe (les cellules sombres).

Les cellules ciliées et les cellules sombres sont détériorées après application d'antibiotiques aminoglycosidiques, ototoxiques. L'importance de cette altération dépend de la dose d'antibiotiques et la dégénérescence des cellules sombres est plus précoce que celle des cellules sensitives ciliées [112].La gentamycine est moins cochléotoxique que la streptomycine et moins cumulative que la tobramycine dans les fluides de l'oreille interne [74].

En 1993, *Parnes et Riddell*montrent que la concentration de gentamycine est plus déterminante que la durée de traitement pour le degré de toxicité [74]. Il serait donc intéressant de pouvoir diminuer les doses de gentamycine pour limiter les pertes auditives. La majorité des résultats positifs, dans les années 90 est obtenue par extinction vestibulaire avec une conservation ou même une amélioration de l'audition. Cependant on constate aussi parfois des résultats bénéfiques sur les vertiges et sur l'audition sans extinction vestibulaire complète. Cette simple constatation déclenche un intérêt pour des recherches sur les doses minimales efficaces de gentamycine à utiliser pour contrôler les vertiges. Les différentes études portent alors sur les limites de la méthode lorsque les quantités de gentamycine baissent de façon à limiter les pertes auditives en conservant les résultats bénéfiques sur les vertiges. La littérature montre qu'au fil du temps, on réussira à obtenir des résultats positifs significatifs avec des doses totales de gentamycine de plus en plus faibles :

- Beck et Schmidt en 1978 utilisent une quantité totale de 180 mg [105],
- Möller et al. en 1988 utilisent entre 90 et 330 mg [113],
- Yamazaki et al. en 1988 utilisent 24,7 mg [114],
- Watanabe et al. en 1995 utilisent 11 mg [115],
- Hoffer et al. en 2001 utilisent 2,4 mg [116].

Il est alors difficile de réguler le degré de diffusion de principe actif dans la périlymphe et dans l'endolymphe. En effet la fraction de drogue qui s'échappe lors de l'administration, le volume perdu par la trompe d'Eustache et d'autres facteurs sont difficilement contrôlables. La diminution de la quantité totale de drogue administrée implique d'avoir des moyens de mesure plus précis et aussi une nécessité de mieux contrôler l'administration et la diffusion. Par conséquent, l'administration ne peut plus se contenter de l'injection d'un bolus dans l'oreille moyenne. On essaie de développer des techniques de délivrances contrôlées. Des cathéters particuliers, des gels, des éponges sont autant de méthodes qui vont permettre d'administrer des doses précises de gentamycine et donc d'en étudier les effets. L'autre effet recherché et de pouvoir conserver l'efficacité en compensant la baisse de substance totale administrée par une libération prolongée. En 1997, *A.G. Pfleiderer* décrit

l'utilisation d'un cathéter modifié et avance l'hypothèse que c'est le développement du matériel d'administration qui apportera la finesse nécessaire dans la délivrance et qui pourra peut être même permettre un jour l'administration sans surveillance médicale. L'étude porte sur 16 patients atteints d'un Menière unilatéral résistant aux thérapies classiques qui ont été traités par administration intratympanique de gentamycine et suivis pendant 2 ans. Cette étude justifie les hypothèses par des résultats montrant un contrôle des vertiges total dans 87% des cas, et un contrôle substantiel pour les 13% restants, ainsi qu'une audition inchangée dans 94% des cas. Les acouphènes restent cependant inchangés dans la majorité des cas.[117]

En 1998, une étude de *Mc Feely et al*. poursuit cette voie en proposant cette fois ci une comparaison d'efficacité et de sécurité thérapeutique de deux systèmes de délivrance : un premier proposé par *Nedzelski et al*. en 1992 et un second fabriqué pour l'étude (Annexe6). Les résultats du traitement après 23 mois de suivi sont comparables à ceux de Pfleiderer (100% d'efficacité sur les vertiges avec un contrôle total dans 88% des cas et un contrôle substantiel dans les 12% des cas restants), mais on trouve une plus grande fiabilité du second système de délivrance dans la mise en œuvre du traitement [118].En 1995, *Watanabe et al.* administrent lentement 11 mg de gentamicine grâce à une petite éponge posée sur la fenêtre ronde [115]. A l'heure actuelle, les études réduisent encore les unités de délivrance en utilisant des micropompes qui libèrent des quantités de l'ordre du microlitre, ou mêmes des systèmes matriciels (les gels de polymère) qui libèrent un flux de molécules.

Il n'y a bien sûr pas de consensus sur le système de délivrance optimale ou sur la posologie mais on commence à obtenir des résultats assez favorables. En pratique, le choix du système de délivrance dépend de la fréquence d'instillation souhaitée :

- un cathéter transtympanique dans le cas d'une administration plusieurs fois par jour,
- l'injection transtympanique dans le cas d'administrations plus espacées (la fréquence d'une fois par semaine est souvent prise comme référence).

En 1999, une étude de Jason T. Atlas et Lorne S. Parnes qui s'intéresse à la posologie de la méthode montre que des administrations hebdomadaires répétées (quatre au maximum) donnent des résultats comparables sur les vertiges à 24 mois avec, dans 26% des cas, un effet favorable sur l'audition [119].

En 2000 *Kaplan et al*.mettent l'accent sur les difficultés de détermination du « end point », moment où l'on sait que les administrations doivent s'arrêter car le rapport bénéfice/risque (le rapport contrôle des vertiges/perte d'audition) est optimal. Il est en effet assez difficile de monitorer en temps réel les symptômes et les signes associés à la dysfonction de l'oreille interne d'autant plus

qu'il n'a été découvert que tardivement dans l'histoire de la méthode que les effets pouvaient se faire jusqu'à une semaine après le traitement [120, 116].

Concernant le « end-point », on peut envisager les protocoles de deux façons :

- le « fixed protocol » : on détermine à l'avance une dose totale et une posologie dont on sait qu'elles donnent des résultats satisfaisants sur la majorité des sujets et on ne fait que constater le résultat final. Les avantages sont : une durée de traitement courte (on réalise au moins une administration par jour plusieurs jours de suite), un coût moindre, une plus grande facilité d'exécution. C'est le cas dans les premières études historiques,
- le « titration protocol » : on administre une dose dans la semaine et on répète l'opération les semaines suivantes aussi longtemps que nécessaire. Entre chaque administration on teste les fonctions de l'oreille interne. On s'arrête quand on pense que le traitement a fait l'effet escompté. Cette méthode a l'avantage d'adapter la dose totale au sujet, seul comptant le résultat final optimal. Les inconvénients sont la durée de traitement (plus longue) et la répétitivité des examens. C'est le cas dans les études plus récentes.

La destruction de la fonction vestibulaire est-elle nécessaire pour contrôler les vertiges associés à un Menière ? L'étude de *Hoffer et al*. en 2001, qui porte sur 27 patients traités par gentamicine à dose faible (3,75 mg et 2,4mg) montre un contrôle des vertiges dans 92% des cas avec un taux de conservation de la fonction vestibulaire assez élevé, dans 96% des cas. Dans cette étude, l'administration se fait pour 20 patients par un micro-cathéter relié à une mini-pompe qui administre de très faibles quantités de solution en continu sur 10 jours. Les autres résultats sont conformes aux résultats de la littérature contemporaine : 3,7 % de perte auditive et réduction significative des acouphènes et de la sensation d'oreille pleine dans 74% des cas [116]. Ce contrôle des vertiges sans destruction complète de la fonction vestibulaire avait déjà été observé et s'est revu par la suite [74][121]. Cette constatation pourrait sous entendre que l'action toxique de la gentamicine à ces doses très faibles se fasse principalement sur les cellules sombres et moins sur les cellules ciliées du vestibule. Cependant, il a été montré en 2012 que si la gentamicine résolvait le problème des vertiges, elle ne résolvait pas ou peu le problème de l'hydrops qui reste inchangé lors de la visualisation par IRM 3 Tesla [122]. On peut donc formuler l'hypothèse que la suppression des vertiges soit due à la destruction de la seule proportion de cellules neurosensorielles susceptibles de faire basculer la fonction des récepteurs vestibulaires d'une sensibilité physiologique à une sensibilité suffisamment diminuée pour ne plus être capable de traduire les fortes dépolarisations.

Concernant la comparaison single-shot/administration en continu, il ressort de la littérature qu'à dose totale égale :

- si la dose de gentamicine avoisine la dizaine de milligrammes, la littérature ne fait pas ressortir d'effet bénéfique particulier de la libération continue par rapport au single-shot, pour une dose totale équivalente,
- si la dose de gentamicine est suffisamment élevée pour que le single-shot commence à provoquer des pertes d'audition, la libération continue de la même dose diluée dans le temps pourra éventuellement éviter ces pertes. Il est probable que ce soit cette constatation qui fut à la base d'hypothèses sur la supériorité de la méthode de la libération continue.

Wagner et al. ont cependant montré en 2005, lors d'une étude sur le cochon d'inde qu'à dose totale équivalente, la libération continue (on pourrait dire « libération douce ») entraîne une perte plus faible de cellules ciliées qui est localisée sur une zone plus rapprochée de la fenêtre ronde que le « single shot » (Illustration 60) [109].

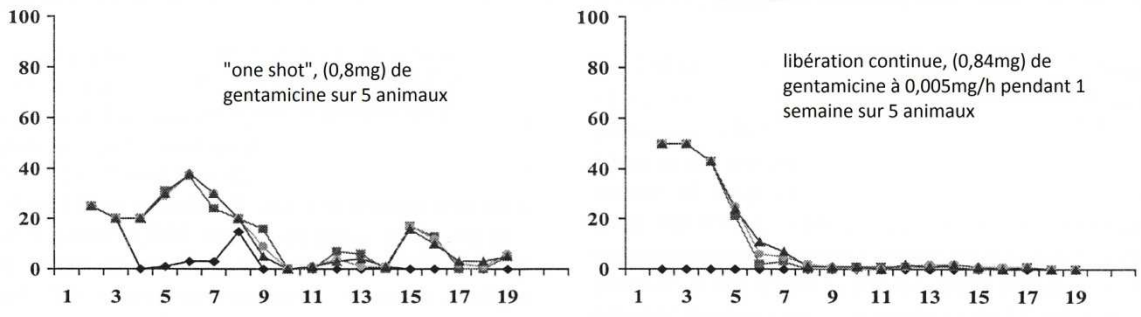


Illustration 60 : Diagrammes montrant les pertes de cellules ciliées (en pourcentage) en fonction de la distance avec la fenêtre ronde (en mm) après administration d'une même dose totale de gentamicine par voie intratympanique en « single shot » (à gauche) et en continue (à droite) chez le cobaye [109]

Avec une dose de 10mg, l'absence de différence significative entre les deux méthodes pourrait très bien provenir du fait que la libération douce préserve des cellules qui sortent de la zone de fréquence conversationnelle ou qui ne sont déjà plus utilisées par le patient.

Dans les années 2010, au regard des résultats obtenus et de leur répétabilité, on s'accorde à dire que l'administration locale par voie intratympanique de gentamicine est non seulement bénéfique mais aussi efficace dans le traitement du Menière invalidant. Cependant, l'absence d'étude prospective, randomisée, en aveugle et versus placebo freine les tentatives de consensus officiel, et de systématisation et d'élargissement des indications aux patients conservant une audition normale. On a aussi avancé récemment que la diffusion d'une substance pourrait ne pas atteindre le vestibule et les canaux semi-circulaires en cas d'hydrops extrêmement important [34].

4.2.2. Exemple de protocole actuel

On pense que la perte d'audition est dose-dépendante et que la cinétique résultant d'une administration en « single-shot » est préférable chez l'homme : on utilise une dose totale de 11 mg de gentamicine (les études utilisant une dose de l'ordre de la dizaine de milligrammes sont nombreuses et s'accordent sur les résultats, alors que les très faibles doses de l'ordre de quelques milligrammes sont encore très récentes).

Cette administration unique est efficace et suffisante dans plus de 50% des cas. S'il est nécessaire de répéter cette dose, on se limite à quatre administrations espacées chacune d'au moins sept jours [123, 119, 124].Le « end-point » est déterminé par une évaluation de la fonction cochléaire après chaque administration. On vérifie l'extinction vestibulaire grâce à l'épreuve calorique. L'extinction n'est pas nécessaire pour que le traitement soit un succès mais permettra de prédire une possibilité, même faible, de crise. Il est important de souligner qu'il existe des tests génétiques pour détecter une susceptibilité particulière à l'ototoxicité des aminosides mais qu'ils ne permettent pas de quantifier exactement cette susceptibilité.

A la vue de la constance des résultats sur la sauvegarde de l'audition, depuis maintenant plusieurs années, certains auteurs expriment clairement leur souhait de voir les indications de l'administration locale de gentamicine par voie intratympanique étendues à des cas de Menière dont l'audition est encore préservée [124].En 2010, *Silverstein et al*. ont montré que l'utilisation d'une dose totale de 10mg de gentamicine permettait une préservation de l'audition supérieure et plus durable chez les Menières de « stage 1 » (c'est-à-dire avec une audition presque normale : la perte auditive est inférieure à 25dB) que chez les Menière de « stage 2 » (avec une perte auditive supérieure à 25dB) [125]. Cela signifierait que les patients traités tôt, avant la phase de déclin de la maladie pendant laquelle l'atteinte cochléovestibulaire devient irréversible, pourraient avoir plus de chance de garder leur audition stable plus longtemps. Depuis quelques temps, la technique est considérée comme aussi efficace que la neurotomie vestibulaire sur le contrôle des vertiges avec des effets sur l'audition sensiblement identiques. Etant très peu invasive, et avec ses bons résultats, elle pourrait devenir la technique de référence même en cas d'audition normale, en laissant les cas réfractaires à la neurotomie [126].

4.3.La durée dans le temps-discussion

Beck en 1986 et Ödkvist en 1988 ont suivi respectivement 118 et 29 patients sur 10ans et ont décrit un contrôle des vertiges dans 90% des cas soit une conservation significative des succès initiaux de la gentamycine [117]. Depuis les années 2000, les études qui annoncent des résultats

bénéfiques de l'ordre de 90 à 100% effectuent au préalable un suivi d'au moins 2 ans ; en 2007, *Boleas-Aguirre et al*. annoncent un contrôle des vertiges de 81% sur 5 ans [127]. On peut donc penser que la thérapie est durable.

