

UNIVERSITE DE NANTES

---

FACULTE DE MEDECINE

---

Année 2012

N° 153

THESE

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Otorhinolaryngologie et chirurgie cervico-faciale**

par

*Yann Philippe*  
né le 29/10/1981 à Cherbourg

---

Présentée et soutenue publiquement le 5 novembre 2012

---

**LABYRINTHECTOMIE CHIMIQUE DANS LA MALADIE DE MENIERE;  
DE LA PHYSIOPATHOLOGIE A LA CLINIQUE ET REVUE DE CAS.**

---

Président : Monsieur le Professeur BORDURE

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur BORDURE

# Sommaire :

<b>Introduction.....</b>	<b>3</b>
<b>Du labyrinthe à l'hydrops endolymphatique, rappels sur la maladie de Menière...</b>	<b>5</b>
Définition, épidémiologie, historique.....	6
Anatomie, histologie, histopathologie du labyrinthe.....	7.
Histologie du labyrinthe membraneux sain.....	10
Labyrinthe membraneux postérieur.....	10
Labyrinthe membraneux antérieur.....	12
Le circuit des liquides labyrinthiques.....	14
Histopathologie dans la maladie de Menière.....	15
Physiopathologie de la maladie de Menière.....	16
Présentation clinique.....	17
Explorations fonctionnelles et maladie de Menière.....	19
Audiométrie.....	19
Videonystagmographie.....	19
Recherche d'une anomalie rétro-cochléaire.....	20
Autres examens.....	21
Evolution, formes cliniques (Lermoyez, Tumarkin).....	24
Traitements, l'escalade thérapeutique.....	25
<b>Les aminosides,De l'administration à la toxicité cellulaire, la labyrinthectomie chimique.....</b>	<b>30</b>
Historique des aminosides.....	31
Généralités pharmacologiques.....	32
Ototoxicité des aminosides.....	34
Bases biochimiques.....	34
Facteurs modifiant l'ototoxicité.....	34
Séquelles histologiques après exposition aux aminosides.....	36
Atteinte cochléaire.....	37

Atteinte vestibulaire.....	38
Labyrinthectomie chimique.....	39
Historique et évolution des protocoles.....	39
Distribution de l'antibiotique dans le labyrinthe après administration intra-tympanique.....	42
Indication dans la maladie de Menière.....	45
Etude clinique.....	46
Contexte et objectif.....	46
Matériels et méthodes.....	47
Résultats.....	49
Discussion.....	55
<b>Conclusion.....</b>	<b>60</b>
<b>Bibliographie.....;</b>	<b>62</b>

# Introduction

L'otologie est une discipline qui commença à s'individualiser au début du 19ème siècle. En 1838, la littérature médicale concernant la pathologie d'oreille était encore très pauvre. Deux travaux dominaient dans ce domaine ; celui d' Itard en 1821 et celui d'un allemand nommé Wilhelm Kramer en 1836. Kramer fut le premier à distinguer la pathologie de l'oreille externe, moyenne et interne. En 1838, Itard décédait, et un homme, qui avait étudié longuement Itard et Kramer, nommé Prosper MENIERE prit son poste à l'Institut Impérial des Sourds et Muets. Kramer et Menière firent avancer côte à côte la spécialité otologique. Ses études sur l'oreille interne lui permirent d'y rattacher la pathologie des vertiges.

Cent cinquante ans plus tard, la maladie de Menière, qui porte le nom de celui qui en décrivit les symptômes, est encore mal comprise. Cette pathologie, majoritairement médicale, soulève en cas d'échec des traitements médicamenteux, un débat toujours vif entre les différentes techniques thérapeutiques chirurgicales. La labyrinthectomie chimique par injection transtympanique de gentamicine, connaît depuis quelques dizaines d'années une popularité de plus en plus importante, notamment grâce à sa simplicité de réalisation. L'effet de l'aminoside est bien démontré mais reste également mal compris.

Plusieurs interrogations persistent donc, concernant la maladie elle-même et la technique thérapeutique qui fait l'objet de ce travail. Quelles sont les meilleures indications de la labyrinthectomie chimique, et à quels résultats peut-on s'attendre ? Quels sont les modalités de traitement les plus efficaces et les éléments de surveillance permettant d'évaluer le résultat et d'adapter le traitement ?

Un préambule sera consacré à la maladie de Menière puis aux aminosides et à leurs effets ototoxiques, notamment par voie transtympanique. Les labyrinthectomies chimiques pourront alors être abordées à la lumière de ces données fondamentales. La deuxième partie reprend le cas de patients traités par gentamicine intra-tympanique, pour apprécier les résultats de ce traitement utilisé dans notre centre depuis quelques années.

Du labyrinthe à l'hydrops endolymphatique,

Rappels sur la maladie de Menière

## Définition, Épidémiologie et Historique

Le syndrome de Ménière décrit une pathologie de l'oreille interne. Elle est définie par une triade symptomatique de crises vertigineuses, d'acouphènes et d'une hypoacousie fluctuante et évolutive. Quand ce syndrome est idiopathique, sans cause identifiée (syphilis, neurinome de l'acoustique), on parle alors de maladie de Ménière.

Prosper Ménière décrit en 1861 devant l'académie française de médecine le cas d'un patient présentant l'ensemble de ces symptômes. Il est le premier à avoir mis en rapport la symptomatologie avec une pathologie otologique périphérique, et même cochleo-vestibulaire [1]. Cette description fut publiée en septembre 1861 dans la Gazette Médicale de Paris sous le titre : « Mémoire sur des lésions de l'oreille interne donnant lieu à des symptômes de congestion cérébrale apoplectiforme » [Annexe 1]. Adam Politzer, otologiste et chef du département d'otologie à Vienne, fut le premier à utiliser le terme de maladie de Ménière pour décrire ce type de troubles. C'est en 1871, dix ans après la parution de la publication de Ménière dans la Gazette, que Knapp donna une explication scientifique pour les attaques de vertiges dans la maladie de Ménière. Il reliait ces vertiges à une augmentation de la pression intra-labyrinthique. En 1884, Gruber, otologiste autrichien, imagina une accumulation de liquide endolymphatique comme conséquence de l'obstruction de l'aqueduc vestibulaire secondaire à des adhérences dans le sac ou le canal endolymphatique. L'augmentation de pression intra-labyrinthique était ainsi déjà incriminée, dès la fin du 19ème siècle, comme responsable de la dysfonction cochléo-vestibulaire.

L'incidence de la maladie de Ménière est variable selon les pays et les études. En France, 7.5 habitants sur 100000 seraient atteints contre 15/100000 aux États Unis et jusqu'à 157/100000 en Grande Bretagne [2]. Il existe une prédominance féminine à cette pathologie (1,3 femmes pour 1 homme) et le pic d'incidence se situe entre 40 et 60 ans . De rare formes juvéniles sont cependant décrites [3].

Les atteintes unilatérales sont les plus fréquentes mais il existe des formes bilatérales (2 à 78%, l'importance de cette fourchette étant due à la durée d'évolution de la maladie). L'atteinte prédominante de l'oreille gauche est retrouvée dans la majorité des études mais reste inexplicée.

Des formes familiales sont décrites (environ 7% des maladies) [4,5]. La transmission serait autosomique dominante avec une pénétrance aux alentours de 60%. A noter que l'âge d'apparition des symptômes diminue au fur et à mesure que les générations avancent; ce phénomène est appelé anticipation. Les groupes HLA A2, B8/DR3 et Cw7 ont également été associé à la maladie de Menière et pourraient rendre compte d'une étiologie immunitaire [6, 7].

Il existe depuis 1995 des critères diagnostiques, définis par l'American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery (AAO-HNS) [Annexe 2].

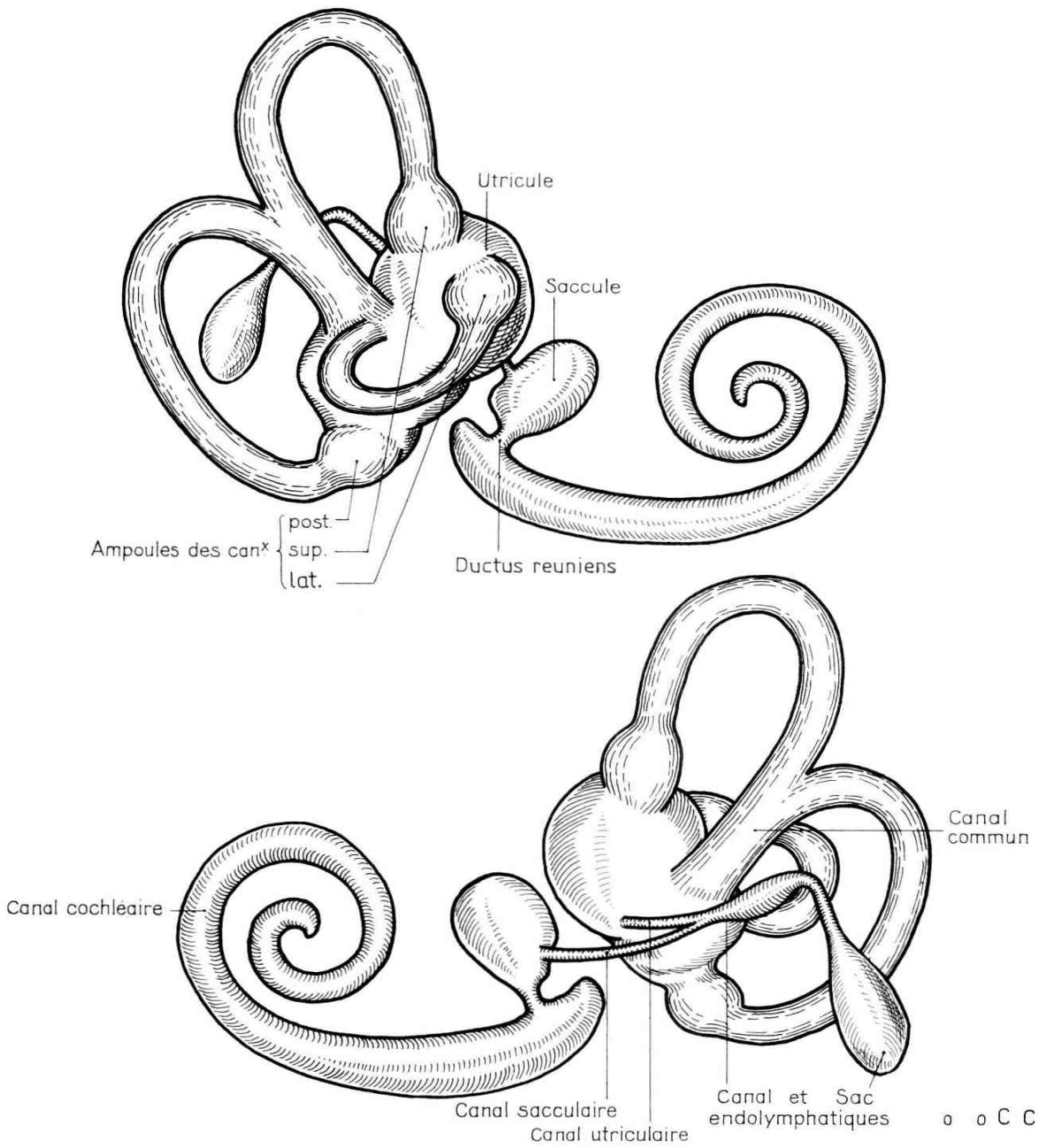
## **Anatomie, histologie et histopathologie du labyrinthe**

Deux compartiments liquidiens sont caractéristiques de l'oreille interne, la périplympe et l'endolympe. Ils sont respectivement délimités par les labyrinthes osseux et membraneux.

Le labyrinthe membraneux est séparé conventionnellement en labyrinthe membraneux postérieur, constitué du sac et du canal endolymphatique, du saccule, de l'utricule et des canaux semi-circulaires, et en labyrinthe membraneux antérieur constitué du canal cochléaire [Illustration 1]. Ces éléments sont interconnectés par de fins canaux (canal utriculaire, canal sacculaire et ductus reuniens). L'épithélium pavimenteux ou cubique simple le constituant se différencie, en des endroits déterminés, en zone réceptrices sensorielles, en strie vasculaire sécrétant l'endolympe et en sac endolymphatique le résorbant.

Le labyrinthe osseux antérieur ou cochlée est un canal délimité par la lame des contours qui est enroulée sur deux tours et demi de spire autour d'un axe et contenant les fibres nerveuses du nerf cochléaire, le modiulus ou columelle. Ce canal est divisé longitudinalement par la lame spirale contenant le ganglion spiral (siège des corps ganglionnaire des neurones sensoriels) et prolongée par la membrane basilaire jusqu'au ligament spiral. Ainsi sont délimitées en haut la rampe vestibulaire, en communication avec la fenêtre ovale et en bas la rampe tympanique communiquant avec la fenêtre ronde. Ces deux rampes entretiennent une communication au niveau de l'apex cochléaire.





*Illustration 1: Ensemble du labyrinthe membraneux, d'après F. Legent*

Le canal cochléaire, constituant le labyrinthe membraneux antérieur s'enroule en spirale entre ces deux rampes. De coupe triangulaire, sa face inférieure repose sur la membrane basilaire et contient l'organe sensoriel de Corti; sa face latérale est différenciée en strie vasculaire et la membrane de Reissner le sépare de la rampe vestibulaire en haut.

Le labyrinthe osseux postérieur est constitué du vestibule osseux contenant le saccule, l'utricule, et les canaux semi-circulaires et de l'aqueduc du vestibule. Le sac endolymphatique se situe au niveau de la fossette unguéale, sur la partie postéro-inférieure du rocher (extra-pétreux), dans un repli de la dure-mère de la fosse postérieure. Il communique avec le canal endolymphatique qui est lui-même en communication, après avoir perforé la paroi postérieure du rocher (aqueduc vestibulaire), avec les canaux utriculaire et sacculaire [Illustration 2]. Cet ensemble canal et sac, nommé système endolymphatique, aurait de multiples fonctions (d'immunité, de résorption des liquides et débris cellulaires et de sécrétion protéinique régulant le volume endolymphatique...) [8].

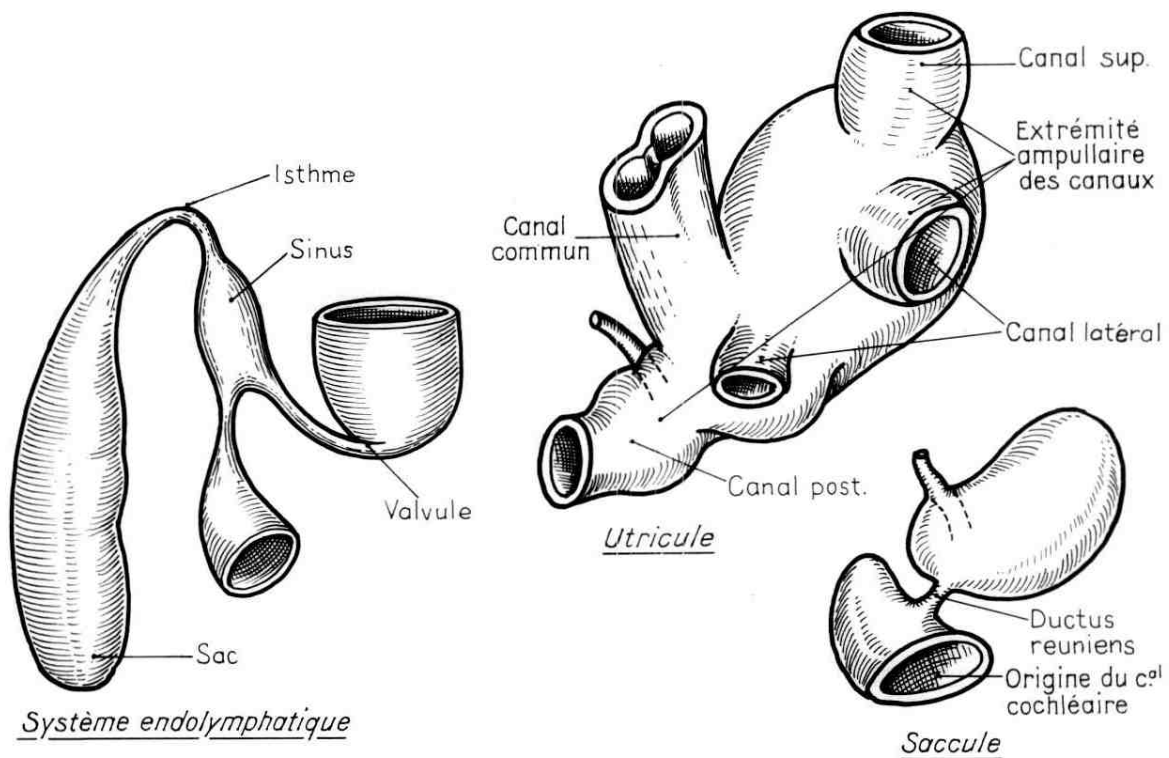
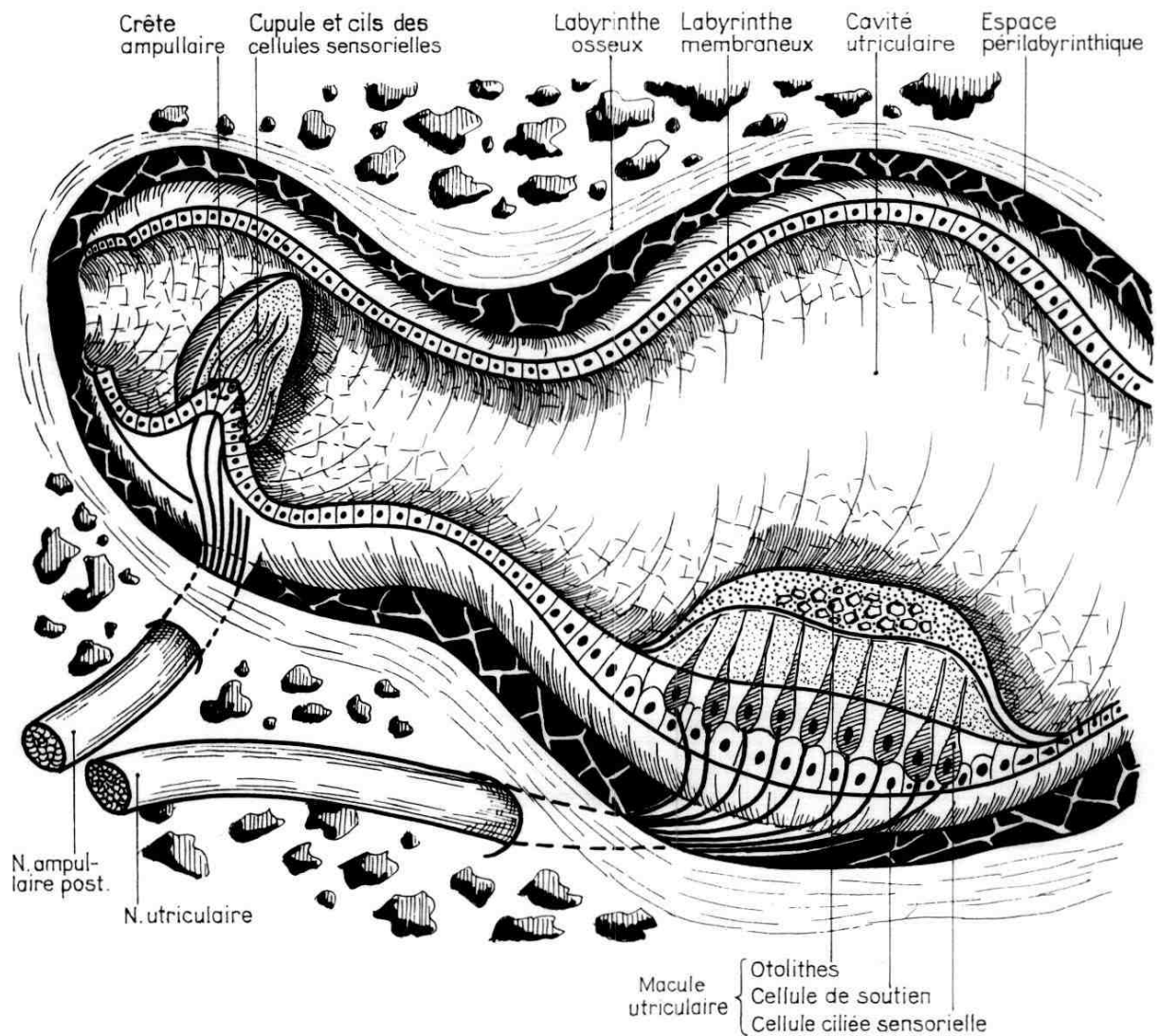


Illustration 2 : Labyrinthe membraneux postérieur, d'après F. Legent

## ***Histologie du labyrinthe membraneux sain :***

### Labyrinthe membraneux postérieur [Illustration 3]:

Le labyrinthe membraneux postérieur est formé par l'apposition de cellules canalaire, de cellules sombres, et de cellules intermédiaires. Elles constituent un épithélium non sensoriel jouxtant les aires épithéliales sensorielles, de dimension restreinte, où sont rassemblées les cellules sensorielles vestibulaires et les cellules de soutien.



*Illustration 3 : Macule utriculaire et crete ampullaire du canal semi-circulaire postérieur, d'après F. Legent.*

Les cellules non sensorielles sont polarisées. A leur apex, elles sont jointes entre elles par des jonctions serrées ("tight junctions"). Ces jonctions assurent la formation d'une barrière imperméable séparant le compartiment endolympatique baignant les faces cellulaires apicales, du compartiment périlympatique baignant leurs surfaces basales recouvertes d'un tissu conjonctif.

