

**UNIVERSITÉ DE NANTES**

---

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Année : 2021

N° 2021-174

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

DES D'Oto-Rhino-Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale

par

Delphine VELY née le 3 octobre 1992 à Granville

---

Présentée et soutenue publiquement le 8 octobre 2021

---

COMPARAISON RETROSPECTIVE ET MULTICENTRIQUE DE PROTOCOLES  
D'INJECTIONS TRANS-TYMPANIQUES DE CORTICOÏDES DANS LES SURDITES  
UNILATERALES BRUSQUES

---

Président : Monsieur le Professeur Philippe BORDURE

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Guillaume MICHEL

## **Remerciements**

### **A Monsieur le Dr Guillaume MICHEL**

Tu m'as fait l'honneur de diriger cette thèse. Je te remercie pour ta rigueur, ta patience et ta grande disponibilité. J'espère que cette thèse sera à la hauteur de tes espérances et de ton investissement.

### **A Monsieur le Pr Philippe BORDURE**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Vous nous transmettez votre savoir avec générosité et rigueur. La qualité de votre enseignement restera pour moi un modèle. Soyez assuré de mon profond respect.

### **A Monsieur le Pr Florent ESPITALIER**

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. J'ai pu bénéficier de ta disponibilité et de ton savoir au cours de mon internat. Sois assuré de ma reconnaissance.

### **A Madame le Dr Julie BOYER**

Tu as su nous transmettre ta passion et tes connaissances sur l'ORL pédiatrique avec une grande gentillesse et disponibilité. Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

### **A Monsieur le Dr Marc JARADE**

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de juger mon travail de thèse. Merci de me faire l'honneur de m'accueillir dans votre service pour mon post-internat.

### **A mes chefs de Nantes**

Christophe, Olivier, Kinnie, Laetitia : veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance pour l'enseignement dont vous m'avez fait bénéficier au cours de mon internat.

Pauline, Marine et Claire : travailler à vos côtés a été un réel plaisir !

### **Au service d'ORL du CHU de Nantes**

A l'équipe de la consultation : merci pour votre soutien.

### **A mes chefs du Mans**

Merci pour le semestre très agréable passé à vos côtés, pour votre bonne humeur et votre grande pédagogie.

### **A tous mes co internes**

Ces cinq années passées en votre présence resteront un très bon souvenir.

## **A Louis**

Pour ta présence et ton soutien sans faille. Pour les belles années à venir. Avec tout mon amour.

## **A mes parents**

A ma mère : tes qualités humaines et ton dévouement pour notre famille sont un modèle pour moi. Et merci aussi de m'avoir aidée à traduire mon article en anglais !

A mon père : je me souviendrai toujours de ta passion pour ton travail, de ta grande générosité et de l'intérêt que tu as porté à mes études tout au long de ces années. Je t'admire pour ton immense courage. J'aurais aimé que tu sois là. Je te dédie ma thèse.

Je vous dois beaucoup.

## **A mon frère Clément, et à sa famille, Margaux et le petit Ulysse**

### **A mon frère Paul**

Avec toute l'affection que je vous porte.

## **A mes amis**

A mes anciens colocs et amis très chers : Laure, Lucie, Chloé, Florian et Laure. A nos folles soirées passées et à venir, et parce qu'on a tout partagé.

A mes supers copains du Mans : Servane, Maxime, Anaïs, Virginie, Sarah, Elodie, Jean-Phi et Giulia. Chacun de vous est une rencontre extraordinaire, à nos week-ends de retrouvailles et aux vacances inoubliables.

A mes colocs de La Roche : Manon, Clara et Nicolas (et Lupus), à nos parties de rigolades, et à tous les bons moments passés avec vous.

A mes amies de fac : Isabelle, Mathilde, Adèle et Anaëlle. Avec toute la tendresse que j'ai pour vous.

A Mathilde, pour toutes nos discussions agréables.

A mes copains de l'internat du CHU : Pauline, Lydie, Laure, Mathilde,  
Orane, Anne-Victoire, Manu, Marwan, Alexandre.

### **A ma belle-famille**

Pour votre gentillesse à tous.

## Table des matières

<b>I Introduction .....</b>	<b>7</b>
<b>II Matériel et méthode .....</b>	<b>9</b>
II 1. Patients.....	9
II 2. Protocoles d'injections trans-tympaniques.....	10
II 3. Evaluation de l'audition .....	10
II 4. Analyses statistiques.....	11
<b>III Résultats .....</b>	<b>12</b>
III 1. Caractéristiques cliniques des groupes étudiés.....	12
III 2. Modalités d'injection .....	16
III 3. Résultats audiométriques à 1 mois .....	17
III 4. Facteurs prédictifs du taux de succès thérapeutique après injections trans-tympaniques .....	19
III 5. Facteurs prédictifs du taux d'amélioration du seuil d'intelligibilité après injections trans-tympaniques .....	22
<b>IV Discussion.....</b>	<b>25</b>
<b>V Conclusion .....</b>	<b>32</b>
<b>VI Bibliographie .....</b>	<b>33</b>

## I Introduction

La surdité unilatérale brusque (SUB) est définie par une perte d'au moins 30 dB sur 3 fréquences consécutives installée en 3 jours ou moins (1). Elle est généralement unilatérale et peut s'accompagner de vertiges, d'acouphènes et d'une sensation de plénitude d'oreille (2). Il s'agit d'une urgence thérapeutique car le délai de prise en charge conditionne la récupération auditive. Son incidence annuelle est de 5 à 20 pour 100 000 habitants (3). Bien que des causes vasculaires, virales et immunologiques aient été incriminées, l'étiopathogénie des surdités brusques demeure inconnue (4).

Le taux de récupération spontanée s'étend de 32 à 65% selon les études, avec une récupération dans la plupart des cas dans les deux semaines après le début des symptômes (5). Le pronostic dépend de plusieurs facteurs, en particulier de la sévérité de la surdité et de l'intervalle entre le début des symptômes et le début du traitement. Le traitement de première intention consiste généralement en l'administration de corticoïdes par voie systémique. Cependant, les corticoïdes systémiques peuvent avoir des effets indésirables importants (ulcère gastrique, nécrose de hanche, hyperglycémie, troubles de l'humeur) et sont parfois contre-indiqués (patient diabétique par exemple).

Ainsi, depuis quelques années, les injections trans-tympaniques de corticoïdes sont utilisées en cas d'échec ou de contre-indication à la corticothérapie systémique (6,7). Elles sont simples à réaliser en ambulatoire, sous anesthésie locale, et sont en général bien tolérées. La solution de corticoïdes est administrée dans l'oreille moyenne à l'aide d'une aiguille insérée à travers le tympan et diffuse passivement dans la cochlée à travers la membrane de la fenêtre ronde, ce qui permet d'augmenter localement la concentration du produit et sa durée d'action (8), tout en évitant un passage systémique. L'efficacité des injections trans-tympaniques a été démontrée dans les cas d'échec de la corticothérapie systémique ou en cas de contre-indication (9). Mais le mécanisme d'action des corticoïdes dans l'oreille interne n'est toujours pas clair. Pour certains, ils entraînent une diminution de l'inflammation, pour d'autres, une augmentation du flux sanguin dans la cochlée, une inhibition de

l'apoptose dans l'oreille interne, une amélioration du fonctionnement de la strie vasculaire ou encore le maintien de l'homéostasie ionique (10,11).

Cependant, bien que ces injections aient démontré leur efficacité, il n'existe pas de consensus clair sur leurs modalités de réalisation. Elles dépendent en grande partie des habitudes de chaque centre. Diverses molécules peuvent être administrées, comme la dexaméthasone, qui est utilisée le plus fréquemment, mais aussi la méthylprednisolone et la prednisolone. Ces molécules possèdent des biodisponibilités différentes dans le liquide endolymphatique de la cochlée (12). Plusieurs concentrations sont disponibles. La fréquence des injections, leur nombre et le délai d'administration par rapport au début des symptômes sont variables d'un centre à l'autre. Les techniques diffèrent aussi selon la méthode d'administration. Dans la littérature, les auteurs se sont surtout attachés à prouver l'efficacité des injections trans-tympaniques, en les comparant aux traitements corticoïdes systémiques. Mais peu d'auteurs se sont intéressés aux modalités de réalisation des injections trans-tympaniques de corticoïdes.

Ainsi, l'objectif principal de cette étude était de comparer les résultats audiométriques de trois protocoles d'injections trans-tympaniques différents chez des patients atteints de surdité unilatérale brusque.



## II Matériel et méthode

### II 1. Patients

Les patients atteints d'une surdité unilatérale brusque et ayant bénéficié d'injections trans-tympaniques de corticoïdes aux CHU de Nantes, de Rennes et de Caen entre octobre 2013 et décembre 2020 ont été inclus de manière rétrospective dans l'étude. Les injections avaient été réalisées soit en deuxième intention en cas d'échec de la corticothérapie systémique, soit en première intention en cas de contre-indication.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- surdité de perception avec perte d'au moins 30 dB sur au moins 3 fréquences consécutives installée en 72 heures ou moins.
- traitée par injections trans-tympaniques de corticoïdes.

Les critères d'exclusion étaient :

- découverte sur le bilan de la SUB d'une pathologie concomitante (schwannome).
- arrêt du protocole d'injections dès la première injection.

Les données démographiques ont été colligées à partir des dossiers médicaux, ainsi que d'autres facteurs susceptibles d'influencer le pronostic. Il s'agissait en particulier de l'intervalle entre le début des symptômes et le début de la corticothérapie systémique et de l'intervalle entre le début des symptômes et la première injection trans-tympanique. La présence de vertiges, d'acouphènes, d'une otalgie, d'une sensation de plénitude d'oreille ou d'une infection concomitante des voies aériennes supérieures ont aussi été pris en compte.

La surdité initiale était classée en 4 niveaux :

- légère (PTA : 26 – 40 dB),
- modérée (PTA : 41 – 70 dB),

- sévère (PTA : 71 – 90 dB),
- profonde (PTA  $\geq$  91 dB).

L'audiogramme initial pouvait prendre différentes configurations : plat, en pente de ski (perte sur les fréquences aiguës), en montée (perte sur les fréquences graves), en forme de morsure de cookie (« cookie bite », perte sur les fréquences intermédiaires) ou en forme de morsure de cookie inversée (« inverse cookie-bite », perte sur les fréquences aiguës et sur les fréquences graves).

Enfin, les résultats du bilan systématique, comprenant un bilan biologique standard et une IRM des conduits auditifs internes et des angles ponto-cérébelleux, ont été recueillis.

## *II 2. Protocoles d'injections trans-tympaniques*

Les modalités de réalisation des injections trans-tympaniques de corticoïdes variaient entre les centres et au sein de chaque centre selon la période, en termes de fréquence des injections et de leur nombre.

L'intervention était réalisée sous anesthésie locale sous contrôle microscopique systématiquement. Environ 0,5 cc de dexaméthasone (Dexaméthasone 8 mg/ml) était injecté dans le quadrant tympanique postéro-inférieur de l'oreille atteinte. Ensuite, le patient devait rester allongé en décubitus dorsal pendant 45 minutes, la tête tournée vers l'oreille saine, de manière à favoriser un contact prolongé entre la dexaméthasone et la fenêtre ronde.

## *II 3. Evaluation de l'audition*

Les résultats des audiométries tonales et vocales avant le début et à distance (au moins 1 mois) de la série d'injections trans-tympaniques ont été colligés. Le seuil moyen en tonale correspondait à la moyenne des seuils en conduction aérienne à 4 fréquences : 0.5, 1, 2 et 4 kHz.

A distance de la série d'injections trans-tympaniques, le degré de récupération

auditive était établi selon les critères de Furuhashi (13) (**Tableau 1**). Les résultats audiométriques étaient classés en succès thérapeutique (récupération complète + amélioration marquée) et en échec thérapeutique (amélioration légère + pas d'amélioration).

Quant à l'audiométrie vocale, nous nous sommes intéressés aux seuils d'intelligibilité. L'amélioration du seuil d'intelligibilité à distance de la série d'injections trans-tympaniques était définie par un gain du seuil d'intelligibilité supérieur à 30 dB ou un seuil d'intelligibilité  $\leq$  25 dB ou identique à l'oreille controlatérale.

**Tableau 1** Critères de Furuhashi utilisés pour définir l'amélioration de l'audition

Récupération complète	PTA $\leq$ 25 dB ou identique à l'oreille controlatérale
Amélioration marquée	Amélioration du PTA > 30 dB
Amélioration légère	Amélioration du PTA entre 10 et 30 dB
Pas d'amélioration	Amélioration du PTA < 10 dB

#### *II 4. Analyses statistiques*

La comparaison des mesures entre les 3 groupes a été réalisée à l'aide d'un test exact de Fisher lorsqu'il s'agissait de variables catégorielles, et à l'aide d'un test de Kruskal-Wallis pour les variables continues.