Cependant, la question est plus délicate depuis que les protocoles utilisent des doses faibles de gentamicine sans obtenir de façon systématique l'extinction vestibulaire. En effet, si les vertiges sont globalement contrôlés, il n'en reste pas moins que certaines des cellules neurosensorielles du vestibule sont, dans une proportion non négligeable d'études encore fonctionnelles. En théorie, il n'est pas exclu que les vertiges reprennent. En pratique, l'expérience a montré que parfois effectivement, ils réapparaissaient au bout d'une période plus ou moins longue.

On peut faire l'hypothèse que la baisse progressive des doses a changé le principe thérapeutique :

- une haute dose détruit complètement les cellules neurosensorielles du vestibule et fait ainsi disparaître purement et simplement les vertiges. Les cellules sombres du vestibule sont également atteintes, entraînant théoriquement une baisse ou une disparition de l'hydrops. Cependant la question de l'influence de cet hydrops sur l'audition n'a plus vraiment lieu d'être puisqu'à haute dose, l'audition est aussi perdue. Au niveau du vestibule, l'influence de la destruction des cellules sombres et donc de l'hydrops sur les récepteurs devient secondaire dès lors que les cellules ciliées sont détruites. La suppression des vertiges à des doses élevées est directement liée à la destruction de la totalité des cellules ciliées et donc de la fonction vestibulaire,
- les doses faibles (de l'ordre de la dizaine de milligrammes) semblent n'atteindre qu'une certaine proportion de cellules neurosensorielles du vestibule puisque l'extinction vestibulaire n'est pas totale. Or il a été montré qu'en présence d'aminosides, la dégénération des cellules sombres était plus précoce que celle des cellules neurosensorielles [113]. Il est dès lors possible que la disparition des vertiges pour ces doses de gentamicine résulte à la fois d'une action sur les cellules sombres et donc sur l'hydrops et d'une destruction d'une certaines proportion de cellules des récepteurs. Or, depuis quelques années, on remet en doute le fait que l'hydrops disparaisse avec les symptômes. De plus, grâce à l'EcoG et à l'IRM, on pense avoir montré récemment, que le traitement par gentamicine ne réduisait pas l'hydrops, ce qui confirmerait que l'action bénéfique se ferait principalement par destruction d'une partie des cellules neurosensorielles [42, 122].L'audition préservée résulterait de la distribution, découlant de la faible dose. Le fait que dans certains cas, les vertiges reprennent, de façon moins fréquente et avec une plus faible intensité pourrait être expliqué par le fait que seule une certaine proportion de cellules neurosensorielles a été détruite : seules les crises importantes provoquent un effet « visible » et ces crises ont moins de cellules neurosensorielles à stimuler. L'examen calorique ne

permet pas de déduire quel pourcentage de cellules neurosensorielles est atteint ou détruit mais la fonction semble être de mieux en mieux préservée. En continuant à diminuer les doses de gentamicine et à moduler les protocoles, la labyrinthectomie partielle devient donc sélective.

4.4.Le cas du Menière bilatéral

Les études avec administration locale d'aminoside dans le cas du Menière bilatéral sont rares car le traitement est plus délicat et l'issue *à priori* moins certaine. En effet, la compensation vestibulaire controlatérale, qui est à l'origine du succès de la méthode quand une seule oreille est atteinte devient très problématique puisque les deux côtés sont traités. De plus, le risque d'une surdité bilatérale a longtemps freiné l'expérimentation.

En 1994, *Pyykkö et al*. traitent quatorze patients Menière bilatéral avec de la gentamycine et relèvent, un an après le traitement des résultats encourageant :

- l'incapacité au travail qui était « sévère » ou « modérée » chez les quatorze patients devient « nulle » ou « légère » chez onze d'entre eux,
- les vertiges qui étaient « sévères » ou « modérés » chez les quatorze patients deviennent « nuls » ou « légers » chez ces quatorze patients,
- les crises de Tumarkin qui apparaissaient chez neuf patients ne sont plus présentes que chez un patient,
- l'audition n'est pas significativement modifiée,
- l'évolution des problèmes d'instabilité dans la démarche est intéressante : avant traitement, trois « nuls », trois « légers », quatre « modérés » et quatre « sévères » ; après traitement, cinq « nuls », cinq « légers », trois « modérés » et un « sévère » : étonnamment, l'étude montre une amélioration globale de la démarche alors même qu'on attaque la fonction vestibulaire des deux côtés.

Ces résultats positifs tiennent du fait que l'extinction vestibulaire n'est pas toujours totale et que quand elle est totale, l'effet néfaste de la perte de la fonction vestibulaire semble inférieure ou égale à l'effet de la pathologie sur la démarche :

- six des quatorze patients montrent encore une réponse calorique après le traitement (une fonction vestibulaire subsiste) ; ce sont les patients qui présentent le moins de problèmes à la marche,
- huit des quatorze patients ont une absence de réponse calorique après le traitement ; ce sont les patients qui présentent le plus de problèmes à la marche sans pour autant qu'il y ait eu une aggravation par rapport aux symptômes de la maladie de Menière. Le traitement n'a

pas aggravé ces problèmes mais en a juste changé l'origine : la pathologie avant le traitement (donc la fonction vestibulaire altérée) et l'absence de fonction vestibulaire après le traitement. Cette non-aggravation, mise en parallèle avec le bénéfice visible sur le plan des vertiges et de la fréquence des crises de Tumarkin dégage un bilan significativement positif pour le patient.

Contrôler l'effet de la pathologie sur les vertiges en conservant une fonction vestibulaire même faible semble donc permettre une démarche fonctionnelle. [128]

4.5.Développements de la méthode

Les faibles doses administrées pour préserver l'audition et la constatation du maintien d'une certaine fonction vestibulaire au risque de limiter la durée d'efficacité du traitement ont conduit à explorer de nouvelles voies. On cherche toujours à moduler les protocoles d'administration pour confirmer les précédentes découvertes mais parallèlement se développent certaines idées de stratégies thérapeutiques nouvelles. Ainsi, après avoir globalement cerné certains aspects de l'administration locale par voie intratympanique, on recherche à associer à la gentamicine d'autres molécules qui pourrait améliorer l'effet global, soit en tentant d'empêcher la destruction des cellules neurosensorielles de la cochlée avant qu'elle n'ait lieu, soit en tentant de les réparer *à posteriori*. Ces démarches n'ont pas d'autres buts que d'obtenir un meilleur ciblage de la technique globale en filtrant les effets indésirables.

5. Les recherches pour limiter les lésions cellulaires dans l'organe de Corti

Des stratégies thérapeutiques sont développées pour bloquer les voies de mort cellulaire des cellules neurosensorielles de la cochlée et ainsi préserver l'audition. Les trois principales voies de signaux de mort cellulaire sont : le processus inflammatoire (libération de cytokines), la cascade de protéine kinase MAPK/JNK conduisant à l'apoptose et les oxydants (ROS). Un petit nombre des substances qui sont actuellement étudiées pour la prévention de la perte auditive ciblent ces signaux inducteurs de mort cellulaire (Annexe 7).L'utilisation de certaines molécules en même temps que les aminosides pourrait améliorer la sécurité thérapeutique du traitement :

- les corticostéroïdes ont une action anti inflammatoire et anti apoptotique,

- d'autres substances anti apoptotiques (D-JNKI-1 et SP600125) peuvent cibler la cascade MAPK/JNK (mitogen-activated protein kinase/c-Jun-N terminal kinase) intervenant dans l'apoptose,
- certaines substances antioxydantes comme le thiosulfate de sodium, le N-acetylcystéine et la D-méthionine ont montré dans des études animales une réduction du stress oxydatif dans les tissus de la cochlée.

La cytokine TNFα (Tumor necrosis factor-alpha) est une cytokine pro-inflammatoire importante qui peut être secrétée par les fibrocytes du ligament spiral de la cochlée. Elle joue un rôle significatif dans la perte d'audition consécutive à un traumatisme acoustique, une méningite bactérienne, une exposition à des ototoxiques et à une perte d'audition sensorielle d'origine auto-immune. Après exposition à TNFα, de nombreux médiateurs de l'inflammation sont relâchés, tous intervenant dans une cascade inflammatoire. Cette réponse inflammatoire peut être dommageable pour les fibrocytes du ligament spiral causant ainsi une perte de l'homéostasie de la cochlée et contribuant ainsi à la perte d'audition. De plus, le TNFα peut initier l'apoptose des cellules ciliées de l'audition au sein d'une culture d'un prélèvement d'organe de Corti.

TNFα active son récepteur TNFR1, ce qui initie plusieurs voies : la cascade MAPK/JNK, la cascade des caspases, le signal NF-κB (un pro-facteur nucléaire conduisant à la survie de la cellule). Il y a de nombreuses interactions entre ces différentes voies et les mécanismes qui conduisent soit à la survie, soit à la mort de la cellule ne sont pas totalement connus.[129]

5.1.1. Capacité des corticoïdes à atténuer l'inflammation et la mort cellulaire dans la cochlée

Il a été mis en évidence que les corticoïdes (la dexaméthasone) réduisaient la réponse immunitaire et protégeraient contre la « stress-induced »apoptose au sein de la cochlée. Le traitement avec les corticoïdes peut atténuer les pertes d'audition suite à plusieurs types de traumatismes et notamment suite à l'exposition aux aminoglycosides. Par le passé, les doses nécessaires par voie systémique pour obtenir la concentration thérapeutique dans l'oreille interne causaient beaucoup d'effets indésirables collatéraux. Les nouvelles méthodes de délivrance comme l'injection intratympanique, l'association avec un polymère, l'utilisation d'un cathéter relié à une mini pompe osmotique sont autant d'avancées qui vont permettre de supprimer les effets secondaires.

En 2009, *Dinh et al*. ont étudié l'effet de TNFα sur un prélèvement d'organe de Corti, seul ou en présence de dexaméthasone (DXM) incorporé à un polymère. Les résultats obtenus en visualisation par microscopie par fluorescence ont montré une destruction des rangées de CCI et de CCE dans le cas d'une exposition à TNFα alors que le prélèvement protégé par le DXM a conservé ses cellules ciliées. L'analyse par PCR révèle que la DXM intervient sur la régulation de l'expression du gène Bax (pro-apoptotique) et du gène TNFR1 (pro-inflammatoire). De plus il intervient sur la régulation de deux gènes anti-apoptotiques (Bcl-2 et Bcl-xl). Pour préciser le mécanisme d'otoprotection du DXM, plusieurs études ont été menées en utilisant des inhibiteurs contre NFkB. Ces études montrent que le DXM peut protéger contre l'ototoxicité du TNFα uniquement au travers de l'activation de NF-κB.[129]

D'autres corticoïdes (du type des prednisolones) ont également montré des effets protecteurs contre les dommages cochléaires d'origines variées dans différents modèles animaux notamment grâce à une présence importante de récepteurs au niveau du ligament spiral, de l'organe de Corti et de la strie vasculaire. Cet effet est fortement conditionné par un délai court entre l'induction des lésions cochléaires et le début du traitement. [130]

5.1.2. Utilisation des inhibiteurs de MAPK/JNK dans la prévention de l'apoptose des cellules ciliées

Un sous-groupe spécifique de la protéine MAPK est la famille de trois protéines JNK. Le rôle de la protéine JNK dans l'apoptose a été étudié dans de nombreux modèles cellulaires incluant les cellules ciliées de l'audition. A la suite d'une inflammation ou d'un traumatisme, il active la transcription du facteur c-Jun en phosphorylant son extrémité N-terminale, ce qui conduit à la mort des cellules ciliées. Des études utilisant un inhibiteur à JNK, le peptide JNKI-1, ont montré des résultats prometteurs pour protéger contre l'ototoxicité des aminosides. Cet inhibiteur bloque l'activité des trois isoformes JNK. Des études ont montré que JNKI-1 protège contre l'ototoxicité des aminoglycosides et est capable de traverser la membrane de la fenêtre ronde. En clinique, l'injection intratympanique de JNKI-1 a été menée sur le cochon d'inde et a aussi démontré la capacité à prévenir les pertes progressives d'audition et le développement de perte d'audition sensorielle suivant l'insertion des électrodes d'implants cochléaires. Un autre inhibiteur de JNK (SP600125) est à l'étude et montre des résultats prometteurs. [129]

5.1.3. Des antioxydants pour atténuer le stress oxydatif dans les tissus cochléaires

Le rôle du stress oxydatif dans la mort des cellules ciliées a été largement étudié dans les cas de traumatismes acoustiques. La surexposition aux bruits entraîne une augmentation de radicaux libres dommageables pour les membranes cellulaires. Il s'ensuit une perte d'audition. Les antioxydants et les capteurs de radicaux libres ont la capacité de limiter ce phénomène. L'administration d'antioxydants extrinsèque comme le thiosulfate de sodium (STS), la D-méthionine ou la N-acétylcystéine (NAC) peut réduire la charge oxydative dans la cochlée et ainsi protéger contre la perte d'audition. Le STS possède également la capacité d'inactiver les composés contenant du platine (cisplatine, carboplatine) utilisés dans certaines chimiothérapies et qui sont ototoxiques. Son utilisation lors de chimiothérapie donne des résultats significatifs sur l'otoprotection.[129]

6. Les recherches pour réparer les lésions cellulaires dans l'organe de Corti

6.1.La recherche sur une régénération des cellules sensorielles auditives

Les surdités neurosensorielles impliquent la perte de fonctionnalité et la destruction des CCE, des CCI puis des neurones auditifs. En effet chez le mammifère, les cellules sensorielles de la cochlée sont produites pendant la période embryonnaire et leur nombre définitif est atteint avant la naissance. Elles ne se régénèrent pas et sont donc irremplaçables. De plus, l'épithélium sensoriel contient des gènes oncogènes qui inhibent toute différentiation ultérieure des cellules de soutien. Les pertes cellulaires aboutissent donc à une perte auditive définitive, irréversible et actuellement inaccessible à tout traitement.

La recherche s'intéresse cependant à cette voie suite à la découverte, il y a 20 ans, d'une régénération des cellules sensorielles cochléaires chez l'oiseau, suite à l'exposition à un bruit d'un niveau excessif ou à la prise de substance ototoxique comme un antibiotique. Dans ce cas, ce sont les cellules de soutien qui, par un phénomène de transdifférenciation, peuvent radicalement changer leur profil d'expression génétique : elles arrêtent d'exprimer les gènes de cellules de soutien pour subitement exprimer des gènes qui les transformeront en cellules neurosensorielles. Un autre mécanisme consiste en une mitose d'une cellule de soutien qui donnera deux cellules filles dont

l'une pourra directement exprimer les gènes d'une cellule neurosensorielle. Se basant sur ces constatations, de nouvelles pistes thérapeutiques sont étudiées.