Les cellules canalaire forment un épithélium mono-stratifié. Leur noyau accolé à la membrane basale constitue l'essentiel de l'épaisseur de ces cellules (2 à 5µm). Elles présentent de nombreuses microvillosités sur leur face apicale baignant dans l'endolymphe, ainsi qu'un kinocil ancestral (dont la fonction reste encore indéterminée). Leur cytoplasme contient de nombreux organites intracellulaires (mitochondries, Golgi, réticulum endoplasmique granuleux) reflétant un haut

potentiel métabolique. L'existence de différents connexines montre leur capacité d'interaction.

Les cellules sombres tapissent une large surface autour des différents épithéliums sensoriels. Ces cellules sont cuboïdales, et forment un épithélium mono-stratifié. Elle s'étendent sur une surface d'une dizaine de micromètre de diamètre. Leur noyau, volumineux et de forme irrégulière, se situe dans la partie supérieure de la cellule dont le cytoplasme est riche en vésicules. Les deux tiers inférieurs de ces cellules sont caractérisés par de nombreuses invaginations membranaires. Le grand nombre de mitochondries qui y sont localisées reflètent un métabolisme énergétique très important.

Les cellules intermédiaires jouxtent les épithéliums sensoriels. Ces cellules cuboïdales forment un épithélium mono-stratifié d'aspect transitionnel entre les cellules sombres et les cellules canalaire.

La perception de l'information sensorielle par le système vestibulaire est réalisée par les épithéliums sensoriels constitués de cellules ciliées. Deux types d'épithéliums sont différenciables. D'une part, les épithéliums sensoriels des canaux semi-circulaires sont situés à la base de chaque canal et sont les crêtes ampullaires : la crête antérieure, la crête postérieure et la crête latérale sur lesquelles repose une substance gélatineuse, la cupule. D'autre part, deux autres épithéliums sont positionnés perpendiculairement l'un par rapport à l'autre: ce sont les macules saculaire et utriculaire. Sur ces deux macules, repose la membrane otoconiale composée de cristaux de carbonate de calcium, les otolithes ou otoconies.

A l'apex des cellules ciliées et baignant dans le milieu endolymphatique, se trouve un pinceau de cils, la touffe ciliaire, composée d'un kinocil et de stéréocils, structures riches en actine, myosine et protéines associées. Une centaine de stéréocils par cellule sont rangés selon leur taille décroissante à partir du kinocil, le véritable cil et définissent une polarisation de déplacement des touffes ciliaires. Le kinocil des cellules réceptrices des crêtes ampullaires est enchâssé dans la cupule; celui des cellules réceptrices des macules saculaire et utriculaire est solidaire de la membrane otoconiale. Dans les crêtes, les stéréocils sont organisés vis à vis du kinocil de sorte que les touffes ciliaires présentent la même polarité sur toute la surface de l'épithélium. Dans les macules, cette polarisation est organisée de façon caractéristique dans la zone centrale de chaque aire épithéliale réceptrice et appelée striole : cette organisation est centripète dans le saccule et centrifuge dans l'utricule, c'est à dire que les kinocils sont externes aux stéréocils de taille décroissante dans le saccule et inversement dans l'utricule.

Les cellules sensorielles vestibulaires, ciliées, sont de 2 types chez les mammifères: les cellules de type I et les cellules de type II. Les cellules de type II sont phylogénétiquement les plus anciennes. A leur pôle basolatéral, elles sont connectées à des terminaisons nerveuses par une unique afférence

et des efférences en "bouton" . Elles ont un potentiel contractile et pourraient ainsi moduler un stimulus.

Les cellules ciliées de type I sont plus atypiques. Elles ont une forme de poire et leur cytosquelette présente un réseau dense de microtubules en partie apicale. L'originalité des ces cellules provient principalement de l'absence d'efférence et du type d'afférence nerveuse qui les contacte. En effet, une terminaison nerveuse en calice enveloppe totalement la partie basolatérale de ces cellules ciliées de type I. A l'inverse des synapses conventionnelles qui sont le siège de décharges transitoires de neurotransmetteurs, ces cellules ciliées permettent une sécrétion continue et plus importante de neurotransmetteurs.

#### Labyrinthe membraneux antérieur : [Illustration 4]

Le canal cochléaire est composé d'un épithélium stratifié comprenant plusieurs différenciations. Sa face antérieure ou tympanique est composée de la membrane de Reissner, membrane conjonctive constituée de cellules épithéliales cubiques ou aplaties. Cette membrane est d'autant plus fine que la distance vis à vis de la cochlée est grande. Sa compliance mécanique est élevée et ce d'autant plus que l'on s'approche de l'apex cochléaire.

Sa paroi inférieure soutient l'organe de Corti, organe sensoriel auditif. Il est constitué de deux grands types cellulaires : Les cellules sensorielles auditives et les cellules de soutien. Il est centré sur un tunnel de section triangulaire, le tunnel de Corti. Celui-ci est bordé latéralement par les cellules des piliers qui sont connectées entre elles par des systèmes de jonction.

De part et d'autre des cellules des piliers se disposent les cellules ciliées sensorielles. Tout le long du canal cochléaire, on retrouve une rangée de cellules ciliées internes et deux rangées de cellules ciliées externes. Elles sont en rapport étroit avec les fibres nerveuses cochléaires afférentes et efférentes.

Ces cellules reposent sur les cellules de soutien (cellules de Deiters). Le prolongement de la partie inférieure du canal cochléaire est composé d'un épithélium mono-stratifié (cellule de Claudius et Hensen), au niveau du sillon spiral externe et se prolonge ensuite par le bourrelet spiral. A la partie interne naît la membrane tectoriale, acellulaire, qui vient s'appliquer sur les stéréocils des cellules sensorielles par sa face inférieure.

Au contact de la lame des contours, la face externe se différencie en strie vasculaire. Elle est constituée de trois couches cellulaires ne reposant pas sur une lame basale. Riche en capillaires

sanguins, la strie vasculaire est responsable, par un mécanisme actif, de la sécrétion de l'endolymphe.

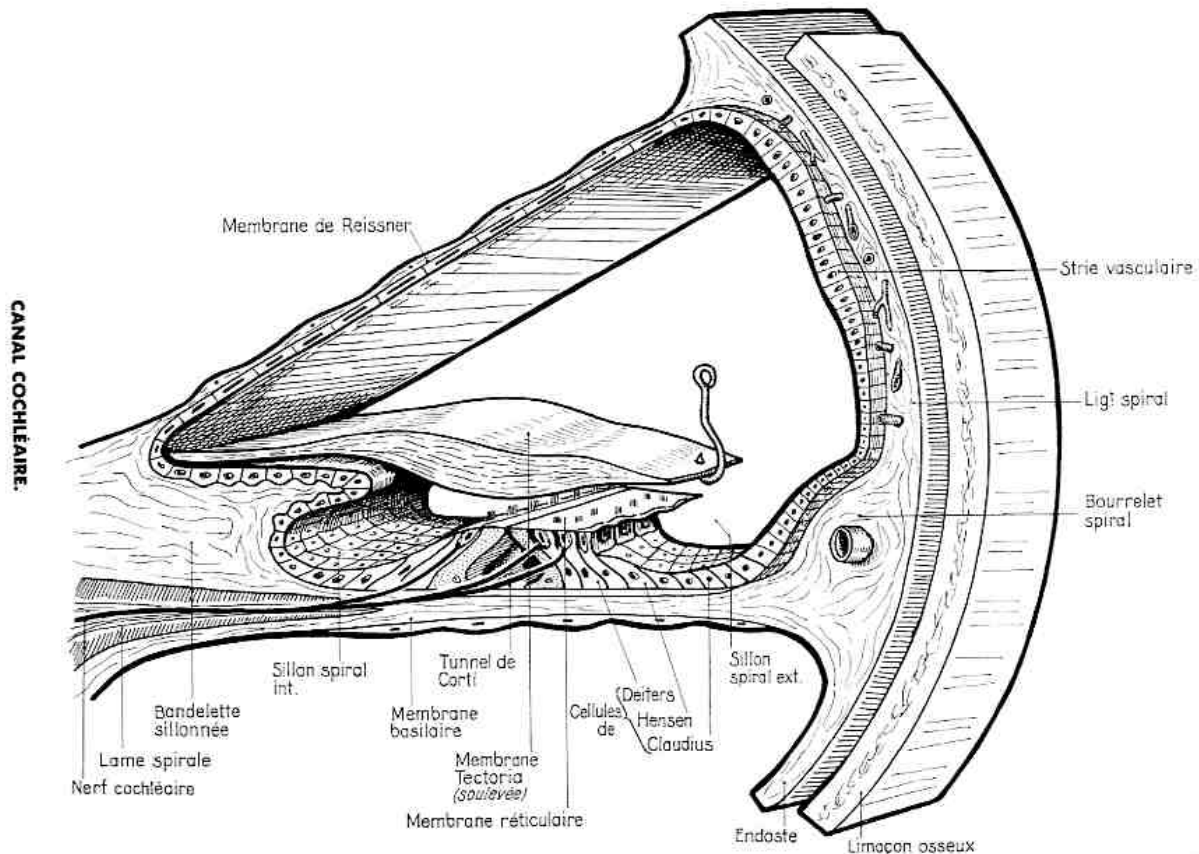


Illustration 4 : Canal cochléaire, d'après F. Legent.

#### Le circuit des liquides labyrinthiques :

La périlymphe baigne le labyrinthe membraneux. Elle est de composition comparable à celle du milieu extra cellulaire de l'organisme, c'est-à-dire pauvre en potassium et riche en sodium (5mM K<sup>+</sup>, 140mM Na<sup>+</sup>, 290mOsm). Elle baigne la partie baso-latérale des épithéliums sensoriels. Son origine est plasmatique [9, 10]. Sa faible concentration en potassium permet un fonctionnement optimal de la jonction neurosensorielle.

L'endolymphe est contenue dans le labyrinthe membraneux. C'est un milieu extracellulaire typique

du labyrinthe. Il faut différencier l'endolymphe vestibulaire et cochléaire de l'endolymphe du système endolymphatique.

La composition de l'endolymphe du système cochléo-vestibulaire est comparable à celle d'un milieu intracellulaire, c'est-à-dire riche en potassium et pauvre en sodium, mais dont l'osmolarité est élevée (155mM K<sup>+</sup>, 1mM Na<sup>+</sup>, 315mOsm).

Son origine est essentiellement périlymphatique, par diffusion radiale au sein du labyrinthe membraneux au niveau de la strie vasculaire cochléaire et les cellules sombres vestibulaires [11]. Elle baigne la face apicale des cellules épithéliales. Il est à noter que le calcium est plus concentré dans la périlymphe (1,5mM) que dans l'endolymphe (0,5mM). Parallèlement à cette sécrétion radiale d'endolymphe, une circulation endolymphatique a été montrée dans le labyrinthe membraneux antérieur, de la strie vasculaire vers le sac endolymphatique ou du sac endolymphatique vers la cochlée [11, 12]. La direction et l'intensité de ce flux dépendent de la pression régnant dans les compartiments endo- et péri-lymphatiques. A l'état basal, le flux longitudinal n'est pas significativement différent de 0. En cas d'augmentation de volume et/ou de pression des liquides de l'oreille interne, il est dirigé de la cochlée vers le sac endolymphatique. En cas de diminution de ces mêmes volume et pression, il est dirigé du sac endolymphatique vers la cochlée. Chez le cochon d'Inde, le sac constituerait donc un tampon pressionnel, permettant de limiter les variations de pression de l'endolymphe cochléo-vestibulaire lorsque les mécanismes de régulation volumique (par le flux radial d'endolymphe) et pressionnelle locaux, ne sont pas suffisants pour éviter ces variations.

La concentration potassique élevée est à la base du phénomène de mécano-transduction des cellules ciliées dont le mécanisme de la transduction est le suivant. Les liquides labyrinthiques sont mis en mouvement par les stimuli auditifs ou vestibulaires. Ceci entraîne l'inclinaison des cils apicaux des cellules ciliées sensorielles. L'inclinaison ciliaire induite ouvre des canaux ioniques membranaires apicaux cationiques non sélectifs. L'endolymphe dans laquelle baignent les cils étant très riche en potassium et positivement polarisée, l'ouverture des canaux cationiques non sélectifs s'accompagne d'une entrée massive de potassium à l'intérieur des cellules ciliées et d'une dépolarisation membranaire de ces cellules. La dépolarisation de ces cellules induit à son tour l'augmentation de la concentration cytosolique de calcium à partir de pools calciques intra- et extra-cellulaires. Le calcium stimule la libération d'un médiateur, le glutamate, dans la synapse située au pôle basal de la cellule ciliée et les afférences nerveuses auditives et vestibulaires. Le glutamate déclenche un potentiel d'action dans les fibres nerveuses afférentes. La stabilité de la composition électro-



chimique et du volume des liquides labyrinthiques est donc indispensable au bon déroulement de cette transduction mécano-électrique.

La composition électrochimique de l'endolymphe contenue dans le sac endolymphatique (liquide luminal du sac) est très différente de celle de l'endolymphe cochléo-vestibulaire. Ce liquide est en effet riche en  $\text{Na}^+$  ( $[\text{Na}^+] 100 \text{ mM}$ ), pauvre en  $\text{K}^+$  ( $[\text{K}^+] 15 \text{ mM}$ ), et hypo-osmolaire par rapport au plasma [13]. L'origine de ce contingent endolymphatique dépend essentiellement de transporteurs locaux, propres à l'épithélium du système endolymphatique.

### ***Histopathologie dans la maladie de Menière :***

L'importance des lésions histologiques ne sont pas corrélées à la sévérité des symptômes [14, 15, 16]. Des atteintes cochléaires apicales isolées sont par exemple retrouvées dans 15% des rochers de patients asymptomatiques [17].

L'hydrops labyrinthique endolymphatique a été mis en rapport avec la maladie de Menière dès 1938 [18]. C'est une distension du canal cochléaire dans la rampe vestibulaire. Pour les stades précoces, l'hydrops atteint initialement les parties apicales du canal cochléaire. Les propriétés physiques de la membrane de Reissner, plus fine à l'apex cochléaire explique sa compliance moins élevée au niveau de la base de la cochlée et donc sa distension préférentielle apicale [19]. L'ensemble du labyrinthe peut ensuite être atteint. La cochlée est constamment atteinte, l'hydrops sacculaire est fréquent alors que l'utricule est rarement atteint.

Les conséquences fonctionnelles liées à l'hydrops dépendraient de sa vitesse d'installation [20].

Les ruptures membraneuses labyrinthiques sont observées par la majorité des auteurs, sans topographie préférentielle. Ces ruptures peuvent évoluer soit vers une fibrose labyrinthique, soit s'organiser en fistule entre les secteurs endo et périlymphatique et même vers un effondrement et un collapsus du labyrinthe membraneux. D'autres anomalies telle une obstruction du canal endolymphatique sont décrites [21, 22]. Les compositions ioniques des liquides endo et périlymphatique s'éloignent alors des concentrations observées dans les liquides d'oreilles saines, avec les perturbations physiologiques inhérentes à ce défaut d'homéostasie..

Les lésions des organes sensoriels sont fréquentes dans les stades avancés de Ménière. Dans l'ensemble du labyrinthe, la diminution du nombre de cellules ciliées, l'atrophie de la couche des cellules de soutien et l'épaississement de la membrane basale sont les plus caractéristiques [23]. La population neuronale cochléaire et vestibulaire est également diminuée dans les stades avancés de la maladie avec une atteinte préférentielle des neurones cochléaires au niveau du ganglion spiral, comparativement aux neurones vestibulaires [24].

L'observation histologique de la strie vasculaire montre une raréfaction vasculaire et une atrophie de cet épithélium vascularisé [25]. Toutefois l'aspect retrouvé au niveau de la strie vasculaire est assez similaire à celui créé par le vieillissement qui est retrouvé dans les presbyacousies. C'est l'argument avancé par beaucoup pour contredire l'implication de l'atteinte de la strie vasculaire comme étiologie à la maladie de Ménière.

## **Physiopathologie de la maladie de Ménière :**

Aucun consensus sur la physiopathologie de cette maladie ne s'est encore imposé. La dysfonction du canal et du sac endolymphatique semble être le primum movens de l'hydrops. De nombreuses hypothèses sont avancées pour expliquer le dysfonctionnement du système endolymphatique (causes obstructives, inflammatoires, infectieuses, hormonales, immunologiques...).

Le volume endolymphatique augmentant, le labyrinthe membraneux se distend. Étant donné la grande compliance du labyrinthe membraneux, aucune élévation significative de pression endo- ou périlymphatique n'est relevée [26]. L'atrophie, l'amincissement voire la rupture des membranes sont donc la conséquence de la seule distension et non de l'augmentation de pression endolymphatique.

Plusieurs théories peuvent expliquer la symptomatologie aiguë et chronique :

La théorie des ruptures membranaires a été avancée par Lawrence et Mac Cabe en 1959, puis Schuknecht en 1974. Après rupture membranaire, l'agression par le liquide endolymphatique riche en potassium sur les structures neuronales périlymphatiques serait responsable des grandes crises

vertigineuses et des signes cochléaires aigus (surdité, acouphène, sensation d'oreille pleine). Les sensations de tangage et la surdité inter-critiques seraient la conséquence de la distension et du collapsus labyrinthique [27, 28].

L'obstruction du canal endolymphatique par des débris cellulaires provoquerait l'hydrops et les signes chroniques, et aurait pour conséquence deux mécanismes de compensation [29] : Le sac endolymphatique secr terait d'abord des glycoprotéines afin d'attirer par capillarité le liquide endolymphatique. Il secr terait également une hormone appelée saccine qui augmenterait la production d'endolymphe. L'augmentation de pression et « l'appel » d'endolymphe vers le sac endolymphatique permettrait une re-perméabilisation du canal endolymphatique. La libération du flux à travers ce canal endolymphatique préalablement obstrué, provoquerait une variation brutale du volume endolymphatique provoquant l'ensemble des symptômes des crises aiguës.

Les hypothèses d'une étiologie virale [30], immunologique [31] ou allergique [32] ont également été avancées mais restent controversées.

## **Présentation clinique :**

La classique triade symptomatique peut être incomplète. [Annexe 2]

Le vertige est itératif et survient typiquement en crises spontanées de quelques minutes à quelques heures et se répétant à intervalles variables. Si lors de la crise inaugurale le vertige peut durer 24 heures, il ne dépasse jamais cette durée. De même la crise ne dure jamais moins d'une minute. Ce vertige est rotatoire empêchant la station debout, associé à des signes neurovégétatifs marqués.

Les acouphènes, simulant dans leur forme la plus typique un bruit de conque marine, sont constants ou intermittents. Habituellement non pulsatiles, ils apparaissent ou s'accentuent, en règle générale, dans les instants qui pr c dent la crise vertigineuse. Ils constituent ainsi un signe annonciateur avertissant le patient de l'imminence de la crise. Ils peuvent persister longtemps après le vertige voire devenir permanents dans les maladies avancées.

Une surdité de perception est constante durant la crise. Elle a, comme les acouphènes, une valeur localisatrice et diagnostique. Au début de l'évolution, elle prédomine sur les fréquences graves, et

présente des fluctuations éminemment caractéristiques de l'affection, avec retour à la normale en quelques heures ou jours. Ces fluctuations, imprévisibles et irrégulières, s'associent souvent à une sensation d'oreille bouchée, de plénitude ou de pression qui cède en général après l'attaque. Au cours de l'évolution, la surdité s'accroît et atteint l'ensemble des fréquences, perd son caractère fluctuant et se stabilise aux environs de 70 dB. La cophose reste exceptionnelle. Cette hypoacousie s'accompagne de signes témoignant de sa nature endocochléaire : atteinte de la discrimination ; intolérance aux sons forts ; distorsion sonore ; diplacousie. L'intensité de la surdité classe la maladie de Ménière en 4 grades. [**Annexe 3**]

L'examen clinique varie selon qu'il est mené durant une crise ou à son décours. Durant une crise, il est souvent difficilement réalisable. Néanmoins, l'otoscopie vérifie l'intégrité des tympanes et l'acoumétrie localise et apprécie les caractéristiques de la surdité de perception. L'examineur peut objectiver la réalité de vertige labyrinthique par la mise en évidence, au mieux derrière des lunettes de Frenzel ou en vidéonystagmoscopie, d'un nystagmus vestibulaire spontané. Il est typiquement périphérique : horizonto-rotatoire et atténué par la fixation oculaire. Sa direction varie selon le stade de la crise, battant soit vers l'oreille affectée (nystagmus irritatif), soit vers l'oreille saine (nystagmus destructif). Le nystagmus irritatif peut être observé au tout début de la crise, ou plus fréquemment en fin de crise appelé "nystagmus de récupération", qui serait lié à un phénomène d'adaptation central réactionnel à la sidération vestibulaire. Le nystagmus destructif est habituel au cœur de la crise. En période inter-critique, l'examen clinique otoneurologique est souvent normal. Dans les formes évoluées, il est classique d'observer un nystagmus à la pression du conduit auditif externe. C'est le classique signe d'Hennebert ou signe de la fistule sans fistule, lié à la fibrose intra labyrinthique solidarissant la platine de l'étrier et les structures vestibulaires. Il s'observe dans près d'un tiers des formes évoluées notamment lors de mouchages, éternuements, vibrations fortes, etc.