Un test de Wilcoxon a été utilisé pour comparer le seuil moyen en tonale et le seuil d'intelligibilité avant et après les injections trans-tympaniques.

La recherche des facteurs prédictifs du taux de succès thérapeutique et du taux d'amélioration du seuil d'intelligibilité a été réalisée à l'aide d'un modèle de régression logistique univarié et multivarié.

Un  $p < 0,05$  était considéré comme statistiquement significatif.

### III Résultats

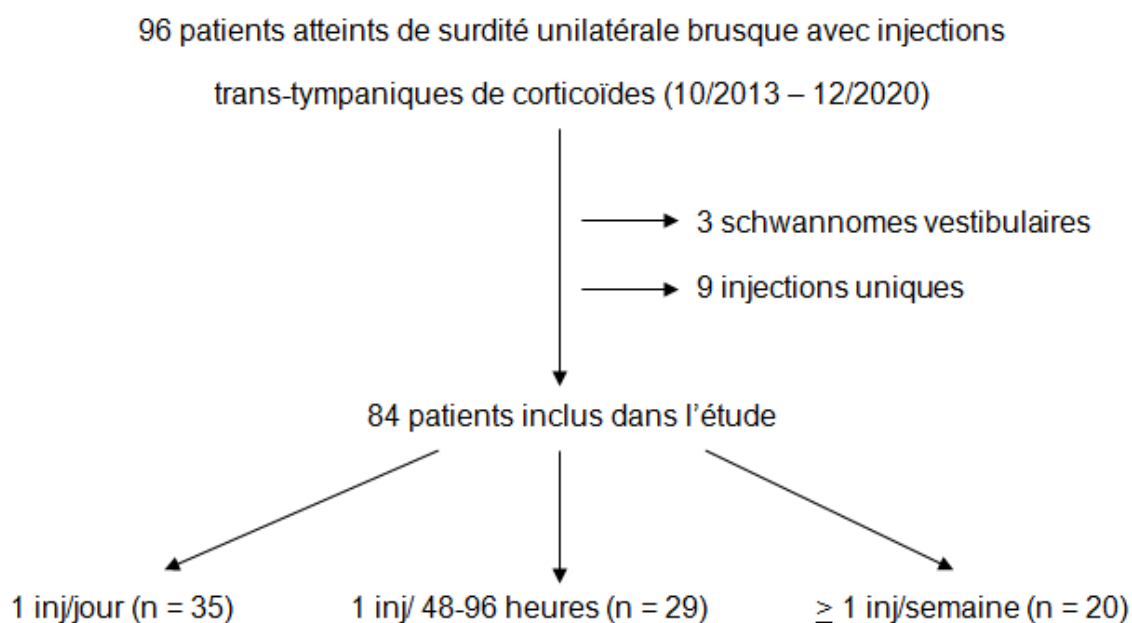
#### III 1. Caractéristiques cliniques des groupes étudiés

Quatre-vingt-seize patients atteints d'une surdité unilatérale brusque avaient bénéficié d'injections trans-tympaniques de corticoïdes aux CHU de Nantes, de Rennes et de Caen entre octobre 2013 et décembre 2020.

Trois patients ont été exclus car ils présentaient un schwannome vestibulaire du côté atteint. Neuf patients avaient eu une injection unique, soit parce que le médecin avait jugé inutile de poursuivre le protocole d'injection (du fait d'une absence précoce de résultat), soit parce que le patient avait refusé de réitérer les injections. Ils ont été exclus également.

Au total, 84 patients atteints d'une surdité unilatérale brusque et ayant bénéficié d'injections trans-tympaniques de dexaméthasone ont été inclus dans l'étude. Le flowchart de l'étude est présenté en **Figure 1**.

**Figure 1** Flowchart de l'étude



Les injections trans-tympaniques de dexaméthasone étaient réalisées selon trois types de protocoles différents :

- 35 patients avaient eu une injection par jour pendant 5 jours
- 29 patients avaient eu une injection toutes les 48 à 96 heures
- 20 patients avaient eu des injections séparées d'un intervalle d'une semaine à un mois.

Les caractéristiques descriptives de ces trois groupes de protocoles sont indiquées dans le **Tableau 2**.

Les facteurs de risque cardiovasculaires correspondaient à une hypertension artérielle (n = 17), un diabète (n = 6), une cardiopathie (n = 12), une dyslipidémie (n = 15). Concernant les antécédents de chirurgie otologique du côté atteint, 5 patients avaient eu une pose d'aérateur trans-tympanique, 1 patient avait eu une chirurgie du sac endolymphatique, 1 patient avait eu une tympanoplastie et 1 patient avait eu une stapédotomie.

Le bilan biologique était le plus souvent normal, en dehors de quelques causes observées dans notre cohorte (méningite chez 2 patients, aplasie compliquée d'un choc septique chez 1 patient, hyperleucocytose à prédominance de polynucléaires neutrophiles chez 2 patients).

L'IRM était également le plus souvent sans anomalie, sachant que les patients présentant un schwannome étaient exclus de l'étude. Quelques rares IRM ont cependant mis en évidence des anomalies notables (une hémorragie intra-cochléaire chez 1 patient, une dilatation majeure de l'aqueduc du vestibule chez 1 patient, une anomalie de la substance blanche en faveur d'une sclérose en plaque chez 1 patient et une labyrinthite chez 2 patients).

Il n'y avait pas de différence significative concernant le sexe, l'âge médian, la présence de facteurs de risque cardiovasculaires, les antécédents de barotraumatisme ou de traumatisme crânien, les signes associés (acouphènes, vertiges, otalgie, sensation de plénitude d'oreille, infection des voies aériennes supérieures), la présence d'une anomalie à l'IRM, la prise d'un traitement corticoïde systémique antérieur, le délai entre l'apparition de la surdité brusque et le début de la corticothérapie systémique, la forme de la courbe audiométrique au diagnostic et le

seuil moyen en tonale de l'oreille controlatérale entre les groupes.

Cependant, il y avait une différence significative entre les groupes concernant les antécédents de chirurgie otologique du côté atteint, de surdité brusque, de maladie Ménière, la présence d'une anomalie au bilan biologique systématique, et le niveau de surdité au diagnostic. Le taux d'antécédent de chirurgie otologique du côté atteint était plus élevé dans le groupe « 1 injection par jour » que dans les deux autres groupes ( $p = 0.002$ ). Il en était de même pour le taux d'antécédent de surdité brusque ( $p = 0.003$ ) et le taux de maladie de Ménière ( $p < 0.001$ ). Les anomalies au bilan biologique étaient statistiquement plus fréquentes dans le groupe « 1 injection toutes les 48 à 96 heures » que dans les deux autres groupes. La surdité initiale était statistiquement plus élevée dans le groupe « 1 injection toutes les 48 à 96 heures » que dans les 2 autres groupes.

**Tableau 2** Caractéristiques descriptives des groupes.

Caractéristique n (%)	1 inj/jour (n = 35)	1 inj/48–96h (n = 29)	≥ 1 inj/semaine (n = 20)	p value
<b>Sexe</b>				
Homme	16 (45.7)	16 (55.2)	12 (60.0)	0.569
Femme	19 (54.3)	13 (44.8)	8 (40.0)	
<b>Âge (médiane en années)</b>	53 [38 – 62.5]	53 [39 – 65]	53 [43.25 – 62.25]	0.905
<b>Facteur de risque cardiovasculaire</b>	5 (14.3)	10 (34.5)	7 (35.0)	0.105
<b>Antécédent de chirurgie otologique oreille atteinte</b>	8 (22.9)	0 (0)	0 (0)	0.002*
<b>Antécédent de surdité brusque</b>	10 (28.6)	0 (0)	3 (15)	0.003*
<b>Antécédent de maladie de Ménière</b>	11 (31.4)	0 (0)	0 (0)	< 0.001*
<b>Antécédent de barotraumatisme</b>	1 (2.9)	1 (3.4)	0 (0)	1
<b>Antécédent de traumatisme crânien</b>	3 (8.6)	4 (13.8)	3 (15)	0.754
<b>Signes associés</b>				
Acouphènes	25 (71.4)	18 (62.1)	14 (70)	0.761
Vertiges	16 (45.7)	14 (48.3)	9 (45)	1
Otalgie	3 (8.6)	4 (13.8)	1 (5)	0.715
Sensation de plénitude d'oreille	5 (14.3)	2 (6.9)	1 (5)	0.513
Infection des voies aériennes supérieures	1 (2.9)	1 (3.4)	2 (10)	0.549
<b>Anomalie au bilan biologique</b>	0 (0)	5 (17.2)	0 (0)	0.004*
<b>Anomalie à l'IRM</b>	0 (0)	4 (13.8)	1 (5)	0.055
<b>Traitement corticoïde systémique antérieur</b>	27 (77.1)	21 (72.4)	18 (90)	0.326
<b>Délai entre début des symptômes – début des corticoïdes systémiques (médiane en jours)</b>	2 [0 – 3.5]	2.5 [0.25 – 3.75]	2 [0 – 4]	0.836
<b>Forme de l'audiogramme</b>				
Flat	17 (48.6)	19 (65.5)	12 (60)	0.176
Up-sloping	7 (20)	0 (0)	3 (15)	
Down-sloping	9 (25.7)	7 (24.1)	3 (15)	
Cookie-bite/inverse cookie-bite	2 (5.7)	3 (10.3)	2 (10)	
<b>Surdité oreille atteinte au diagnostic</b>	65 [43.75 – 83.75]	86.25 [62.5 – 116.25]	58.75 [40.31 – 114.06]	0.030*
<b>Seuil moyen en tonale oreille controlatérale (médiane en dB)</b>	16.25 [7.5 – 45.62]	16.25 [2.5 - 30]	14.38 [9.69 – 25.62]	0.562

### III 2. Modalités d'injection

Le **Tableau 3** présente les modalités de réalisation des injections trans-tympaniques dans chacun des groupes.

Le nombre total d'injections trans-tympaniques, la durée médiane du traitement par injections trans-tympaniques et le délai médian entre l'apparition de la surdité brusque et le début des injections différaient de manière significative entre les groupes.

Le groupe « 1 injection par jour » avait un total de 4 ou 5 injections, alors que les groupes « 1 injection toutes les 48 à 96 heures » et « intervalle entre les injections  $\geq$  1 semaine » avaient au total 2 ou 3 injections.

La durée médiane du traitement par injections trans-tympaniques était plus élevée dans le groupe « intervalle entre les injections  $\geq$  1 semaine » que dans les deux autres groupes.

Enfin, le délai médian entre l'apparition de la surdité brusque et le début des injections était statistiquement plus long dans le groupe « 1 injection par jour », avec une médiane de 24 jours contre 14 jours dans le groupe « 1 injection toutes les 48 à 96 heures » et 15 jours dans le groupe « intervalle entre les injections  $\geq$  1 semaine ».

**Tableau 3** Modalités de réalisation des injections selon les groupes.

	<b>1 inj/jour (n = 35)</b>	<b>1 inj/48-96h (n = 29)</b>	<b><math>\geq</math> 1 inj/semaine (n = 20)</b>	<b>p value</b>
<b>Nombre n (%)</b>				
2 ou 3 injections	2 (5.7)	26 (89.7)	18 (90)	
4 ou 5 injections	33 (94.3)	3 (10.3)	2 (10)	<0.001*
<b>Durée (médiane en jours)</b>	5 [5 – 5]	6 [5 - 8]	18 [16 – 24.5]	<0.001*
<b>Délai entre début des symptômes – début des ITT (médiane en jours)</b>	24 [13.5 – 42.5]	14 [6.5 – 20.25]	15 [9.75 – 30.5]	0.014*



### III 3. Résultats audiométriques à 1 mois

Les résultats audiométriques à 1 mois sont présentés dans le **Tableau 4**.

L'amélioration du seuil moyen en tonale et du seuil d'intelligibilité à au moins 1 mois des injections trans-tympaniques était significative dans les groupes « 1 injection/jour » ( $p = 0.0025$  et  $p = 0.0011$ , respectivement) et « 1 injection/48 à 96 heures » ( $p = 0.00033$  et  $p = 0.0021$ , respectivement). En revanche, dans le groupe « > ou = 1 injection/semaine », la différence avant et après injections pour ces deux valeurs n'était pas significative ( $p = 0.098$  et  $p = 0.41$ , respectivement). Les box plots en **Figures 2 et 3** illustrent l'évolution du seuil moyen en tonale et du seuil d'intelligibilité respectivement avant et après injections dans chaque groupe. La valeur centrale des box plots est la médiane, les extrémités sont les quartiles. Les valeurs avant traitement sont appariées avec le résultat post-injections.