La différenciation des cellules ciliées se fait grâce au gène Atoh1 qui, une fois exprimé, entraîne l'expression d'autres gènes en cascade pour aboutir à la fabrication de cellules ciliées à partir de leurs précurseurs. L'injection de Atoh1 par transfection virale dans une cellule de soutien de cobaye a permis d'observer une régénération de cellules et un début de réorganisation des connexions aux fibres neurales. Les deux phénomènes sont cependant incomplets et certaines cellules régénérées sont anormales.

On a également réalisé avec succès l'administration de facteurs de croissance neuraux pour stimuler la croissance du nerf vestibulo-cochléaire. La régénération est augmentée en cas de stimulation électrique continue d'un implant cochléaire. Mais l'effet est temporaire et s'arrête puis régresse quand on arrête l'administration des facteurs de croissance. De plus l'administration est invasive car elle se fait derrière la barrière hémato-encéphalique ; le risque de tumeur n'est, quant à lui, pas totalement exclu.[131]

On pourrait également bloquer certains gènes reconnus comme à l'origine d'inhibiteurs de la multiplication cellulaire en comptant sur un mécanisme plus tardif de secours de l'organisme qui stoppe le risque de cancer[132].

6.2.Les cellules souches

Que cela soit pour les CCI ou les CCE à un stade avancé de la maladie de Menière ou bien après une thérapie par ototoxique, la perte d'audition se résume schématiquement au même problème : on observe à terme une dégénérescence des cellules ciliées et une dégénérescence rétrograde de leur innervation. Pour des raisons que l'on ignore, plus on avance dans l'évolution, plus la capacité de régénération des cellules ciliées diminue ; et chez l'homme elle est inexistante. On pense donc aux cellules souches.

La question éthique de l'emploi des cellules souches embryonnaires reste en suspens. Cependant, il existe des cellules souches à un stade plus tardif dans le cordon ombilical et dans certains tissus adultes. Certaines études récentes tendent à montrer que leur différentiation ne dépendrait pas complètement de leur tissu de provenance mais serait modulée par l'environnement dans lequel

elles sont placées. Il est alors facile de souhaiter remplacer les cellules détruites par les cellules souches en espérant une différentiation adéquate.

Les cellules souches possèdent un certain nombre de caractéristiques très intéressantes [133, 134] :

- elles se renouvellent durablement par division cellulaire continue,
- elles conservent leur état indifférencié,
- elles sont les précurseurs de cellules différentiables dans des conditions physiologiques particulières,
- implantées dans la cochlée, elles survivent et se dispersent.

Elles soulèvent aussi quelques interrogations, et non des moindres :

- on ne sait pas vraiment à quel niveau de différenciation on devrait les implanter in vivo : plus tôt elles sont implantées et supérieures sont les chances d'obtenir une différenciation efficace ; mais parallèlement, plus elles sont indifférenciées et plus elles possèdent des propriétés similaires à celles des tumeurs,
- dans le cas où on souhaiterait les utiliser pour remplacer un neurone détruit, quelle serait leur capacité à former des connexions nerveuses fonctionnelles ?

On pense, avec ces deux questions, qu'il serait certainement nécessaire de transplanter des cellules à un stade de différentiation (ou d'indifférenciation) spécifique. Mais alors, on est confronté au problème de rejet immunitaire à cause de l'expression d'antigènes. Ainsi, on peut contourner le problème en produisant des cellules souches dépourvues de protéines du complexe majeur d'histocompatibilité ou en choisissant des cellules autologues par l'intermédiaire de cellules IPS (*Induced Pluripotent Stem cell*), des cellules souches issues de la reprogrammation de fibroblastes adultes. [131]

La transplantation de cellules souches ou de neurones embryonnaires dans l'oreille interne a révélé que les cellules exogènes peuvent survivre, migrer, se différencier et étendre leurs projections vers les voies auditives [12]. En 2006, des cellules souches ont été déposées dans le ganglion spiral de Corti sur un modèle animal dont on a, au préalable, détruit des neurones du ganglion spiral en préservant les CCI correspondantes. Les cellules souches ont établi des connexions avec les CCI et certaines ont migré vers l'apex [135]. En 2007 la même expérience a été faite chez la souris. Les cellules souches ont migré vers l'apex et ont aussi réalisé des connexions avec le tronc cérébral [136]. Les possibilités sont multiples. Elles pourraient permettre d'optimiser l'efficacité des implants cochléaires qui repose sur le maintien des neurones auditifs. Les cellules souches pourraient

également sécréter des facteurs de croissance qu'il ne serait donc pas nécessaire d'apporter régulièrement. En combinant les cellules souches, les facteurs de croissance, l'implantation cochléaire et, dans un futur proche, peut-être d'autres molécules, on réalise des découvertes motivantes d'autant plus que les destructions des cellules ciliées et de leurs connexions sont à l'origine de nombreuses pathologies de l'oreille interne. L'objectif est, rappelons-le, de mieux entendre.

7. Autres substances administrées localement par voie intratympanique

7.1.Les corticoïdes

Parallèlement aux aminosides, l'utilisation des stéroïdes par voie intratympanique pour la maladie de Menière peut aussi être une option thérapeutique. Elle a été décrite la première fois par *Itoh et Sakata* en 1991 et a montré un contrôle des vertiges dans 80% des cas. Depuis ces résultats, les études se multiplient et l'efficacité contre placebo semble montrer une efficacité [137]. Le mécanisme d'action n'est pourtant pas clair et pourrait toucher plusieurs domaines notamment les possibles origines inflammatoires de la maladie ainsi que certains mécanismes de protection des cellules neurosensorielles de la cochlée. Une étude de 2011 portant sur 60 cas de Menière a cependant montré que l'administration de gentamicine par voie intratympanique donnait de meilleurs résultats sur le contrôle des vertiges et sur l'audition que la dexaméthasone en intratympanique [138].

Entre 2002 et 2010 a été menée une étude rétrospective sur 299 patients atteints de maladie de Menière chez lesquels on a administré un mélange titré de streptomycine (en faible dose) et de dexaméthasone (en forte dose) par voie intratympanique associée à de la dexaméthasone par voie intraveineuse, le tout sur trois jours consécutifs. Les vertiges sont contrôlés chez 79% des patients après une séance, chez 94% après deux séances et chez 98% après trois séances. Des pertes d'audition significatives ont été relevées dans 17,9% des cas. Un questionnaire de qualité de vie a montré une amélioration subjective dans 90% des cas. [139]

7.2.Autres substances

Pour faire suite à différentes autres hypothèses sur les origines de la maladie de Menière, on a aussi administré d'autres substances comme la lidocaïne, qui peut donner des résultats intéressants, ou encore des agents antiviraux, qui semblent ne pas agir sur les symptômes [140, 141].

8. Autres travaux récents

8.1.Nanoparticules

Ce sont de petites sphères d'un diamètre de 10 à 500 nm qui peuvent servir de véhicule pour transporter un agent thérapeutique (Illustration 61). Leur nature est variable mais le plus adaptable semble être la vésicule possédant une membrane délimitant un espace interne contenant l'agent. Le principe est simple : on souhaite pouvoir transporter un agent thérapeutique d'une taille parfois élevée (molécules médicamenteuses, peptide, ADN, ARN…) par l'intermédiaire d'un véhicule dont les caractéristiques seront modulables en fonction du ciblage souhaité.

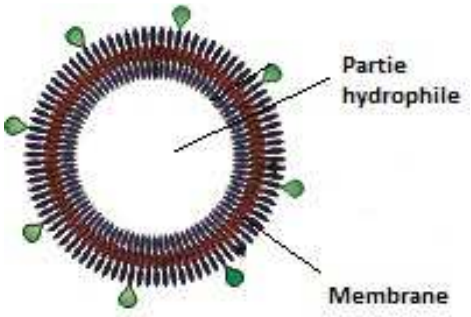


Illustration 61 : Représentation schématique d'une nanoparticule [142]

Les avantages de ces nanoparticules sont multiples :

- la taille de la cavité permet de transporter des agents volumineux,
- la membrane permet l'intégration de molécules reconnues spécifiquement par des récepteurs de la cellule cible,
- la membrane seule est perçue par l'organisme qui ne « voit »pas le contenu tant qu'il n'est pas libéré,

- l'ouverture de la vésicule peut être provoquée par une interaction avec les cellules cibles, et peut permettre une délivrance intracellulaire.

Les nanoparticules sont un nouveau développement dans la délivrance de substances médicamenteuses et leur application dans les thérapies de l'oreille interne est déjà à l'étude. Le programme NanoEar (www.nanoear.org), associant nanoscience et biologie moléculaire a vu le jour en 2006. Il vise à développer des nanoparticules permettant de véhiculer et délivrer des agents pharmacologiques à l'intérieur des cellules de la cochlée [143]. Des résultats positifs ont déjà été obtenus et on cherche maintenant à faire pénétrer les substances jusqu'au noyau cellulaire [142].D'autres travaux portent sur la conception de nanoparticules magnétisées qui pourraient être conduites jusqu'à la zone cible grâce à un champ magnétique externe [144].

8.2.Administration directe dans la périlymphe

L'injection directe dans la périlymphe, même si elle est séduisante puisqu'elle aurait une biodisponibilité théorique de 100%, n'a eu que très peu de développement tel quel. En effet la méthode souffre d'un certain nombre de désavantages. Les fuites au point d'injection empêchent de délivrer une quantité précise de médicament. Les risques de contamination de la périlymphe sont quant à eux bien réels. Malgré cela, des études de phase 1 sont en cours pour une administration périlymphatique par injection directe au travers de la fenêtre ronde (Annexe 5) [145]. Par ailleurs, l'administration directe suscite un regain d'intérêt depuis peu, après avoir constaté qu'un implant cochléaire déjà en place pouvait servir de moyen de délivrance directe (Cf 8.3. ci-dessous).

8.3.Les implants cochléaires comme vecteurs pour l'administration intralabyrinthique

Le développement de cette idée a pris naissance dans le souhait de diminuer l'effet délétère des implants cochléaires. En effet, lors de la mise en place, un implant peut occasionner des dégâts physiques dans la cochlée et provoquer une inflammation à l'origine de morts cellulaires. La présence même de l'implant provoque des inflammations qui pourront se traduire par une dégénérescence des cellules et des terminaisons nerveuses auditives, le résultat final étant une baisse d'efficacité de l'implant. Des études ont montré que certains anti-inflammatoires permettraient de diminuer cet effet. Le premier geste naturel a été de « tremper » l'implant dans

une substance anti-inflammatoire avant de le mettre en place. Puis on s'est aperçu que l'implant lui-même pourrait véhiculer ou bien contenir une substance médicamenteuse. Plusieurs voies sont explorées :

- la création d'un canal dans la longueur de la tige portant l'électrode, permettant ainsi de délivrer localement un liquide médicamenteux,
- la réalisation d'un implant dont l'électrode est entourée avec un polymère qui permet la diffusion d'un médicament.

Les avantages sont nombreux et décisifs :

- on peut injecter des quantités précises,
- il y a un côté pratique puisque l'implant est déjà en place,
- cela permet de répéter l'administration sans aucune gêne,
- le coût de modification d'un implant existant n'est pas démesuré.

On a déjà testé par cette voie l'administration d'anti-inflammatoires ou encore des facteurs neurotrophiques (BDNF) pour maintenir les cellules du ganglion spiral. Le problème de la méthode, c'est d'accroître le risque d'infection et de diminuer les performances de l'implant mais des recherches sont aussi faites pour utiliser un polymère qui conduit l'électricité (polypyrrole/para-toluene sulfonate). [137, 146]

8.4.Les implants vestibulaires ?

Des recherches sur le cobaye ont lieu dans le but de mettre au point une technique chirurgicale mini-invasive d'implantation vestibulaire. L'implantation d'une électrode de stimulation électrique dans le canal semi-circulaire latéral chez le cobaye peut être réalisée de manière spécifique, mais comporte un risque d'atteinte de l'audition. En revanche, on a vu que la stimulation électrique n'entraine pas d'augmentation des seuils auditifs mesurés par la technique des potentiels évoqués auditifs. Dans le cadre de la maladie de Menière, des recherches sont faites sur un implant cochléaire modifié qui pourrait servir à réduire les vertiges invalidants. En cas de crise, le patient active le processeur qu'il porte derrière l'oreille ; des impulsions électriques seraient alors transmises par l'intermédiaire de trois électrodes aux canaux semi-circulaires suivant un programme adapté. Les résultats ont été suffisamment convaincants pour que la Food and Drug Administration approuve ce nouveau dispositif ainsi que sa procédure d'implantation en Juin 2010.[147]

9. *Suites du geste médical*

9.1.Mécanisme de compensation vestibulaire

La compensation est la disparition des signes et symptômes qui suivent la destruction vestibulaire unilatérale. Les désordres provoqués par une lésion vestibulaire peuvent être scindés en deux groupes, suivant leur relation avec les mouvements de la tête :

- les symptômes statiques, tels que la déviation des yeux vers le côté lésé, le nystagmus spontané battant du côté sain, qui persistent en l'absence de tout mouvement. Ces symptômes régressent par le lever précoce, qui provoque une amélioration,
- les symptômes dynamiques, tels que la diminution de l'amplitude et le déphasage du réflexe vestibulo-oculaire ou du réflexe vestibulo-spinal, qui surviennent en réponse à un mouvement de la tête.

La disparition de ces symptômes dans les jours qui suivent une destruction vestibulaire n'est pas due à la régénération des récepteurs labyrinthiques ou du nerf vestibulaire mais à la plasticité du système nerveux central. En effet, une partie du SNC antérieurement réservée à une fonction perdue peut être utilisée pour une fonction restante. Ce mécanisme n'est pas entièrement connu, on en perçoit surtout le résultat. Seule la confrontation aux situations de la vie courante pourra témoigner d'une compensation dynamique plus ou moins réussie. Il est aussi indispensable de suivre le fonctionnement des autres systèmes qui contribuent à l'équilibre ainsi que les voies centrales. Certains médicaments comme l'ACTH (Synacthène®) et le ginkgo biloba (Tanakan®) pourraient favoriser la compensation alors que certaines drogues sédatives comme le diazépam (Valium®) ou encore l'alitement la retardent.