## **Exploration fonctionnelle et maladie de Ménière**

### ***Audiométrie :***

Classiquement, l'atteinte auditive à un stade précoce de la maladie de Ménière intéresse les fréquences graves (courbe audiométrique ascendante). Cette hypoacousie ascendante peut être fluctuante et disparaître notamment en dehors des crises. L'évolution classique se fait vers une atteinte auditive sur les fréquences élevées [33]. La surdité évoluée, en plateau de 60 à 80 dB, est irréversible.

Pour répondre aux critères diagnostiques AAO-HNS de la maladie de Ménière, la moyenne des pertes auditives sur les fréquences 250, 500, 1000 Hz doit être supérieure de 15 dB à la moyenne des pertes sur les fréquences 1000, 2000, 3000 Hz de la même oreille. De plus, la surdité doit être asymétrique : la moyenne de perte sur les fréquences 500, 1000, 2000, 3000 Hz de l'oreille atteinte doit être supérieure d'au moins 25 dB à la moyenne des seuils, des mêmes fréquences, de l'oreille controlatérale.

L'audiométrie vocale retrouve souvent une discordance tonale-vocale avec des seuils vocaux plus mauvais. Les phénomènes de distorsion expliquent cette discordance et rendent l'appareillage parfois difficile.

L'impédancemétrie permet essentiellement la recherche du réflexe stapédien qui est retrouvé en ipsi et controlatéral pour les mêmes intensités sonores, reflet du recrutement signant l'origine endocochléaire de la surdité.

### ***Videonystagmographie (VNG) :***

Dans la majorité des cas de maladies de Ménière avancées, les résultats des épreuves vestibulaires sont dominés par une hyporéflexivité aux épreuves caloriques du côté atteint. Dans la plupart des études, les chiffres sont compris entre 50 et 70%. Au fil du temps l'hyporéflexie se stabilise et on n'assiste que très rarement à une aréflexie. Dans ce dernier cas, le diagnostic de maladie de Ménière doit être remis en cause. La prépondérance directionnelle semble n'avoir que peu de valeur localisatrice. Elle est en effet retrouvée chez 33% des patients présentant une maladie de Ménière unilatérale, et est répartie de façon égale : dans la moitié des cas du côté malade, et dans l'autre moitié du côté sain. Ces constatations para-cliniques seraient dues à une surcompensation qui se produit au décours d'une période de crises. En effet au niveau central le noyau vestibulaire du côté sain freine son activité spontanée et lorsque la crise cesse le noyau vestibulaire du côté atteint

retrouve son activité et c'est l'autre côté qui paraît hypoexcitable. Dans une maladie de Ménière unilatérale, on peut donc avoir des épreuves caloriques normales des deux côtés, une hyporéflexivité du côté atteint, une hyporéflexivité du côté sain ou encore une hyporéflexivité bilatérale. Rappelons que les épreuves vestibulaires caloriques n'évaluent que le canal semi circulaire horizontal stimulé à basse fréquence.

### ***Recherche d'une anomalie retro-cochléaire :***

Les potentiels évoqués auditifs (PEA) précoces et l'IRM permettent de rechercher une pathologie rétro ou endo-cochléaire pouvant mimer une maladie de Ménière.

Les PEA ne retrouvent pas d'allongement des latences des ondes I-V .D'autre part ils montrent le recrutement qui est spécifique de cette affection par l'analyse des courbes entrée-sortie de l'amplitude des ondes.

L'étude morphologique du labyrinthe et des voies cochléo-vestibulaires par IRM est désormais réaliser en pratique courante. Dans le bilan d'une maladie de Menière, cette imagerie élimine une pathologie rétro- ou endo-cochléaire pouvant mimer les mêmes symptômes. Par ailleurs, la visibilité du canal endolymphatique aurait une bonne spécificité pour le diagnostic de maladie de Ménière [34, 35, 36, 37].

L'audiométrie supra-liminaire, comme par exemple le Tone Decay Test, est rarement réalisée, depuis l'avènement des PEA et IRM. Ce test était utilisé pour éliminer une pathologie rétro-cochléaire. Décrit par Carhart en 1957, il consiste à faire entendre un son continu par voie aérienne juste au dessus du seuil auditif à différentes fréquences et à chronométrer le temps pendant lequel il est perçu, en augmentant le seuil de 5 dB chaque fois que le patient dit ne plus entendre jusqu'à ce qu'il arrive à le percevoir 60 secondes. Cet examen a été simplifié par Jerger en 1975, qui en a fait un test d'adaptation supraliminaire. Ainsi on fait entendre un son continu à 100 dB pendant 60 secondes avec un bruit blanc controlatéral. Si le son n'est plus audible à la fin des 60 secondes, le test est positif et traduit une atteinte rétrolabyrinthique.

## ***Autres examens :***

Ces examens ne sont pas réalisés de manière systématique.

Les tests osmotiques seraient positifs dans 47 à 60% des cas de maladie de Ménière [38]. Ils permettent d'autre part d'apprécier le potentiel de récupération auditif. Ils consistent à réaliser 3 audiogrammes successifs, un au moment de l'ingestion de 100g de glycérol à 95% dilué avec une quantité égale d'eau, puis à 90 et 180 minutes après ingestion. Le test est considéré comme positif si l'ingestion entraîne une amélioration audiométrique de 10% sur au moins deux fréquences ou sur l'audiométrie vocale.

L'électrocochléographie permet de mesurer l'activité électrique des cellules ciliées de l'organe de Corti en réponse à un stimulus sonore. Le potentiel de sommation est mesuré par une électrode promontoriale ou juxta-tympanique. En cas de pathologie pressionnelle endolabyrinthique, ce potentiel de sommation augmente. La sensibilité de cette exploration serait de 57 à 77% pour une spécificité de 94% [39, 40].

Les potentiels évoqués myogéniques vestibulaires (PEVM = potentiels otolithiques, PEO et potentiels galvaniques, PG) sont considérés comme étant le reflet des fonctions du saccule et de ses afférences. Le recueil des amplitudes électriques se fait au niveau du muscle sterno-cleido-mastoidien, après stimuli auditifs (clicks ou bursts) pour les PEO ou électriques mastoïdiens pour les PG, à l'aide d'électrodes de surface placées au niveau du 1/3 supérieur de ce muscle. Les ondes précoces sont composées d'une première positivité à 10 ms (P13) suivie d'une négativité à 19 ms (N23). Elles sont le reflet de l'activation de la voie sacculo-spinale inhibitrice. Les ondes tardives surviennent à des latences de l'ordre de 30 ms (N34) et 44 ms (P44). Elles sont liées à l'activation des voies cochléo-spinales. Elles sont observées de façon inconstante, et n'ont pas d'intérêt diagnostique en clinique courante. Les ondes p13 et n23 ont été décrites comme pouvant être pathologiques dans la maladie de Ménière. Murofushi en 1999 [41], a étudié ces ondes chez des patients porteurs d'une maladie de Ménière. Une première étude a laissé supposer que les PEO de ces patients étaient altérés puisque 40% des patients testés avaient des PEM anormaux. Dans une seconde étude, il a recueilli les PEO avant et après administration de glycérol (délai de 3 heures). Ses résultats retrouvent une amélioration des PEO après glycérol dans 57% des cas, chez les patients présentant de PEO altérés avant glycérol.

Les otoémissions acoustiques sont des sons émis par la cochlée, qui peuvent être détectés dans le méat auditif externe par un microphone. Elles sont le reflet du fonctionnement des cellules ciliées externes de la cochlée. Des anomalies sur les résultats des otoémissions apparaîtraient dans la maladie de Ménière avant les signes audiométriques et seraient sensibles au glycérol [42, 43]. Cependant, même si l'altération des otoémissions est constatée dans la maladie de Ménière, elle est aussi présente dans d'autres types de surdité endocochléaire, rendant l'examen peu spécifique.

Le test de la verticale subjective permet d'explorer les fonctions utriculaires et sacculaires par l'intermédiaire du réflexe otolithique oculo-moteur. Le patient télécommande une barre phosphorescente dans l'obscurité, qu'il doit positionner verticalement. L'appareillage mesure en direct l'angle de déviation entre la barre et la verticale. Le résultat normal compris entre plus ou moins deux déviations standards est de +/- 2,5°. Une étude publiée en 1998 montre que les résultats de ce test dans la maladie de Ménière sont extrêmement variables voire paradoxaux et que l'atteinte des fonctions otolithiques et celles des canaux semi-circulaires latéraux ne sont pas du tout corrélées [44].

Pour confirmer l'origine pressionnelle de la pathologie, plusieurs tests aux diurétiques ont été décrits, aggravant l'hydrops et sa symptomatologie :

L'acétazolamide est un inhibiteur spécifique de l'anhydrase carbonique. Celle-ci est présente en grande concentration dans les cellules sécrétoires, comme celles de la muqueuse gastrique, du plexus choroïde mais aussi dans les cellules de la strie vasculaire et du sac endolymphatique. Le test consiste à réaliser une audiométrie avant et après injection intraveineuse en 1 minute de 5 à 12 mg/kg d'acétazolamide. L'injection entraîne une aggravation des seuils auditifs de façon transitoire. Le test est considéré comme positif si l'aggravation est supérieure à 10 dB. Cette aggravation s'expliquerait par l'abaissement de l'osmolalité plasmatique durant la première demi-heure après injection, entraînant une augmentation de la pression endolymphatique.

Futaki et Kitahara [45] ont testé l'influence du furosémide sur la fonction vestibulaire en réalisant une épreuve calorique froide avant et après injection intraveineuse de 20 mg de furosémide. Le test est considéré comme positif s'il existe une accélération de la vitesse du nystagmus de plus 9,4%. Ce test a été positif dans 80% des maladies de Ménière typiques.

Enfin, d'une façon anecdotique, citons ce japonais qui a testé l'effet de l'hypopression ambiante sur



les seuils audiométriques de patients atteints de maladie de Ménière [46]. Les patients sont placés successivement à -500 mm d'eau, -700 mm d'eau et 0 mm d'eau avec des paliers de 5 minutes. Il leur est demandé de ne pas faire de manœuvre d'équilibration des pressions. La procédure est répétée 3 fois. Un test est considéré comme positif si on obtient un gain d'au moins 10 dB sur deux des fréquences 250, 500, et 1000 Hz. Tous les patients sains ont eu un test négatif et 50% des patients présentant une maladie de Ménière ont eu un test positif. Les auteurs n'ont pu apporter d'explications sur le mécanisme d'amélioration de l'audition par l'hypopression ambiante.

## Évolution, forme clinique (Lermoyez, Tumarkin)

La maladie de Ménière reste bien imprévisible. L'évolution classique se fait en quatre phases :

- Une phase d'installation qui apparaît en général entre 40 et 60 ans, où la maladie s'exprime en général en monosymptomatique mais la triade classique peut être déjà complète.

- Une phase active où la triade est complète avec des crises vertigineuses paroxystiques et des périodes de rémission complète.

- Une phase de déclin qui marque une atteinte cochléo-vestibulaire irréversible. Les crises vertigineuses deviennent moins fréquentes, perdent de leurs intensités conjointement à une majoration de la surdité.

- Enfin la phase finale est, elle, marquée par une surdité installée au alentours de 60 à 80 dB sans crises vertigineuses mais des acouphènes continus, bourdonnants et intenses gênent le patient. Une cophose et une aréflexie sont exceptionnelles.

La bi-latéralisation de la maladie est un élément essentiel de l'évolution. Le taux de bi-latéralisation de la maladie de Ménière augmente parallèlement avec sa durée de suivi. Selon les différentes études, l'incidence d'une atteinte bilatérale est estimée entre 2 et 78% [47]. Ces atteintes bilatérales posent un problème thérapeutique, notamment lorsque l'on s'oriente vers un traitement destructif par labyrinthectomie.

Deux formes cliniques particulières peuvent être rencontrées. Les catastrophes otolithiques de Tumarkin sont des vertiges violents, d'apparition brutale et de durée brève (1 minute). Ces vertiges correspondent à un stade ultime de la maladie, avec une atteinte du système otolithique par l'hydrops. Cette forme clinique est particulièrement résistante au traitement médical seul et incite à une thérapeutique interventionniste. Dans le syndrome de Lermoyez, l'audition est améliorée en période de crise vertigineuse [48].

## Traitements, l'escalade thérapeutique

Depuis maintenant plus de 150 ans, différents traitements ont été proposés pour la maladie de Ménière. Le nombre varié de ces différents traitements reflète bien l'absence de consensus thérapeutique.

La prise en charge s'intéresse essentiellement aux symptômes. En fonction de la sévérité de ces symptômes, de l'invalidité qu'ils entraînent, et de leurs réponses aux traitements, plusieurs options thérapeutiques s'offrent aux patients et aux praticiens.

Le traitement classique symptomatique de la crise associe anti-émétiques et vestibuloplégiques. Ce traitement permettrait une diminution de l'intensité des symptômes sans changer le pronostic ou la fréquence des crises. L'efficacité de la corticothérapie générale en période de crise n'est pas démontrée.

Une cascade thérapeutique s'est mise progressivement en place pour la prise en charge de fond de cette pathologie qui reste difficile. Le respect de règles hygiéno-diététiques est la première mesure à prendre. La réduction de la consommation de sel associée à l'abstinence de consommation d'alcool ou de caféine ressortent de la plupart des études. L'association diurétique-régime hyposodé permettrait de contrôler les symptômes de la maladie de Ménière dans 70 à 80% des cas [49].

Une méta analyse récente n'a pas permis de prouver l'efficacité des diurétiques dans la maladie de Ménière [50]. Cependant ils restent largement utilisés dans le traitement de fond de cette pathologie.

La bétahistine est également utilisée en traitement de fond. Son mécanisme d'action est inconnu, mais cette molécule aurait des effets vasodilatateurs et neuromodulateurs. Une méta-analyse regroupant l'ensemble des essais cliniques randomisés entre 1966 et 1999 n'a pas prouvé l'efficacité de cette molécule dans la maladie de Ménière [51].

Les traitements chirurgicaux sont réservés aux maladies de Ménière résistantes au traitement médical.

La chirurgie du sac endolymphatique est l'alternative chirurgicale conservatrice en cas de

persistance de fréquents symptômes invalidants. Cette dérivation endolymphatique dans les cavités mastoïdiennes permet une amélioration voir une disparition des vertiges dans 70 à 90 % des cas [52, 53]. Les résultats immédiats et à long terme sont montrés par de nombreuses études et une étude discutée ne montre pas la meilleure efficacité d'une telle intervention par rapport à une mastoïdectomie simple sous anesthésie générale [54].

Les neurotomies vestibulaires ont pour but la désafférentation vestibulaire obtenue au prix de risques opératoires neurologiques, faciaux et cochléaires. En post-opératoire et selon la voie d'abord, 85% des patients ne présentent plus de vertiges résiduels et 7 autres pour-cent sont améliorés par la neurotomie. Une séquelle auditive est observée en post opératoire pour 20% des patients [55, 56].

Les labyrinthectomies chirurgicales ont pour but l'ablation de l'ensemble de l'épithélium neurosensoriel du labyrinthe. L'inévitable cophose et l'instabilité post-opératoire significativement plus élevée qu'après chirurgie du sac ou neurotomie doit faire réserver cette chirurgie aux échecs des autres options thérapeutiques [57].

Depuis peu, la technique du blocage du canal semi-circulaire latéral est décrite et semble donner de bons résultats, avec environ 80% de succès sur le plan de l'équilibre et 80% de conservation de l'audition [58].

L'avenir est probablement à la prise en charge étiologique de cette pathologie et à l'abandon des solutions destructives, laissant des séquelles définitives sur les fonctions cochléovestibulaires. La labyrinthectomie chimique est une de ces solutions thérapeutiques, destructrice de la fonction cochléo-vestibulaire, à la croisée entre traitements chirurgicaux et médicaux. Les modalités de cette prise en charge seront exposées en détails.

idées sur la morve sont passées en peu de temps de leur première période d'évolution à la seconde; nous espérons bien qu'ils ne tarderont pas, eux et leurs collègues, à les faire passer à la troisième: ce sera la meilleure preuve de sagacité qu'ils auront montrée dans cette discussion, et, pour nous, la seule compensation que nous ayons à espérer de nos efforts!

JULES GUÉRIN.

## PATHOLOGIE AURICULAIRE.

MÉMOIRE SUR DES LÉSIONS DE L'OREILLE INTERNE DONNANT LIEU A DES SYMPTÔMES DE CONGESTION CÉRÉBRALE APOPLECTIFORME; par le docteur P. MENTÈRE, agrégé de la Faculté, médecin de l'institution impériale des Sourds-Muets. (Lu à l'Académie impériale de médecine, dans la séance du 8 janvier 1861) (1).

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. Qu'on me permette la description d'un de ces états pathologiques que tout le monde a rencontrés, et l'on comprendra bientôt l'importance que j'ai dû y attacher en raison des suites qu'il avait, de l'infirmité qui en était la conséquence.

Un homme jeune et robuste éprouve subitement, sans cause appréciable, des vertiges, des nausées, des vomissements; un état d'anxiété inexprimable anéantissait les forces; le visage pâle et baigné de sueur annonçait une syncope prochaine. Souvent même le malade, après s'être senti chancelant, étourdi, était tombé à terre sans pouvoir se relever; couché sur le dos, il ne pouvait ouvrir les yeux sans voir les objets environnants tourbillonner dans l'espace; le plus léger mouvement imprimé à la tête augmentait les vertiges et les nausées; les vomissements se renouvelaient dès que le malade essayait de changer de position. Ces accidents, hâtons-nous de le dire, n'avaient aucun rapport avec l'état de plénitude ou de vacuité de l'estomac; ils survenaient au milieu d'une santé irréprochable; ils duraient peu, mais leur caractère était tel que les médecins appelés croyaient à une congestion cérébrale et prescrivait un traitement en rapport avec cette vue étiologique.

Des accidents de même nature s'étant reproduits à plusieurs reprises, causèrent de graves inquiétudes, d'autant plus qu'entre chaque crise il restait une disposition aux vertiges, aux étourdissements. Le patient ne pouvait lever brusquement la tête, se tourner à droite ou à gauche sans perdre le sentiment de l'aplomb; sa marche deve-

(1) Voir d'autres communications sur la même question, *Gaz. Méd.*, année 1861, p. 29, 88 et 239. 374

ne jointe à ses collections de la Martinique, mais le propriétaire des poulets, qui avait pu le capturer, ne voulut jamais s'en dessaisir, disant, pour excuser son refus, qu'il voulait faire expier lui-même à l'horrible bête, ainsi qu'il appelait le *gallicide*, ses méfaits de la nuit, et il exécuta de suite sa résolution en clouant sa capture sur une palissade.

Mais si le mille-pieds, en général, fait une guerre acharnée aux volailles, la guerre que celles-ci lui font à leur tour ne l'est pas moins. Dans toutes les contrées où sont des mille-pieds, les poules, avec leurs poussins, sont sans cesse à leur recherche, et, dès qu'elles en aperçoivent un quelque part, dans un coin, sous du bois ou quelque pierre, elles poussent leur cri d'alarme si connu. A ce cri, sorte de tocsin ou d'appel au secours, toutes les autres poules se rendent; puis, les unes et les autres réunies, elles se massent, se serrent, et marchent ainsi à l'ennemi, — à cet ennemi si cruel et si lâche, — si lâche, puisqu'il ne les attaque que la nuit, durant leur sommeil. La poule, le plus souvent, terrasse alors le mille-pieds; victime dans l'ombre, elle triomphe au grand jour. Une poule est belle à voir alors qu'étourdi, dans ses pattes, son nocturne égorgé, elle l'accable sur la tête de coups de bec redoublés, — et le tableau sera complet si l'on voit en même temps des poussins imiter en tous points leur mère, dans cette juste représaille, avec les jeunes mille-pieds qu'ils auront eu, de leur côté, la bonne fortune de rencontrer. Or, cette rencontre ne doit pas être rare, car les jeunes mille-pieds, comme les poussins, marchent aussi à la suite de leur mère, et les familles de l'une et de l'autre espèce fréquentent les mêmes lieux. Que si l'insecte, dans les poursuites du volatile, ne trouve quelque refuge dans les accidents du sol,

nait incertaine, il inclinait sans le vouloir vers un côté, souvent encore il était contraint de s'appuyer contre un mur, le sol lui paraissait inégal, il se heurtait au moindre obstacle, les deux jambes n'étaient plus également habiles à franchir les degrés d'un escalier; en un mot, les muscles de la station et de la marche ne fonctionnaient plus avec leur régularité accoutumée.

Tout mouvement un peu brusque déterminait des troubles fonctionnels du même ordre. Si le malade, au moment du coucher, se laissait aller brusquement à la position horizontale, aussitôt le lit et tous les objets environnants entraient dans un mouvement giratoire énorme, il se croyait sur le pont d'un navire balancé par un roulis de grande dimension, et les nausées se manifestaient aussitôt, absolument comme au début du mal de mer. Par contre, en se levant, s'il reprenait tout à coup la position verticale, les mêmes phénomènes se déclaraient, et si le malade voulait se mettre en marche, il tournait sur lui-même et ne tardait pas à tomber. On observait alors la pâleur du visage, un état syncopal, le corps se couvrait d'une sueur froide, et tout indiquait une angoisse profonde.