La comparaison de l'amélioration du seuil moyen en tonale et du taux de succès thérapeutique n'a pas montré de différence significative entre les groupes ( $p = 0.601$  et  $p = 0.902$ , respectivement).

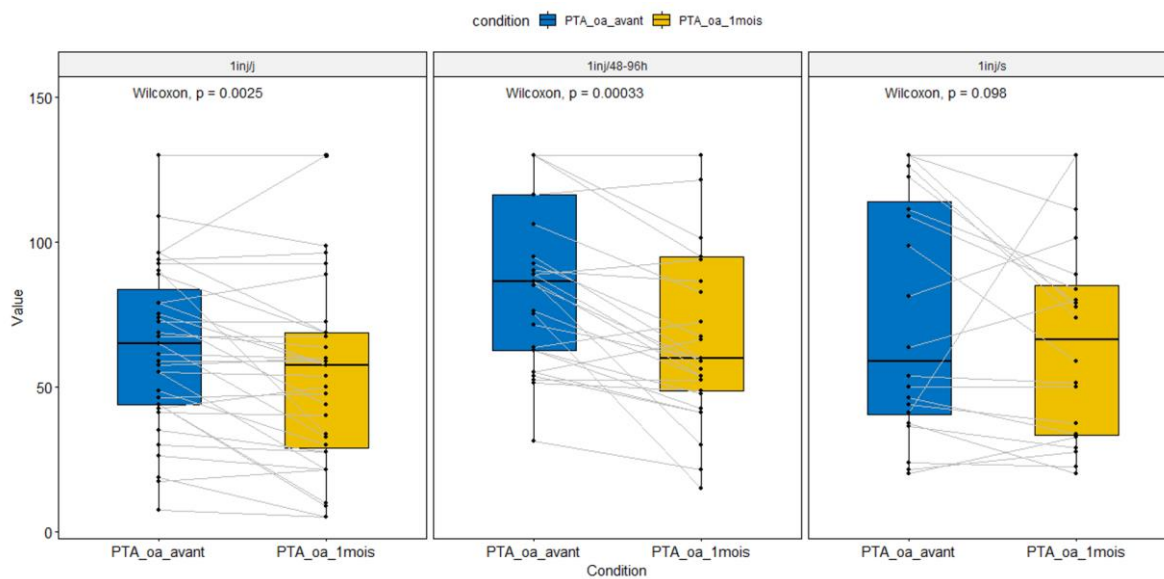
Nous n'avons pas non plus retrouvé de différence significative concernant l'amélioration du seuil d'intelligibilité et le taux d'amélioration de ce seuil entre les groupes ( $p = 0.789$  et  $p = 0.249$ , respectivement).

Enfin, la stratification sur le délai avant injections n'a pas permis de retrouver de différence significative en termes de résultats auditifs entre les groupes.

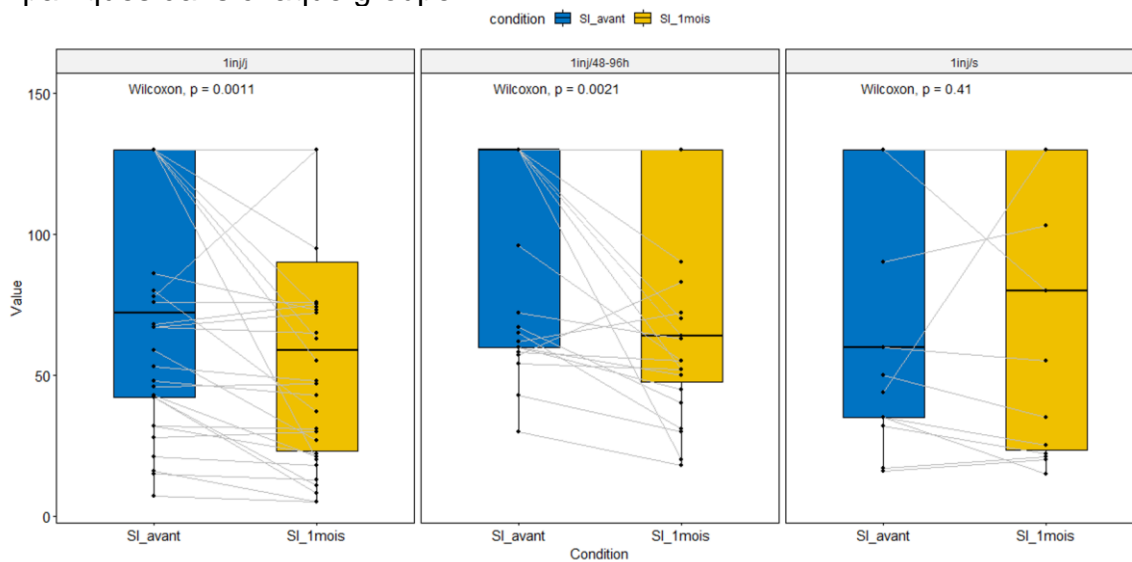
**Tableau 4** Comparaison des résultats audiométriques à au moins 1 mois entre les groupes.

	1 inj/jour	1 inj/48–96h	≥ 1 inj/semaine	p-value
<b>Gain du seuil moyen en tonale à au moins 1 mois (médiane en dB)</b>	2.5 [0 – 20.62]	12.5 [0 – 26.25]	6.88 [-1.56 – 23.12]	0.601
<b>Succès thérapeutique n (%)</b>	9 (25.7)	7 (24.1)	6 (30)	0.902
<b>Gain du seuil d'intelligibilité à au moins 1 mois (médiane en dB)</b>	2 [0 – 31.5]	9 [0 – 34]	2.5 [0 – 16.25]	0.789
<b>Amélioration du seuil d'intelligibilité n (%)</b>	16 (47.1)	8 (29.6)	4 (26.7)	0.249

**Figure 2** Evolution du seuil moyen en tonale avant et après injections trans-tympaniques dans chaque groupe.



**Figure 3** Evolution du seuil d'intelligibilité avant et après injections trans-tympaniques dans chaque groupe.



### *III 4. Facteurs prédictifs du taux de succès thérapeutique après injections trans-tympaniques*

Parmi les variables analysées ayant pu influencer le succès thérapeutique après injections trans-tympaniques de corticoïdes, l'une d'entre elles était significative (**Tableau 5**) ; il s'agissait du délai entre l'apparition de la surdité brusque et le début des injections trans-tympaniques ( $p = 0.048$ ). Le graphique en **Figure 4** illustre le taux de succès thérapeutique en fonction du délai médian avant les injections.

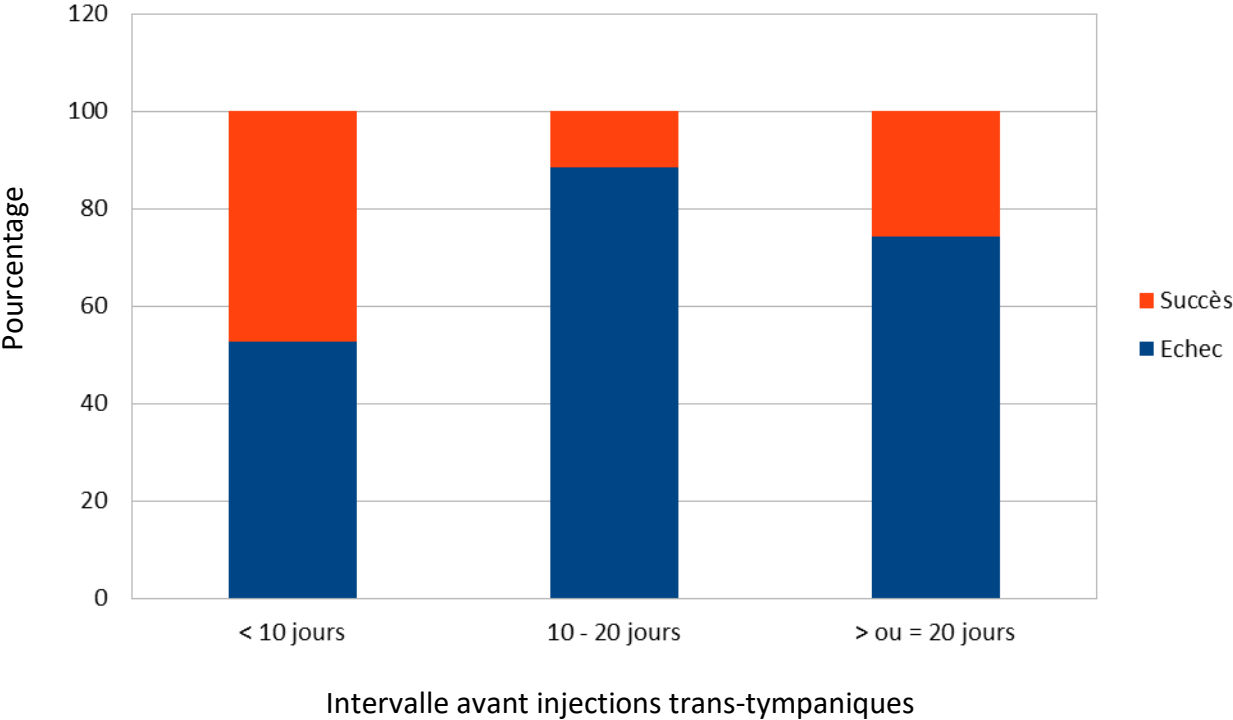
Ainsi, 47.4% des patients ayant bénéficié de ce traitement dans les 10 jours après l'apparition des symptômes ont eu une amélioration de leur seuil moyen en tonale d'au moins 30 dB ou bien leur seuil moyen en tonale à au moins 1 mois des injections était inférieur à 25 dB ou identique à l'oreille controlatérale, contre seulement 11.5% des patients ayant eu leurs injections entre 10 et 20 jours après l'apparition de la surdité.

Par ailleurs, 60% des patients qui avaient une courbe de forme ascendante au diagnostic avaient une amélioration marquée ou une récupération complète à au moins 1 mois des injections, contre 18.8% des patients qui avaient un audiogramme plat au diagnostic. Cette différence était significative en analyse univariée, mais pas en analyse multivariée.

**Tableau 5** Recherche de facteurs prédictifs du taux de succès thérapeutique après injections trans-tympaniques.

Variable <i>n</i> (%)	Échec	Succès	OR (univariable)	OR (multivariable)
<b>Sexe</b>				
Homme	33 (75)	11 (25)		
Femme	29 (72.5)	11 (27.5)	1.14 (0.43-3.04, p=0.795)	0.30 (0.05-1.47, p=0.151)
<b>Âge (mean SD)</b>	53.3 (17.8)	48.2 (15.2)	0.98 (0.95-1.01, p=0.235)	0.98 (0.93-1.03, p=0.448)
<b>Antécédent de surdité brusque</b>				
Non	54 (76.1)	17 (23.9)		
Oui	8 (61.5)	5 (38.5)	1.99 (0.54-6.80, p=0.280)	0.57 (0.03-6.92, p=0.680)
<b>Acouphènes</b>				
Non	23 (85.2)	4 (14.8)		
Oui	39 (68.4)	18 (31.6)	2.65 (0.86-10.04, p=0.111)	4.66 (0.82-37.65, p=0.108)
<b>Protocole</b>				
1 inj/jour	26 (74.3)	9 (25.7)		
1 inj/48-96h	22 (75.9)	7 (24.1)	0.92 (0.29-2.87, p=0.885)	0.97 (0.14-6.90, p=0.972)
≥ 1 inj/semaine	14 (70)	6 (30)	1.24 (0.35-4.18, p=0.732)	0.81 (0.13-5.18, p=0.820)
<b>Traitement corticoïde antérieur</b>				
Non	9 (50)	9 (50)		
Oui	53 (80.3)	13 (19.7)	0.25 (0.08-0.74, p=0.013)	0.46 (0.06-2.96, p=0.418)
<b>Délai entre début des symptômes – début des ITT (médiane en jours)</b>				
< 10 jours	10 (52.6)	9 (47.4)		
10 – 20 jours	23 (88.5)	3 (11.5)	0.14 (0.03-0.60, p=0.012)	0.10 (0.01-0.87, p=0.048)*
≥ 20 jours	26 (74.3)	9 (25.7)	0.38 (0.12-1.24, p=0.112)	0.54 (0.08-3.71, p=0.530)
<b>Forme de l'audiogramme</b>				
Flat	39 (81.2)	9 (18.8)		
Up-sloping	4 (40)	6 (60)	6.50 (1.55-30.41, p=0.012)	9.96 (0.90-130.97, p=0.062)
Down-sloping	15 (78.9)	4 (21.1)	1.16 (0.28-4.16, p=0.830)	1.06 (0.15-6.84, p=0.953)
Cookie-bite/inverse cookie-bite	4 (57.1)	3 (42.9)	3.25 (0.56-17.46, p=0.165)	11.52 (0.82-220.12, p=0.077)
<b>Seuil moyen en tonale oreille controlatérale (mean SD)</b>	33.7 (38.1)	16 (16.2)	0.98 (0.95-1.00, p=0.059)	0.97 (0.93-1.00, p=0.099)

**Figure 4** Graphique montrant le taux de succès et d'échec thérapeutique en fonction de l'intervalle avant la réalisation des injections trans-tympaniques ( $p=0.048$ ).