La compensation se fera d'autant mieux qu'elle est exigée précocement. Ainsi il est préférable que le sujet soit poussé à reprendre la marche le plus tôt possible en prenant précaution de l'informer lui et sa famille de la nouvelle courbe d'apprentissage, désagréable mais nécessaire qui se présente à lui. On apprend au sujet à marcher en fixant un objet lointain et à stabiliser en permanence sa tête de façon à diminuer les mouvements de compensation nécessaires de l'œil.

Les lésions labyrinthiques bilatérales posent quant à elles beaucoup plus de problèmes concernant la compensation. [20]

9.2.Appareillage du Menière

La perte d'audition n'est pas la seule gêne occasionnée par la maladie de Menière mais provoque elle aussi une baisse de la qualité de vie. Le but de l'appareillage est donc d'améliorer l'audition et d'agir sur la qualité de vie du patient.

La surdité rencontrée dans la maladie de Menière présente différentes caractéristiques qui rendent l'appareillage plus délicat que pour une « simple » surdité de transmission et une nature à laquelle les appareils auditifs actuels ne savent pas encore bien répondre :

- les pertes auditives ne sont pas uniformément réparties sur l'ensemble des fréquences, elles peuvent être modifiées après chaque crise et l'audition varie aussi pendant les crises,
- la perte auditive est due à une altération ou une disparition de cellules neurosensorielles et il n'est pas possible de rétablir l'audition par une simple amplification,
- la perte totale de certaines CCE et la conservation d'autres créent des « trous de cellules » qui entraînent des phénomènes de distorsion, ainsi qu'une perte nette d'intelligibilité : il y a une nette discordance entre l'audiométrie tonale et l'audiométrie vocale,
- certains signaux sonores forts apparaissent comme amplifiés et un environnement conversationnel « noie le patient ».

L'apport de l'aide auditive au niveau de l'intelligibilité est donc moins important pour un Menière que pour une presbyacousie ou une surdité de transmission. Cependant elle reste bénéfique et peut masquer partiellement les acouphènes. On veillera à ce que l'appareil soit muni d'un potentiomètre pour que le patient puisse lui-même adapter le volume et on prévoira une réserve de gain pour faire face à l'évolution de l'audition. Des complications peuvent aussi apparaître avec le vieillissement puisque plusieurs pathologies peuvent se surajouter.[148]

9.3.Les implants cochléaires pour le Menière

Contrairement aux prothèses auditives acoustiques, qui agissent par l'intermédiaire de l'organe de Corti, les implants cochléaires stimulent directement les neurones auditifs. Leur intérêt est donc que leur efficacité n'est pas affectée par les zones mortes cochléaires. L'implantation cochléaire bilatérale est elle aussi une option envisageable pour les patients qui ont perdu leur audition des suites de l'évolution d'une maladie de Menière (Illustration 62) [149].

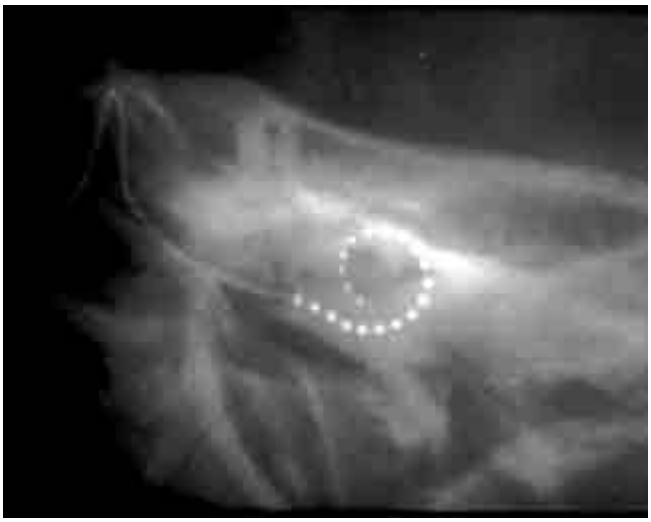


Illustration 62 : Radiographie montrant le porte électrodes d'un implant en place dans l'oreille interne [150]

L'augmentation du nombre d'électrodes (24 à l'heure actuelle) ne garantirait pas forcément une meilleure discrimination puisque l'électricité qu'elles diffusent se propage déjà aux terminaisons nerveuses environnantes, dans une zone étendue. Malgré cela, les progrès technologiques permettent d'exploiter au mieux ce nombre limité de fréquences transmissibles en basant le codage du signal sur l'étude et la modélisation du fonctionnement de la cochlée mesuré *in vivo* et en mettant en équation le transfert du message électrique nerveux émis de la CCI le long du nerf auditif. Par ailleurs, des recherches ont lieu sur la stimulation des cellules par la lumière : on a découvert que les neurones auditifs peuvent être stimulés par la lumière d'un laser. Cette propriété pourrait servir au développement de nouveaux types d'implants basés sur une stimulation optique extrêmement courte et dont l'action ne se propagerait pas à la zone environnante, permettant ainsi une discrimination fréquentielle plus étendue. [151]

Conclusion

L'étude de la physiologie de l'oreille interne est soumise à des difficultés techniques et les mécanismes précis de la fonction cochléo-vestibulaire sont encore mal connus. De ce fait, la physiopathologie de la maladie de Menière, qui s'appuie sur cette physiologie de l'oreille interne est elle-même, pour l'instant, assez inaccessible. La variabilité des symptômes et des résultats des tests d'exploration fonctionnelle amène à se demander si la maladie de Menière est une entité ou bien une famille de maladies dont les différences ne nous sont pas encore accessibles. Nous avons pu voir au travers de ce travail différents aspects des inconnues de la maladie de Menière ainsi que différentes découvertes et techniques qui pourraient permettre d'en améliorer à la fois la compréhension et la prise en charge.

La visualisation du labyrinthe membraneux par l'imagerie par résonance magnétique 3Tesla va permettre d'objectiver l'efficacité des tests existants pour quantifier l'hydrops, dont les relations avec la maladie vont également pouvoir être clarifiées. Pour déterminer la nature même de la maladie, ce sont ces mêmes progrès, comme l'imagerie, l'électrocochléographie ou encore les potentiels évoqués otolithiques cervicaux et oculaires qui permettront certainement dans le futur de confirmer ou d'infirmer les hypothèses déjà faites. Les découvertes engendrent de nouvelles perspectives et, ces dernières années, les recherches réexaminent l'oreille interne et la fonction cochléo-vestibulaire sous l'œil de nouveaux outils en espérant trouver « le » signe qui pourrait caractériser la maladie de Menière.

Le traitement symptomatique, quant à lui, évolue. L'administration locale de gentamicine par voie intratympanique pour contrôler les vertiges liés à la maladie de Menière est efficace, facile à mettre en œuvre, d'un coût faible et ne comporte pas les risques d'une intervention chirurgicale. Les doses et protocoles d'administration développés sur la base de cette thérapie montrent aujourd'hui une très bonne maîtrise des vertiges avec des risques faibles de pertes auditives. Les développements ont donc permis de faire évoluer la labyrinthectomie chimique, initialement totale, en labyrinthectomie partielle sélective. Les avancées dans le domaine des otoprotecteurs pourraient permettre de réduire encore les risques de perte auditive et faire de la méthode une thérapeutique sûre, de première intention dans les cas de Menière invalidants et résistants aux traitements médicaux classiques, tout en préservant les alternatives pour le patient en cas de bilatéralisation ou d'apparition d'une pathologie de l'oreille controlatérale.

Parallèlement à cela, l'imagerie par résonance magnétique 3 Tesla, l'électrocochléographie non invasive et les potentiels évoqués otolithiques pourraient permettre de dresser un tableau clinique plus précis de la maladie, de préciser sa nosologie et par conséquent, de faciliter son diagnostic. Par

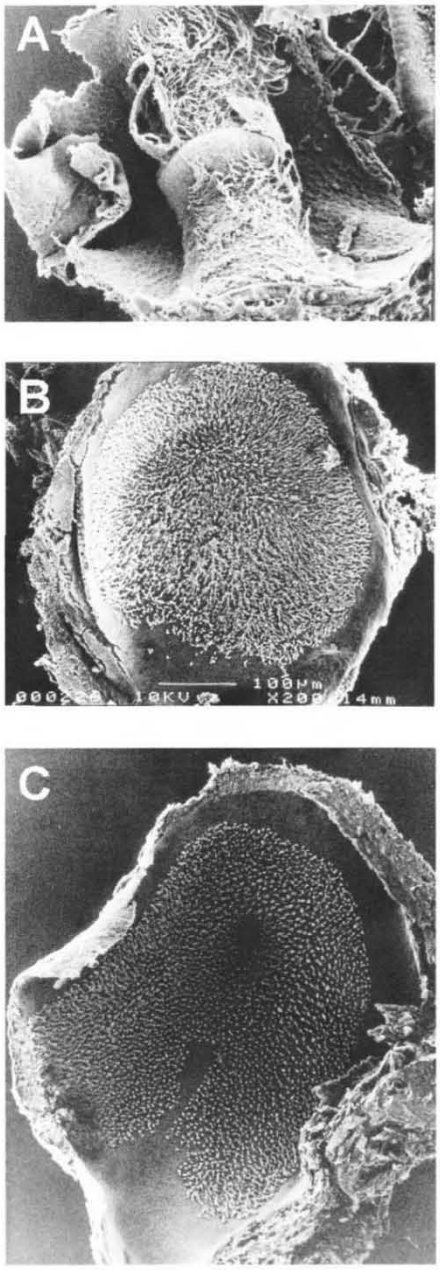
conséquent, l'administration précoce d'une faible dose de gentamicine à un stade où l'audition est encore normale, dont l'effet bénéfique sur le maintien des cellules neurosensorielles dans le temps est à confirmer, pourrait, en association avec les otoprotecteurs, protéger le patient d'une évolution vers les acouphènes, l'instabilité permanente et la surdité profonde.

C'est donc toute la prise en charge de la maladie de Menière qui pourrait évoluer dans les prochains temps. Dans cette optique, il s'agit de confirmer certains succès et peut être de réunir l'ensemble des nouveaux résultats pour savoir si la classification de l'*American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* mériterait d'évoluer ou pas. Les développements autour de la technique d'administration locale par voie intratympanique, appliquée à la pharmacocinétique particulière de l'oreille interne, montrent que l'action de certaines substances médicamenteuses peut être ciblée dans des volumes particuliers de compartiments liquidiens à priori homogènes. De ce fait, grâce à l'innovation, les thérapies *in situ*, très prometteuses, pourraient bien prendre une place grandissante dans la prise en charge des pathologies de l'oreille interne.

Annexes

Annexe 1 : Structure des épithéliums sensoriels vestibulaires du rat

A : Crête ampullaire latérale. B : Utricule. C : Saccule (Microscopie électronique à balayage ; photo de D. Demêmes)[152]



Annexe 2 : Menière ou Ménière ? Un article de J.P. Sauvage sur la question

Menière, un accent au parfum de parricide

Par **Jean-Pierre Sauvage** (CHU de Limoges)

La polémique autour de : faut-il mettre un accent aigu sur le premier « e » de Menière, n'est pas qu'une simple histoire d'orthographe. Toute sa vie, Prosper, le célèbre inventeur de la maladie qui porte son nom, signa ses articles, ses livres et ses dédicaces du nom de Menière [1]. Pourquoi donc, l'orthographe « Ménière » a-t-elle pu parvenir jusqu'à nous ? Au point qu'en 2010, dans son article paru dans *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, Herbert Silverstein orthographie encore Menière avec un accent aigu sur le premier « e » (Cf. le numéro 21 de Vertiges News).

La réponse est au cimetière Montparnasse à Paris !

Jetez un œil dans la tombe de la famille Menière (fig. 1). Sur la paroi de gauche, (fig. 2) les épitaphes sont orthographiées avec un accent aigu sur le premier « e » et du côté droit, elles sont orthographiées sans accent aigu (fig. 3). Du côté gauche, il s'agit de Prosper et de son épouse née Becquerel (tante du prix Nobel). Du côté droit, il s'agit d'Emile, leurs fils et petit-fils (mort au champ d'honneur en 1916) et aucun de ces deux-là ne porte d'accent sur le premier « e ».

Il ne faut pas être grand clerc pour se rendre compte qu'à la mort de son père et de sa mère, Emile leur a collé un accent aigu. Plus encore, Emile s'est attribué le mérite de la découverte de son père. Il en a même fait son fond de commerce [1]. Freud n'y verrait-il pas le désir profond de tuer le père ? Heureusement, les petits enfants de Prosper ont effacé l'accent du nom de leurs parents et rétabli la bonne orthographe. Quand à Silverstein, il n'a fait que suivre Watanabe et Pfalz [2] qui dans leurs articles montrent la photo des épitaphes du couple Prosper Menière sans montrer celles du couple Emile Menière et surtout sans vérifier l'acte de décès de Prosper [2], à Paris, où ce 7 février 1862 c'était bien Prosper Menière qui décéda avant que son fils ne le tue une seconde fois.

Figure 1

Figure 2

Figure 3

Références :

[1] Legent F. **La maladie de Menière et son histoire**. *In* : GEV, Ed. Vertiges 1997. Paris : Masson ; 1998 :1-14

[2] Pfaltz CR. **A tentative retro- and prospective outline**. *In* : Pfaltz CR, Ed. Controversial Aspects of Ménière's disease. Stuttgart : Georg Thieme Verlag ; 1986 :138-147

Annexe 3 : Extrait du Guideline de l'AAO-HNS de 1995

Committee on Hearing and Equilibrium Guidelines for the Diagnosis and Evaluation of Therapy in Meniere's Disease *Otolaryngology -- Head and Neck Surgery September 1995 113: 181-185,*[30]

1) **Maladie de Menière confirmée : (*CertainMeniere's disease*)**

   · Le tableau clinique de la maladie de Menière certaine avecconfirmation histopathologique par autopsie.

2) **Maladie de Menière certaine : (*Definite Meniere's disease*)**

   · La survenue d'au moins deux épisodes de crises de vertigesparoxystiques spontanées, d'une durée égale ou supérieure à 20 min.

   · Une surdité de perception confirmée par au moins un audiogramme.

   · La présence d'acouphènes ou de plénitude d'oreille.

   · L'absence d'autres étiologies.

3) **Maladie de Menière probable : (*Probable Meniere's disease*)**

   · La survenue d'un épisode de vertige.

   · Une surdité de perception confirmée par au moins un audiogramme.