Jusque-là, rien de spécial n'avait attiré l'attention du malade et des médecins. On ne voyait en tout ceci qu'une congestion cérébrale devant céder à un régime sévère, à des évacuations sanguines, à des purgatifs; mais l'expérience prouvait bientôt que cette médication, acceptée avec empressement et suivie avec une extrême rigueur, demeurait impuissante, et l'on portait toujours les plus fâcheuses pronostics.

Mais le patient attentif ne tardait pas à signaler l'apparition de certains phénomènes, par exemple des bruits dans les oreilles souvent très-forts, très-persistants, et puis l'ouïe s'affaiblissait d'une manière notable d'un côté, quelquefois même des deux côtés, et c'est à cette occasion que l'on avait recours à un médecin s'occupant plus spécialement de maladies d'oreilles. J'explorais ces organes, je n'y découvrais le plus souvent aucune trace d'une lésion appréciable, mais aussi je constatais la coïncidence entre la surdité et les troubles cérébraux dont on m'avait fait part. J'eus de fréquentes occasions de voir des faits semblables, je m'attachai curieusement à rechercher leur valeur réelle, il se rencontra des circonstances si favorables à cette enquête que je fus conduit à considérer cet ensemble de lésions cérébrales et auditives comme une seule maladie. Poursuivons cette démonstration.

Chez quelques malades plus attentifs à ce qui se passe en eux, il me fut possible, à l'aide de questions très-précises, d'établir que les vertiges, l'état syncopal, la chute subite du corps, les vomissements, avaient été précédés de bruits dans les oreilles, que ces bruits ne reconnaissaient aucune cause appréciable, qu'ils persistaient dans l'intervalle des accès, mais qu'ils coïncidaient souvent avec l'augmentation des étourdissements, et que jamais ces bruits ne prenaient la forme saccadée, artérielle, en un mot qu'ils n'étaient pas carotidiens. C'était déjà un indice de leur caractère nerveux, ils dépendaient d'un état particulier des nerfs acoustiques et non d'une cause sanguine; le système circulatoire n'y était pour rien. Je me croyais suffisamment autorisé à ne voir en ces phénomènes si graves, si inquiétants, que l'expression symptomatique de la lésion d'un appareil spécial, compatible avec la conservation de la santé générale, et en effet,

il cherchera à se glisser dans les plumes de son adversaire, et, s'il y parvient, les chances du danger auront changé; elles se seront retournées du côté du volatile, car l'insecte ne tardera pas à le saisir à la gorge, et l'on sait comme il procède alors pour achever sa victime.

Disons ici ce que peut-être nous eussions dû dire plus tôt, à savoir que le mille-pieds suce, avec une avidité sans pareille, le sang de ses victimes, au fur et à mesure qu'il en divise les chairs.

Dans leurs combats entre eux, les mille-pieds ne sont pas moins terribles qu'envers les autres animaux. La victime est ordinairement le plus petit, lequel, par cela même, doit être le plus faible. Le vainqueur, dans tous les cas, est celui qui, le premier, est parvenu à s'implanter sur le dos de son adversaire, car, une fois là, il a bientôt atteint la gorge qu'il perfore comme chez les autres animaux. Un jour (26 décembre 1822), deux mille-pieds sont mis en présence dans un bocal en verre: l'un et l'autre, après avoir cherché comme à s'éviter, finissent par s'attaquer. Ils étaient, en apparence, d'égale force; le combat se prolongeait, et je ne pus en attendre la fin. Le lendemain, l'un des deux était mort; toute la partie antérieure du cou était rongée, dans l'étendue de près d'un pouce de longueur, et les organes correspondant à cette partie avaient entièrement disparu.

### Morsure (1).

Cette morsure se présente sous la forme de deux piqûres plus ou moins

(1) Il existe sur les effets de la morsure des scolopendres ou mille-pieds,

Annexe 1 : Extrait de la Gazette Médicale de Paris, de septembre 1861, sous le titre : Mémoire sur des lésions de l'oreille interne donnant lieu à des symptômes de congestion cérébrale apoplectiforme

*Annexe 2 : Échelle diagnostique de la maladie de Menière selon l'American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS -1995) :*

1) Maladie de Menière confirmée ou authentifiée :

. Menière certaine et confirmation histopathologique.

2) Maladie de Menière certaine :

. 2 crises de vertige > 20 min.

. Surdité, acouphènes ou plénitude.

. Absence d'autres causes.

3) Maladie de Menière probable :

. Un épisode de vertige.

. Surdité, acouphènes ou plénitude.

. Absence d'autres causes.

4) Maladie de Menière possible :

. Vertige sans surdité ou surdité (fluctuante ou fixe) sans crise de vertige.

. Absence d'autres causes.

*Annexe 3 : classification de la maladie de Menière selon les critères de l'AAO-HNS de 1995*

Grade	Moyennes en dB
1	< 26
2	26-40
3	41-70
4	> 70

*Annexe 3 bis : Résultat du traitement, d'après les critères de l'AAO-HNS de 1995*

VN	Classe
0	A (rémission complète)
1 à 40	B
41 à 80	C
81 à 120	D
> 120	E
Autre traitement mis en place pour troubles de l'équilibre persistants	F

VN=Valeur numérique =  $(X/Y) \times 100$ , arrondie sans décimale

X : nombre moyen de crise en un mois pendant les 18 à 24 mois après traitement

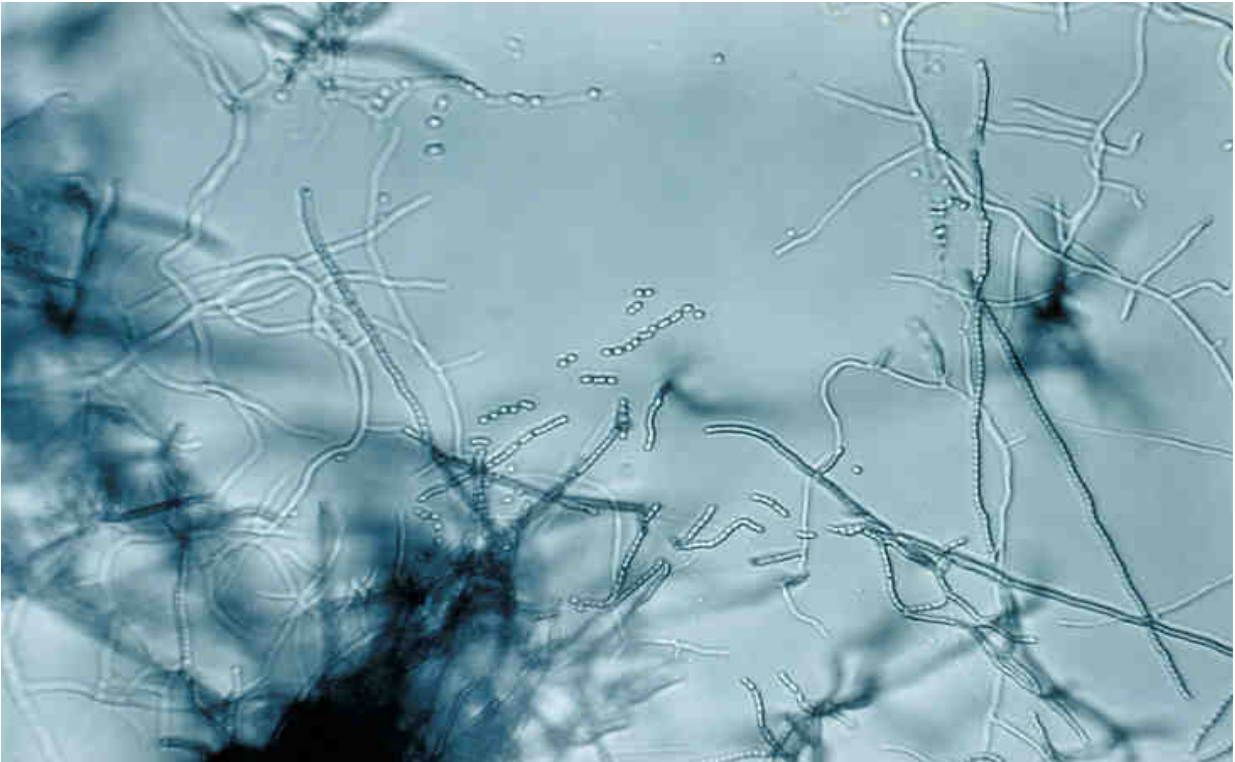
Y : nombre moyen de crise en un mois pendant les 6 mois précédents le traitement

Les aminosides,  
De l'administration à la toxicité cellulaire,  
La labyrinthectomie chimique



## Historique des aminosides

Les antibiotiques aminosiglycosidés ont été isolés à partir de 1943, par Albert Schatz et son maître, le Pr Selmann Waksman, un américain d'origine russe. Cette découverte lui valut en grande partie le prix Nobel de médecine en 1952. Le premier antibiotique de la classe a été la streptomycine, isolée à partir d'une souche d'actinobactéries *Streptomyces griseus* [Illustration 5].



*Illustration 5 : Souche d'actinobactéries Streptomyces griseus*

Ils ont révolutionné le traitement de certaines affections notamment le pronostic des tuberculoses. Rapidement les médecins d'après guerre ont mis en évidence les effets toxiques de ces molécules, ototoxiques mais aussi néphrotoxiques.

## Généralités pharmacologiques :

La classe des antibiotiques aminoglycosilés comprend trois sous groupes, classés en fonction de leur noyau central, un sucre aminé : La streptomycine, la desoxystreptamine et la fortimicine. [Tableau 1]. Les aminosides sont extraits de la culture de streptomycètes et le plus souvent associés à une structure semi-synthétique.

Leur spectre d'activité antibactérienne est large, ils sont notamment actifs sur les bacilles gram négatifs. Leur action, dose dépendante est bactéricide.

Le mécanisme de la bactéricidie est bien connu. L'antibiotique pénètre dans la bactérie par un mécanisme actif, oxygène-dépendant, faisant intervenir des protéines trans-membranaires, les porines. Leur site d'action est dénommé site A (pour aminoacyl tRNA binding site), portion de l'ARN ribosomique 16S, constituant de la sous unité 30S du ribosome bactérien. L'interaction avec le site A provoque des erreurs de traduction, entraînant une synthèse protéique aberrante et une apoptose bactérienne.

Leur faible coût et leur grande efficacité ont permis de répandre largement leur utilisation, notamment dans les pays en voie de développement, où les effets secondaires posent des problèmes de santé publique.

Les principaux effets secondaires sont bien connus de longue date : ototoxicité, cochléaire et vestibulaire, et néphrotoxicité. Plusieurs études ont montré l'absence de relation entre la néphro et l'ototoxicité [59].

En cas de traitement général par des aminosides, l'incidence de l'ototoxicité cochléaire varierait de 2 à 45 % chez l'adulte et de 0 à 2 % chez l'enfant [60], alors que l'atteinte vestibulaire est observée pour 1 à 14 % des patients [61].

Tableau 1 : Les aminosides, **STRUCTURE CHIMIQUE ET DENOMINATION**

Formule chimique	DCI	Origine	Découverte
Streptomycines	Streptomycine	N	1944
Désoxystreptamines	Néomycine	N	1949
	Kanamycine	N	1957
	Paromomycin	N	1959
	Gentamicine	N	1963
	Dibékacine	S	1967
	Tobramycine	N	1967
	Nétilmicine	S	1975
	Sisomicine	S	1970
	Amikacine	S	1972
Habekacine	S	1973	
Fortimicines	Astromicine		1977
	Dactimicine		1980

N = naturelle      S= synthétique

## **Ototoxicité des aminosides :**

### ***Bases biochimiques :***

Le mécanisme de l'ototoxicité n'est pas parfaitement clair. La diffusion intra-labyrinthique de l'aminoside, sa concentration dans les liquides de l'oreille interne et la sensibilité particulière des cellules neurosensorielles semblent jouer un rôle important.

Depuis plusieurs décennies, les radicaux libres sont identifiés comme étant au coeur du mécanisme de l'ototoxicité induite par les aminosides. Ces radicaux libres font partis à l'état basal de la physiologie cellulaire et sont équilibrés, neutralisés par les antioxydants intracellulaires [62]. En présence de fer, des complexes fer-aminoside activent la formation de radicaux libres à partir d'acides gras insaturés [63, 64] provoquant leur accumulation intracellulaire, un déséquilibre physiologique et une activation de la voie d'apoptose entraînant la mort cellulaire. La production de radicaux libres sera d'autant plus élevée que l'exposition à un aminoside sera prolongée. De la même manière, une administration concentrée d'aminosides aura un effet ototoxique majoré.

La toxicité des aminosides sur les cellules ciliées serait due à un déficit relatif d'antioxydant constitutionnel dans les cellules sensorielles cochléo-vestibulaires par rapport à l'ensemble des cellules du reste de l'organisme [65].

### ***Facteurs modifiant l'ototoxicité :***

L'ototoxicité des aminosides est donc un phénomène temps et concentration dépendant. Cependant, seulement une partie de la variabilité inter-individuelle de l'ototoxicité des aminosides peut être expliquée par ces effets dose et temps dépendant.

L'incidence de l'ototoxicité varie en fonction de la nature de l'aminoside. L'étude in vitro de la pénétration intracellulaire des aminosides fournit quelques explications [66]. Les aminosides sont des molécules basiques, plus ou moins chargées positivement en fonction de leur nombre de groupes nitrogènes. Plus la molécule est chargée positivement, plus son association aux protéines membranaires chargées négativement, serait aisée, facilitant la première étape de sa pénétration

intracellulaire. Leurs poids moléculaires interviennent également dans la pénétration cellulaire. Les préparations pharmacologiques de gentamicine sont constituées de 3 molécules distinctes, la gentamicine C1, C1a et C2. Leurs faibles poids moléculaires (466mg/mol) et leurs charges positives offrent donc de bonnes conditions au passage transmembranaire [67, 68]. Ces constatations in vitro n'expliquent pourtant pas totalement les différentes toxicités, d'autant plus que pour un sous groupe d'aminosides, la toxicité cochléaire et vestibulaire semblent différentes. C'est ainsi que plusieurs auteurs ont tenté de classer les aminosides en fonction de leurs potentiels ototoxiques cochléaire et vestibulaire [Tableau 2].

Tableau 2 : Vestibulo et cochleo toxicité des aminosides

Auteurs	Type de mesure	Classement
Fujiwara Y. Relationships between ototoxicities and chemical structures of ototoxic drugs. Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho (J Otolaryngol Jpn) 1993; 96: 1482 ± 9	Alteration du potentiel d'action du nerf ampullaire du canal semi circulaire latéral de la grenouille buffle	Faible dose : AMK>TOB=GM>NTL Forte dose : TOB=GM>AMK
Govaerts PJ, Claes J, Van De Heyning PH, Jorens PhG, Marquet J, De Broe ME. Aminoglycoside-induced ototoxicity. Toxicol Lett 1990; 52: 227± 51	Toxicité vestibulaire Toxicité cochléaire	SM>GM>TOB>NTL KM=TOB=GM>AMK>NTL
Aran JM, Erre JP, Guilhaume A, Aourousseau C. The comparative ototoxicities of gentamicin, tobramycin and dibekacin in the guinea pig. A functional and morphological cochlear and vestibular study. Acta Otolaryngol 1982; Suppl 390: 1± 30	Toxicité vestibulaire Toxicité cochléaire	GM>TOB GM=TOB
Bamonte F, Barbara M, Dionisotti S, et al. Effects of different dosing regimens on aminoglycoside ototoxicity in guinea pigs. J Drug Dev 1988; 1 Suppl 3: 97± 108.	Toxicité vestibulaire Toxicité cochléaire	GM>AMK>TOB>NTL KM>AMK>GM>TOB>NTL

AMK = amikacine; TOB = tobramycine; SM= streptomycine;  
GM=gentamicine; NTL = netilmicine; KM = kanamycine

Les facteurs externes interviennent également. L'exposition aux aminosides concomitante à une exposition aux bruits augmente leur toxicité [69, 70]. La pénétration de l'aminoside dans la cellule ciliée, par l'ouverture des canaux de transduction de la jonction neuro-sensorielle secondaire à la stimulation acoustique serait responsable de la majoration de leur ototoxicité en milieu bruyant. L'administration d'antioxydant (par exemple le glutathion, antioxydant constitutionnel) de façon concomitante aux aminosides diminue leur ototoxicité alors que l'administration de fer l'augmente [71, 72, 73]. La potentialisation de la toxicité otologique des aminosides par d'autres traitements, notamment les diurétiques de l'anse est de même bien connue [74].

L'héritage génétique a également sa part dans la détermination de la sensibilité individuelle. En effet, la réserve antioxydante intra-cellulaire pouvant contre-balancer la production de radicaux libres est différente d'un sujet à l'autre, expliquant en partie la variabilité de cette sensibilité individuelle. Des cas extrêmes de familles dont plusieurs individus sont sourds profonds dans les suites d'une exposition aux aminosides ont été décrits dans la littérature [75, 76]. Cette sensibilité génétique est due à une ou plusieurs mutations de l'ARN mitochondrial (par exemple, la mutation A1555G ou C1494T) de la sous unité 12S. Ces mutations rendent plus semblables les séquences de l'ARN mitochondrial et de l'ARN du ribosome bactérien. La dysfonction mitochondriale diminue les possibilités d'épuration des radicaux libres, augmentant ainsi la toxicité des aminosides.

### ***Séquelles histologiques après exposition aux aminosides :***

Les lésions labyrinthiques histologiques, dans les suites d'une exposition aux aminosides, ont largement été étudiées.

Il faut d'abord préciser que les mêmes lésions histologiques sont constatées après un traitement par aminoside administré par voie générale ou locale [77]. Il existe en outre des constatations histologiques différentes en fonction du délai de l'étude histologique par rapport à l'exposition à l'aminoside. De plus pour chaque classe d'aminoside, des lésions histologiques sur certains types cellulaires particuliers (et donc des topographies différentes) sont décrites.

La répartition cellulaire de la gentamicine après administration transtympanique, a été étudiée [78] par technique immunohistochimique : les concentrations maximales étaient retrouvées au niveau des structures ganglionnaires nerveuses (ganglions de Scarpa et ganglion spiral), au niveau de la

strie vasculaire et des cellules sombres.

Pourtant, la démonstration d'une atteinte préférentielle des cellules sensorielles ciliées notamment grâce aux modèles animaux, restent le standard de l'ensemble des études histologiques. La raison expliquant cette sensibilité particulière des cellules ciliées n'est pas parfaitement éclaircie. Au contact de la cellule, la pénétration de l'aminoside se fait par un mécanisme passif (protéines canalaire transmembranaires) et actif énergie-dépendant. La théorie de l'accumulation de l'aminoglycoside au sein de l'endolymphe et de la cellule ciliée [79, 80, 81], expliquerait l'atteinte cochléo-vestibulaire avancée par certain auteurs. Elle reste rejetée par d'autres auteurs, cette théorie n'expliquant pas, par exemple, l'atteinte préférentielle cochléaire ou vestibulaire d'une classe d'aminoside par rapport à une autre. Ainsi, après administration de différents aminoglycosides (amikacine et gentamicine), les concentrations endolymphatique et tissulaire des 2 antibiotiques ne présentent pas de différence significative [82, 83]. De la même façon, de nombreuses publications tendent à prouver que les concentrations plasmatiques, endolymphatiques et des tissus labyrinthiques ne sont pas significativement différentes après une administration d'aminoside par voie générale [84, 85, 86]. L'atteinte préférentielle des cellules ciliées, alors que les concentrations intracellulaires d'aminosides seraient plus élevées dans d'autres types cellulaires, contredit également cette théorie.

#### Atteinte cochléaire :

Dans la cochlée, la raréfaction des cellules ciliées est décrite même après une courte exposition [87] aux aminosides. Les cellules ciliées externes et du tour basal de la cochlée semble les plus sensibles aux radicaux libres [88, 89, 90]. Les cellules de soutien et à moindre titre les cellules ciliées de l'apex semblent moins sensibles aux aminosides. C'est cette plus importante fragilité des cellules ciliées cochléaires externes de la base de la cochlée, face à l'agression réalisée par l'accumulation des radicaux libres (due à un déficit relatif en anti-oxydant naturel), qui explique l'expression clinique initiale de l'ototoxicité induite par les aminosides à savoir une surdité perceptionnelle sur les fréquences aigu es et une disparition précoce des oto-émissions acoustiques [91, 92]. Certains changements structuraux des cellules ciliées sont caractéristiques de l'atteinte ototoxique : fusion des stéréocils, ballonnisation du corps cellulaire dans sa partie apicale, dégénérescence des mitochondries, puis dégénérescence de l'ensemble de la cellule et apoptose.

La dégénérescence tardive (progressive après 2 semaines) de la strie vasculaire avec un amincissement et une raréfaction capillaire est également constatée après exposition aux aminosides

[93, 94].

Enfin, l'atteinte tardive des structures nerveuses (corps cellulaires des neurones du ganglion spiral, et fibre nerveuse) et des cellules de soutien est décrite. Ces atteintes seraient totalement indépendantes de l'atteinte des cellules ciliées pour certains [95, 96]; elles seraient au contraire secondaires à la perte des cellules ciliées pour d'autres [97].

#### Atteinte vestibulaire :

Dans le vestibule, l'atteinte des cellules ciliées est plus importante au niveau des crêtes ampullaires qu'au niveau de la macule utriculaire, les cellules ciliées utriculaires étant elles-même plus vulnérables que celles de la macule saculaire [98]. Les cellules de type 1 étant plus sensibles que les cellules de type 2, la distribution de ces différentes cellules dans les organes sensoriels vestibulaires expliquerait ces localisations préférentielles.