### *III 5. Facteurs prédictifs du taux d'amélioration du seuil d'intelligibilité après injections trans-tympaniques*

Parmi les variables analysées ayant pu influencer l'amélioration du seuil d'intelligibilité après injections trans-tympaniques de corticoïdes, deux étaient significatives (**Tableau 6**).

Un âge plus jeune était associé à une meilleure récupération du seuil d'intelligibilité ( $p = 0.046$ ). L'âge médian chez les patients qui avaient eu une amélioration marquée ou une récupération complète de leur seuil d'intelligibilité à au moins 1 mois des injections était de 47.6 ans, alors qu'il était de 55.9 ans chez les patients qui avaient eu une amélioration légère ou pas d'amélioration.

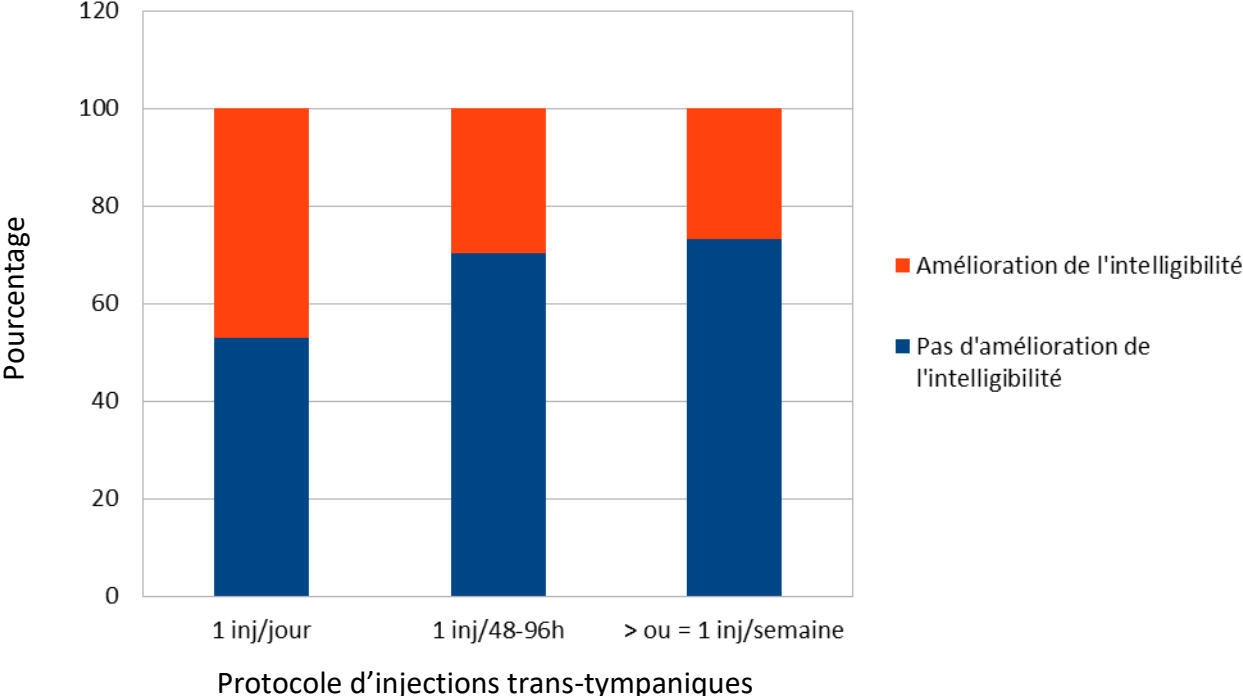
Les injections trans-tympaniques séparées d'au moins une semaine étaient associées de manière significative à une moins bonne récupération du seuil d'intelligibilité que les injections réalisées de manière quotidienne ( $p = 0.045$ ). Ainsi, 47.1% des patients qui avaient eu des injections trans-tympaniques quotidiennes ont eu une amélioration marquée ou une récupération complète de leur seuil d'intelligibilité, contre seulement 26.7% des patients qui avaient eu des injections séparées d'au moins 1 semaine. Le graphique en **Figure 5** illustre le taux d'amélioration du seuil d'intelligibilité en fonction du protocole employé.

Par ailleurs, 77.8% des patients qui avaient une courbe de forme ascendante au diagnostic avaient une amélioration marquée ou une récupération complète de leur seuil d'intelligibilité à au moins 1 mois des injections, contre 32.6% des patients qui avaient un audiogramme plat au diagnostic. Cette différence était significative en analyse univariée, mais pas en analyse multivariée.

**Tableau 6** Recherche de facteurs prédictifs du taux d'amélioration du seuil d'intelligibilité après injections trans-tympaniques.

Variable <i>n</i> (%)	Pas d'amélioration	Amélioration	OR (univariable)	OR (multivariable)
<b>Sexe</b>				
Homme	26 (66.7)	13 (33.3)		
Femme	22 (59.5)	15 (40.5)	1.36 (0.54-3.51, p=0.516)	0.51 (0.12-1.99, p=0.344)
<b>Âge (mean SD)</b>	55.9 (18.3)	47.6 (13.3)	0.97 (0.94-1.00, p=0.046)	0.96 (0.92-1.00, p=0.046*)
<b>Antécédent de surdité brusque</b>				
Non	42 (65.6)	22 (34.4)		
Oui	6 (50.0)	6 (50.0)	1.91 (0.54-6.79, p=0.308)	1.09 (0.09-9.93, p=0.938)
<b>Acouphènes</b>				
Non	20 (83.3)	4 (16.7)		
Oui	28 (53.8)	24 (46.2)	4.29 (1.39-16.30, p=0.018)	5.10 (1.03-34.00, p=0.062)
<b>Protocole</b>				
1 inj/jour	18 (52.9)	16 (47.1)		
1 inj/48-96h	19 (70.4)	8 (29.6)	0.47 (0.16-1.35, p=0.169)	0.41 (0.08-1.86, p=0.257)
≥ 1 inj/semaine	11 (73.3)	4 (26.7)	0.41 (0.10-1.46, p=0.187)	0.15 (0.02-0.85, p=0.045*)
<b>Traitement corticoïde antérieur</b>				
Non	9 (56.2)	7 (43.8)		
Oui	39 (65)	21 (35)	0.69 (0.23-2.19, p=0.520)	0.71 (0.09-5.32, p=0.737)
<b>Délai entre début des symptômes – début des ITT (médiane en jours)</b>				
< 10 jours	10 (62.5)	6 (37.5)		
10 – 20 jours	16 (66.7)	8 (33.3)	0.83 (0.22-3.20, p=0.787)	0.49 (0.06-3.61, p=0.482)
≥ 20 jours	20 (60.6)	13 (39.4)	1.08 (0.32-3.86, p=0.898)	0.92 (0.14-6.22, p=0.931)
<b>Forme de l'audiogramme</b>				
Flat	29 (67.4)	14 (32.6)		
Up-sloping	2 (22.2)	7 (77.8)	7.25 (1.52-53.12, p=0.022)	10.60 (1.05-175.13, p=0.060)
Down-sloping	13 (76.5)	4 (23.5)	0.64 (0.16-2.19, p=0.494)	0.30 (0.05-1.42, p=0.151)
Cookie-bite/inverse cookie-bite	4 (57.1)	3 (42.9)	1.55 (0.28-8.00, p=0.596)	2.92 (0.35-27.03, p=0.319)
<b>Seuil moyen en tonale oreille controlatérale (mean SD)</b>	34.8 (36.3)	21.2 (33.1)	0.99 (0.97-1.00, p=0.121)	0.99 (0.97-1.01, p=0.320)

**Figure 5** Graphique montrant le taux d'amélioration du seuil d'intelligibilité en fonction du protocole d'injections (p=0.045).





## IV Discussion

L'efficacité des injections trans-tympaniques de corticoïdes en traitement de première intention (14–16) ou en cas d'échec des corticoïdes systémiques (6,17,18) a été démontrée contre placebo. Et plus récemment, les traitements corticoïdes par voie systémique ou par voie trans-tympanique ont été étudiés, avec des résultats en faveur des traitements combinés (19,20). Cependant, dans la littérature, les études sur les modalités de réalisation des injections trans-tympaniques de corticoïdes sont assez rares. Par conséquent, il n'existe pas de consensus sur le protocole d'injections, et celui-ci connaît des variations importantes entre les centres voire à l'intérieur d'un même centre. Ces variations concernent la fréquence des injections, leur nombre, la molécule injectée, sa dose et le délai avant injections. Ainsi, nous avons souhaité évaluer l'impact d'une différence dans le nombre total et dans la fréquence des injections intra-tympaniques de corticoïdes sur la récupération de l'audition. A notre connaissance, une seule étude a été menée qui comparait deux protocoles avec des fréquences d'injections différentes (21), et nous n'avons retrouvé qu'une seule étude comparant deux protocoles avec un nombre d'injections différent (22).

Dans notre étude, l'amélioration du seuil moyen en tonale et du seuil d'intelligibilité à au moins 1 mois de la fin du traitement par injections trans-tympaniques de corticoïdes était significative dans les groupes « 1 injection/jour » et « 1 injection/48-96 heures », mais pas dans le groupe «  $\geq 1$  injection/semaine ». Cependant, la comparaison de l'amélioration du seuil moyen en tonale à 1 mois des injections trans-tympaniques de corticoïdes entre les 3 groupes n'a pas montré de différence significative, tout comme la comparaison de l'amélioration du seuil d'intelligibilité. Sugihara et al (21) ont analysé les effets de la fréquence des injections sur les résultats audiométriques dans leur cohorte de 70 patients atteints de surdité brusque. Les patients étaient divisés en 3 groupes selon qu'ils avaient reçu au moins 2 injections de dexaméthasone 10 mg/ml tous les 1 à 4 jours, tous les 5 à 10 jours ou tous les 11 à 30 jours. L'amélioration du seuil moyen en tonale et de

l'intelligibilité était similaire entre les groupes. La fréquence des injections ne semblait pas conditionner les résultats auditifs.

Nos constatations sont similaires, puisque nous n'avons pas retrouvé de différence entre les patients qui avaient reçu des injections de manière quotidienne ou très rapprochée dans le temps (toutes les 48 à 96 heures), et ceux qui avaient eu au contraire des injections plus espacées (au moins une semaine entre les injections). Suzuki et al (22) ont évalué l'effet du nombre d'injections sur les résultats audiométriques une semaine après le début du traitement et 1 à 2 mois après la fin des injections. Ainsi, 92 patients avaient reçu 4 injections de dexaméthasone 4 mg/ml (à J1, J2, J4 et J7) et 99 patients avaient reçu 2 injections (à J1 et J2). Ils n'ont pas retrouvé de différence significative des résultats audiométriques entre les groupes ; ils suggéraient que l'efficacité des injections trans-tympaniques de corticoïdes atteignait rapidement un effet plafond expliquant que les injections réalisées à J4 et à J7 n'entraînaient pas d'amélioration supplémentaire sur l'audition. Le fait que 2 injections soient suffisantes pour espérer une bonne récupération auditive est une donnée intéressante car elle permettrait de simplifier les protocoles et de diminuer l'inconfort des patients, et aussi le risque de perforation tympanique résiduelle. De même, nous n'avons pas retrouvé de différence significative en termes de résultats auditifs entre le groupe « 1 injection par jour », qui avait reçu 4 ou 5 injections, et les groupes « 1 injection toutes les 48 à 96 heures » et «  $\geq 1$  injection par semaine », qui avaient bénéficié de 2 ou 3 injections, ce qui nous laisse penser que 2 ou 3 injections sont suffisantes pour obtenir une amélioration de l'audition.

Cependant, dans notre série, le délai médian avant injection variait de manière significative entre les trois groupes étudiés, puisqu'il était légèrement supérieur à 3 semaines dans le groupe 1 injection/jour, et d'environ 2 semaines dans les 2 autres groupes. Par conséquent, les résultats audiométriques à un mois ont pu être sous-estimés dans le groupe 1 injection/ jour, car le délai avant injections était significativement plus élevé dans ce groupe.