   · La présence d'acouphènes ou de plénitude d'oreille.

   · L'absence d'autres étiologies.

4) **Maladie de Menière possible : (*Possible Meniere's disease*)**

   · La survenue d'épisodes de vertiges paroxystiques sans surdité deperception ; ou une surdité de perception (fluctuante ou fixe) avec état pseudo ébrieuxsans crise paroxystique.

   · L'absence d'autres étiologies.

Annexe4 : Exemple de questionnaire pour évaluer la motivation d'un patient acouphénique face aux TCC

Propositions	Pas du tout d'accord (1pt)	Pas d'accord (2pts)	Indécis. Ne sait pas (3pts)	D'accord (4pts)	Tout à fait d'accord (5pts)
1- Pensez-vous que votre intolérance à l'acouphène peut être atténuée?					
2- Pensez-vous que s'intéresser aux méthodes sur les façons de gérer les réactions vis-à-vis de l'acouphène est pure perte de temps?					
3- Aucun traitement médical n'étant suffisament efficace pour vous, seriez-vous intéressé d'apprendre à modifier vos réactions face à l'acouphène?					
4- Pensez-vous que la seule proposition qui puisse vous convenir c'est que quelqu'un soit capable de vous débarrasser de votre acouphène définitivement?					
5- Seriez-vous d'accord pour dire que gérer vos réactions vis-à-vis de votre acouphène dépend surtout de vous et non des médecins?					

5 à 10 : motivation insuffisante

11 à 15 : motivation à renforcer

16 à 25 : motivation acceptable

26 à 30 : motivation déjà traduite en actes

Une réponse du type « d'accord » ou « tout à fait d'accord » aux questions 2 ou 4 correspond dans tous les cas à une motivation nulle.[82]

Annexe 5 : Présentation du programme NeuroSystec

Le Professeur Bruno Frachet (Hôpital Rothschild – Paris) nous a fait l'honneur de nous rédiger un mail sur l'état actuel de ses travaux concernant les innovations portées par le programme NeuroSystec (e-mail en date du 26 Septembre 2012). Ce programme exploiteplusieurs points évoqués dans cette thèse qui sont : les anti-glutamates, l'administration intralabyrinthique et d'une façon plus générale, un autre exemple de thérapie *in situ* de l'oreille interne :

« La discipline "Otologie", celle qui prend en charge les troubles de l'audition, les surdités, les acouphènes et les distorsions auditives, est en quête d'un traitement local, plus ou moins invasif, appliqué au niveau de la cochlée.

Tous les évènements de toutes les perceptions ont lieu à un niveau central: la cochlée est une "lucarne du cerveau", avec un pré-traitement du signal sonore. Cette étape est dans l'immense majorité des cas le maillon faible. Le rêve de l'otologiste est de pouvoir mettre en place localement des produits traitant, régénérant, prévenant, corrigeant.... voire de se substituer fonctionnellement à ce périphérique d'entrée. Le succès de l'implant cochléaire témoigne de la validité de ce dernier objectif.

Si la feuille de route est claire, la mise en pratique n'est pas simple. Et comme l'audition est un phénomène cognitif, il est difficile de tout tester en expérimentation animale. Une situation invalidante se prête à l'expérimentation humaine: la surdité complète unilatérale avec acouphènes (sifflements d'oreille) invalidants : le rapport bénéfice risque est favorable. En effet la prise en charge de l'acouphène de désafférentation est sans réalité thérapeutique actuellement et cette séquelle de surdité brusque souvent très gênante.

Ces dernières années, la compréhension de l'acouphène a grandement progressé. Malgré tout, ce symptôme demeure complexe et de nombreux facteurs peuvent être impliqués dans son apparition voire son entretien et son aggravation. Pour appréhender les acouphènes, la recherche et la prise en charge, doivent les aborder sous différents angles d'attaque et leur appliquer différentes solutions thérapeutiques. A côté des méthodes dites "mentales" visant à améliorer la tolérance, deux nouveaux axes sont actuellement développés: parce que plus invasifs, les deux approches s'adressent à des personnes souffrant d'acouphènes invalidants, d'un seul côté, avec une surdité sévère ou profonde, du même côté, et ne pouvant pas tirer bénéfice d'une prothèse auditive.

Le premier axe est l'instillation dans la cochlée d'un produit actif (étude NeuroSystec), le second est le remplacement fonctionnel de l'audition (étude Tinnelec), autrement dit une stimulation du nerf auditif pour "nourrir" fonctionnellement les aires auditives centrales qui, désafférentées, pour faire simple, font une amplification du bruit de fond, un peu comme un système électronique de contrôle automatique de gain mal réglé.

Trouver un médicament pour l'oreille interne: recherche difficile et onéreuse...

Les deux approches s'appliquent théoriquement différemment vis à vis de l'ancienneté de l'acouphène. NeuroSystec ne s'adresse qu'aux personnes souffrant d'acouphène depuis moins d'un an quand Tinnelec concerne celles dont l'acouphène dure depuis plus de douze mois. La

raison : NeuroSystec cherche à agir pendant la phase où l'acouphène est encore seulement lié à des désordres de l'oreille interne. On parle de phase d'initiation de l'acouphène. Au-delà, l'acouphène s'installe et s'organise au niveau central. Autre différence de taille: l'instillation ne va pas rendre l'audition (en tous cas pas actuellement), alors que la stimulation électrique a cet objectif.
La première des deux études, NeuroSystec, est chapeautée par la société éponyme NeuroSystec Corporation, une entreprise pharmaceutique américaine dédiée aux solutions thérapeutiques pour les acouphènes et dont l'objectif est de développer un système implantable pour le traitement des acouphènes permettant un traitement prolongé avec un bénéfice à long terme. NeuroSystec a récemment obtenu des organismes compétents le feu vert pour initier la phase d'essai clinique sur l'homme et se présente sous la forme d'un dyptique : elle comprend à la fois l'évaluation d'un médicament, de sa sécurité et de son efficacité mais également de son mode d'administration. On voit les perspectives pour un dispositif permettant d'instiller des "produits" dans l'oreille interne....

Le médicament, NST-001 est une molécule « anti-glutamate ». Schématiquement ce glutamate est « excitateur » et favorise la transmission synaptique, le passage des influx nerveux d'une cellule à l'autre. Il s'est montré efficace sur l'acouphène induit chez l'animal. Le principe : il inhibe donc l'hyperactivité du nerf auditif due à une lésion de l'oreille interne, responsable de l'acouphène. L'essai clinique mené par le Centre d'Investigation Clinique de l'hôpital Avicenne a permis d'obtenir des résultats préliminaires, donnant des arguments pour confirmer l'hypothèse selon laquelle la réduction de cette hyperactivité neuronale aberrante soulage les patients souffrant d'acouphènes sévères et invalidants.
Il n'y a pas eu d'effet secondaire notables et globalement les résultats sont très encourageants, avec souvent un glissement en fréquence de la tonalité de l'acouphène.
Une administration locale, porte d'entrée qui nous intéresse tous...

Autre élément étudié au cours de l'essai clinique : le mode d'administration. NeuroSystec, en instillation locale permet de réduire considérablement la quantité de médicament distribué dans l'organisme, de ne pas y soumettre les structures cérébrales. Ainsi les effets secondaires sont minimisés: le médicament est directement injecté dans l'oreille interne et ce, en continu pendant 48 heures. Il est introduit dans la cochlée au moyen d'un cathéter microscopique relié à une pompe contenant une seringue. Ce cathéter est implanté chirurgicalement sous anesthésie générale par la fenêtre ronde. A la fin de la période d'hospitalisation de deux jours, le tube est retiré. »

Pr. Bruno Frachet

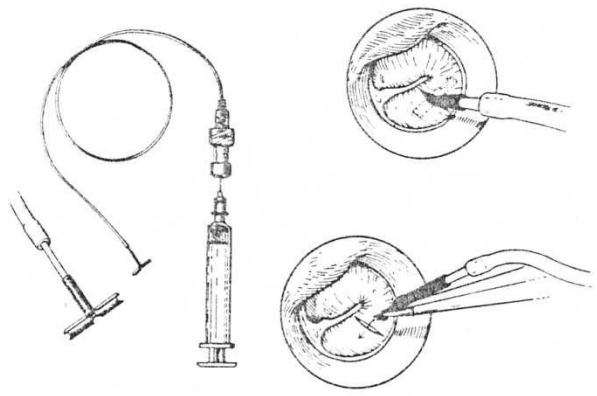
ORL - Hôpital Rothschild

5 rue Santerre

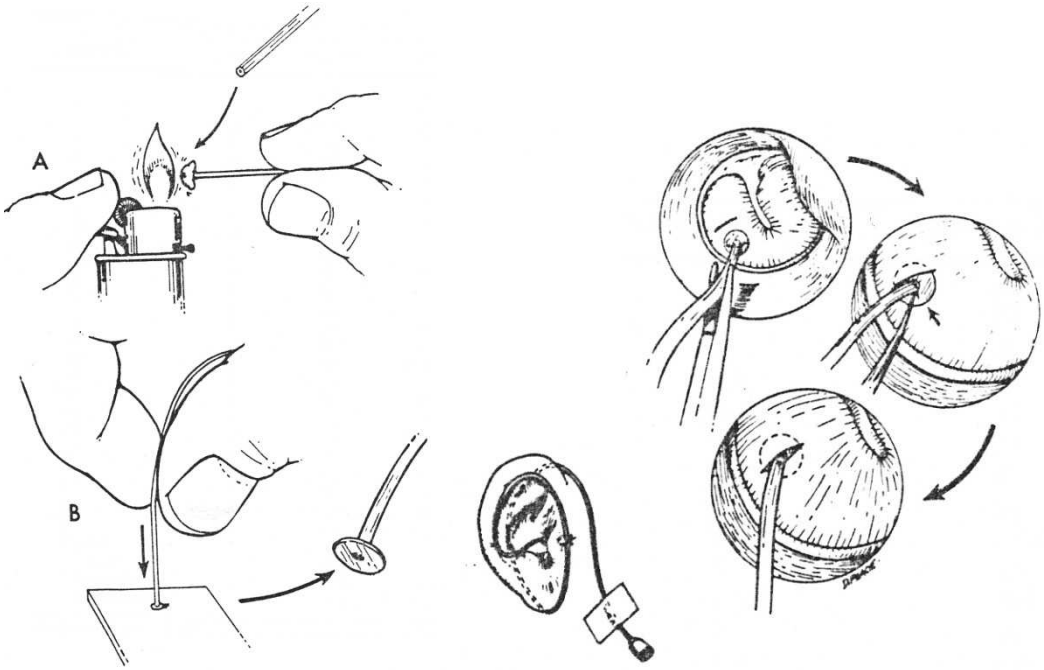
75012 Paris

Université Paris XIII

Annexe 6 : Un élément de l'évolution du matériel d'administration



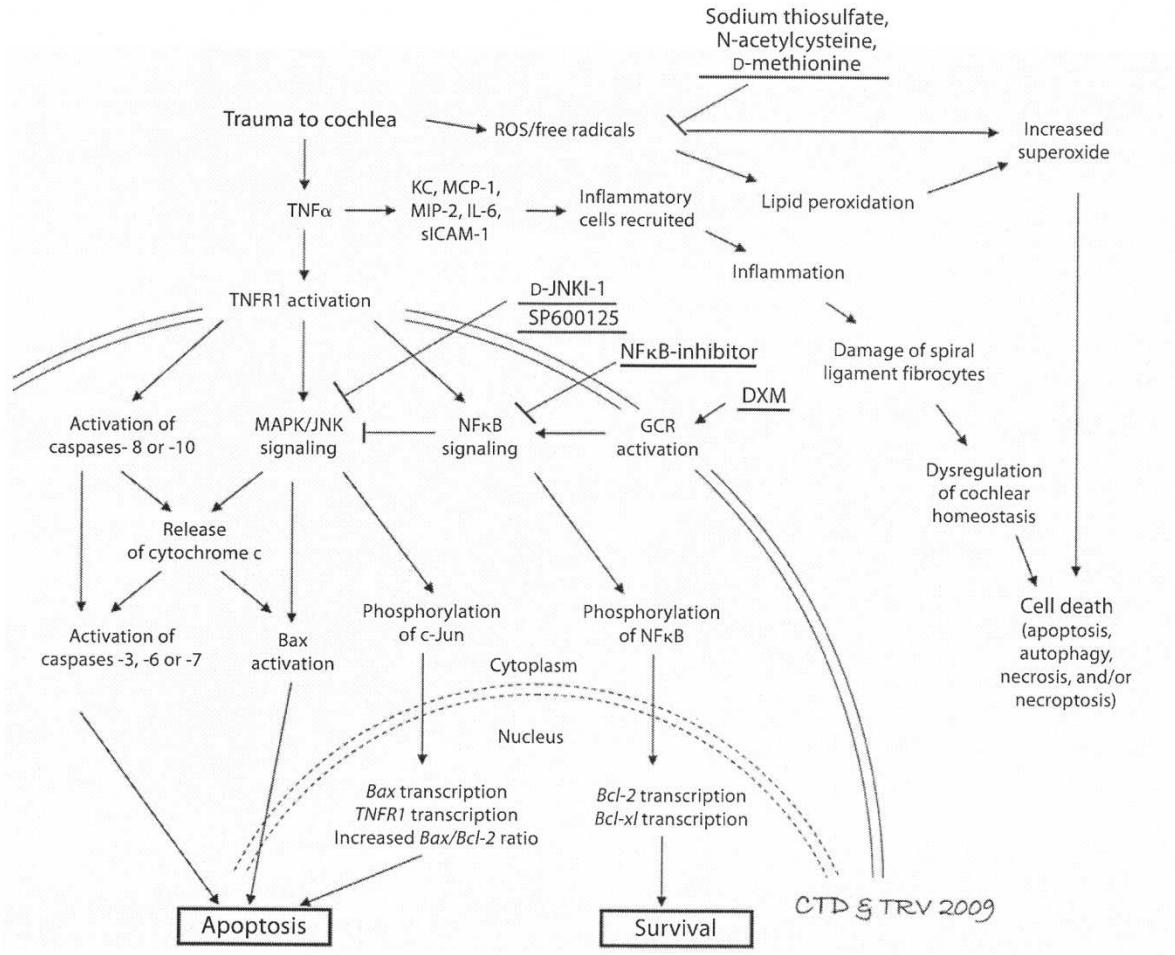
Système de délivrance original de gentamicine, décrit par *Nedzelski et al*.en 1992