L'atteinte des structures neuronales (ganglion de Scarpa) et des cellules de soutien n'est pas consensuelle : dans certaines études, ces contingents cellulaires ne semblent pas lésés par l'antibiotique [96]. Pour certains auteurs [99, 100], le respect de ces structures rendrait la toxicité vestibulaire temporaire. Dans d'autres études, les lésions des fibres nerveuses des cellules épithéliales et des cellules de soutien évoluent indépendamment des lésions des cellules ciliées [101].

Les cellules sombres du labyrinthe membraneux postérieur, semblent également modifiées après exposition aux aminoglycosides [102, 103]. Le rôle de ces lésions cellulaires dans l'amélioration symptomatique vertigineuse dans la maladie de Menière, n'est pas clairement établi à ce jour. La gentamicine a une forte affinité pour la mélanine des cellules sombres, et l'interaction de la gentamicine avec les protéines membranaires de la cellule sombre, modifierait la composition de l'endolymphe en modifiant le transport électrolytique. Cette toxicité sur les cellules sombres serait réversible [104].

La seule ototoxicité des aminosides reste donc mal connue. Même si le mécanisme destructif semble jouer un rôle majeur, le processus thérapeutique qui en découle est encore plus mystérieux et un autre mode d'action thérapeutique reste possible.



## La labyrinthectomie chimique

### *Historique et évolution des protocoles :*

L'injection intratympanique de gentamicine est devenue, de nos jours, une méthode répandue de traitement des vertiges de la maladie de Ménière. Le but théorique du traitement est de créer une hyporéflexie vestibulaire stable, grâce au pouvoir ototoxique des aminosides, pour permettre une compensation centrale définitive et une disparition des crises vertigineuses.

En 1956, Schuknecht fut le premier à utiliser la voie transtympanique pour administrer un aminoglycoside pour le traitement d'une maladie de Ménière unilatérale. Il utilisa de forte dose de streptomycine (150 à 600 mg/j) et le traitement était administré jusqu'au lendemain de l'apparition des signes de désafférentation (clinique ou à la stimulation calorique). Les vertiges étaient contrôlés pour 63 % des patients mais ces mêmes patients ont systématiquement présenté une surdité profonde dans la surveillance [105, 106]. Cette toxicité cochléaire concomittante, montrée par d'autres études [107] a relégué les injections transtympaniques d'aminoglycoside au second plan pendant une vingtaine d'années.

A la fin des années soixante dix, en Allemagne, Lange réintroduit les instillations transtympaniques d'aminoside pour la maladie de Ménière. Il utilise la streptomycine chez 52 patients, administrée par un microcathéter délivrant 0,1ml de streptomycine à 330mg/mL, toutes les 5h, et ce pendant deux jours (dose totale cumulée 300mg). Une surveillance de 8 ans a permis de constater que 96% de ses patients ont vu leurs crises vertigineuses contrôlées, et l'audition de 76% d'entre eux est restée stable ou s'est améliorée [108].

L'utilisation de la gentamicine, réputée moins cochléotoxique que la streptomycine, fait suite à ces travaux.

Beck et Schmidt [109] ont rapporté le cas de 40 patients traités par injection transtympanique, à même dose, de streptomycine ou gentamicine, jusqu'à l'apparition des premiers signes cliniques de désafférentation (vertige ou modification audiométrique). Quatre-vingt douze virgule cinq pourcent de leurs patients ne se plaignaient plus de vertiges dans les suites du traitement avec une détérioration de l'audiométrie chez 15% des patients, sans surdité profonde. Katze [110] a également publié le cas de 41 patients, traités par 90mg de gentamicine intratympanique avec des

doses quotidiennes de 16 mg par jour (en plusieurs injections, sur 6 jours de traitement). Ce protocole permettait le contrôle de 83% des patients avec des séquelles auditives dans 34% des cas.

L'utilisation de gentamicine s'est donc faite de façon concomitante à un espacement des doses administrée. Cependant, jusqu'aux années 1990, l'ensemble des études prônent l'injection quotidienne sur plusieurs jours consécutifs [111, 112, 113, 114]. Elles continuent à constater l'atteinte auditive dans 30 à 40% des cas.

Parallèlement au risque cochléaire, certains des auteurs mettent en avant les séquelles sur la fonction de l'équilibre, avec installation d'une instabilité chronique et, malgré tout, récurrence des crises après plusieurs mois (5 à 8 mois) pour certains de leurs patients [114].

La diminution des concentrations injectées a été progressive à partir des années 1990. Nedelski et al. [115, 116, 117] instaure un protocole à 3 injections par jour, pendant au maximum 4 jours consécutifs (arrêté précocement si apparition de vertige ou d'hypoacousie), mais en injectant de la gentamicine à concentration moindre (26,5mg/mL). Les crises vertigineuses étaient contrôlées complètement dans 83 % des cas et partiellement dans les 17 autres pour-cent. L'atteinte auditive était constatée pour 27% des patients avec 10% de surdité profonde.

C'est au début de ces années 90 que Magnusson et al. [118, 119] a constaté que l'instabilité clinique n'apparaissait que 2 à 3 jours après l'injection. Il suggère alors des injections moins fréquentes.

La notion des protocoles de titration, dans lesquels les injections hebdomadaires sont adaptées à la réponse clinique, est introduite par Toth et Parnes [120] en 1995. Ils ont comparé un groupe de 21 patients traités avec un protocole de trois injections par jour de gentamicine à 26mg/mL pendant quatre jours, à un groupe de 16 patients traité avec un protocole d'injections titrées, c'est à dire d'injections hebdomadaires adaptées à la réponse clinique (vertige, hypoacousie) sans dépasser quatre injections. Ils ne retrouvaient pas de différence significative sur le contrôle des vertiges (80% de bon à très bon contrôle). Une hypoacousie séquellaire a été constatée pour 57% des patients (dont 19% de cophose) dans le premier protocole contre 19% pour le protocole de titration. Pour 25% des patients ayant bénéficié du protocole titration, le traitement a été arrêté avant la quatrième injection compte tenu d'une atteinte auditive. Les vertiges de ces patients étaient cependant parfaitement contrôlés avec une absence de réponse vestibulaire à la stimulation calorique. Atlas et Parnes [121] ont rapporté leur expérience de protocole de titration sur 46 patients en 2003 en utilisant la classification AAO-HNS de 1995 [Annexe 3]. Un contrôle des vertiges a été obtenu pour 81% des patients (contrôle de classe A pour 74%, contrôle de classe B pour 7%). Dix-sept pourcent

de leurs patients n'étaient pas améliorés par le traitement (classe F) et nécessitaient un traitement chirurgical plus invasif. Les résultats audiométriques à cinq ans retrouvaient une atteinte auditive pour 41% de leurs patients avec une atteinte de plus de 15dB pour 2 patients (4%).

Depuis la fin des années 1990, le nombre croissant de publications au sujet de la labyrinthectomie chimique pour maladie de Ménière, a permis la rédaction de méta-analyses. Ainsi, en 1997, Blakley [122] n'a pu mettre en évidence une différence significative d'efficacité sur les crises vertigineuses entre les injections quotidiennes ou pluriquotidiennes. En 2003, une réactualisation par Diamond et al. conclue à une meilleure efficacité des injections pluriquotidiennes (permettant selon les études un contrôle de 75 à 100% des vertiges avec une moyenne de 96%) vis à vis des protocoles d'injections quotidiennes (contrôle de 84% (de 76 à 96%) des crises vertigineuses) ou des protocoles d'injections hebdomadaires (contrôle de 87% (de 75 à 100%) des crises vertigineuses). Cette meilleure efficacité est obtenue au prix d'une plus grande toxicité cochléaire (respectivement 26 et 32% d'atteinte auditive pour les injections pluriquotidiennes et quotidiennes contre 21% pour les injections hebdomadaires). Cette étude n'a par ailleurs pas permis de mettre en évidence de différence significative d'efficacité ou de toxicité en fonction des concentrations délivrées.

En 2011, Pullens et van Benthem [123] reprennent l'ensemble de la littérature dans le but de montrer l'efficacité de la gentamicine intratympanique pour le traitement de la maladie de Ménière. Seulement deux études cas-témoin, prospectives, randomisées en double aveugle, sont retenues comme ayant une méthodologie satisfaisante. Les effets de la labyrinthectomie chimique sur les crises vertigineuses et l'audition y sont bien mis en évidence.

La première étude date de 2004 [124]. Vingt deux patients ont été inclus, 12 recevant une application de gentamicine (à 30mg/mL) transtympanique, après paracenthèse, et 10, une solution placebo. Ces applications étaient répétées toutes les 6 semaines jusqu'à une dose cumulée de 360mg ou un retentissement sur l'audiogramme. Le contrôle des crises a été meilleur pour les patients cas (différence significative), après en moyenne 1,5 injection. Aucun patient cas ou témoin n'a souffert d'une baisse de l'audition. La seconde étude de 2008 [125] concerne 28 patients. Une injection hebdomadaire de 0,4 mL de gentamicine (à 30 mg/mL) ou d'un placebo a été réalisée à distance de la pose d'un aérateur transtympanique. Quatre applications étaient réalisées. L'amélioration de la fréquence des crises était meilleure pour le groupe cas que le groupe témoin sans pouvoir être significative. L'atteinte auditive moyenne était de 8dB (+/- 18) pour les patients traités.

Mais cette étude souligne bien l'impossibilité technique et éthique d'une étude comparative entre les modalités d'injection, les doses, la fréquence d'administration et le temps d'imprégnation, compte tenu de la grande hétérogénéité des séries de patients. Manifestement, l'injection transtympanique

de gentamicine est un traitement efficace de la maladie de Ménière, mais un consensus sur la fréquence ou la dose (concentration et volume) d'injection idéale, permettant une réponse vestibulaire clinique satisfaisante, sans rançon auditive, n'est pas encore déterminé.

La question de la technique d'administration la plus efficace reste également sans réponse. Différents modes d'injection (par ponction/injection en bolus, microcathéter, bain d'oreille avec aérateur transtympanique, imprégnation d'une micro-éponge mise au contact de la fenêtré ronde à travers un aérateur transtympanique, associé ou non à des molécules « véhicules » ) sont défendues par différents auteurs. Cependant à ce jour, aucune différence significative n'a été mise en évidence [126, 127] entre les différents protocoles.

La plupart des centres ont donc désormais adopté le principe selon lequel la dose minimale efficace au contrôle du vertige doit être utilisée. L'utilisation d'injections espacées, permettant l'évaluation de l'efficacité et de la toxicité de chaque injection, devient le standard protocolaire.

### ***Distribution de l'antibiotique dans le labyrinthe après administration intra-tympanique :***

Parallèlement à ces études cliniques, le thérapeute s'est attaché à comprendre la labyrinthectomie chimique grâce à la pharmacodynamie de la voie locale. Une des difficultés de l'étude de la pharmacocinétique des aminosides à travers le rocher, est l'impossibilité éthique d'étudier des modèles humains. Le risque auditif rend indispensable l'utilisation de modèles animaux (cochon d'Inde ou Chinchilla essentiellement) qui ne sont pas nécessairement transposables à l'homme ; la morphologie cochléo-vestibulaire est effectivement différente d'une espèce à l'autre.

Le traitement local par voie transtympanique permet la diffusion des aminosides dans le secteur périlymphatique puis endolympatique.

La grande majorité des études confirment un passage vers l'oreille interne par la fenêtré ronde

jusqu'à la rampe tympanique. Ce passage est un phénomène passif et actif. Le flux traversant la fenêtre ronde est modifié par de nombreux facteurs (poids et charge moléculaire, conditions locales comme l'inflammation tympanique modifiant l'épaisseur du tympan secondaire, ou la pression de l'oreille moyenne) [128, 129]. Il faut ajouter à cela l'étude récente montrant, chez le cochon d'Inde, le passage de gadolinium, à travers le ligament annulaire de la platine du stapes, la fenêtre ovale, jusqu'à la rampe vestibulaire et le vestibule [130]. La pénétration d'un topique tympanique à travers la fenêtre ovale a été confirmée par Salt et al. et le flux traversant la fenêtre ovale serait 2 fois moins important que le flux traversant la fenêtre ronde (correspondant donc au 1/3 du flux total) [131]. La contamination par l'intermédiaire de l'oreille interne controlatérale est également décrite : après instillation de gentamicine au contact d'une fenêtre ronde de chinchilla, la constatation d'aminosides dans l'oreille interne controlatérale fait penser qu'il existe effectivement, par l'intermédiaire de l'aqueduc cochléaire (qui est largement ouvert chez cette espèce), une voie de passage inter-pétreuse [132]. Enfin il existerait une diffusion locale de l'oreille moyenne à l'oreille interne par voie hématogène [133].

La modélisation et la systématisation du flux atteignant la périlymphe (que ce soit en traversant la fenêtre ronde ou ovale) est donc difficile.

Les mesures expérimentales, sur modèles animaux, des concentrations d'aminosides au sein des liquides de l'oreille interne permettent cependant quelques constatations.

Hibi et al [134] a étudié les concentrations péri-lymphatiques de gentamicine après application sur la fenêtre ronde du cochon d'Inde de différentes concentrations de gentamicine. Les concentrations maximales périlymphatiques étaient obtenues de 1h à 1h40 en fonction de la concentration appliquée d'aminoside. Ces concentrations étaient de dix à vingt fois plus faibles que les concentrations de gentamicine administrées. La demi-vie d'élimination périlymphatique étaient de 75 minutes : Si le même modèle s'appliquait à l'homme, et que les concentrations administrées étaient stables au contact des fenêtres pendant la classique imprégnation de 30 à 45 minutes utilisée dans les protocoles de labyrinthectomie, la gentamicine ne serait détectable dans les liquides périlymphatique que quelques heures.

Hoffer et al. [135] a quand à lui étudié la même concentration périlymphatique en aminoside après application d'une solution de gentamicine à une concentration donnée au niveau de la fenêtre ronde par deux modes distincts, l'un en bolus (injection trans tympanique), l'autre à l'aide d'un microcathéter appliqué près de la fenêtre ronde. Après instillation du bolus, la concentration

maximale en aminoside était obtenue en 24h avec un pic élevé mais court, l'élimination de l'aminoside étant complète en 48h. L'utilisation du microcathéter permet une atteinte de la concentration maximale en 4h, avec une concentration moindre de gentamicine périlymphatique, en plateau. L'étude histologique des cochlées des chinchillas retrouvaient des lésions variables des cellules ciliées dans le groupe bolus alors que les lésions du groupe microcathéter étaient temps dépendant.

Sheppard et al. [136] a étudié les lésions histologiques cochléaires et vestibulaires d'oreille interne de gerbilles, après leur avoir administré une solution de gentamicine de même concentration associée à différents transporteurs (acide hyaluronique, Gelfoam, fibrine). L'importance des lésions histologiques dépendaient de la molécule véhicule utilisée, l'utilisation de la fibrine et du Gelfoam associés à la gentamicine, donnant des séquelles histologiques très variables contrairement à l'inefficacité de l'association gentamicine-acide hyaluronique.

Plontke et al. [137] a combiné les résultats de deux différentes études pour créer un simulateur informatique (<http://oto.wustl.edu/cochlea/>). Le pic de concentration périlymphatique après instillation d'un bolus à 10mg/mL de gentamicine est obtenu après 10 à 10h30, puis l'aminoside est éliminé rapidement.

Ces études suggèrent donc une grande hétérogénéité dans la pharmacocinétique de la gentamicine, notamment pour l'obtention de sa concentration maximale périlymphatique qui semble s'établir entre 8 et 24h après administration tympanique chez l'homme. La pénétration de l'aminoside mais également son élimination endolymphatique puis intracellulaire, sont très variables mais considérées comme lentes au sein des liquides de l'oreille interne, ce qui augmente la durée d'exposition à la molécule et donc son ototoxicité sur les cellules cochléovestibulaires, par l'effet temps-dépendant [138, 139, 140, 141, 142].

Les progrès sur la connaissance de la pharmacocinétique permettront d'approcher dans une optique thérapeutique, une concentration intratympanique idéale permettant l'administration d'une dose cible endolymphatique. La dose et le temps d'exposition ne sont pas les seuls paramètres influençant le potentiel ototoxique : le mode d'administration (nombre et vitesse d'administration), les concentrations administrées, et l'adjonction concomitante d'autres molécules (transporteur) restent actuellement des variables empiriques dans les différents protocoles des labyrinthectomies chimiques.

## ***Indication dans la maladie de Ménière :***

Les patients atteints de maladie de Ménière unilatérale n'ayant pas répondu au traitement médical bien conduit et suivi, comprenant les règles hygiéno-diététiques, sont classiquement candidats à l'injection intratympanique de gentamicine.

L'indication d'une chirurgie systématique du sac endolymphatique avant toute labyrinthectomie chimique est discutée par certains auteurs [143]. Le bénéfice encore discuté de cette intervention, et la théorique efficacité moindre de la labyrinthectomie après chirurgie mastoïdienne (due à des modifications de la muqueuse et des fenêtres de l'oreille moyenne) sont les arguments avancés.

Le débat entre labyrinthectomie chimique et neurectomie vestibulaire reste d'actualité pour les maladies des Ménière non contrôlées médicalement et dont l'audition est conservée ou du moins fonctionnelle.

Les maladies de Ménière bilatérales posent des problèmes particuliers de prise en charge. Certains auteurs ont proposé des injections intramusculaires de streptomycine pour induire un déficit vestibulaire stable et un contrôle des crises vertigineuses [144, 145]. Pour plus de la moitié des patients traités selon ce protocole, des troubles de l'équilibre chronique s'installeraient, conséquences d'une impossible compensation centrale. L'efficacité et les effets secondaires d'injections intratympaniques bilatérales de gentamicine n'ont été retrouvés dans aucune étude à ce jour.

## **Étude clinique :**

### ***Contexte et objectif :***

Rappelons que les labyrinthectomies chimiques, ne sont théoriquement indiquées qu'en cas de maladie de Ménière unilatérale, invalidante et résistante au traitement médical. Le caractère invalidant de la maladie est jugé sur son retentissement socioprofessionnel, en fonction de l'impact qu'elle a sur la vie quotidienne (travail, loisirs, conduite automobile, relations amicales et familiales).

Les labyrinthectomies chimiques sont réalisées au CHU de Nantes depuis juillet 2007. Les protocoles de traitement utilisés ont varié depuis cette date. Les cas des 31 patients traités pour maladie de Ménière ont été revus. Les injections transtympaniques de gentamicine ne sont proposées dans notre centre, qu'au terme d'une prise en charge médicale optimale et échec ou récurrence de la symptomatologie après chirurgie du sac endolymphatique, et en insistant sur les risques auditifs.

L'objectif de cette reprise de cas de patients est d'objectiver dans notre centre, les résultats de la gentamicine transtympanique, résultats sur les crises vertigineuses et l'équilibre, mais aussi sur l'audition. Les pistes pour optimiser le protocole actuellement utilisé, seront évoquées pour le traitement et la surveillance des patients.



## **Matériels et méthodes :**

Une étude rétrospective a donc été réalisée sur les 31 patients traités par injection transtympanique de gentamicine pour maladie de Ménière, entre juillet 2007 et mars 2012.

Les tableaux cliniques présentés par les patients répondaient, selon les critères diagnostiques de l'AAO-HNS de 1995 [**Annexe 2**], à des maladies de Ménière certaines.

Tous les patients ont bénéficié d'une évaluation préthérapeutique. Des potentiels évoqués auditifs précoces ont parfois été réalisés avant l'imagerie, pour orientation diagnostique. Une IRM était réalisée dans le bilan étiologique et devait être interprétée comme normale. Le reste du bilan comprenait une consultation spécialisée, une exploration audiométrique avec audiométrie tonale et vocale et une évaluation de la fonction vestibulaire par vidéonystagmographie avec épreuve bicalorique. Pour certains patients, le bilan était complété par des potentiels évoqués myogéniques.

Les caractéristiques des patients (sexe, âge au moment de la labyrinthectomie et côté atteint) ont été relevées. Les plaintes fonctionnelles des patients et les caractéristiques de leur maladie ont ensuite été recueillies avant la labyrinthectomie. On s'est ainsi intéressé particulièrement aux vertiges, à leurs durées d'évolution, leurs caractéristiques (crise, tangage), leurs fréquences et aux autres signes cochléaires associés (surdité, acouphène, plénitude d'oreille, hyperacousie douloureuse).

Les patients ont ensuite été classés, selon la sévérité de l'atteinte auditive, sous traitement médical optimal et avant labyrinthectomie, d'après les critères de l'AAO-HNS de 1995 [**Annexe 3**]. L'audiométrie la moins performante, réalisée dans les 6 mois précédant la labyrinthectomie, a été prise en compte. En l'absence de test de la fréquence 3000Hz, celle-ci a été estimée par la moyenne des fréquences 2000 et 4000Hz. Les moyennes des fréquences 500, 1000, 2000 et 3000 Hz ont ainsi été calculées, et ont permis la détermination de grade de sévérité de la maladie (1 à 4).

Deux protocoles d'injection transtympaniques ont été utilisés sur ces cinq années. Le mode d'administration a été modifié à partir de janvier 2011, les injections rétro-tympaniques, à l'aiguille après ponction de la membrane tympanique dans le cadran postérieur, ont remplacé les instillations à travers un aérateur transtympanique (type Shepard, Donaldson ou Papparella) posé préalablement. Les ponctions trans-tympaniques étaient réalisées sous anesthésie locale après infiltration du

conduit auditif externe à la lidocaïne, les poses d'aérateur étaient réalisées sous anesthésie locale ou générale en fonction de la compliance du patient. Les quantités de gentamicine instillées dans la caisse du tympan étaient comprises entre 0,3 et 0,5 mL (moyenne 0,4cc) pour des concentrations de 80 mg/mL. Les temps d'imprégnation, c'est à dire le temps pendant lequel la tête était maintenue en rotation de 45° du côté opposé à l'injection, étaient compris entre 30 et 45 minutes.