Par ailleurs, tous les patients inclus dans notre étude ont reçu de la dexaméthasone à la concentration de 8 mg/ml. Nous n'avons donc pas pu étudier l'impact de la concentration et du type de molécule injecté, alors que pour certains auteurs, ces deux facteurs influencent le résultat auditif.

En effet, des concentrations de dexaméthasone plus élevées seraient associées à de meilleurs résultats (23) et de très faibles concentrations de dexaméthasone (4 mg/ml) semblent insuffisantes en cas d'échec des corticoïdes systémiques (24). Dans notre étude, la réalisation d'injections trans-tympaniques de dexaméthasone à la concentration de 8 mg/ml était associée à une amélioration du seuil moyen en tonale et du seuil d'intelligibilité significatifs dans les groupes « 1 injection par jour » et « 1 injection/48 à 96 heures », confirmant qu'il s'agit d'une concentration efficace pour cette molécule.

D'après les données de la littérature, l'absorption intra-cochléaire semble varier également selon le type de corticoïde injecté (12). En effet, les molécules employées ont des propriétés différentes conditionnant leur passage à travers les barrières biologiques, et donc leur rapidité à être absorbées et à être éliminées par la périlymphe. La rapidité d'élimination est une donnée importante car plus la durée de séjour de la molécule dans la périlymphe est longue, plus elle a de chance d'être distribuée jusqu'à l'apex de la cochlée, et d'entraîner une amélioration de l'audition sur toutes les fréquences. Ainsi, les molécules très polaires et donc très solubles dans l'eau comme la triamcinolone acétonide ou la dexaméthasone passent rapidement de l'oreille moyenne à la périlymphe, mais sont aussi rapidement éliminées de la périlymphe. La triamcinolone quant à elle est moins polaire, elle met donc plus de temps à entrer dans l'oreille interne, mais elle est aussi éliminée beaucoup plus difficilement de la périlymphe, ce qui allonge sa demi-vie dans l'oreille interne. Son profil pharmacocinétique semble donc plus favorable que celui des deux autres molécules. Parnes et al (25), quant à eux, ont étudié les propriétés pharmacocinétiques de 3 corticostéroïdes trans-tympaniques : l'hydrocortisone, la méthylprednisolone, et la dexaméthasone. Ils ont constaté que la méthylprednisolone avait le meilleur profil d'absorption dans la périlymphe ; sa concentration intra-cochléaire atteignait un pic 2 heures après l'injection intra-tympanique, elle restait élevée pendant 6 heures, puis elle déclinait sur les 24 heures suivantes.

Chaque fois, ces études pharmacocinétiques étaient menées chez le cochon de Guinée, elles ne donnaient donc pas d'information sur une éventuelle différence clinique. Dans la littérature, les études comparant les résultats audiométriques obtenus avec différentes molécules sont peu nombreuses, et les résultats ne sont pas toujours concordants. Dahm et al n'avaient pas retrouvé de différence clinique

entre les injections trans-tympaniques de triamcinolone, de dexaméthasone et de méthylprednisolone (26). A l'inverse Jiang et al (27) ont montré que les injections trans-tympaniques de méthylprednisolone étaient associées à un meilleur pronostic auditif que les injections trans-tympaniques de dexaméthasone. Ces derniers résultats vont dans le sens des observations de Parnes et al sur la pharmacocinétique (25).

Les différents protocoles d'injections trans-tympaniques étudiés ici n'ayant pas montré de différence en termes de résultats auditifs à 1 mois, ces groupes ont été supprimés et nous avons rassemblé tous les patients en une seule et même cohorte dans l'objectif d'identifier les facteurs prédictifs d'un bon résultat sur l'audition.

Parmi les variables analysées ayant pu influencer le taux de succès thérapeutique après injections trans-tympaniques de corticoïdes, l'une d'entre elles était significative ; il s'agissait du délai entre l'apparition de la surdité brusque et le début des injections trans-tympaniques. Les patients qui avaient bénéficié de ce traitement dans les 10 jours suivant l'apparition des symptômes avaient un taux de succès thérapeutique significativement plus élevé que les patients qui avaient eu leurs injections entre 10 et 20 jours après le début de la surdité. Lyu et al (28) n'avaient pas montré de différence significative du seuil moyen en tonale et du taux de guérison à 3 mois entre un groupe de patients qui avait commencé ses injections trans-tympaniques de corticoïdes à J1 du début du traitement corticoïde systémique, et un groupe de patients qui avait commencé ses injections à J6.

Les injections trans-tympaniques de corticoïdes ne semblent donc pas indiquées en traitement de première intention dans les surdités brusques. En effet, elles sont tout de même pourvoyeuses d'effets secondaires transitoires tels que des vertiges, une otalgie, voire une perforation tympanique résiduelle. Si leur utilisation en traitement de sauvetage après échec des corticoïdes systémiques paraît préférable, plusieurs auteurs ont démontré que leur utilisation précoce était associée à une meilleure récupération auditive (17,21). Dans la série d'Alexander et al (23), la probabilité d'une amélioration significative du seuil moyen en tonale passait d'un maximum de 93% si les injections avaient été débutées le jour de l'apparition de la surdité à 5% lorsqu'elles avaient été commencées 21 jours plus tard. Pour eux, les injections trans-tympaniques de corticoïdes doivent être débutées dans les 3

semaines suivant l'apparition des symptômes si l'on veut avoir une chance d'améliorer l'audition de manière significative. Notre étude suggère même de raccourcir ce délai à une dizaine de jours pour obtenir de meilleurs résultats, soit immédiatement après la fin du traitement par corticoïdes systémiques en cas d'échec.

Par ailleurs, une courbe de forme ascendante au diagnostic était associée à un taux de succès thérapeutique plus élevé lors de l'analyse univariée. Cependant, la significativité n'avait pas été retrouvée lors de l'analyse multivariée. De la même façon, les courbes ascendantes étaient associées de manière significative à un taux d'amélioration de l'intelligibilité plus élevé en analyse univariée, la significativité n'avait pas non plus été retrouvée en analyse multivariée.

Belhassen et al (6) avaient retrouvé une amélioration de l'audition significativement plus importante dans les fréquences graves que dans les fréquences aiguës après injections trans-tympaniques de méthylprednisolone en traitement de rattrapage, ce qui concorde avec nos résultats. En théorie, les corticoïdes entrent dans la périlymphe par la fenêtre ronde, ce qui pourrait nous amener à penser que leurs effets seront plus importants dans le tour basal de la cochlée qu'à son apex, entraînant une amélioration de l'audition principalement dans les fréquences aiguës. Or nos constatations sont toutes autres. Ceci pourrait s'expliquer par une vulnérabilité plus importante des cellules ciliées du tour basal de la cochlée, qui développeraient plus rapidement des anomalies ultra-structurelles suite à l'ischémie, comparativement aux cellules ciliées de l'apex cochléaire. Pour Jiang et al (27), les courbes de forme ascendante, plate, les cophoses et les courbes de forme descendante ont respectivement un taux de récupération auditive décroissant.

Parmi les variables analysées ayant pu influencer le taux d'amélioration du seuil d'intelligibilité après injections trans-tympaniques de corticoïdes, deux étaient significatives.

Tout d'abord, les patients les plus jeunes avaient significativement plus de chances de récupérer de l'intelligibilité après injections trans-tympaniques de corticoïdes que les patients les plus âgés. L'influence de l'âge sur l'amélioration de

l'intelligibilité n'avait pas été décrite dans la littérature.

Enfin, les injections trans-tympaniques séparées d'au moins une semaine étaient associées de manière significative à une moins bonne récupération du seuil d'intelligibilité que les injections réalisées de manière quotidienne. Pour rappel, les patients du groupe  $\geq 1$  injection/semaine avaient reçu en majorité 2 à 3 injections séparées de 1 semaine à 1 mois chacune, et les patients du groupe 1 injection/jour avaient reçu pour la plupart 5 injections par jour pendant 5 jours consécutifs. Certains auteurs ont montré la supériorité d'une perfusion quasi continue de corticoïdes trans-tympaniques au moyen d'une mèche insérée au travers du tympan et venant au contact de la fenêtre ronde, par rapport à des injections intermittentes (29,30). La concentration relativement constante de corticoïdes dans la périlymphe ainsi obtenue peut expliquer les meilleurs résultats sur l'audition observés. Ainsi, lorsque les injections trans-tympaniques de corticoïdes sont très espacées dans le temps (intervalle entre les injections supérieur à 1 semaine par exemple), la concentration de corticoïdes dans la cochlée est l'objet de variations importantes dans le temps, avec de longs intervalles entre deux injections où elle devient nulle, amenuisant les chances de récupération auditive. Au contraire, des injections très rapprochées dans le temps (injections quotidiennes par exemple) permettent de maintenir en permanence une certaine concentration de corticoïdes dans la périlymphe, avec en plus un effet d'accumulation au fur et à mesure des injections qui potentialise leur efficacité. Un protocole proposant des injections quotidiennes est donc associé à une meilleure récupération de l'intelligibilité. En tous cas, il est compatible avec une imprégnation quasi continue de la périlymphe en corticostéroïdes, puisque leur durée de vie dans ce milieu est de plus ou moins 24 heures (25).

L'effectif des patients dans notre étude n'a pas permis de montrer de différence significative en termes de résultats auditifs entre les différents protocoles étudiés, mais ce dernier résultat est encourageant. Il incite à mener d'autres investigations à plus large échelle qui permettront de déterminer le nombre et la fréquence optimale des injections intra-tympaniques. Par ailleurs, il serait intéressant à l'avenir d'homogénéiser les groupes en ce qui concerne le délai avant injections trans-tympaniques, puisque nous avons montré précédemment qu'il s'agissait d'un facteur majeur influençant les résultats auditifs. Dans le groupe « 1 injection/jour »,

les patients avaient été injectés significativement plus tard que dans les 2 autres groupes, ce qui a probablement grevé nos résultats.

## V Conclusion

La surdité unilatérale brusque est une urgence ORL fréquente pour laquelle déterminer une stratégie thérapeutique efficace est un enjeu important.

Bien que la place des injections trans-tympaniques de cortico ides ait déjà été évaluée dans la littérature, peu d'études ont comparé les protocoles d'injections trans-tympaniques de cortico ides.

Nous avons ainsi évalué l'impact d'une différence dans le nombre total et dans la fréquence des injections intra-tympaniques de cortico ides sur la récupération de l'audition.

Aucune différence significative concernant les différents paramètres auditifs étudiés à au moins 1 mois de l'apparition de la surdité n'a été observée entre les groupes. Néanmoins, un délai avant injection inférieur à 10 jours, un âge plus jeune et des injections réalisées de manière quotidienne sur une courte période sont des facteurs prédictifs d'une meilleure récupération auditive après injections trans-tympaniques en traitement primaire ou secondaire.

Une étude à plus grande échelle serait intéressante pour confirmer ces derniers éléments et permettre de valider des recommandations nationales sur le type de protocole d'injections à appliquer lors d'un traitement par corticothérapie trans-tympanique.



## VI Bibliographie

1. Chandrasekhar SS, Tsai Do BS, Schwartz SR, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss (update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;161(1\_suppl):S1-S45.
2. Zhang X, Xu X, Ma W, Zhang Q, Tong B, Yu H, et al. A clinical study of sudden deafness. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 2015;135(10):1030-5.
3. Byl FM. Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table. *The Laryngoscope.* mai 1984;94(5 Pt 1):647-61.
4. Chau JK, Lin JRJ, Atashband S, Irvine RA, Westerberg BD. Systematic review of the evidence for the etiology of adult sudden sensorineural hearing loss. *The Laryngoscope.* mai 2010;120(5):1011-21.
5. Kuhn M, Heman-Ackah SE, Shaikh JA, Roehm PC. Sudden sensorineural hearing loss: a review of diagnosis, treatment, and prognosis. *Trends Amplif.* sept 2011;15(3):91-105.
6. Belhassen S, Saliba I. Intratympanic steroid injection as a salvage treatment for sudden sensorineural hearing loss. *J Laryngol Otol.* déc 2014;128(12):1044-9.
7. Dallan I, Fortunato S, Casani AP, Panicucci E, Berrettini S, Lenzi R, et al. Intratympanic methylprednisolone as first-line therapy in sudden sensorineural hearing loss: preliminary results from a case-control series. *J Laryngol Otol.* oct 2011;125(10):1004-8.
8. Lee JJ, Jang JH, Choo O-S, Lim HJ, Choung Y-H. Steroid intracochlear distribution differs by administration method: Systemic versus intratympanic injection. *The Laryngoscope.* janv 2018;128(1):189-94.
9. Barreto MA de SC, Ledesma ALL, de Oliveira CACP, Bahmad F. Intratympanic corticosteroid for sudden hearing loss: does it really work? *Braz J Otorhinolaryngol.* juin 2016;82(3):353-64.
10. Lee JB, Choi SJ, Park K, Park HY, Choo O-S, Choung Y-H. The efficiency of intratympanic dexamethasone injection as a sequential treatment after initial systemic steroid therapy for sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* juin 2011;268(6):833-9.
11. Tsounis M, Psillas G, Tsalighopoulos M, Vital V, Maroudias N, Markou K. Systemic, intratympanic and combined administration of steroids for sudden hearing loss. A prospective randomized multicenter trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* janv 2018;275(1):103-10.
12. Salt AN, Hartsock JJ, Hou J, Piu F. Comparison of the Pharmacokinetic Properties of Triamcinolone and Dexamethasone for Local Therapy of the Inner Ear. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:347.
13. Furuhashi A, Matsuda K, Asahi K, Nakashima T. Sudden deafness: long-term follow-up and recurrence. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* déc 2002;27(6):458-63.