Système de délivrance « customisé » obtenu par modification d'un tube de polyéthylène, en 1998. [118]

Annexe 7 : Schéma montrant les voies de mort cellulaire des cellules neurosensorielles de la cochlée

[129]



Liste des abréviations et acronymes

AAO-HNS : *American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery*

ACS *: Air Conducted Vibrations*

ACTH : AdrénoCorticoTrophine*Hormone*, hormone produite par l'hypophyse

ADH : *AntiDiuretic Hormone*

ADH : Hormone anti diurétique (Vasopressine)

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AP *: Action Potential*

ARN : Acide RiboNucléique

ATPase : Enzyme qui consomme de l'adénosine-triphosphate

BCL : Blocage du Canal Latéral

Bcl-2 : *B-cell lymphoma 2*, gène anti-apoptotique

Bcl-xl : *B-cell lymphoma extra large*, gene anti-apoptotique

BCV : *Bone Conducted Vibrations*

BDNF : *Brain Derived Neurotrophic Factor*

CCE : Cellule Ciliées Externe

CCI : Cellule Ciliées Interne

c-Jun : facteur de transcription de la famille Jun

cVEMP *: Cervical Vestibular Evoked Myogenic Potential*

DMSO : DiMéthylSulfOxyde

DXM : DeXaMéthasone

EcoG : ElectrocochléoGraphie

FDA *: Food and Drug Administration*

GVS : *Galvanic Voltage Stimulation*

HLA : *Human Leucocyt Antigen*

IPS : *Induced Pluripotent Stem cell*

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IV : IntraVeineuse

JNK : *c-Jun-N-terminal Kinase*

JNKI-1 : inhibiteur de JNK

Kd : constante de dissociation

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

MAPK : *Mitogen Activated Protein Kinase*

MET : Microscopie Electronique à Transmission

NAC : N-acéthylcystéine

NF-κB : *Nuclear Facto kappa B*

NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique

NV : Neurotomie Vestibulaire

OE : Oreille Externe

OEA : Oto-Emission Acoustique

OEAp : Oto-émission Acoustique provoquée

OI : Oreille Interne

OM : Oreille Moyenne

ORL : Oto Rhino Laryngologie

oVEMP : *Ocular Vestibular Evoked Myogenic Potential*

PCR : *Polymerase Chain Reaction*

PDA : Produit de Distorsion Acoustique

PEO : Potentiels Evoqués Otolithiques

PLGA : *poly(lactic-co-glycolic acid)*

SNC : Système Nerveux Central

SP *: Summating Potential*

STS : Thiosulfate de Sodium

TCC : Thérapies Comportementale Cognitive

TNFR1 : *ligand-activated tumor necrosis factor receptor-1*, récepteur de TNFα

TNKα : *Tumor Necrosis factor α*

VEMP : *Vestibular Evoked Myogenic Potential*

VNG: VidéoNystagmoGraphie

VPPB : Vertige Paroxystique Positionnel Bénin

VZV : *Varicella Zoster Virus*

Liste des Illustrations

Illustration 1 : Dessin du labyrinthe osseux. A : la fenêtre ovale ; B : la fenêtre ronde [3]..... 4
Illustration 2 : Vue latérale gauche du crâne. Dans la partie centrale : l'os temporal [4] 4
Illustration 3 : Os temporal gauche. Dans la partie centrale inférieure droite : le rocher [5] 9
Illustration 4 : Os temporal gauche ; le rocher est creusé, et fait apparaître la partie postérieure du labyrinthe osseux : les canaux semi-circulaires et une partie du vestibule [2] 9
Illustration 5 : Labyrinthe osseux gauche en tomodensitométrie 3D. 1 : la cochlée ; 2 : le vestibule ; 3 4 et 5 : les canaux semi-circulaires [6] 10
Illustration 6 : Dessin d'une fenestration du vestibule montrant diverses structures du labyrinthe membraneux [7] 10
Illustration 7 : Diagramme anatomique du labyrinthe membraneux [7] 11
Illustration 8 : Dessin de la cochlée osseuse [1] 12
Illustration 9 : Photo montrant la lame spirale de la cochlée [9] 12
Illustration 10 : Dessin montrant la disposition du canal cochléaire dans la cochlée osseuse, la rampe tympanique et la rampe vestibulaire [7] 13
Illustration 11 : Schéma d'une coupe du canal cochléaire montrant l'organisation de l'organe de Corti [1] 14
Illustration 12 : Dessin montrant une section de l'organe de Corti passant par une CCI et trois CCE [10] 15
Illustration 13 : Photo en microscopie électronique de cils de CCI [8] 17
Illustration 14 : Photo en microscopie électronique de cils de CCE (Photo Dr M. Leibovici –Institut Pasteur) [12] 17
Illustration 15 : Photo en microscopie électronique montrant la disposition régulière des cils des CCI et des CCE [13] 18
Illustration 16 : Dessin de l'oreille montrant l'oreille externe (OE), l'oreille moyenne (OM) et l'oreille interne (OI) [14] 19
Illustration 17 : Dessin montrant la propagation d'une onde dans la périlymphe. On voit le canal endolymphatique (1), la rampe vestibulaire (2) et la rampe tympanique (3). [15] 19
Illustration 18 : Fonctions résumées des CCI et des CCE. Les CCI sont des cellules sensorielles pures. Les CCE réinjectent de l'énergie dans le système ce qui se traduit par une amplification sélective et par l'existence d'otoémissions [16] 21
Illustration 19 : Schéma de la structure de la strie vasculaire (à gauche). On voit la membrane de Reissner (1), le canal cochléaire (2) et la strie vasculaire (3). Montage au microscope électronique à transmission d'une strie vasculaire de cochlée humaine (à droite). On voit le départ de la membrane de Reissner (1), une cellule marginale (2), des cellules basales (3) et un capillaire sanguin (4). [17] 22
Illustration 21 : Tableau montrant la composition de la périlymphe et de l'endolymphe (en mM) [19] 23
Illustration 20 : Dessin montrant les cellules marginales[17] 23
Illustration 22 : Vestibule fenestré montrant la situation de l'utricule, du saccule et du canal endolymphatique [7] 24
Illustration 23 : Dessin du saccule [1] 25
Illustration 24 : Dessin de l'utricule [1] 25

Illustration 25 : Dessin du système endolymphatique [1]..... 26
Illustration 26 : Vue d'ensemble du labyrinthe membraneux montrant les rapports entre sacule, utricule et système endolymphatique [1] 26
Illustration 27 : Dessin montrant la localisation des macules dans le labyrinthe membraneux [21] ... 26
Illustration 28: Dessin représentant la structure d'une macule. On distingue les cellules de type I (en amphore), les cellules de type II (rectangulaires) ,les cellules de soutien, les cils, et la membrane extracellulaire constituée d'une masse gélatineuse et des otolithes en surface. [22] 27
Illustration 29 : Dessin d'une macule soumise à une accélération détéctable. La direction de l'accélération est la droite, la flexion des cils se fait vers la gauche. [22] 28
Illustration 30 : Diagramme d'une coupe axiale du canal semi-circulaire antérieur [7] 29
Illustration 31 : Schéma de la constitution d'une crête ampullaire (A. Leblanc) [25]..... 30
Illustration 32 : Dessin d'une crête ampullaire en situation [25]..... 30
Illustration 33 : Schéma d'une cellule I (à gauche) et d'une cellule de type II (à droite). [22] 30
Illustration 34 : Structure d'une cellule ciliée vestibulaire de type I –microscopie électronique à balayage [23] 31
Illustration 35 : Compositions des fluides de l'oreille interne [22] 34
Illustration 36 : Vascularisation du labyrinthe [7] 37
Illustration 37 : Innervation de l'organe de Corti [7]..... 38
Illustration 38 : Connexions entre la CCI et le tronc cérébral. 1 : noyaux cochléaires ; 2 : olive supérieure latérale ; 3 : olive supérieure médiane ; 4 : plancher du 4ème ventricule. (R. Pujol) [26] 39
Illustration 39 : Connexions entre les CCE et le tronc cérébral. 1 : noyaux cochléaires ; 2 : olive supérieure latérale ; 3 : olive supérieure médiane ; 4 : plancher du 4ème ventricule [26] 40
Illustration 40 : Coupe histologique de cochlée humaine. A : cochlée normale (MR : membrane de Reissner, OC : organe de Corti, SV : *scala vestibuli*). B : présence d'un hydrops endolymphatique qui repousse la membrane de Reissner dans la *scala vestibuli* chez un patient atteint de maladie de Menière. [32]..... 49
Illustration 41 : IRM 3 Tesla du vestibule d'un patient atteint de la maladie de Menière. La photo de gauche montre l'IRM original. Sur la photo de droite, la ligne intérieure montre l'aire de l'espace endolymphatique alors que la ligne extérieure montre l'aire totale des liquides du vestibule. Le ratio a ici été estimé à 67,5%, révélant un hydrops sévère. [36]..... 50
Illustration 42 : Image de la cochlée par IRM 9,4 Tesla. La lame spirale osseuse et membraneuse ainsi que la membrane de Reissner sont visibles [40] 51
Illustration 43 : Audiogramme tonal d'un patient atteint de maladie de Menière dans les premiers stades : on voit une perte auditive sur les basses fréquences (en abscisse : les fréquences en Hz ; en ordonnée : la perte en dB) [57] 58
Illustration 44 : Enregistrement des VEMP montrant l'onde p13 et l'onde n23 [65] 64
Illustration 45 : Enregistrement des ACS-VEMP, des BCV-VEMP et des GVS-VEMP [67] 65
Illustration 46 : Illustration des cVEMP et des oVEMP chez une patiente atteinte de maladie de Menère. Les ACS-cVEMP et ACS-oVEMP sont absents alors que les BCV-oVEMP et les GVS-oVEMP sont présents. [67] 67

Illustration 47 : Dessin montrant le principe de l'électrocochléographie [68] 67
Illustration 48 : EcoG juxta-tympanique avec clics alternés chez un sujet normal. Représentation en polarité positive par similitude aux PEA [69]..... 68
Illustration 49 : Dessin montrant la mise en place d'un aérateur transtympanique (1) dans le tympan (3) [77] 73
Illustration 50 : Dessin montrant le principe de la neurotomie vestibulaire : le nerf vestibulaire est sectionné et l'information nerveuse défaillante n'est plus transmise au système nerveux central. (D'après A. Gentine) 76
Illustration 51 :Surface saine de l'organe de Corti d'une cochlée de rat [88]..... 85
Illustration 52 : Début de l'atteinte par une dose faible d' aminoside. La première rangée des CCE (O) est la première à être atteinte. Les CCI ne sont pas modifiées à ce stade. La surdité est légère [88]..... 85
Illustration 53 : Avec une dose intermédiaire, toutes les CCE sont détruites. La surdité est forte [88]85
Illustration 54 : Avec une dose forte, les CCE et le CCI sont détruites. C'est la cophose [88] 86
Illustration 55 : Photographie de l'oreille moyenne par approche endoscopique après suppression du tympan. On peut voir l'étrier dont la platine est logée dans la niche de la fenêtre ovale (JO) ainsi que la niche de la fenêtre ronde, derrière laquelle on trouve la membrane (JR) [97] 90
Illustration 56 : Dessin montrant l'administration d'un bolus par voie transtympanique après anesthésie locale [101]..... 94
Illustration 57 : MicroWick® de Silverstein en place. Le système permet d'éviter les pertes de liquide médicamenteux dans l'oreille externe et dans l'oreille moyenne [101]..... 95
Illustration 58 : Round Window E-cath® en place. [101] 96
Illustration 59 : Représentation schématique d'un modèle de distribution de gentamicine dans le labyrinthe..... 101
Illustration 60 : Diagrammes montrant les pertes de cellules ciliées (en pourcentage) en fonction de la distance avec la fenêtre ronde (en mm) après administration d'une même dose totale de gentamicine par voie intratympanique en « single shot » (à gauche) et en continue (à droite) chez le cobaye. [109]..... 108
Illustration 61 : Représentation schématique d'une nanoparticule [142]..... 119
Illustration 62 : Radiographie montrant le porte électrodes d'un implant en place dans l'oreille interne. [150]..... 124

Bibliographie

[1] F. Legent, L. Perlemuter, and C. Vandenbrouck, *Cahiers d'anatomie ORL*. Masson et Cie, 1968.

[2] L. Girard, *Atlas d'anatomie et de médecine opératoire du labyrinthe osseux*. Paris: Maloine, 1939.

[3] Wikimedia commons (actif au 1 septembre 2012). [Online]. http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gray920-labels.png

[4] Wikipédia (actif au 1 août 2012). [Online]. http://fr.wikipedia.org/wiki/Os_temporal

[5] Wikipédia (actif au 1 septembre 2012). [Online]. http://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Gray_137_-_Os_temporal_gauche_-_vue_externe.png

[6] J. Braga. Wikipédia (actif au 1 juillet 2012). [Online]. http://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Labyrinthe_osseux_Humain.png

[7] A. Leblanc, *Système Nerveux Encéphalo-Périphérique*. Berlin: Springer, 2004.

[8] A. Morgon, et al., *Données actuelles sur la physiologie et la pathologie de l'oreille interne*. Paris: arnette, 1990, pp. 3-43.

[9] Voyage au centre de l'audition (actif au 1 aout 2012). [Online]. http://www.cochlea.org/spe/cochlee-generalites.html

[10] Outils de Recherche (actif au 1 septembre 2012). [Online]. http://outilsrecherche.over-blog.com/pages/Notes_111_Le_Systeme_Auditif_Humain-3080878.html

[11] P. Avan, "Les mécanismes actifs cochléaires et les cellules ciliées externes," in *Recherhe fondamentale et clinique en ORL*. Les monographie amplifon, 2010, vol. 49, pp. 43-57.

[12] A. El-Amraoui and C. Petit, "Vers une thérapie génique et cellulaire dans l'oreille interne," *Audiology*, no. 20, pp. 46-49, 2011.

[13] R. Pujol. Voyage au centre de l'audition (actif au 1 août 2012). [Online]. http://www.cochlea.org/spe/organe-de-corti-variations.html

[14] Jean Tisserant ORL (actif au 1 août 2012). [Online]. http://jean-tisserant-orl.fr/InfoTrompe.html

[15] TPEvoix.webou.net (actif au 1 août 2012). [Online]. http://tpevoix.webou.net/partie_2_la_reception.php

[16] Y. Christen, L. Collet, and M. Droy-Lefaix, *Rencontres IPSEN en ORL*. Fontainebleau: Irvinn, 1996.