Deux sous-groupes de patients ont ainsi été déterminés. Vingt-trois patients ont été traités par instillation, à travers un aérateur transtympanique, de gentamicine dosée à 80mg/mL (groupe n°1) ; huit patients ont été traités par injections transtympaniques de gentamicine à 80mg/mL (groupe n°2). Les volumes administrés et les temps d'imprégnation sont comparables d'un sous groupe à l'autre. Le nombre d'instillation à travers la membrane tympanique était déterminé en fonction de la réponse clinique et des plaintes du patient. Les consultations suivant le traitement, permettaient le recueil et le suivi des plaintes fonctionnelles des patients, la réalisation d'un examen clinique et audiométrique.

L'efficacité thérapeutique de la labyrinthectomie a été évaluée par différentes pistes.

La réduction du nombre de crise a été évaluée d'après ces critères de l'AAO-HNS de 1995 (classe A à F) [**Annexe 3 bis**]. La période pré et post-thérapeutique prise en compte pour cette évaluation, n'a pas pu répondre aux critères précisés par l'AAO-HNS qui nécessite un recul préthérapeutique de 6 mois et post injection de 24 mois, reculs non disponibles pour la majorité des patients.

La fonction vestibulaire évaluée par videonystagmographie a été comparée avant et après traitement. L'épreuve bicalorique a été prise en compte, ne reflétant qu'une part de la fonction vestibulaire (celle de la réponse de la crête ampullaire du canal latéral pour des stimulations basses fréquences, cf. explorations fonctionnelles). La réalisation d'épreuves vestibulaires post-thérapeutiques n'était pas systématique, elles n'étaient réalisées qu'en cas de réponse clinique insuffisante. Le nystagmus provoqué par l'épreuve calorique a été comparé en pré et post thérapeutique. Une asymétrie des réponses à la stimulation calorique de plus de 20% était considérée comme une hypovalence vestibulaire homolatérale au déficit. Après stimulation, une réponse nystagmique dont la vitesse moyenne de la secousse lente était inférieure à 10°/seconde, rendait compte d'une hyporéflexie vestibulaire homolatérale, et une réponse inférieure à 2°/sec, d'une aréflexivité.

Les éventuels effets cochléotoxiques ont été également recherchés. Les audiogrammes réalisés avant et après l'injection ont été comparés. En l'absence de surveillance systématisée, le pire résultat audiométrique, réalisé après le traitement, a été pris en compte. La surveillance audiométrique de nos patients ne répond donc que partiellement aux critères de l'AAO-HNS qui prennent en compte la surveillance audiométrique 18 à 24 mois après traitement : La moyenne des fréquences 500, 1000, 2000, 3000 a tout de même été comparée avant et après le traitement. Le seuil de significativité pour conclure à une modification de l'audition est de 10 dB pour la moyenne des seuils tonaux ou de 10 dB pour le seuil d'intelligibilité pour l'audiométrie vocale (listes dissyllabiques) . Si ces deux mesures évoluent en sens opposé, c'est la moyenne des seuils tonaux qui est prise en compte. En l'absence de test de la fréquence 3000Hz, celle-ci a été estimée par la moyenne des fréquences 2000 et 4000 Hz. Les moyennes pré et post-thérapeutiques des fréquences tonales 250, 500, 1000, 2000 et 4000 Hz de l'oreille controlatérale ont également été étudiées .

## **Résultats :**

Les dossiers de 31 patients présentant une maladie de Menière certaine, ont donc été revus. Trois patients, deux ayant bénéficié d'une injection trans-tympanique, et un d'une instillation trans-aérateur, ont été perdus de vue après la première injection, et ont été exclus de l'étude. Vingt huit patients ont donc été retenus.

La moyenne d'âge au moment du traitement était de 53 ans (23 à 78 ans). Le pool de patients était constitué de 17 femmes pour 11 hommes (sexe ratio : 0,65). 12 oreilles droites ont été traitées contre 16 oreilles gauches. La durée moyenne d'évolution de la maladie avant l'administration de gentamicine était de 5 ans et 8 mois. Le suivi des 27 patients après traitement local, a été réalisé en consultation avec examen audiométrique et pendant une période moyenne de 13 mois. Le délai moyen entre le traitement et la première consultation était de 28 jours.

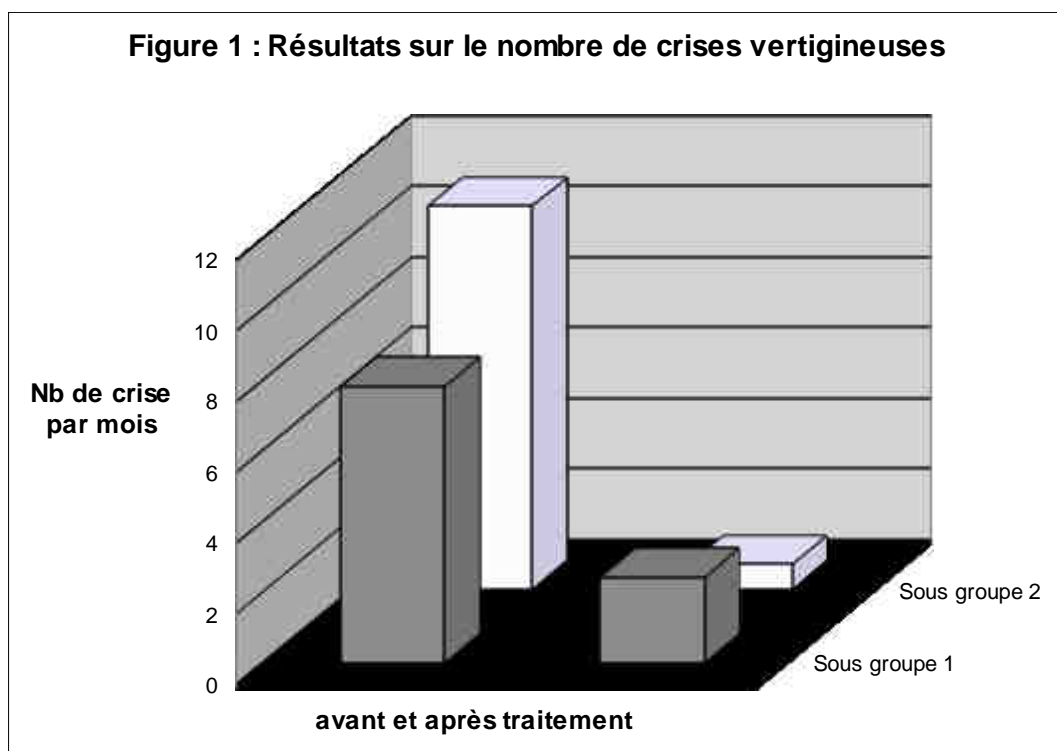
Avant la réalisation de la labyrinthectomie, l'ensemble des patients présentait des symptômes vestibulaires. Les crises vertigineuses étaient la principale plainte des 28 patients, avec une instabilité inter-critique pour 10 patients. Deux des patients ont été traités pour des syndromes de Tumarkin. La surdité de perception et les acouphènes sifflants ou bourdonnants, systématiquement

retrouvés, s'accompagnaient de sensation de plénitude d'oreille pour 15 des 28 patients et d'hyperacousie douloureuse pour 7 patients.

Le nombre moyen d'instillation de gentamicine, pour l'ensemble de la population, est de 1,7 avec un délai moyen entre deux injections de 3 mois et 20 jours. Les patients traités par instillations trans-aérateur ont, en moyenne, bénéficié de 1,8 injection alors qu'en moyenne 1,4 injection trans-tympanique a été réalisée.

L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau 3.

Le nombre de crises vertigineuses a été amélioré après labyrinthectomie, pour 23 patients [figure 1].



*Tableau 3 : Synthèse des résultats; Les lignes en gras représentent les patients ayant une altération significative de l'audition*

*FV : fréquence mensuelle des crises / HT : hearing tone = moyenne des seuils tonaux / WR : world recognition = seuil d'intelligibilité vocale à 50%*

	Groupe	Stade	Coté	Age / Sexe	Etat de base			Résultat			Suivi en mois	Nb d'injecti	Classe	
					FV / mois	HT	WR	FV/mois	HT	WR				
1	1	4	G	42/M	1	x	x	1	x	x	10	1	E	
2	1	2	G	50/M	30	30	25	30	25	25	17	2	E	
3	1	3	D	63M	4	50	55	0	50	50	13	2	A	
<b>4</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>D</b>	<b>60M</b>	<b>8</b>	<b>40</b>	<b>55</b>	<b>4</b>	<b>70</b>	<b>95</b>	<b>12</b>	<b>3</b>	<b>F</b>	
<b>5</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>D</b>	<b>45F</b>	<b>12</b>	<b>70</b>	<b>35</b>	<b>0</b>	<b>70</b>	<b>85</b>	<b>14</b>	<b>2</b>	<b>A</b>	
6	1	4	D	50F	8	85	x	0	80	x	8	2	A	
7	1	3	D	54M	30	55	70	0	55	70	6	1	A	
8	1	3	D	50F	8	55	60	0	40	45	9	3	A	
<b>9</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>D</b>	<b>56M</b>	<b>1</b>	<b>65</b>	<b>70</b>	<b>0</b>	<b>75</b>	<b>75</b>	<b>15</b>	<b>2</b>	<b>A</b>	
<b>10</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>G</b>	<b>70M</b>	<b>2</b>	<b>90</b>	<b>100</b>	<b>2</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>36</b>	<b>3</b>	<b>E</b>	
<b>11</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>G</b>	<b>47F</b>	<b>4</b>	<b>55</b>	<b>60</b>	<b>0</b>	<b>65</b>	<b>75</b>	<b>15</b>	<b>2</b>	<b>A</b>	
<b>12</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>G</b>	<b>24F</b>	<b>2</b>	<b>60</b>	<b>60</b>	<b>2</b>	<b>70</b>	<b>75</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>E</b>	
<b>13</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>G</b>	<b>54M</b>	<b>3</b>	<b>70</b>	<b>70</b>	<b>1</b>	<b>75</b>	<b>90</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>B</b>	
14	1	3	G	49F	3	70	75	0	55	60	41	1	A	
15	1	3	D	59F	2	65	70	0	65	70	25	1	A	
<b>16</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>G</b>	<b>49M</b>	<b>2</b>	<b>70</b>	<b>75</b>	<b>0</b>	<b>90</b>	<b>100</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>A</b>	
<b>17</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>G</b>	<b>60F</b>	<b>4</b>	<b>45</b>	<b>50</b>	<b>4</b>	<b>110</b>	<b>110</b>	<b>12</b>	<b>1</b>	<b>E</b>	
<b>18</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>G</b>	<b>59F</b>	<b>15</b>	<b>70</b>	<b>80</b>	<b>0</b>	<b>105</b>	<b>120</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>A</b>	
<b>19</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>D</b>	<b>44M</b>	<b>15</b>	<b>45</b>	<b>45</b>	<b>0</b>	<b>50</b>	<b>60</b>	<b>36</b>	<b>1</b>	<b>A</b>	
20	1	4	D	23F	7	15	20	6	15	20	17	3	D	
21	1	1	G	68F	4	25	25	1	10	20	20	1	B	
22	2	3	G	48F	30	65	75	0	65	65	11	1	A	
23	2	3	G	61F	15	70	75	1	55	65	10	2	B	
24	2	3	D	53F	12	55	50	2	45	50	2	1	B	
25	2	4	D	52F	4	70	90	0	75	90	3	1	A	
<b>26</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>G</b>	<b>44M</b>	<b>4</b>	<b>70</b>	<b>80</b>	<b>2</b>	<b>70</b>	<b>120</b>	<b>11</b>	<b>3</b>	<b>C</b>	
27	2	4	G	53F	3	70	85	0	70	85	2	1	A	
28	2	4	D	78F	8	70	100	0	70	80	3	1	A	
		Groupe	Stade	Coté	Age / Sexe	Etat de base			Résultat			Suivi en mois	Nb d'injecti	Classe
Moyenne des patients :		Groupe 1			7,86	56,5	57,89	2,43	61,84	69,17	15,29	1,81	B	
		Groupe 2			10,86	67,14	79,29	0,71	64,29	79,29	6	1,43	B	
		Totalité			8,61	59,26	63,65	2	62,5	72	12,96	1,71	B	

Au sein du groupe 1, douze patients sur vingt-et-un ont vu les crises vertigineuses disparaître après traitement (classe A) et deux autres ont décrit une amélioration de la fréquence des crises (classe B). La durée de surveillance moyenne pour ce sous-groupe est de 15 mois mais avec des durées hétérogènes ( de 1 à 41 mois). Dans le groupe 2, l'ensemble des 7 patients ont bénéficié d'un traitement efficace sur les crises vertigineuses. Le contrôle complet (classe A) des crises a été obtenu pour 4 patients dans le groupe 2, avec une amélioration partielle (classe B et C) pour les 3 derniers patients. Les durées de surveillance sont là aussi hétérogène s'étalant de 2 à 11 mois (moyenne 6 mois) pour les patients du groupe 2.

Dix patients du groupe 1 (sur 21) et trois patients de groupe 2 (sur 7) se plaignaient d'une instabilité persistante sans crise indiquant une rééducation vestibulaire prolongée.

Signalons qu'un des deux patients traités pour syndrome de Tumarkin a vu ses crises contrôlées (classe A) et qu'un autre n'a pas eu d'amélioration significative, conduisant à une labyrinthectomie chirurgicale (classe F).

Le nombre moyen d'administrations de gentamicine nécessaires pour obtenir un contrôle complet des crises de vertiges était de 1,6 (1,65 pour le groupe 1 et 1 pour le groupe 2); Les patients ayant bénéficié d'un traitement permettant une simple amélioration des crises ont reçu, en moyenne, 2 administrations de gentamicine.

L'évolution de la fonction vestibulaire a été mesurée par vidéonystagmographie.

Avant labyrinthectomie, les enregistrements des secousses nystagmiques, après stimulations caloriques, ont permis de retrouver une majorité d'hyporéflexies (c'est à dire provoquant des secousses nystagmiques dont la vitesse maximale n'excède pas  $10^{\circ}$ /seconde) homolatérales à la maladie de Ménière (pour 11 des 28 patients). La réponse était considérée dans les normes (plus de  $10^{\circ}$ /sec) pour 8 patients et une hyporeflexie bilatérale était notée chez 9 patients. Pour 17 patients, une asymétrie des réponses à la stimulation successive des 2 oreilles, a été notée : les vitesses du nystagmus différaient de plus de 20%, avec une prépondérance à l'oreille saine.

Après labyrinthectomie, 14 patients ont bénéficié d'une évaluation par vidéonystagmographie avec épreuves caloriques. Le délai moyen de réalisation de cet examen est de 14 mois (3 à 42 mois) après la première administration de gentamicine. La réalisation de nouvelles explorations vestibulaires après traitement, ne montre aucune fonction vestibulaire normale. Sur 14 patients, présentant

initialement une fonction vestibulaire normale (3 patients) ou une hyporéflexie (11 patients dont 6 présentaient une hyporéflexie bilatérale), une aréflexie (les stimulations caloriques ne provoquant pas de nystagmus ou un nystagmus dont la vitesse n'excédait pas 2°/sec) a été obtenue pour 9 patients. Les cinq autres patients présentaient une hyporéflexie majorée par rapport à l'état de base.

Parmi les patients du groupe 1, ayant été évalués par VNG en pré et post thérapeutique, 73 % (6 sur 11 patients) étaient aréflexiques du côté traité, contre 100% (3 patients sur 3) dans le groupe 2. Le traitement était décrit, chez ces 9 patients aréflexiques, comme ayant une efficacité variable : de grade A (contrôle complet) pour 5 patients, de grade B pour 2 patients, et de grade E (fréquence des crises vertigineuses stable) pour 2 patients.

Il a fallu en moyenne 1,7 administration pour obtenir une aréflexie du côté traité : 1,8 pour les 6 patients du groupe 1, 1,3 injection pour les 3 patients du groupe 2.

Parmi les patients traités, 18 ont décrit une modification des symptômes dans les 1 à 4 jours suivant le traitement : symptômes vestibulaires (crise vertigineuse ou majoration des troubles de l'équilibre) ou cochléaires avec une majoration des acouphènes. 67% (14 sur 21 patients) des patients du groupe 1, ont présenté des symptômes post traitement, contre 57% (4 sur 7 patients) du groupe 2. Pour ces patients, l'efficacité du traitement est considérée comme de classe A pour 10 patients (6 sur 14 patients symptomatiques du groupe 1, 4 sur 4 du groupe 2), de classe B,C et D pour 3 patients (groupe 1), et de classe E pour 5 patients (groupe 1).

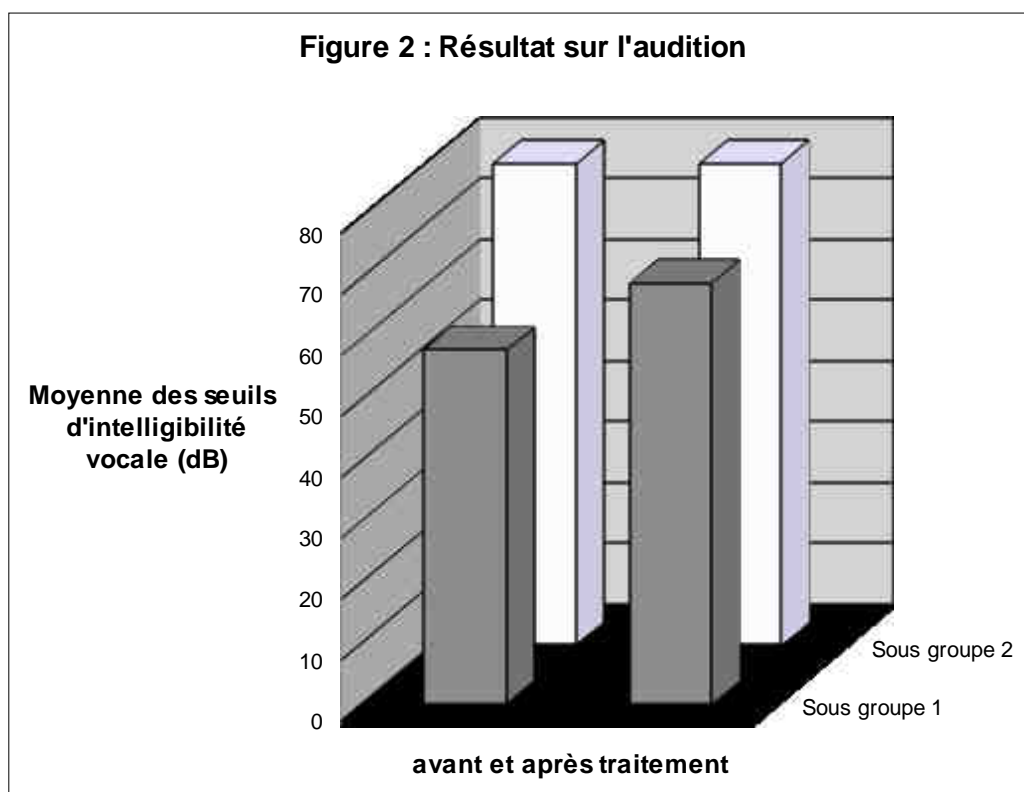
L'audition des vingt huit patients a été surveillée. Pour douze d'entre eux, l'audition s'est significativement dégradée. L'audiométrie vocale s'est dégradée pour l'ensemble des douze patients [figure 2] alors que la moyenne des seuils tonaux est restée stable pour 2 patients. Les seuils tonaux des fréquences aiguës (4000 et 8000 Hz) restent, de la même façon, stable pour ces 2 patients dont la dégradation de l'audition a été dépistée sur l'audiométrie vocale.

Parmi les patients du groupe 1, 11 patients (52%) ont vu leur audition se dégrader, contre 1 patient (14%) dans le groupe 2. La perte moyenne est de 23 dB sur la tonale (23 dB dans le groupe 1, 0 dB dans le groupe 2) et 30 dB sur le seuil d'intelligibilité vocale (28 dB dans le groupe 1, 40 dB dans le groupe 2).

Les patients chez qui le résultat du traitement a été optimal (classe A), n'ont pas vu leur audition dégradée dans 73% des cas (contre 60% en cas de résultat classe E). Sept des dix-huit patients ayant



décrits des symptômes dans les jours suivants l'injection, ont souffert d'une dégradation de l'audition (vocale et tonale). Le nombre d'injection moyenne chez les patients présentant des séquelles auditives est de 2,17 (1,53 pour les autres patients).



L'audition de l'oreille non traitée est restée stable pour la grande majorité des patients. Pour 3 d'entre eux, les seuils tonaux se sont dégradés sur l'ensemble des fréquences, avec le diagnostic de bilatéralisation de la maladie de Ménière évoqué dans le suivi.

Les potentiels évoqués vestibulaires myogéniques préthérapeutiques ont été réalisés pour 9 patients, et étaient anormaux dans près de 80% des cas (7 patients sur 9) du côté homolatéral à la maladie de Ménière : les seuils et amplitudes de ces potentiels étaient altérés en stimulation acoustique. Pour un patient, ces potentiels étaient anormaux de façon bilatérale et pour le dernier patient, ils étaient normaux des deux côtés. Un patient a bénéficié d'un enregistrement des potentiels après injections, sans référence pré-thérapeutique, enregistrement qui retrouvait des PEMV altérés des deux côtés.