14. Kakehata S, Sasaki A, Futai K, Kitani R, Shinkawa H. Daily short-term intratympanic dexamethasone treatment alone as an initial or salvage treatment for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Audiol Neurootol.* 2011;16(3):191-7.
15. Zanetti D, Di Bernardino F, Nassif N, Redaelli De Zinis LO. Intratympanic steroid delivery by an indwelling catheter in refractory severe sudden sensorineural hearing loss. *Auris Nasus Larynx.* avr 2018;45(2):227-33.
16. Filipo R, Attanasio G, Russo FY, Viccaro M, Mancini P, Covelli E. Intratympanic steroid therapy in moderate sudden hearing loss: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *The Laryngoscope.* mars 2013;123(3):774-8.
17. Choi JW, Lee CK, Kim SB, Lee DY, Ko SC, Park KH, et al. Potential benefits of salvage intratympanic dexamethasone injection in profound idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* août 2020;277(8):2219-27.
18. Dai Y, Lu L, Hou J, Yang X, Li H, Yang Y, et al. Intratympanic methylprednisolone perfusion as a salvage treatment for profound idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *J Laryngol Otol.* mai 2017;131(5):404-10.
19. Kim SH, Jung SY, Kim MG, Byun JY, Park MS, Yeo SG. Comparison of steroid administration methods in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a retrospective observational study. *Clin Otolaryngol.* juin 2015;40(3):183-90.
20. Han X, Yin X, Du X, Sun C. Combined Intratympanic and Systemic Use of Steroids as a First-Line Treatment for Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Otol Neurotol.* avr 2017;38(4):487-95.
21. Sugihara EM, Evans MA, Neumann M, Babu SC. The effect of intratympanic steroid injection frequency in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otolaryngol.* déc 2018;39(6):688-92.
22. Suzuki H, Wakasugi T, Kitamura T, Koizumi H, Do BH, Ohbuchi T. Comparison of 2 and 4 Intratympanic Steroid Injections in the Treatment of Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* avr 2018;127(4):235-40.
23. Alexander TH, Harris JP, Nguyen QT, Vorasubin N. Dose Effect of Intratympanic Dexamethasone for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss: 24 mg/mL Is Superior to 10 mg/mL. *Otol Neurotol.* sept 2015;36(8):1321-7.
24. Günel C, Başal Y, Toka A, Eryılmaz A, Kurt Ömürlü I. Efficacy of low-dose intratympanic dexamethasone for sudden hearing loss. *Auris Nasus Larynx.* août 2015;42(4):284-7.
25. Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *The Laryngoscope.* juill 1999;109(7 Pt 2):1-17.
26. Dahm V, Nieratschker M, Riss D, Kaider A, Auinger A, Honeder C, et al. Intratympanic Triamcinolone Acetonide as Treatment Option for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Otol Neurotol.* juill 2019;40(6):720-7.

27. Jiang K, Li S, Cheng L, Yang J. Intratympanic methylprednisolone administration promotes the recovery of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a retrospective case-control study. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. nov 2018;138(11):998-1003.
28. Lyu Y, Zeng F, Yan M, Zhou Z, Zhang W, Liu M, et al. Comparison of 2 Different Intratympanic Methylprednisolone Injection Schedules in Combination With Intravenous Dexamethasone for Unilateral Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Ear Nose Throat J*. juin 2021;100(3\_suppl):309S-316S.
29. Chou Y-F, Chen P-R, Kuo I-J, Yu S-H, Wen Y-H, Wu H-P. Comparison of intermittent intratympanic steroid injection and near-continual transtympanic steroid perfusion as salvage treatments for sudden sensorineural hearing loss. *The Laryngoscope*. sept 2013;123(9):2264-9.
30. Li L, Ren J, Yin T, Liu W. Intratympanic dexamethasone perfusion versus injection for treatment of refractory sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. mars 2013;270(3):861-7.

# Retrospective, multicenter comparison of trans-tympanic corticosteroid injection protocols in sudden unilateral hearing loss

## Abstract

**Purpose** To compare the audiometric results of three different protocols for trans-tympanic dexamethasone injections in patients with sudden sensorineural hearing loss (SSNHL), as first or second line treatment.

**Methods** Patients with SSNHL who received trans-tympanic corticosteroid injections at the university hospitals of Nantes, Rennes and Caen between October 2013 and December 2020 were included retrospectively in the study. Patients were divided into 3 groups according to the frequency of injections: one injection per day (n = 35), one injection every 48 to 96 hours (n = 29) and injections separated by at least one week (n = 20). Pure tone average (PTA) and speech audiometry results before the start and at a distance (at least 1 month) from the series of trans-tympanic injections were collected.

**Results** The improvement in audiometric results at least 1 month after trans-tympanic injections was significant in the "1 injection/day" and "1 injection/48 to 96 hours" groups, in contrast to the "> or = 1 injection/week" group. However, we did not find any significant difference between these three groups regarding the audiometric results 1 month after the injections. A time to injection of less than 10 days (p = 0.048), younger age (p = 0.046) and injections performed daily over a short period of time (p = 0.045) were predictive of better hearing recovery.

**Conclusion** This study identified factors that may improve hearing recovery after trans-tympanic corticosteroid injections: a delay before injections of less than 10 days and injections performed daily over a short period.

**Keywords** trans-tympanic injections, corticosteroids, sudden sensorineural hearing loss.

## Introduction

Sudden sensorineural hearing loss (SSNHL) is defined as a loss of at least 30 dB on 3 consecutive frequencies within 3 days [1]. It is usually unilateral and may be accompanied by vertigo, tinnitus and a feeling of fullness in the ear [2]. It is a therapeutic emergency because the time taken to treat it determines the recovery of hearing. Its annual incidence is 5 to 20 per 100,000 people [3]. Although vascular, viral and immunological causes have been incriminated, the etiopathogeny of SSNHL remains unknown [4].

The spontaneous recovery rate ranges from 32 to 65% according to the studies, with recovery in most cases within two weeks of the onset of symptoms [5]. The first-line treatment is usually systemic steroids. However, systemic corticosteroids can have significant side effects (gastric ulcer, hip necrosis, hyperglycaemia, mood disorders) and are sometimes contraindicated (e.g. diabetic patients).

Thus, for some years now, trans-tympanic corticosteroid injections have been used in cases where systemic corticosteroid therapy has failed or is contraindicated [6,7]. They are simple to perform on an outpatient basis, under local anaesthesia, and are generally well tolerated. The corticosteroid solution is administered into the middle ear with a needle inserted through the eardrum and passively diffuses into the cochlea through the round window membrane, thereby increasing its concentration and duration of action locally [8], while avoiding systemic passage. The efficacy of trans-tympanic injections has been demonstrated in cases of failure of systemic corticosteroid therapy or in cases of contraindication [9]. However, the mechanism of action of corticosteroids in the inner ear is still unclear. Some argue that they reduce inflammation, others that they increase blood flow to the cochlea, inhibit apoptosis in the inner ear, improve the function of the vascular stria or maintain ion homeostasis [10,11].

However, although these injections have been shown to be effective, there is no clear consensus on how to perform them. They depend to a large extent on the habits of each center. Various molecules can be administered, such as dexamethasone, which is used most frequently, but also methylprednisolone and prednisolone. These molecules have different bioavailability in the endolymphatic fluid of the cochlea [12]. Several concentrations are available. The frequency of injections, the number of injections and the time of administration in relation to the onset of symptoms vary from center to center. In the literature, authors have focused on proving the efficacy of trans-tympanic injections, comparing them with systemic corticosteroid treatments. However, few authors have focused on the modalities of trans-tympanic corticosteroid injections.

Thus, the main objective of this study was to compare the audiometric results of three different trans-tympanic injection protocols in patients with SSNHL.

## **Materials et methods**

### *Patients*

Patients with SSNHL who received trans-tympanic corticosteroid injections at the university hospitals of Nantes, Rennes and Caen between October 2013 and December 2020 were retrospectively included in the study. The injections were performed either as a second-line treatment in case of failure of systemic corticosteroid therapy or as a first-line treatment in case of contraindication.

The inclusion criteria were as follows :

- sensorineural hearing loss with a loss of at least 30 dB on at least 3 consecutive frequencies within 72 hours.
- treated with trans-tympanic corticosteroid injections

The exclusion criteria were :

- discovery of a concomitant pathology (schwannoma) on the SSNHL systematic check-up
- discontinuation of the injection protocol after the first injection

Demographic data were collected from the medical records, as well as other factors likely to influence the prognosis. These included the interval between the onset of symptoms and the start of systemic corticosteroid

therapy and the interval between the onset of symptoms and the first trans-tympanic injection. The presence of vertigo, tinnitus, otalgia, ear fullness or concomitant upper airway infection were also taken into account.

The initial hearing loss was classified into 4 levels:

- mild (PTA = pure tone average : 26 - 40 dB),
- moderate (PTA: 41 - 70 dB),
- severe (PTA: 71 - 90 dB),
- profound (PTA > 91 dB).

The initial audiogram could take different configurations: flat, ski-slope (high-frequency loss), uphill (low-frequency loss), cookie bite (mid-frequency loss) or inverse cookie bite (high-frequency and low-frequency loss).

Finally, the results of the systematic check-up, including a standard biological check-up and MRI of the internal auditory canals and cerebellopontine angles, were collected.

### *Trans-tympanic injection protocols*

The modalities for performing trans-tympanic corticosteroid injections varied between and within centers depending on the time period, in terms of the frequency of injections and their number.

The procedure was performed under local anaesthesia with microscopic control systematically. Approximately 0.5 cc of dexamethasone (Dexamethasone 8 mg/ml) was injected into the posteroinferior tympanic quadrant of the affected ear. The patient was then required to lie supine for 45 minutes with the head facing the healthy ear to promote prolonged contact between the dexamethasone and the round window.

### *Hearing assessment*

The results of the tonal and vocal audiometry before the beginning and at least 1 month after the series of trans-tympanic injections were collected. The pure tone average (PTA) corresponded to the average of air conduction thresholds at 4 frequencies: 0.5, 1, 2 and 4 kHz.

At the end of the series of trans-tympanic injections, the degree of auditory recovery was established according to the Furuhashi criteria [13] (**Table 1**). The audiometric results were classified as therapeutic success (complete recovery + marked improvement) and therapeutic failure (slight improvement + no improvement).

For speech audiometry, we were interested in intelligibility thresholds. Improvement in intelligibility threshold at a distance of the series of trans-tympanic injections was defined by a gain in intelligibility threshold greater than 30 dB or an intelligibility threshold < 25 dB or identical to the contralateral ear.

**Table 1** Furuhashi criteria used to define hearing improvement

Full recovery	PTA $\leq$ 25 dB or same as contralateral ear
Marked improvement	PTA improvement $>$ 30 dB
Slight improvement	PTA improvement between 10 and 30 dB
No improvement	Improvement in PTA $<$ 10 dB

### *Statistical analysis*

Comparison of measurements between the 3 groups was performed using a Fisher exact test for categorical variables and a Kruskal-Wallis test for continuous variables.

A Wilcoxon test was used to compare the PTA and intelligibility threshold before and after trans-tympanic injections.

A univariate and multivariate logistic regression model was used to determine the factors predicting the rate of therapeutic success and the rate of improvement in intelligibility threshold.

A  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## **Results**

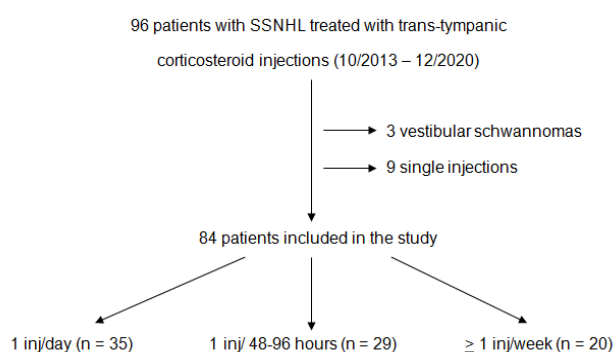
### *Clinical characteristics of the studied groups*

Ninety-six patients with SSNHL had received trans-tympanic corticosteroid injections at the university hospitals of Nantes, Rennes and Caen between October 2013 and December 2020.