[17] R. Pujol. Promenade autour de la cochlée (actif au 1 août 2012). [Online]. http://www.neuroreille.com/promenade/francais/cochlea/stria/stria.htm

[18] T. Mom, J. Chazal, J. Gabrillargues, L. Gilain, and P. Avan, "La vascularisation cochléaire," *Fr ORL*, vol. 88, pp. 81-88, 2005.

[19] R. Pujol. Promenade autour de la cochlée (actif au 1 août 2012). [Online]. http://www.neuroreille.com/promenade/francais/cochlea/cocflui/cocflui.htm

[20] A. Morgon, et al., *Données actuelles sur la physiologie et la pathologie de l'oreille interne*, arnette, Ed. Paris, 1990, pp. 47-84.

[21] Vestib.org (actif au 1 aout 2012). [Online]. http://www.vestib.org/oreille.php

[22] P. Roland and J. Rutka, *Ototoxicity*. Hamilton: BC Decker, 2004.

[23] neur-one.fr (actif au 1 septembre 2012). [Online]. http://www.neur-one.fr/vestibule.pdf

[24] A. Morgon, et al., *Données actuelles sur la physiologie et la pathologie de l'oreille interne*, arnette, Ed. Paris, 1990, pp. 95-135.

[25] A. Leblanc, *Atlas des organes de l'audition et de l'équilibration*. Springer, 1998.

[26] Voyage au centre de l'audition (actif au 1 aout 2012). [Online]. http://www.cochlea.org/spe/cellules-ciliees-innervation.html

[27] O. Bellec and D. Dulon, "Otoferline et neuropathie auditive : une surdité congénitale à connaitre," in *Recherche fondamentale et clinique en ORL*. Les monographie amplifon, 2010, vol. 49, pp. 19-25.

[28] R. Pujol. Voyage au centre de l'audition (actif le 1 septembre 2012). [Online]. http://www.cochlea.org/spe/cellules-ciliees-internes-generalites2.html

[29] P. Herman, et al., "Maladie de Menière," in *Encycl Méd Chir*, 20-205-A-10, Ed. Elsevier, 2003.

[30] Committee on Hearing and Equilibrium, "Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Menière's disease," *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, vol. 113, no. 3, pp. 181-185, 1995.

[31] A. Hu and L. Parnes, "Intratympanic steroids for inner ear disorders : a review," *Audiology & Neurotology*, vol. 14, pp. 373-382, 2009.

[32] UCLA Head and Neck Surgery (actif au 1 aout 2012). [Online]. http://headandnecksurgery.ucla.edu/body.cfm?id=74

[33] M. Semaan and C. Megerian, "Contemporary perspectives on the pathophysiology of Meniere's disease : implications for treatment," *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, vol. 18, pp. 392-398, 2010.

[34] T. Nakashima, et al., "Visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease," *The Laryngoscope*, vol. 117, pp. 415-419, 2007.

[35] N. Katayama, et al., "Relationship between endolymphatic hydrops and vestibular-evoked myogenic potential," *Acta Oto-Laryngologica*, vol. 130, pp. 917-923, 2010.

[36] T. Nakashima, et al., "Grading of endolymphatic hydrops using magnetic resonance imaging," *Acta Oto-Laryngologica*, vol. 129, pp. 5-8, 2009.

[37] T. Nakashima, et al., "Endolymphatic hydrops revealed by intravenous gadolinium injection in patients with Ménière's disease," *Acta Oto-Laryngologica*, vol. 130, no. 3, pp. 338-343, 2010.

[38] R. Sano, et al., "Contrast enhancement of the inner ear in magnetic resonance images taken at 10 minutes or 4 hours after intravenous gadolinium injection," *Acta Oto-Laryngologyca*, vol. Early Online, pp. 1-6, 2012.

[39] H. Suzuki, et al., "Contrast enhancement of the inner ear after intravenous administration of a standard or double dose of gadolinium contrast agents," *Acta Oto-Laryngologica*, vol. 131, pp. 1025-1031, 2011.

[40] R. Silver, H. Djalijian, and S. Levine, "High resolution magnetic resonance imaging of human cochlea," *The Laryngoscope*, vol. 112, pp. 1737-1741, 2002.

[41] M. Paparella, "Pathology of Menière's disease," *Ann Otol Rhinol Laryngol*, vol. 93, pp. 31-35, 1984.

[42] B. Buki, M. Platz, T. Haslwanter, H. Junger, and P. Avan, "Results of electrocochleography in Ménière’s disease after successful vertigo control by single intratympanic gentamicin injection," *Audiology & Neurotologie*, vol. 16, pp. 49-54, 2011.

[43] R. Kimura and H. Schuknecht, "Membranous hydrops in the inner ear of the guinea pig after obliteration of the endolymphatic sac," *Pract Otorhinolaryngol*, no. 27, pp. 343-354, 1965.

[44] K. Fung, Y. Xie, S. Hall, D. Lillicrap, and S. Taylor, "Genetic basis of familial Meniere's disease," *The Journal of Otolaryngology*, vol. 31, pp. 1-4, 2002.

[45] D. Arweiler-Harbeck, B. Horsthemke, and K. Jahnke, "Genetic aspects of familial Ménière's disease," *Otology & Neurotology*, vol. 32, pp. 695-700, 2011.

[46] A. Morrison and G. Morrison, "Familial Ménière's disease : clinical and genetic aspects," *The Journal of Laryngology & Otology*, vol. 123, pp. 29-37, 2009.

[47] W. Gibson and I. Arenberg, "Pathophysiologic theories in the etiology of Meniere's disease," *Otolaryngol Clin Noth Am*, vol. 30, pp. 961-967, 1997.

[48] M. Derebery and K. Berliner, "Allergy and its relation to Menière's disease," *Otolaryngol Clin North Am*, vol. 43, pp. 1047-1058, 2010.

[49] S. Melki, et al., "Pharmacological protection of hearing loss in the mouse model of endolymphatic hydrops," *The Laryngoscope*, vol. 120, pp. 1637-1645, 2010.

[50] M. Derebery, "Allergic and immunologic features of Menière's disease," *Otolaryngol Clin North Am*, vol. 44, pp. 655-666, 2011.

[51] I. Gazquez, et al., "High prevalence of systemic autoimmune diseases in patients with Menière's disease," *PLoS ONE*, vol. 6(10), no. 0026759, 2011.

[52] I. Pyykko and J. Zou, "Do viruses cause inner ear disturbances?," *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, vol. 70, pp. 32-40, 2008.

[53] Y. Cha, M. Kane, and R. Baloh, "Familial clustering of migraine, episodic vertigo, and Ménière's disease," *Otology & Neurotology*, vol. 29, pp. 93-96, 2008.

[54] T. Kitahara, K. Maekawa, K. Kizawa, A. Horii, and K. Doi, "Plasma vasopressin and V2 receptor in the endolymphatic sac in patients with delayed endolymphatic hydrops," *Otology & Neurotology*, vol. 30, pp. 812-819, 2009.

[55] H. Naganuma, K. Kawahara, K. Tokumasu, and M. Okamoto, "Water may cure patients with Meniere disease," *The Laryngoscope*, vol. 116, pp. 1455-1460, 2006.

[56] A. Gentine, "Vie du vestibule," in *Naissance, vie et mort du vestibule*. Les monographie amplifon, 2009, vol. 46, pp. 13-84.

[57] www.lesvertiges.com (actif le 1 septembre 2012). [Online]. http://www.lesvertiges.com/fr/syndrome-de-meniere.html

[58] V. Franco-Vidal, et al., "Multifrequency admittancemetry in Menière's disease : a preliminary study for a new diagnostic test," *Otology & Neurotology*, vol. 26, pp. 723-727, 2005.

[59] M. Gersdorff, "Intérêt clinique de la tympanométrie multifréquentielle," *Acta Oto-Rhino-Laryngologica Belgica*, vol. 34, pp. 270-277, 1980.

[60] V. Darrouzet, D. Dulon, and V. Franco-Vidal, "Multifrequency immittancemetry in experimentally induced stapes round window and cochlear lesions," *Audiology & neurotology*, vol. 12, pp. 85-100, 2007.

[61] T. Mom and P. Avan, "Les otoémissions acoustiques provoquées transitoire et produits de distorsion acoustique," in *Electrophysiologie en ORL*. Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou, 2008, pp. 23-33.

[62] A. Gentine, et al., "Agonie," in *Naissance, vie et mort du vestibule*. Les monographie amplifon, 2009, ch. 3, pp. 85-86.

[63] M. Kim, S. Huh, and J. Ban, "Diversity of Head Shaking Nystagmus in Peripheral Vestibular Disease," *Otology & Neurotology*, vol. 33, pp. 634-639, 2012.

[64] M. Kato, et al., "Association between endolymphatic hydrops as revealed by magnetic resonance imaging and caloric response," *Otology & neurotology*, vol. 32, pp. 1480-1485, 2011.

[65] S. Ribeiro, R. De Almeida, H. Caovilla, and M. Ganança, "Vestibular evoked myogenic potentials in affected and asymptomatic ears in unilateral Ménière's Disease," *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, vol. 71, no. 5, pp. 60-66, 2005.

[66] L. Manzar, A. Burgess, and I. Curthoys, "Dissociation between cVEMP and oVEMP responses : different vestibular origins of each VEMP?," *Acta-Otorhinolaryngol*, no. 267, pp. 1487-1489, 2010.

[67] P. Cheng, C. Chen, S. Wang, and Y. Young, "Acoustic, mechanical and galvanic stimulation modes elicit ocular vestibular-evoked myogenic potentials," *Clinical Neurophysiology*, vol. 120, pp. 1841-1844, 2009.

[68] R. Pujol. Promenade autour de la cochlée (actif au 1 août 2012). [Online]. http://www.neuroreille.com/promenade/francais/explo/ex_cochlee/explo_cochlee.htm

[69] moradkhani.com (actif au 1 août 2012). [Online]. http://www.moradkhani.com/ecochg/page04.htm

[70] H. Kimura, S. Aso, and Y. Watanabe, "Prediction of progression from atypical to definite Menière's disease using electrocochleography and glycerol and furosemide tests," *Acta Otolaryngol*, vol. 123, pp. 388-395, 2003.

[71] V. D. Abbeel, "Electrococléographie et potentiels endocochléaires," in *Electrophysiologie en ORL*. Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou, 2008, pp. 17-22.

[72] D. Bradley Welling, et al., "Submillimeter magnetic resonance imaging of the temporal bone in Meniere's disease," *The Laryngoscope*, vol. 106, pp. 1359-1364, 1996.

[73] U. Büttner, *Vestibular Dysfunction and Its Therapy*. Munich: KARGER, 1999, vol. 55.

[74] L. Parnes and D. Riddell, "Irritative spontaneous nystagmus following intratympanic gentamicin for Menière's disease," *The Laryngoscope*, no. 103, pp. 745-749, 1993.

[75] M. Hamid, "Medical management of common peripheral vestibular diseases," *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, vol. 18, pp. 407-412, 2010.

[76] J. Magnan, A. Chays, and P. Locatelli, *Chirurgie des vertiges*. Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, 1994.

[77] Ikonet.com (actif au 1 août 2012). [Online]. http://www.ikonet.com/fr/ledictionnairevisuel/static/qc/otites

[78] Y. Shankai, et al., "Triple semicircular canal occlusion for the treatment of Menière's disease," *Acta Oto-Laryngologica*, vol. 128, no. 7, pp. 739-743, 2008.

[79] A. Gentine, E. Martin, P. Schultz, C. Debry, and A. Charpiot, "Lateral semicircular plugging : A simple and effective surgical treatment against incapacitating Menière's disease," *Laryngol Otol Rhinol*, vol. 129, pp. 11-16, 2008.

[80] H. Silverstein, H. Wanamaker, J. Flanzer, and S. Rosenberg, "Vestibular neurectomy in the United States 1990," *Am J Otol*, vol. 13, pp. 23-30, 1992.

[81] B. Langguth, G. Hajak, T. KLeinjung, A. Cacace, and A. Moller, "Drug treatments for tinnitus," *Progress in brain research*, vol. 166, pp. 249-262, 2007.

[82] Peignard, "Désensibiliser et déconditionner," *Audiology Infos*, no. 3, pp. 28-29, 2008.

[83] R. Daumant, "Des souris et des hommes," *Audiology infos*, no. 3, pp. 34-36, 2008.

[84] O. Meeus, D. De Ridder, and P. Van de Heyning, "Transcranial magnetic stimulation (TMS) in tinnitus patients," *B-ENT*, vol. 5, pp. 89-100, 2009.

[85] B. Frachet, "Avicenne à l'assaut des acouphènes," *Audiology Infos*, no. 11, pp. 42-44, 2010.

[86] N. Engineer, et al., "Reversing pathological neural activity using targeted plasticity," *Nature*, vol. 470, pp. 101-104, 2011.

[87] J. Hazell, *Tinnitus*, C. Livingstone, Ed. Londre, 1987.

[88] Voyage au centre de l'audition (actif au 1 août 2012). [Online]. http://www.cochlea.org/spe/ototoxicite-2.html

[89] H. Hiel, et al., "Gentamicin uptake by cochlear hair cells precedes hearing impairment during chronic treatment," *Audiology*, vol. 32, pp. 78-87, 1993.

[90] J. Park and G. Cohen, "Vestibular ototoxicity in the chick : effect of streptomycin on equilibrium and on ampullary dark cells," *Am J Otol*, no. 3, pp. 117-127, 1982.

[91] D. Pender, "Gentamicin tympanoclysis : effects on the vestibular secretory cells," *Am J Otol*, vol. 6, pp. 358-367, 1985.

[92] S. Crann, M. Huang, J. McLAREN, and J. Schacht, "formation of a toxic metabolite from gentamicin by hepatic cytosolic fraction," *Biochem Pharmacol*, vol. 43, pp. 1835-1839, 1992.

[93] F. Denoyelle and S. Marlin, "Surdités de perception d'origine génétique," in *Encyl Méd Chir*, 20-191-A-10, Ed. Elsevier, 2005.

[94] A. De La Cruz and J. Mc Elveen, "Hearing preservation in vestibular neurectomy," *The Laryngoscope*, vol. 94, pp. 874-877, 1984.

[95] M. Mandala, et al., "Induced endolymphatic flow from the endolymphatic sac to the cochlea in Ménière's disease," *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, vol. 143, pp. 673-679, 2010.