Apporter une quelconque conclusion sur ces résultats semble difficile. Les données brutes fournies par ce pool restreint de patients, et plus encore par ses sous-groupes, avec des surveillances aux rythmes et modalités hétérogènes, ne permettent pas la réalisation d'études statistiques correctes.

### **Discussion :**

L'intérêt d'une telle étude n'est donc pas de tirer des conclusions ou de comparer la technique utilisée pour l'administration de gentamicine mais plutôt de déterminer un cadre pour l'indication et la surveillance des malades atteints de maladie de Ménière.

Les indications relativement rares de la labyrinthectomie chimique pour des patients dont le suivi non systématisé est régulièrement réalisé en ville, rendent les résultats peu comparables entre eux.

Dans notre revue de cas, on a cependant pu noter :

- Que l'amélioration de la fréquence des crises après traitement était majoritairement notée.
- Qu'un nombre limité d'administrations de gentamicine semble suffisant au contrôle des crises même en cas d'administrations espacées dans le temps. Notons de plus que le nombre d'administrations est élevé chez les patients dont l'audition a été réévaluée comme dégradée.
- Que le nombre d'administrations de gentamicine a été plus élevé pour les patients du sous-groupe 1.
- Que les résultats de l'épreuve calorique ne semblent pas être corrélés directement aux plaintes fonctionnelles.

L'ensemble des données fondamentales nous a montré par ailleurs

- Que l'obtention d'une concentration intra-labyrinthique de gentamicine comme cible thérapeutique n'est pas possible en pratique clinique. La sensibilité inter-individuelle des cellules vestibulaires réceptrices ne permettrait pas, par ailleurs, de prédire les effets cliniques.
- Que les aminosides sont effectivement toxiques sur le vestibule, mais sont proportionnellement

toxiques sur les cellules cochléaires ciliées. Un effet thérapeutique sur les symptômes vestibulaires laisse théoriquement des séquelles cochléaires.

La littérature retrouve une proportion de 20 à 45% des patients présentant des séquelles auditives post thérapeutiques (43% dans notre série). Rappelons que les symptômes auditifs ne sont pas la plainte principale du patient et que l'évolution de la maladie se fait naturellement vers une dégradation progressive de l'audition.

On peut se demander s'il existe un rapport entre le succès du traitement sur la fréquence des crises vertigineuses et l'atteinte auditive dans les suites du traitement. La proportion des patients présentant des séquelles auditives semblent s'améliorer au fil des protocoles avec des résultats stables sur le contrôle des crises vertigineuses.

A noter que, chez les patients ayant une audition normale, Colleti et al. [146] a montré une meilleure préservation de l'audition pour les patients traités par section du nerf vestibulaire par voie retrosigmoïde par rapport à ceux traités par labyrinthectomie. Cette option thérapeutique, aux complications potentiellement graves, reste à discuter en cas d'échec des autres traitements préalables (médicaux, chirurgie du sac endolymphatique) chez les patients ayant une audition conservée : ces cas restent exceptionnels pour des maladies de Ménière en général évoluées.

Certaines études se sont intéressées à la labyrinthectomie chimique pour les syndromes de Tumarkin [147, 148]. Les bons résultats plafonnent à 60% des patients traités et ce cadre nosologique ne semble pas être une bonne indication à la labyrinthectomie chimique.

Dans l'ensemble de la littérature tout comme dans notre série, environ 80% des vertiges sont contrôlés par la labyrinthectomie chimique. Pourtant, si prédire les résultats de la labyrinthectomie pour un patient donné est impossible, l'évaluation des résultats sur une population de patient et l'uniformisation de ces résultats, est, elle, difficile en post-thérapeutique.

La méthode la plus habituelle d'évaluation de l'efficacité du traitement du Ménière est d'utiliser, comme nous l'avons fait dans notre revue, les critères de l'AAO-HNS. Ce sont ces critères qui font autorité dans les publications anglosaxonnes, et sont devenus difficilement contournables. Ces critères, déterminés à un moment donné (de 18 à 24 mois après traitement selon l'AAO-HNS), ne

sont pas les mêmes à un autre moment dans l'histoire naturelle de cette maladie évolutive. Ils ne prennent, de plus, pas en compte le ressenti du patient concernant l'impact de son déficit auditif et du nombre de crises de vertiges sur sa vie quotidienne. On peut se demander si le décompte mathématique du nombre de crises de vertige a une grande valeur alors que l'impact d'une crise sévère est très différent de celui d'une crise mineure de même valeur pour l'AAO-HNS. Plus grave, certains malades débarrassés de leurs crises intenses se sentent très invalidés par un état chronique de déséquilibre, alors qu'ils apparaissent en classe A ou B c'est-à-dire comme de bons résultats. Ce tableau clinique est d'ailleurs fréquemment observé après labyrinthectomie : la labyrinthectomie chimique est efficace sur le nombre et sur l'intensité des crises vertigineuses, symptôme bruyant et au premier plan dans une maladie de Menière mais cette technique destructrice laisse des séquelles définitives sur l'équilibre global, retentissant sur la qualité de vie des patients.

C'est ainsi que des questionnaires sur la qualité de vie ont été proposés. Cohen et al. publia la première étude sur la maladie de Menière et les aspects de la qualité de vie en 1995; puis de nombreuses échelles de qualité de vie plus spécifiques aux différents symptômes de la maladie de Menière parurent dans la littérature [149] :

- spécifique aux vertiges : **Vertigo Symptom Scale (VSS) [150]**,
- spécifiques au niveau d'audition : **Hearing Disability Handicap Scale (HDHS) ou Hearing Measurement Scale (HMS)**
- spécifique aux acouphènes : **Tinnitus Severity Questionnaire (TSQ) [151]**
- **SOC ou Sense Of Coherence [152]** : c'est la capacité globale d'un patient à affronter une situation stressante de la vie. Plus le score SOC est élevé, plus le patient est considéré comme possédant les armes psychologiques pour affronter avec succès une situation agressive et stressante. En effet, chez les patients ayant un SOC élevé, on note des séjours d'hospitalisation plus courts, des visites chez le médecin plus rares et une meilleure santé et qualité de vie.
- **MD-POSI : Meniere's Disease Patient-Oriented Severity Index [153]**

Söderman en 2001 [154], utilisa trois de ces échelles (VSS, TSQ, HDHS) pour comparer trois groupes de patients : un groupe traité par labyrinthectomie chimique à base de gentamicine, un groupe traité par décompression du sac endolymphatique et un groupe traité médicalement. Il en ressort que les patients traités par gentamicine ont moins de vertige. Par ailleurs, il conclut au fait

qu'il n'y a pas de différence significative entre les trois groupes concernant l'évaluation de leur qualité de vie d'un point de vue général. Le défaut essentiel de cette étude tient à l'absence de comparaison du statut des patients avant et après traitement. Il ne s'agit en effet que d'une constatation de l'état clinique après traitement.

Les échelles MDPOSI et VSS seraient les mieux corrélées au contrôle et à la modification des symptômes [155].

Parallèlement à cette évaluation subjective de l'efficacité de la labyrinthectomie chimique, les méthodes objectives d'évaluation de la fonction vestibulaire avant et après traitement, ont été comparé dans une étude de 2008 [156]. Les épreuves caloriques, qui ne permettent d'évaluer que la fonction canalaire, ont été étudiées parallèlement aux PEVM, aux résultats du head impulse test et aux autres tests cliniques (head sheaking test, test vibratoire osseux, verticale visuelle subjective). Les résultats n'étaient pas significativement différents entre un groupe témoin et le groupe labyrinthectomie chimique pour les tests de la verticale visuelle subjective, du head shaking test ou du test vibratoire osseux. Les résultats hétérogènes pour les épreuves caloriques, head impulse test et dans les PEOM prouvaient une désafférentation vestibulaire incomplète et variable, avec dans leur série, une destruction préférentielle de l'appareil otolithique par rapport à l'appareil canalaire.

D'autres auteurs ont étudié les PEVM en pré et post-thérapeutique et parallèlement à la réflectivité vestibulaire des tests caloriques [157, 158]. Les résultats ont effectivement montré une fluctuation aux épreuves caloriques : 76% des patients présentaient une aréflexie vestibulaire à 1 mois, contre 86% à 6 mois, 57% à 1 an et 48% à 2 ans. 38% des patients retrouvaient une réflexivité calorique normale du côté injecté à 1 an ou 2 ans après la fin de la dernière injection. La réapparition d'une réflexivité calorique était associée à une récurrence de la maladie vertigineuse chez la moitié de ces patients. Par contre, les tests otolithiques, après stimulations acoustiques, montraient une disparition des ondes précoces chez 92% des patients, et ce de façon durable, confirmant la cible préférentiellement saculaire des aminosides.

Pour prédire le risque de survenue d'une récurrence de crise vertigineuse après labyrinthectomie chimique, chez les patients souffrant de maladie de Menière, les PEVM semblent donc plus sensibles que l'épreuve calorique.

Ces résultats soulèvent également la question de la durabilité de la thérapeutique à long terme. In vitro, les lésions causées par la gentamicine sont réversibles dans une certaine mesure : Les cellules

ciliées de l'ampoule du canal semi-circulaire horizontal pourraient se régénérer à distance des injections et cette régénérescence peut être source de récurrence de la maladie vertigineuse. A l'inverse, une telle régénérescence n'existerait pas pour les récepteurs otolithiques [159, 160].

Cette notion semble confirmée, dans l'étude de deWaele [157] : le test galvanique montrait une abolition des réponses pour 32% des patients à 1 mois, 41% à un an et 46% à deux ans. Cette abolition des réponses persistait dans le temps et les patients qui présentaient une disparition des réponses, n'ont pas présenté de récurrence de la maladie vertigineuse. L'explication donnée est une dégénérescence rétrograde des neurones vestibulaires. Ces résultats confirment l'utilité des PEVM dans le suivi des patients après labyrinthectomie chimique.

L'obtention d'une aréflexie vestibulaire au calorique n'est donc pas nécessaire au contrôle de la maladie : le but du traitement est d'améliorer la qualité de vie du patient, et n'est pas de détruire la fonction vestibulaire canalaire d'une oreille. On peut ajouter qu'à l'inverse, certains patients pour qui une aréflexie vestibulaire est constatée après traitement, ne décrivent pas d'amélioration de la symptomatologie vertigineuse. Il semble alors difficile de proposer une évaluation ou une comparaison des résultats de l'épreuve calorique ou d'autre méthode objective pour juger de l'efficacité d'un protocole de labyrinthectomie par rapport à un autre, ou même d'un protocole de labyrinthectomie chimique par rapport à une autre alternative thérapeutique.

En effet, il semble clair que, dans la maladie de Menière, ces mesures objectives ne reflètent absolument pas la gêne ou la qualité de vie des patients. L'appréhension de la crise, l'imprévisibilité de son déclenchement, l'absentéisme professionnel et les limitations rencontrées dans les loisirs sont des aspects de la santé touchés dans la maladie de Menière. Face à la difficulté de l'évaluation objective, une analyse par questionnaire de qualité de vie basée sur le ressenti du patient semble être la méthode la plus adaptée. L'évaluation objective quant à elle, reflet d'une fonction vestibulaire à un instant donnée d'une maladie évolutive, n'apporte que des réponses limitées au praticien.

# Conclusion

La maladie de Ménière présente encore de nombreuses interrogations. Interrogations sur son étiopathologie tout d'abord. Les progrès réalisés, notamment grâce aux modèles animaux ou à l'imagerie, laissent entrevoir une physiopathologie complexe. C'est à partir de cette physiopathologie non élucidée que les problèmes thérapeutiques naissent, le traitement médical n'ayant pas totalement fait ses preuves scientifiques, la chirurgie du sac endolymphatique restant controversée, et les traitements chirurgicaux destructeurs ayant des complications potentiellement graves. La maladie de Ménière en échec du traitement médical est alors une situation clinique qui n'obéit à aucun consensus ni algorithme de traitement préformé.

Ainsi, aucune comparaison n'a pu être faite entre ces différentes modalités thérapeutiques en tenant compte des critères de l'AAO-HNS ou de questionnaires de qualité de vie et les mesures objectives ne sont pas pertinentes pour juger de l'efficacité comparative des traitements.

La labyrinthectomie chimique est une technique efficace sur les symptômes vertigineux même si son mode d'administration et surtout d'action, ne sont pas complètement compris. Les protocoles dits titrés semblent être les moins nocifs. Ils doivent être adaptés à chaque patient. La place des questionnaires de qualité de vie dans les adaptations thérapeutiques semblent prioritaires vis à vis des explorations fonctionnelles objectives. Le futur de la thérapeutique s'acharnera à traiter la cause de la maladie de Ménière et non pas son cortège symptomatique; d'ici là, les patients soulagés par cette technique, vieille de 65 ans, seront encore nombreux.



# Bibliographie :

1. Baloh, Prosper Menière and his disease. *Arch. Neurol.*(2001) 58:1151–56.
2. Peron D, Kitamura K, Carniol PJ et al. Clinical and experimental results with focused ultrasound. *Laryngoscope.*(1983) 93:1217–1221.
3. Paparella MM, da Costa SS, Fox R, Yoo TH. Meniere's disease and other labyrinthine diseases. In: Paparella MM, Shumrick DA, Gluckmann J, Meyerhoff WL, eds. *Otolaryngology* (3rd edn). Philadelphia: WB Saunders, (1991):1689–714.
4. S.S. Costa et al. Meniere's disease: overview, epidemiology, and natural history. *Otolaryngol Clin N Am* (2002) 35: 455–495.
5. Morrison A, Johnson K, Genetics (molecular biology) and Meniere's disease. *Otolaryngol Clin North Am.* (2002) 35(3): 497-516.
6. Xenellis J, Morrison A, McClowskey D et al. HLA antigens in the pathogenesis of Menieres disease. *J. Laryngol. Otol.* (1986) 100: 21–4.
7. Arweiler DJ, Jahnke K, Grosse-Wilde H. Meniere disease as an autosomal dominant hereditary disease. *Laryngorhinootologie* (1995) 74: 512–15.
8. Gibson WPR, Arenberg K. Pathophysiologic theories in the etiology of Meniere's disease. *Otolaryngol Clin N Am* (1997) 30: 961.
9. Hsu C, Nomura Y. Carbonic anhydrase activity in the inner ear. *Acta Otolaryngol Suppl*, (1985) 418: 1-42.
10. Kerr T, Ross M, and Ernst S. Cellular localization of Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase in the mammalian cochlear duct: significance for cochlear fluid balance. *Am J Otolaryngol*, (1982) 3(5): 332-8.
11. Lawrence M. The flow of endolymph—a unified concept. *Otolaryngol Clin N Am* (1980) 13:577.
12. Salt A, DeMott J. Longitudinal endolymph flow associated with acute volume increase in the guinea pig cochlea. *Hear Res.* (1997) 107(1-2): 29-40
13. Couloigner V., et al. In vivo study of the electrochemical composition of luminal fluid in the guinea pig endolymphatic sac. *Acta Otolaryngol.* (1999) 119(2): 200-2.
14. Anatoli-Candela F. The histopathology of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol. Suppl.* (Stockh.).(1976) 340: 5–42.
15. Schuknecht H, Igarashi M. Pathophysiology of Meniere's disease. In: CR Pfaltz (Ed.), *Controversial Aspects of Menière's Disease*. Georg Thieme, New York (1986).
16. Schuknecht H, Suzuka Y, Zimmermann C. Delayed endolymphatic hydrops and its relationship to Menière's disease. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* (1990) 99: 843–53.
17. Schuknecht H, Richter E. Apical lesions of the cochlea in idiopathic endolymphatic hydrops and other disorders: pathophysiological implications. *ORL* (1980) 42: 46–76.
18. Hallpike C, Cairns H. Observations on the pathology of Menière's syndrome. *J. Laryngol. Otol.* (1938) 53: 625–55.
19. Wit H, Warmerdam TJ, Albers FW. Measurement of the mechanical compliance of the endolymphatic compartments in the guinea pig. *Hear Res.* (2000) 145: 82–90.
20. Salt, Plontke. Endolymphatic hydrops : Pathophysiology and experimental models. *Otolaryngol Clin N Am.* (2010) 43: 971-83.
21. Fraysse B, Alonso A, House W. Meniere's disease and endolymphatic hydrops, clinical/histopathological correlations. *Ann Otol Rhinol Laryngol* (1990) 89(Suppl 76): 2–22.

22. Schuknecht HF, Ruther A. Blockage of longitudinal flow in endolymphatic hydrops. *Eur Arch Otorrhinolaryngol.* (1991) 248:209–17.
23. McCall A, Gail P, Ishiyama B. Histopathological and ultrastructural analysis of vestibular endorgans in Meniere's disease reveals basement membrane pathology. *Ear, Nose and Throat Disorders* (2009) 9:4.
24. Schuknecht HF. *Pathology of the ear.* Cambridge (MA): Harvard University Press; 1991.
25. Masutani, H., et al., Stria vascularis in Meniere's disease: a quantitative histopathological study. *Auris Nasus Larynx.* (1991) 18(4): 351-7.
26. Warmerdam TJ, Schröder F, Wit H, et al. Perilymphatic and endolymphatic pressures during endolymphatic hydrops. *Eur Arch Otorrhinolaryngol* (2003) 260:9–11.
27. Sajjadi H, Paparella MM. Meniere's disease : *Lancet* (2008) 372: 406-14.
28. Paparella MM. Pathogenesis and pathophysiology of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* (1991) 485: 26–35.
29. Gibson W, Arenberg K. Pathophysiologic theories in the etiology of Meniere's disease. *Otolaryngol Clin N Am* (1997) 30:961.
30. Arenberg I, Lemke C, Shambaugh G. Viral theory for Meniere's disease and endolymphatic hydrops: overview and new therapeutic options for viral labyrinthitis. *Ann N Y Acad Sci.* (1997) 830: 306-13.
31. Tomoda K, et al. Meniere's disease and autoimmunity: clinical study and survey. *Acta Otolaryngol Suppl.* (1993) 500: 31-4.
32. Derebery M, Valenzuela S. Meniere's syndrome and allergy. *Otolaryngol ClinNorth Am,* (1992) 25(1): 213-24.
33. Enander A, Stahle J. Hearing in Meniere's disease. *Acta Otolaryngol (Stockh)* (1967) 64: 543–56.
34. Tanioka, H, et al. MR of the endolymphatic duct and sac: findings in Meniere disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* (1997) 18(1): 45-51.
35. Casselman, J, et al. Magnetic resonance examination of the inner ear and cerebellopontine angle in patients with vertigo and/or abnormal findings at vestibular testing. *Acta Otolaryngol Suppl.* (1994) 513: 15-27.
36. Schmalbrock P, et al. Submillimeter-resolution MR of the endolymphatic sac in healthy subjects and patients with Meniere disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* (1996) 17(9):1707-16.
37. Xenellis J, et al. Role of the new imaging modalities in the investigation of Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* (2000) 123: 114-9.
38. Snyder J. Predictability of the glycerin test in the diagnosis of Meniere's disease. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* (1982) 7(6): 389-97.
39. Gibson W, Prasher D. Electrocochleography and its role in the diagnosis and understanding of Meniere's disease. *Otolaryngol Clin North Am.* (1983) 16(1): 59-68.
40. Sass, K., Sensitivity and specificity of transtympanic electrocochleography in Meniere's disease. *Acta Otolaryngol.* (1998) 118(2): 150-6.
41. Murofushi T, Matsuzaki M, Shimizu K. Vestibular-evoked myogenic potentials in patients with unilateral Meniere's disease., in *Meniere's disease*, K. Publications, Editor. (1999): Paris,France
42. Cianfrone G, et al. Distortion product otoacoustic emissions in Meniere's disease. *Scand Audiol.* (2000) 29(2): 111-9.
43. de Kleine E, et al. Evoked otoacoustic emissions in patients with Meniere's disease. *Otol Neurotol.* (2002) 23(4): 510-6.