Three patients were excluded because they had a vestibular schwannoma on the affected side. Nine patients had had a single injection, either because the doctor had deemed it unnecessary to continue the injection protocol (due to an early lack of results) or because the patient had refused to repeat the injections. They were also excluded.

A total of 84 patients with SSNHL who received trans-tympanic dexamethasone injections were included in the study. The flowchart of the study is shown in **Fig. 1**.

**Fig.1**



Trans-tympanic dexamethasone injections were performed according to three different types of protocols:

- 35 patients had one injection per day for 5 days
- 29 patients were injected every 48 to 96 hours
- 20 patients had injections separated by an interval of at least one week.

The descriptive characteristics of these three protocol groups are shown in **Table 2**.

Cardiovascular risk factors were hypertension (n = 17), diabetes (n = 6), heart disease (n = 12), dyslipidaemia (n = 15). Regarding the history of otological surgery on the affected side, 5 patients had had a trans-tympanic aerator, 1 patient had had endolymphatic sac surgery, 1 patient had had a tympanoplasty and 1 patient had had a stapedotomy.

The biological check-up was mostly normal, apart from a few causes observed in our cohort (meningitis in 2 patients, aplasia complicated by septic shock in 1 patient, hyperleukocytosis with predominantly neutrophils in 2 patients).

MRI was also mostly without abnormality, knowing that patients with schwannoma were excluded from the study. However, a few MRIs showed significant abnormalities (intracochlear haemorrhage in 1 patient, major dilatation of the vestibular aqueduct in 1 patient, white matter abnormality consistent with multiple sclerosis in 1 patient and labyrinthitis in 2 patients).

There was no significant difference in gender, median age, presence of cardiovascular risk factors, history of barotrauma or head trauma, associated signs (tinnitus, vertigo, otalgia, ear fullness, upper airway infection), the presence of an abnormality on MRI, previous systemic corticosteroid treatment, the time between the onset of the SSNHL and the start of systemic corticosteroid treatment, the shape of the audiometric curve at diagnosis and the PTA in the contralateral ear between the groups.

However, there was a significant difference between the groups in the history of otologic surgery on the affected side, SSNHL, Meniere's disease, the presence of an abnormality on routine laboratory tests and the level of deafness at diagnosis. The rate of previous otologic surgery on the affected side was higher in the « 1 injection per day » group than in the other two groups (p = 0.002). The same was true for the rate of history of SSNHL (p = 0.003) and the rate of Meniere's disease (p < 0.001). Abnormalities in the laboratory tests were statistically more frequent in the group with one injection every 48 to 96 hours than in the other two groups. The initial hearing loss was statistically higher in the "1 injection every 48-96h" group than in the other 2 groups.



**Table 2** Descriptive characteristics of the groups.

Characteristics <i>n</i> (%)	1 inj/day ( <i>n</i> = 35)	1 inj/48–96h ( <i>n</i> = 29)	≥ 1 inj/week ( <i>n</i> = 20)	<i>p</i> value
<b>Gender</b>				
Male	16 (45.7)	16 (55.2)	12 (60.0)	0.569
Female	19 (54.3)	13 (44.8)	8 (40.0)	
<b>Age (median in years)</b>	53 [38 – 62.5]	53 [39 – 65]	53 [43.25 – 62.25]	0.905
<b>Cardiovascular risk factor</b>	5 (14.3)	10 (34.5)	7 (35.0)	0.105
<b>History of otologic surgery on affected ear</b>	8 (22.9)	0 (0)	0 (0)	0.002*
<b>History of sudden deafness</b>	10 (28.6)	0 (0)	3 (15)	0.003*
<b>History of Meniere's disease</b>	11 (31.4)	0 (0)	0 (0)	< 0.001*
<b>History of barotrauma</b>	1 (2.9)	1 (3.4)	0 (0)	1
<b>History of head trauma</b>	3 (8.6)	4 (13.8)	3 (15)	0.754
<b>Associated signs</b>				
Tinnitus	25 (71.4)	18 (62.1)	14 (70)	0.761
Dizziness	16 (45.7)	14 (48.3)	9 (45)	1
Earache	3 (8.6)	4 (13.8)	1 (5)	0.715
Sensation of fullness in the ear	5 (14.3)	2 (6.9)	1 (5)	0.513
Upper airway infection	1 (2.9)	1 (3.4)	2 (10)	0.549
<b>Abnormality on biological assessment</b>	0 (0)	5 (17.2)	0 (0)	0.004*
<b>MRI abnormality</b>	0 (0)	4 (13.8)	1 (5)	0.055
<b>Previous systemic steroid treatment</b>	27 (77.1)	21 (72.4)	18 (90)	0.326
<b>Time from symptom onset to systemic steroid initiation (median in days)</b>	2 [0 – 3.5]	2.5 [0.25 – 3.75]	2 [0 – 4]	0.836
<b>Form of audiogram</b>				
Flat	17 (48.6)	19 (65.5)	12 (60)	0.176
Up-sloping	7 (20)	0 (0)	3 (15)	
Down-sloping	9 (25.7)	7 (24.1)	3 (15)	
Cookie-bite/inverse cookie-bite	2 (5.7)	3 (10.3)	2 (10)	
<b>Diagnostic of hearing loss in affected ear</b>	65 [43.75 – 83.75]	86.25 [62.5 – 116.25]	58.75 [40.31 – 114.06]	0.030*
<b>Average tonal threshold in contralateral ear (median in dB)</b>	16.25 [7.5 – 45.62]	16.25 [2.5 - 30]	14.38 [9.69 – 25.62]	0.562

### *Injection procedures*

**Table 3** presents the modalities of trans-tympanic injections in each group.

The total number of trans-tympanic injections, the median duration of treatment with trans-tympanic injections and the median time between the onset of SSNHL and the start of injections differed significantly between the groups.

The "1 injection per day" group had a total of 4 or 5 injections, while the "1 injection every 48 to 96 hours" and "interval between injections > 1 week" groups had a total of 2 or 3 injections.

The median duration of treatment with trans-tympanic injections was higher in the "interval between injections ≥ 1 week" group than in the other two groups.

Finally, the median time from onset of SSNHL to the start of injections was statistically longer in the "1 injection per day" group, with a median of 24 days compared to 14 days in the "1 injection every 48 to 96 hours" group and 15 days in the "interval between injections > 1 week" group.

**Table 3** Injection methods by groups.

	<b>1 inj/day (n = 35)</b>	<b>1 inj/48-96h (n = 29)</b>	<b>≥ 1 inj/week (n = 20)</b>	<b>p value</b>
<b>Number n (%)</b>				
2 or 3 injections	2 (5.7)	26 (89.7)	18 (90)	
4 or 5 injections	33 (94.3)	3 (10.3)	2 (10)	<0.001*
<b>Duration (median in days)</b>	5 [5 – 5]	6 [5 - 8]	18 [16 – 24.5]	<0.001*
<b>Time from symptom onset to TTI onset (median in days)</b>	24 [13.5 – 42.5]	14 [6.5 – 20.25]	15 [9.75 – 30.5]	0.014*

*Audiometric results at 1 month*

The audiometric results at 1 month are presented in **Table 4**.

The improvement in PTA and intelligibility threshold at least 1 month after trans-tympanic injections was significant in the "1 injection/day" ( $p = 0.0025$  and  $p = 0.0011$ , respectively) and "1 injection/48 to 96 hours" groups ( $p = 0.00033$  and  $p = 0.0021$ , respectively). In contrast, in the "> or = 1 injection/week" group, the difference before and after injections for these two values was not significant ( $p = 0.098$  and  $p = 0.41$ , respectively). The box plots in **Fig. 2** and **3** illustrate the evolution of the PTA and intelligibility threshold before and after injections respectively in each group. The central value of the box plots is the median, the extremities are the quartiles. The pre-treatment values are matched with the post-injection result.

The comparison of the improvement in PTA and treatment success rate showed no significant difference between the groups ( $p = 0.601$  and  $p = 0.902$ , respectively).

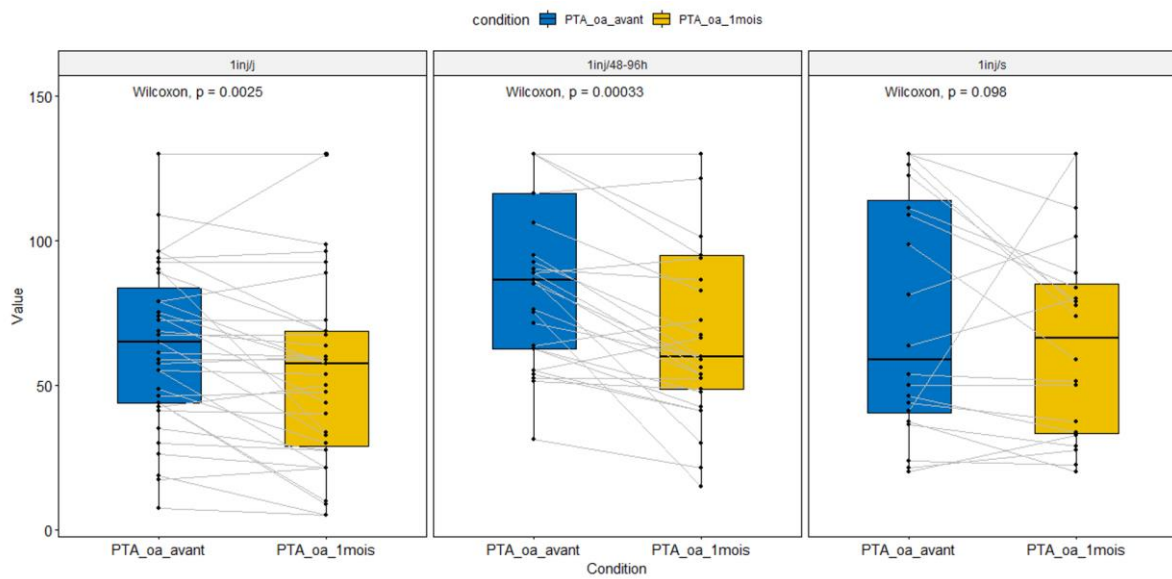
There was also no significant difference in intelligibility threshold improvement and intelligibility threshold improvement rate between the groups ( $p = 0.789$  and  $p = 0.249$ , respectively).

Stratification by time to injection did not reveal any significant difference in hearing outcomes between the groups.

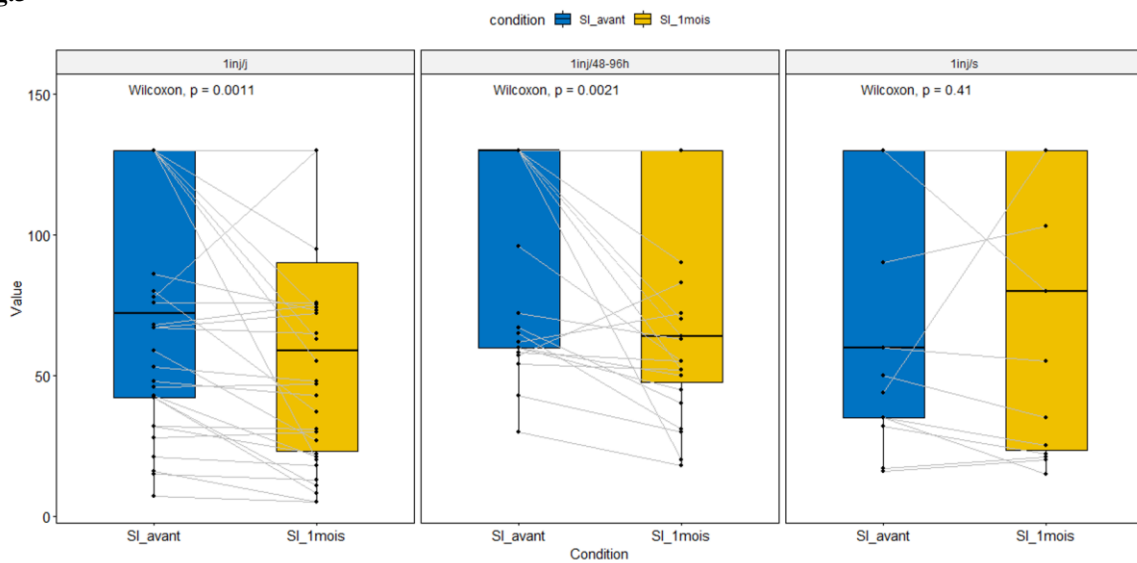
**Table 4** Comparison of audiometric results at least 1 month after treatment between groups.