[96] T. Sakamoto, T. Nakagawa, and R. Horie, "Inner ear drug delivery system from the clinical point of view," *Acta Otolaryngologica*, vol. 130, no. S563, pp. 101-104, 2010.

[97] Brazilian Journal of Otorhinolaryngology (actif au 1 août 2012). [Online]. http://www.rborl.org.br/conteudo/acervo/print_acervo_english.asp?id=4225

[98] Washington University (actif au 1 août 2012). [Online]. http://oto2.wustl.edu/cochlea/model.htm

[99] M. Yoshioka, et al., "Individual Differences in the Permeability of the Round Window: Evaluating the Movement of Intratympanic Gadolinium Into the Inner Ear," *Otology & Neurotology*, no. 30, pp. 645-648, 2009.

[100] A. Salt and S. Plontke, "Principles of local drug delivery to the inner ear," *Audiology & Neurotology*, vol. 14, pp. 350-360, 2099.

[101] J. Puel, "Déficit auditif : Du gène au médicament," in *Recherche fondamentale et clinique en ORL*. les monographie amplifon, 2010, pp. 27-41.

[102] X. Wang, et al., "Dose-dependent sustained release of dexamethasone in inner ear cochlear fluids using a novel local delivery approach," *Audiology & Neurotology*, vol. 14, pp. 393-401, 2009.

[103] W. Sewell, et al., "Development of a microfluidics-based intracochlear drug delivery device," *Audiology & Neurotology*, vol. 14, pp. 411-422, 2009.

[104] H. Schuknecht, "Ablation therapy in the management of Menière's disease," *Acta Otolaryngol*, vol. 132, pp. 1-42, 1957.

[105] C. Beck and C. Schmidt, "Ten years experience with intratympanically applied Streptomycin (Gentamycin) in the therapy of morbus Menière," *Arch Otolaryngol*, vol. 221, pp. 149-152, 1978.

[106] S. Saijo and R. Kimura, "Distribution of HRP in the inner ear after injection into the middle ear cavity," *Acta Otolaryngol*, vol. 97, pp. 593-610, 1984.

[107] A. Salt, K. Ohyama, and R. Thalman, "Radial communication between the perilymphatic scalae of the cochlea. II:Estimation by bolus injection of tracer into the sealed cochlea," *Hear Res*, vol. 51, pp. 37-43, 1991.

[108] S. Imamura and J. Adams, "Distribution of gentamicin in the guinea pig inner ear after local or systemic application," *Otolaryngol*, vol. 4, pp. 176-195, 2003.

[109] N. Wagner, P. Cayé-Thomasen, G. Laurell, D. Bagger-Sjöbäck, and J. Thomsen, "Cochlear hair cell loss in single-dose versus continuous round window aministration of gentamicin," *Acta Oto-Laryngologica*, vol. 125, pp. 340-345, 2005.

[110] E. Fowler, "Streptomycin treatment of vertigo," *Trans Am Acad Ophtalmol Otolaryngol*, vol. 52, pp. 239-301, 1948.

[111] G. Lange, "Die intratympanale Behandlung des Morbus Meniere mit ototxischen Antibiotika," *Laryngol Rhinol*, no. 56, pp. 409-414, 1977.

[112] C. Beck and C. Schmidt, "Traitement de la maladie de Menière par instillations intratympanales de sulfate de gentamycine," *Les cahiers d'ORL*, no. 4, 1982.

[113] C. Möller, L. Ödkvist, J. Thell, B. Larsby, and D. Hydén, "Vestibular and audiologic functions in gentamicin-treated Meniere's disease," *Am J Otol*, vol. 9, pp. 383-391, 1988.

[114] T. Yamazaki, M. Hayashi, N. Hayashi, and H. Kozaki, "Intratympanic gentamycin therapy for Menière's disease placed by tubal catheter with systemic isosorbid," *Arch Otorhinolaryngol*, vol. 254, pp. 170-174, 1988.

[115] S. Watanabe, I. Kato, K. Takahashi, K. Yoshino, and I. Takeyama, "Indications and results of gentamycin injection into the middle ear of patients with Meniere's disease," *Acta Otolaryngol*, vol. Suppl 519, pp. 281-285, 1995.

[116] M. Hoffer, et al., "Use of the round window microcatheter in the treatment of Menière's disease," *The Laryngoscope*, vol. 111, pp. 2046-2049, 2001.

[117] A. Pfleiderer, "The current role of local intratmpanic gentamicin therapy in the management of unilateral Menière's disease," *Clin Otolaryngol*, vol. 23, pp. 34-41, 1998.

[118] J. McFeely, G. Singleton, J. Rodriguez, and J. Antonelli, "Intratympanic gentamicin treatment for Meniere's disease," *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, vol. 118, pp. 589-595.

[119] J. Atlas and L. Parnes, "Intratympanic gentamicin titration therapy for intractable Menière's disease," *Am J Otology*, vol. 20, pp. 357-363, 1999.

[120] D. Kaplan, J. Nedzelski, J. Chen, and D. Shipp, "Intratympanic gentamicin for the treatment of unilateral Menière's disease," *The Laryngoscope*, vol. 110, pp. 1298-1305, 2000.

[121] K. Helling, U. Schönfeld, and A. Clarke, "Treatment of Menière's disease by low-dosage intratympanic gentamicin application : effect on otolith function," *The Laryngoscope*, vol. 117, pp. 2224-2250, 2007.

[122] F. Fiorino, F. Pizzini, F. Barbieri, and A. Beltramello, "Magnetic Resonance Imaging Fails to Show Evidence of Reduced Endolymphatic Hydrops in Gentamicin Treatment of Ménière's Disease," *Otology & Neurotology*, vol. 33, pp. 629-633, 2012.

[123] K. Nguyen, L. Minor, C. Della Santina, and J. Carey, "Time course of repeated intratympanic gentamicin for Menière's disease," *The Laryngoscope*, vol. 119, pp. 792-797, 2009.

[124] G. Lange, J. Maurer, and W. Mann, "Long-term results after interval therapy with intratympanic gentamicin for Menière's disease," *The Laryngoscope*, vol. 114, pp. 102-105, 2004.

[125] H. Silverstein, J. Wazen, M. Van Ess, J. Daugherty, and Y. Alameda, "Intratympanic gentamicin treatment of patients with Ménière's disease with normal hearing," *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, vol. 142, pp. 570-575, 2010.

[126] S. Schmerber, G. Dumas, N. Morel, K. Chahine, and A. Karkas, "Vestibular neurectomy vs. chemical labyrinthectomy in the treatment of disabling Menière's disease : A long-term comparative study," *Auris Nasus Larynx*, vol. 36, pp. 400-405, 2009.

[127] M. Boleas-Aguirre, N. Sanchez-Ferrandiz, F. Guillén-Grima, and N. Perez, "Long-term disability of class A patients with Menière's disease after treatment with intratympanic gentamicin," *The Laryngoscope*, vol. 117, pp. 1474-1479, 2007.

[128] I. Pyykkö, H. Ishizaki, S. Kaasinen, and H. Aalto, "Intratympanic gentamicin in bilateral Meniere's disease," *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, vol. 110, pp. 162-167, 1994.

[129] C. Dinh and T. Van De Water, "Blocking pro-cell-death signal pathways to conserve hearing," *Audiol Neurotol*, vol. 14, pp. 383-392, 2009.

[130] W. Ten Cate, L. Curtis, K. Rarey, and G. Small, "Localization of glucocorticoid receptors and glucocorticoid receptor mRNAs in the rat cochlea," *The Laryngoscope*, no. 103, pp. 865-871, 1993.

[131] M. Huisman, "Régénérer le nerf vestibulocochléaire par des cellules souches," *Audiology*, vol. 24, pp. 34-36, 2012.

[132] A. Chays, "Vers sa renaissance?," in *Naissance, vie et mort de l'oreille*. Les monographies amplifon, 2008, vol. 45, ch. 4, pp. 141-146.

[133] Z. Hu, M. Andang, and D. Ni, "Neural cograft stimulates the survival and differentiation of embryonic stem cells in the adult mammalian auditory system," *Brain Res*, vol. 1051, pp. 137-144, 2005.

[134] B. Coleman, J. Hardman, and A. Coco, "fate of embryonic stem cells transplanted into the deafened mammalian cochlea," *Cell Transplant*, vol. 15, pp. 369-380, 2006.

[135] C. Corrales, et al., "Engraftment and differentiation of embryonic stem cell-derived neural progenitor cells in the cochlear nerve trunk : growth of processes into the organ of Corti," *J Neurobiol*, vol. 66(13), pp. 1489-1500, 2006.

[136] M. Ulfendahl, Z. Hu, P. Olivius, M. Duan, and D. Wei, "A cell therapy approach to substitute neural elements in the inner ear," *Physiol Behav*, vol. 92, pp. 75-79, 2007.

[137] A. McCall, et al., "Drug delivery for treatment of inner ear disease : current state of knowledge," *Ear and Hearing*, vol. 31, no. 2, pp. 156-165, 2010.

[138] A. Pietro-Casani, et al., "Intratympanic treatment of intractable unilateral Menière disease : gentamicin or dexamethasone? A randomized controlled trial," *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, vol. 146, pp. 430-437, 2011.

[139] P. Shea, A. Phyllis, A. Richey, J. Wan, and S. Stevens, "Hearing results and quality of life after streptomycin/dexamethasone perfusion for Menière's disease," *The Laryngoscope*, vol. 122, pp. 204-211, 2012.

[140] O. Adunka, et al., "Labyrinth anesthesia - A forgotten but practical treatment option in Ménière's disease," *ORL*, vol. 65, pp. 84-90, 2003.

[141] J. Guyot, R. Maire, and O. Delaspre, "Intratympanic application of an antiviral agent for the treatment of Ménière's disease," *ORL*, vol. 70, pp. 21-27, 2008.

[142] University of Southampton (actif au 1 août 2012). [Online]. http://www.southampton.ac.uk/nanoneuroscience/Projects/Nanoear.html

[143] J. Puel, "NanoEar : les nanotechnologies au service de l'oreille interne," *Audiology*, no. 3, pp. 42-44, 2008.

[144] Y. Nguyen, et al., "Super paramagnetic nanoparticle vehicles for drug delivery through a cochlear implant," in *Symposium International d'Amplifon 23 et 24 Mars 2012 : In situ therapy for inner ear disorders*, Paris.

[145] B. Frachet, et al., "Tolerance study of a local perfusion of the cochléa, acute, in situ (48h) of Gacyclidine," in *Symposium International d'Amplifon 23 et 24 Mars 2012 : In situ therapy for inner ear disorders*, Paris, 2012.

[146] H. Ibrahim, D. Bossard, C. Jolly, and E. Truy, "Radiologic study of a disposable drug delivery intracochlear cathter," *Otology & Neurotology*, vol. 32, pp. 217-222, 2011.

[147] Université de Washington (actif au 1 septembre 2012). [Online]. http://www.king5.com/health/Menieres-implant-passes-first-test-109301209.html

[148] V. Houllier. moradkhani.com (actif au 1 août 2012). [Online]. http://www.moradkhani.com/meniere/mm-appareillage/mm-appareillage.pdf

[149] L. Holden, J. Neely, B. Gotter, K. Mispagel, and J. Firszt, "Sequential bilateral cochlear implantation in a patient with bilateral Ménière's disease," *Am J Acad Audiol*, vol. 23, pp. 256-268, 2012.

[150] L'implant cochléaire (actif au 1 septembre 2012). [Online]. http://recorlsa.online.fr/implantcochleaire/descripgenerale.html

[151] P. Littlefield, I. Vujanovic, J. Mundi, A. Izzo-Matic, and C. Richter, "Laser stimulation of single auditory nerve fibers," *The Laryngoscope*, vol. 120, pp. 2071-2082, 2010.

[152] www.neuroreille.com (actif le 1 septembre 2012). [Online]. http://www.neuroreille.com/levestibule/chapb/f_parents-chapb.htm

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE DE LORRAINE

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 22 Octobre 2012

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par **Jean-Yves Montinet**

Sujet :

Maladie de Menière, nouveaux développements

Jury :

Président : Mme Pascale FRIANT-MICHEL, Professeur
Directeur :Mr Laurent COFFINET, Docteur en Médecine

Juges : Mme Dominique GAWUR, Docteur en Pharmacie
Mme Pascale MONFORT, Docteur en Pharmacie

Vu,

Nancy, le 19 septembre 2012

Le Président du Jury — Le Directeur de Thèse

Mme Pascale FRIANT-MICHEL, Professeur — ***Mr Laurent COFFINET,*** Docteur en Médecine

Vu et approuvé,

Nancy, le 28 SEP. 2012

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine - Nancy 1,

UNIVERSITE DE LORRAINE FACULTE DE PHARMACIE

p.o ***Francine PAULUS***

Francine KEDZIEREWICZ
Vice-doyen

Vu,

Nancy, le - 5 OCT. 2012

Le Président de l'Université de Lorraine

Université de Lorraine Le Président

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 5039

N° d'identification :

TITRE

MALADIE DE MENIERE, NOUVEAUX DEVELOPPEMENTS

Thèse soutenue le 22 Octobre 2012

Par Jean-Yves MONTINET

RESUME :

La maladie de Menière est une affection de l'oreille interne qui peut fortement influencer la qualité de vie des patients. Sa cause est inconnue et les traitements existants sont à visée purement symptomatique, d'une efficacité inconstante. De nouvelles méthodes d'exploration fonctionnelle ainsi que l'imagerie par résonance magnétique vont peut-être aider au diagnostic et permettront probablement de répondre à certaines questions sur la physiopathologie de cette maladie. Depuis quelques années, une technique basée sur l'administration de gentamicine par voie intratympanique donne de bons résultats dans le traitement des vertiges associés à la maladie. Cette technique est un cas de thérapie *in situ* de l'oreille interne et montre des perspectives intéressantes grâce aux résultats de la recherche translationnelle.

MOTS CLES : Oreille interne – Maladie de Menière – Gentamicine – Intratympanique – Thérapies *in situ* – Electrocochléographie

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M. Laurent COFFINET **Docteur en Médecine**	**C.H.U. Nancy**	**Expérimentale** ☐ **Bibliographique** ☒ **Thème** 6

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
2 – Hygiène/Environnement
3 – Médicament
4 – Alimentation – Nutrition
5 - Biologie
6 – Pratique professionnelle