44. Odkvist L, et al. Subjective Visual Horizontal Determination During Otolith Stimulation by Eccentric Rotation in Conservatively Treated Meniere's Disease. *Int Tinnitus J.* (1998) 4(1): 75-77.
45. Futaki T, Kitahara M, Morimoto M. The furosemid test for Meniere's disease. *Acta Otolaryngol.* (1975) 79(5-6): 419-24.
46. Kitahara M, et al. Pressure test for the diagnosis of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol Suppl.* (1994). 510: 107-10.
47. Balkany T, Sires B, Arenberg I. Bilateral aspects of Meniere's disease: an underestimated clinical entity. *Otolaryngol Clin N Am.* (1980) 13:603.
48. S.S. Costa et al. Meniere's disease: overview, epidemiology, and natural history. *Otolaryngol Clin N Am.* (2002) 35: 455–495.
49. Santos PM, Hall RA, Snyder JM, et al. Diuretic and diet effect on Meniere's disease evaluated by the 1985 Committee on Hearing and Equilibrium guidelines. *Otolaryngol Head Neck Surg.* (1993) 109:680.
50. Thirlwall AS, Kundu S. Diuretics for Meniere's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* (2006) 3:CD003599.
51. James AL, Burton MJ. Betahistine for Meniere's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* (2001) 1:CD001873.
52. Paparella M, Sajjadi H. Surgical treatment of incapacitating peripheral vertigo: endolymphatic sac enhancement. *Otolaryngol Clin N Am.* (1994) 27: 381–402.
53. Paparella M, Fina M. Endolymphatic sac enhancement : reversal of pathogenesis. *Otolaryngol Clin N Am.* (2002) 35: 621–37.
54. Thomsen J, Bretlau P, Tos M, Johnsen NJ. Meniere's disease: endolymphatic sac decompression compared with sham (placebo) decompression. *Ann N Y Acad Sci.* (1981) 374: 820–30.
55. Silverstein H, Jackson L. Vestibular nerve section. *Otolaryngol Clin N Am.* (2002) 35: 655–73.
56. Jackler R, Whinney D. A century of eighth nerve surgery. *Otol Neurotol* (2001) 22: 401–16.
57. Kemink JL, Telian SA, Graham MD, et al. Transmastoid labyrinthectomy: reliable surgical management of vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* (1989) 101:5–10.
58. Gentine A, Martin E, Schultz P, Debry C, Charpiot A. Blocage du canal semi-circulaire latéral : un traitement chirurgical simple et efficace dans les maladies de Ménière invalidantes. *Rev Laryngol Oto Rhinol.* (2008) 129(1):11-16.
59. deJager P, van Altena, Hearing loss and nephrotoxicity in long-term aminoglycoside treatment in patients with tuberculosis. *Int J. Tuberc. Lung Dis.* (2002) 6: 622-27.
60. Fausti S, Henry J, Helt W, Phillips D, Frey R, Noffsinger D, Larson V, Fowler C. An individualized, sensitive frequency range for early detection of ototoxicity. *Ear Hear.* (1999) 20: 497–505.
61. Lerner, S A et al. Comparative study of ototoxicity and nephrotoxicity in patients randomly assigned to treatment with amikacin or gentamicin. *Am. J. Med.* (1986) 80: 98-104.
62. Talaska. Molecular and genetic aspects of aminoglycoside-induced hearing loss. (2006)
63. Sha, S, Schacht, J. Formation of reactive oxygen species following bioactivation of gentamicin. *Free Radic. Biol. Med.* (1999) 26: 341–47
64. Lesniak, W. et al. Ternary complexes of gentamicin with iron and lipid catalyze formation of reactive oxygen species. *Chem. Res. Toxicol.* (2005) 18: 357–64
65. Sha et al. Differential vulnerability of basal and apical hair cells is based on intrinsic

- susceptibility to free radicals. *Hearing Research* (2001) 155: 1-8
66. Nakashima et al. Vestibular and Cochlear Toxicity of Aminoglycosides : A review, *Acta Otolaryngol* (2000) 120: 904-11.
  67. Plontke S, Wood A, Salt A. Analysis of gentamicin kinetics in fluids of the inner ear with round window administration. *Otol Neurotol* (2002) 23(6):967-74.
  68. Hibi T, Suzuki T, Nakashima T. Perilymphatic concentration of gentamicin administered intratympanically in guinea pigs. *Acta Otolaryngol* (2001) 121(3):336-41.
  69. Aran J, Portmann M. Synergism between noise and ototoxic drugs: new experimental data. *Bull. Acad. Natl. Med.* (1990) 174: 939-44.
  70. Tan C et al. Potentiation of noise-induced hearing loss by amikacin in guinea pigs. *Hearing Res.* (2001) 161: 72-80.
  71. Song B et al. Iron chelators protect from aminoglycoside-induced cochleo and vestibulo toxicity. *Free Radic. Biol. Med.* (1998) 25: 189-95.
  72. Sha S, Schacht J. Salicylate attenuates gentamicin-induced ototoxicity. *Lab. Invest.* (1999) 79: 807-13.
  73. Sha S, Schacht J. Antioxidants attenuate gentamicin-induced free-radical formation in vitro and ototoxicity in vivo: Dmethionine is a potential protectant. *Hearing Res.* (2000) 142: 34-40
  74. Mathog R, Klein W. Ototoxicity of ethacrynic acid and aminoglycoside antibiotics in uremia. *N. Engl. J. Med.* (1969) 280: 1223-24.
  75. Hu D, et al. Genetic aspects of antibiotic induced deafness: mitochondrial inheritance. *J. Med. Genetics* (1991) 28: 79-83.
  76. Fischel-Ghodsian N. Genetic factors in aminoglycoside toxicity. *Pharmacogenomics.* (2005) 6: 27-36.
  77. Bareggi R, Grill V, Narducci P, Zweyer M, Tesei L, Russolo M. Gentamicin ototoxicity: histological and ultrastructural alterations after transtympanic administration. *Pharmacological Research.* (1990) 22(5): 635-44.
  78. Roehm P, Hoffer M, Balaban C. Gentamicin uptake in the chinchilla inner ear. *Hearing Res* (2007) 230: 43-52.
  79. Hiel H, Bennanni H, Erre JP, Auroousseau C, Aran JM. Kinetics of gentamicin in cochlear hair cells after chronic treatment. *Acta Otolaryngol (Stockh)* (1992) 112: 272-7.
  80. Hayashida T, Hiel H, Dulon D, Erre JP, Guilhaume A, Aran JM. Dynamic changes following combined treatment with gentamicin and ethacrynic acid with and without acoustic stimulation. Cellular uptake and functional correlates. *Acta Otolaryngol (Stockh)* (1989) 108: 404-13.
  81. Hayashida T, Nomura Y, Iwamori M, Nagai Y, Kurata T. Distribution of gentamicin by immunofluorescence in the guinea pig inner ear. *Arch Otorhinolaryngol* (1985) 242: 257-64.
  82. Dulon D, Aran JM, Zajic G, Schacht J. Comparative uptake of gentamicin, netilmicin, and amikacin in the guinea pig cochlea and vestibule. *Antimicrob Agents Chemother* (1986) 30: 96-100.
  83. Henry C, Schacht J. Pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics in blood, inner-ear fluids and tissues and their relationship to ototoxicity. *Audiology* (1988) 27: 137-45.
  84. Tran Ba Huy P, Bernard P, Schacht J. Kinetics of gentamicin uptake and release in the rat. Comparison of inner ear tissues and fluids with other organs. *J Clin Invest* (1986) 77: 1492-500.
  85. Schacht J. Biochemical basis of aminoglycoside ototoxicity. *Otolaryngol Clin North Am* (1993) 26: 845-56.
  86. Forge A, Schacht J. Aminoglycoside antibiotics. *Audiol Neurootol* (2000) 5: 39-47.
  87. Hoffer et al. Morphologic changes in the inner ear of chinchilla after middle ear

- administration of gentamicin in a sustained-release vehicle. *Otolaryngol. Head Neck surg* (1999) 120: 643-8.
88. Sha et al. Differential vulnerability of basal and apical hair cells is based on intrinsic susceptibility to free radicals. *Hearing Research* (2001) 155: 1-8.
  89. Hinojosa R, Nelson EG, Lerner SA, Redleaf MI, Schramm DR. Aminoglycoside: a human temporal bone study. *Laryngoscope*. (2001) 111: 1797–805.
  90. Matz G. Aminoglycoside cochlear toxicity. *Otolaryngol Clin North Am*. (1993) 26:705-11.
  91. Guthrie. Aminoglycoside induced ototoxicity, *Toxicology*. (2008) 249: 91-6.
  92. Shera. Evoked otoacoustic emissions arise by 2 fundamentally different mechanisms : a taxonomy for mammalian OAEs. *J. Acoust.Soc.Am.*(1999) 105: 782-98.
  93. Forge A, Fradis M. Structural abnormalities in the stria vascularis following chronic gentamicin treatment. *Hearing Res*. (1985) 20: 233–44.
  94. Kusunoki T, Cureoglu S, Schachern P, Sampaio A, Fukushima H, Oktay M, Paparella M, Effects of aminoglycoside administration on cochlear elements in human temporal bones. *Auris Nasus Larynx*. (2004) 31: 383-88.
  95. Hinojosa R, Lerner S. Cochlear neural degeneration without hair cell loss in two patients with aminoglycoside ototoxicity. *J. Infect. Dis*. (1987) 156: 449-55.
  96. Sone M, Schachern P, Paparella M. Loss of spiral ganglion cells as primary manifestation of aminoglycoside ototoxicity. *Hear. Res*. (1998) 115: 217–23.
  97. Huizing E, de Groot J. Human cochlear pathology in aminoglycoside ototoxicity. *Acta Otolaryngol. (Stockh.) Suppl*. (1987) 436: 117–25.
  98. Lindeman. Regional differences in sensitivity of the vestibular sensory epithelia to ototoxic antibiotics. *Acta Otolaryngol* (1969) 67: 177-89.
  99. Berggren D, Liu W, Frenz D, van deWater T. Spontaneous hair-cell renewal following gentamicin exposure in postnatal rat utricular explants. *Hear. Res*. (2003) 180
  100. Minor L. Gentamicin-induced bilateral vestibular hypofunction. *JAMA* (1998) 279: 541-44. 114-25.
  101. Bareggi R, Grill V, Narducci P, Zweyer M, Tesei L, Russolo M. Gentamicin ototoxicity: histological and ultrastructural alterations after transtympanic administration. *Pharmacological Research*. (1990) 22(5): 635-44.
  102. Park J, Cohen G. Vestibular ototoxicity in the chick: effects of streptomycin on equilibrium and on ampullary dark cells. *Am J Otolaryngol* (1982) 3(2):117–27.
  103. Park J, Cohen G. Further observations of vestibular ototoxicity in the chick: effects of streptomycin on the ampullary sensory epithelium. *Am J Otolaryngol* (1984) 5(6):387–93.
  104. Hiraide F. The histochemistry of the dark cells of the vestibular labyrinth. *Acta Otolaryngol*. (1995) 262: 63-75.
  105. Schuknecht H. Ablation therapy for the relief of Meniere's disease. *Laryngoscope* (1956) 66(7): 859–70.
  106. Schuknecht H. Ablation therapy in the management of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol Suppl (Stockh)* (1957) 132: 1–42.
  107. Silverstein H. Streptomycin treatment for Meniere's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* (1984) 112: 44–8.
  108. Lange G. Ototoxische Antibiotika in der Behandlung des MorbusMeniere. *Therapie Woche Wochenschrift Fur Praktische Medizin* (1976) 26(20): 1–6.
  109. Beck C, Schmidt C. 10 years of experience with intratympanally applied streptomycin (gentamicin) in the therapy of morbus Meniere. *Arch Otorhinolaryngol* (1978) 221(2):149–52.

110. Katzke D. Treatment of Meniere's disease with intratympanically applied gentamycin sulphate. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* (1982) 61(1):4–8.
111. Blessing R, Schlenter W. Long-term results of gentamycin therapy of Meniere's disease. *Laryngorhinootologie* (1989) 68(12): 657–60.
112. Moller C, Odkvist L, Thell J, et al. Vestibular and audiologic functions in gentamicin treated Meniere's disease. *Am J Otol* (1988) 9(5): 383–91.
113. Odkvist L. Middle ear ototoxic treatment for inner ear disease. *Acta Otolaryngol Suppl* (1989) 457: 83–6.
114. Laitakari K. Intratympanic gentamycin in severe Meniere's disease. *Clin Otolaryngol* (1990) 15(6): 545–8.
115. Nedzelski J, Schessel D, Bryce G, et al. Chemical labyrinthectomy: local application of gentamicin for the treatment of unilateral Meniere's disease. *Am J Otol.* (1992) 13(1): 18–22.
116. Nedzelski J, Bryce G, Pfleiderer A. Treatment of Meniere's disease with topical gentamicin: a preliminary report. *J Otolaryngol.* (1992) 21: 95-101.
117. Nedzelski J, Chiong C, Fradet G, et al. Intratympanic gentamicin instillation as treatment of unilateral Meniere's disease: update of an ongoing study. *AmJ Otol.* (1993) 14(3): 278-82.
118. Magnusson M, Padoan S. Delayed onset of ototoxic effects of gentamicin in treatment of Meniere's disease. Rationale for extremely low dose therapy. *Acta Otolaryngol.* (1991) 111(4): 671–6.
119. Magnusson M, Padoan S, Karlberg M, et al. Delayed onset of ototoxic effects of gentamicin in treatment of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol Suppl (Stockh)* (1991) 481: 610–2.
120. Toth A, Parnes L. Intratympanic gentamicin therapy for Meniere's disease: preliminary comparison of two regimens. *J Otolaryngol* (1995) 24(6): 340-4.
121. Atlas J, Parnes L. Intratympanic gentamicin for intractable Meniere's disease : 5-year follow-up. *J Otolaryngol* (2003) 32(5): 288–93.
122. Blakley B. Clinical forum: a review of intratympanic therapy. *Am J Otolaryngol* (1997) 18(4): 520–6.
123. Pullens B, van Benthem P. Intratympanic gentamicin for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2011) 3: CD008234
124. Stokroos R, Kingma H. Selective vestibular ablation by intratympanic gentamicin in patients with unilateral active Meniere's disease : a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Acta Oto-Laryngologica.* (2004) 124(2): 172–5.
125. Postema R, Kingma C, Wit H, Albers F, Van Der Laan B. Intratympanic gentamicin therapy for control of vertigo in unilateral Meniere's disease : a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Acta Oto-Laryngologica.* (2008) 128(8): 876–80.
126. Blakley B. Clinical forum: a review of intratympanic therapy. *Am J Otolaryngol.* (1997) 18(4): 520–6.
127. Hoffer M, Balough B, Gottshall K, Allen K, Weisskopf P, Wester D, Balaban C. Sustained-release devices in inner ear medical therapy. *Otolaryngol Clin N Am.* (2004) 37: 1053-60.
128. Banerjee A, Parnes L. The biology of intratympanic drug administration and pharmacodynamics of round window drug absorption. *Otolaryngol Clin N Am.* (2004) 37: 1035-51.
129. Hellstrom S, Johansson U, Anniko M. Structure of the round window membrane. *Acta Otolaryngol Suppl.* (1989) 457: 33–42.
130. King E, Salt A, Eastwood H, O'leary S. Direct entry of gadolinium into the vestibule. *JARO* (2011) doi: 10.1007/s10162-011-0280-5.

131. N.Salt, E. King, J. Hartsock, R. Gill, S. O'Leary. Marker entry into vestibular perilymph via the stapes following applications to the round window niche of guinea pigs. *Hearing Research* (2012) doi:10.1016/j.heares.2011.11.012.
132. Roehm P, Hoffer M Balaban CD. Gentamicin uptake in the chinchilla inner ear. *Hearing research* (2007) 230: 43-52.
133. Watanabe Y, Nakajima R, Oda R, Uno M, Naito T. Experimental study on the transfer of kanamycin to the inner ear fluids. *Med J Osaka Univ* (1971) 21: 257-63.
134. Hibi T, Suzuki T, Nakashima T. Perilymphatic concentration of gentamicin administered intratympanically in guinea pigs. *Acta Otolaryngol* (2001) 121(3): 336-41.
135. Hoffer M, Allen K, Kopke R, Weisskopf P, Gottshall K. Transtympanic versus sustained release administration of gentamicin : kinetics, morphology, and function. *Laryngoscope*. (2001) 111:1343-57.
136. Sheppard W, Wanamaker S, Pack A, Yamamoto S, Slepecky N. Direct round window application of gentamicin with delivery vehicles : a comparaison of ototoxicity. *Otolaryngol HN surg*. (2004) 131: 890-6.
137. Plontke S, Wood A, Salt A. Analysis of gentamicin kinetics in fluids of the inner ear with round window administration. *Otol Neurotol* (2002) 23(6): 967-74.
138. Voldrich L. The kinetics of streptomycin, kanamycin, and neomycin in the inner ear. *Acta Otolaryngol* (1965) 60: 243-8.
139. Vrabec D, Cody D, Ulrich J. A study of the relative concentrations of antibiotics in the blood, spinal fluid and perilymph in animals. *Ann Otol Rhinol Laryngol* (1965) 74: 688-705.
140. Watanabe Y, Nakajima R, Oda R, Uno M, Naito T. Experimental study on the transfer of kanamycin to the inner ear -fluids. *Med J Osaka Univ*. (1971) 21: 257-63.
141. Stupp H, Kupper K, Lagler F, Sous H, Quante M. Inner ear concentration and ototoxicity of different antibiotics in local and systemic application. *Audiology*. (1973) 12: 350-63.
142. Federspil P, Schatzle W, Tiesler E. Pharmacokinetics and ototoxicity of gentamicin, tobramycin and amikacin. *J Infect Dis*. (1976) 134: 200-5.
143. Minor L. Intratympanic gentamicin for control of vertigo in Meniere's disease : vestibular signs that specify completion of therapy. *Am J Otol* (1999) 20: 209-19.
144. Langman A, Kemink J, Graham M. Titration streptomycin therapy for bilateral Meniere's disease. Follow-up report. *Ann Otol Rhinol Laryngol* (1990) 99(11): 923-6.
145. Balyan F, Taibah A, De Donato G, et al. Titration streptomycin therapy in Meniere's disease: long-term results. *Otolaryngol Head Neck Surg* (1998) 118(2): 261-6.
146. Colletti V, Carner M, Colletti L. Auditory results after vestibular nerve section and intratympanic gentamicin for Ménière's disease. *Otol Neurotol* (2007) 28: 145-51.
147. Kaasinen S, Pyykkö I, Ishizaki H, Aalto H. Intratympanic Gentamicin in Ménière's disease. *Act Otolaryngol* (1998) 118(3): 294-8.
148. Kim Y, Choi H, Kim K, Kim Y. A case of Tumarkin Otolithic Crisis : Failed to treat with intratympanic gentamicin injection. *Res. Vestib Sci*. (2010) 9(2): 76-9.
149. Söderman A, Bergenius J, Bagger-Sjöbäck D, Tjell C, Langius A. Patients' subjective evaluations of quality of life related to disease-specific symptoms, sense of coherence, and treatment in Meniere's disease. *Otoneurol*. (2001) 22(4): 526-33.
150. Yardley L, et al. Symptoms, anxiety and handicap in dizzy patients: development of the vertigo symptom scale. *J Psychosom Res*. (1992) 36(8): 731-41.
151. Erlandsson S, Hallberg L, Axelsson A. Psychological and audiological correlates of perceived tinnitus severity. *Audiology*. (1992) 31(3): 168-79.

152. Antonovsky A. The structure and properties of the sense of coherence scale. *Soc Sci Med.* (1993) 36(6): 725-33.
153. Murphy M, Gates G. Measuring the effects of Meniere's disease : results of the Patient-Oriented Severity Index (MD POSI) version 1. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* (1999) 108(4): 331-7.
154. Soderman, A, et al. Patients' subjective evaluations of quality of life related to disease-specific symptoms, sense of coherence, and treatment in Meniere's disease. *Otol Neurotol.* (2001) 22(4): 526-33.
155. Green J, Verrall A, Gates G. Quality of life instruments in Meniere's disease. *The Laryngoscope.* (2007) 117(9): 1622-8.
156. Morel N, Dumas G, Righini C, Karkas C, Hitter A, Schmerber S. Etude vestibulaire multifréquentielle après neurotomie vestibulaire et labyrinthectomie chimique. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* (2008) 125: 139-45.
157. De Waele C, Meguenni R, Freyss G, et al. Intratympanic gentamicin injections for Meniere disease : vestibular hair cell impairment and regeneration. *Neurology.* (2002) 59(9): 1442-4.
158. Picciotti PM, Fiorita A, Di Nardo W, et al. VEMPs and dynamic posturography after intratympanic gentamicin in Meniere's disease. *J Vestib Res.* (2005) 15(3): 161-8.
159. Bartolami S, Montcouquiol M, Travo C, Sans A. Postlesional regeneration of vestibular hair cells in post embryonic animals. *Med. Sciences.* (2000) 16(10): 1073-80.
160. Taura A, Kojima K, Ito J, Ohmori H. Recovery of hair cell function after damage induced by gentamicin in organ culture of rat vestibular maculae. *Brain Res.* (2006) 1098(1): 33-48.



**Labyrinthectomie chimique dans la maladie de Menière ;  
De la physiopathologie à la clinique et revue de cas.**

---

RESUME

Les labyrinthectomies chimiques par administration intra-tympanique d'aminoside sont utilisées depuis de nombreuses années dans le traitement de la maladie de Menière, et connaissent une popularité croissante depuis quelques décennies.

Objectifs : Expliquer le mécanisme thérapeutique des aminosides par voie intra-tympanique, évaluer l'efficacité de ce traitement, ses effets secondaires et rechercher les meilleures méthodes pour cette évaluation.

Matériels et méthodes : Après rappels sur la maladie de Menière et sur l'ototoxicité des aminosides, une étude rétrospective sur 28 patients traités a été réalisée. Pour chaque patient, la sévérité de la maladie de Menière, ses caractéristiques et les résultats des explorations fonctionnelles ont été relevés parallèlement aux statuts auditifs.

Résultats : Plus de 80% des patients ont vu leur symptomatologie vertigineuse améliorée. La réponse vestibulaire à la stimulation calorique a diminué parallèlement à la réponse clinique. Les seuils auditifs ne se sont pas significativement dégradés pour 57% des patients.

La labyrinthectomie chimique est un traitement efficace de la maladie de Menière résistante au traitement médical. Les méthodes objectives semblent mal adaptées à l'évaluation à long terme de cette efficacité et la place des auto-questionnaires dans le suivi est à approfondir.

---

MOTS-CLES

**Labyrinthectomie, gentamicine, Menière, intra-tympanique, ototoxicité, aminoside**