	<b>1 inj/day</b>	<b>1 inj/48-96h</b>	<b>1 inj/week</b>	<b>p-value</b>
<b>Mean tonal threshold gain at least 1 month (median in dB)</b>	2.5 [0 – 20.62]	12.5 [0 – 26.25]	6.88 [-1.56 – 23.12]	0.601
<b>Therapeutic success n (%)</b>	9 (25.7)	7 (24.1)	6 (30)	0.902
<b>Gain in intelligibility threshold at least 1 month (median in dB)</b>	2 [0 – 31.5]	9 [0 – 34]	2.5 [0 – 16.25]	0.789
<b>Improvement in intelligibility threshold n (%)</b>	16 (47.1)	8 (29.6)	4 (26.7)	0.249

**Fig.2**



**Fig.3**



### *Factors predicting the success rate of treatment after trans-tympanic injections*

Among the variables analysed that may have influenced therapeutic success after trans-tympanic corticosteroid injections, one was significant (**Table 5**); this was the time from onset of the SSNHL to the start of trans-tympanic injections ( $p = 0.048$ ). The graph in **Fig. 4** shows the treatment success rate as a function of the median time to injections.

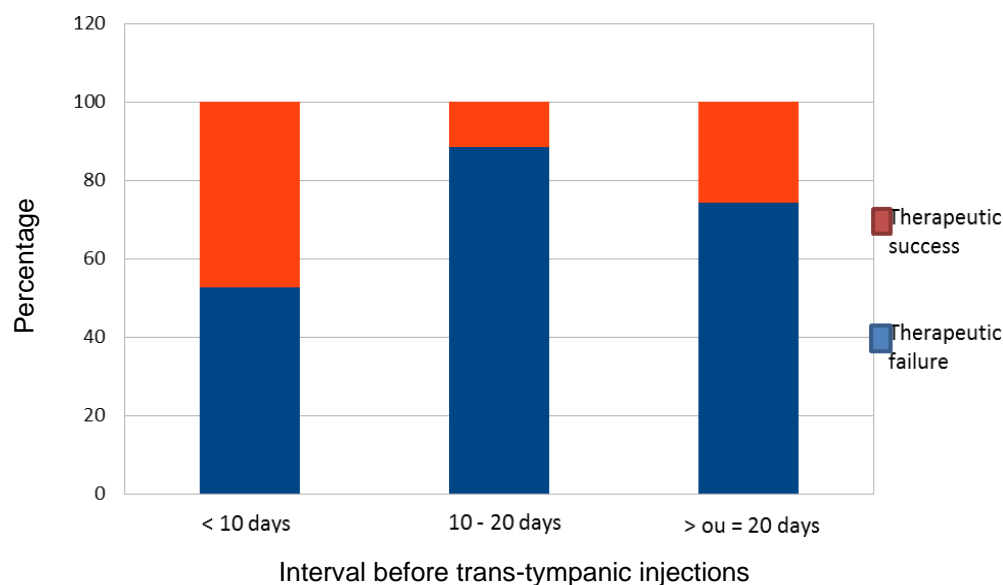
Thus, 47.4% of the patients who received this treatment within 10 days of the onset of symptoms had an improvement in their PTA of at least 30 dB or their mean tonal threshold at least 1 month after the injections was below 25 dB or identical to the contralateral ear, compared to only 11.5% of the patients who received their injections between 10 and 20 days after the onset of hearing loss.

Furthermore, 60% of patients who had an ascending shape curve at diagnosis had a marked improvement or complete recovery at least 1 month after the injections, compared to 18.8% of patients who had a flat audiogram at diagnosis. This difference was significant in univariate analysis, but not in multivariate analysis.

**Table 5** Investigation of the predictive factors of the therapeutic success rate after trans-tympanic injections.

Variable <i>n</i> (%)	Failure	Success	OR (univariate)	OR (multivariate)
<b>Gender</b>				
Male	33 (75)	11 (25)		
Female	29 (72.5)	11 (27.5)	1.14 (0.43-3.04, p=0.795)	0.30 (0.05-1.47, p=0.151)
<b>Age (mean SD)</b>	53.3 (17.8)	48.2 (15.2)	0.98 (0.95-1.01, p=0.235)	0.98 (0.93-1.03, p=0.448)
<b>History of sudden deafness</b>				
No	54 (76.1)	17 (23.9)		
Yes	8 (61.5)	5 (38.5)	1.99 (0.54-6.80, p=0.280)	0.57 (0.03-6.92, p=0.680)
<b>Tinnitus</b>				
No	23 (85.2)	4 (14.8)		
Yes	39 (68.4)	18 (31.6)	2.65 (0.86-10.04, p=0.111)	4.66 (0.82-37.65, p=0.108)
<b>Protocol</b>				
1 inj/day	26 (74.3)	9 (25.7)		
1 inj/48-96h	22 (75.9)	7 (24.1)	0.92 (0.29-2.87, p=0.885)	0.97 (0.14-6.90, p=0.972)
≥ 1 inj/week	14 (70)	6 (30)	1.24 (0.35-4.18, p=0.732)	0.81 (0.13-5.18, p=0.820)
<b>Previous corticosteroid treatment</b>				
No	9 (50)	9 (50)		
Yes	53 (80.3)	13 (19.7)	0.25 (0.08-0.74, p=0.013)	0.46 (0.06-2.96, p=0.418)
<b>Time from symptom onset to TTI onset (median in days)</b>				
< 10 days	10 (52.6)	9 (47.4)		
10 – 20 days	23 (88.5)	3 (11.5)	0.14 (0.03-0.60, p=0.012)	0.10 (0.01-0.87, p=0.048)*
≥ 20 days	26 (74.3)	9 (25.7)	0.38 (0.12-1.24, p=0.112)	0.54 (0.08-3.71, p=0.530)
<b>Form of the audiogram</b>				
Flat	39 (81.2)	9 (18.8)		
Up-sloping	4 (40)	6 (60)	6.50 (1.55-30.41, p=0.012)	9.96 (0.90-130.97, p=0.062)
Down-sloping	15 (78.9)	4 (21.1)	1.16 (0.28-4.16, p=0.830)	1.06 (0.15-6.84, p=0.953)
Cookie-bite/inverse cookie-bite	4 (57.1)	3 (42.9)	3.25 (0.56-17.46, p=0.165)	11.52 (0.82-220.12, p=0.077)
<b>Average tonal threshold of the contralateral ear (mean SD)</b>	33.7 (38.1)	16 (16.2)	0.98 (0.95-1.00, p=0.059)	0.97 (0.93-1.00, p=0.099)

**Fig. 4**



### *Factors predicting the rate of improvement in intelligibility threshold after trans-tympanic injections*

Among the variables analysed that may have influenced intelligibility threshold improvement after trans-tympanic corticosteroid injections, two were significant (**Table 6**).

Younger age was associated with better intelligibility threshold recovery ( $p = 0.046$ ). The median age of patients who had a marked improvement or full recovery of their intelligibility threshold at least 1 month after the injections was 47.6 years, while it was 55.9 years for patients who had a slight or no improvement.

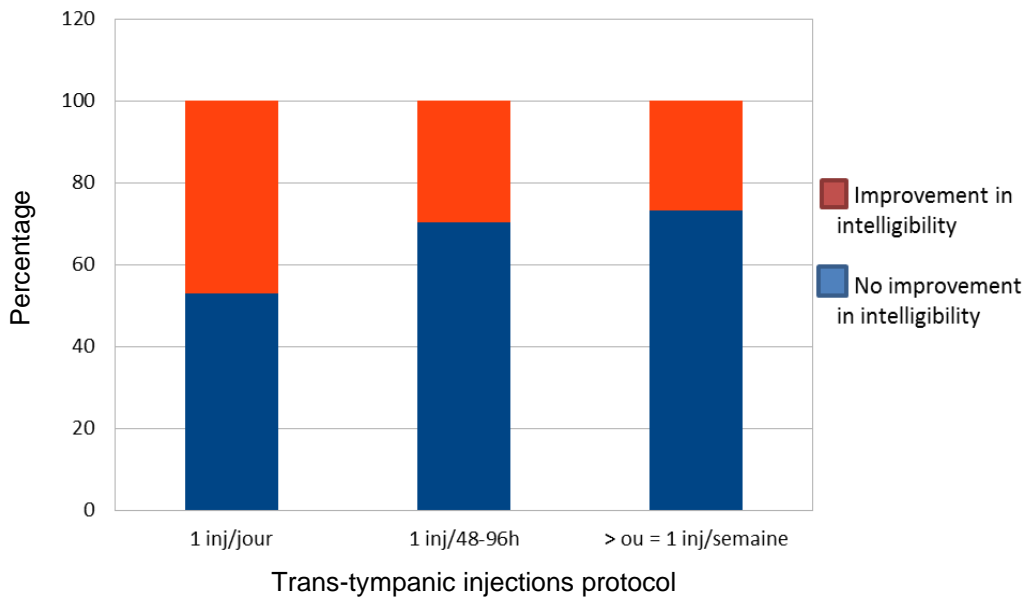
Trans-tympanic injections separated by at least one week were significantly associated with poorer intelligibility recovery than injections performed daily ( $p = 0.045$ ). Thus, 47.1% of patients who had daily trans-tympanic injections had a marked improvement or complete recovery of their intelligibility threshold, compared to only 26.7% of patients who had injections separated by at least 1 week. The graph in **Fig. 5** shows the rate of improvement in intelligibility threshold according to the protocol used.

Furthermore, 77.8% of patients who had an ascending curve at diagnosis had a marked improvement or complete recovery of their intelligibility threshold at least 1 month after the injections, compared to 32.6% of patients who had a flat audiogram at diagnosis. This difference was significant in univariate analysis, but not in multivariate analysis.

**Table 6** Investigation of the predictive factors of the rate of intelligibility threshold improvement after trans-tympanic injections.

Variable <i>n</i> (%)	No improvement	Improvement	OR (univariate)	OR (multivariate)
<b>Gender</b>				
Male	26 (66.7)	13 (33.3)		
Female	22 (59.5)	15 (40.5)	1.36 (0.54-3.51, p=0.516)	0.51 (0.12-1.99, p=0.344)
<b>Age (mean SD)</b>	55.9 (18.3)	47.6 (13.3)	0.97 (0.94-1.00, p=0.046)	0.96 (0.92-1.00, p=0.046*)
<b>History of sudden deafness</b>				
No	42 (65.6)	22 (34.4)		
Yes	6 (50.0)	6 (50.0)	1.91 (0.54-6.79, p=0.308)	1.09 (0.09-9.93, p=0.938)
<b>Tinnitus</b>				
No	20 (83.3)	4 (16.7)		
Yes	28 (53.8)	24 (46.2)	4.29 (1.39-16.30, p=0.018)	5.10 (1.03-34.00, p=0.062)
<b>Protocol</b>				
1 inj/day	18 (52.9)	16 (47.1)		
1 inj/48-96h	19 (70.4)	8 (29.6)	0.47 (0.16-1.35, p=0.169)	0.41 (0.08-1.86, p=0.257)
≥ 1 inj/week	11 (73.3)	4 (26.7)	0.41 (0.10-1.46, p=0.187)	0.15 (0.02-0.85, p=0.045*)
<b>History of corticosteroid treatment</b>				
No	9 (56.2)	7 (43.8)		
Yes	39 (65)	21 (35)	0.69 (0.23-2.19, p=0.520)	0.71 (0.09-5.32, p=0.737)
<b>Time from symptom onset to TTI onset (median in days)</b>				
< 10 days	10 (62.5)	6 (37.5)		
10 – 20 days	16 (66.7)	8 (33.3)	0.83 (0.22-3.20, p=0.787)	0.49 (0.06-3.61, p=0.482)
≥ 20 days	20 (60.6)	13 (39.4)	1.08 (0.32-3.86, p=0.898)	0.92 (0.14-6.22, p=0.931)
<b>Form of the audiogram</b>				
Flat	29 (67.4)	14 (32.6)		
Up-sloping	2 (22.2)	7 (77.8)	7.25 (1.52-53.12, p=0.022)	10.60 (1.05-175.13, p=0.060)
Down-sloping	13 (76.5)	4 (23.5)	0.64 (0.16-2.19, p=0.494)	0.30 (0.05-1.42, p=0.151)
Cookie-bite/inverse cookie-bite	4 (57.1)	3 (42.9)	1.55 (0.28-8.00, p=0.596)	2.92 (0.35-27.03, p=0.319)
<b>Average tonal threshold in contralateral ear (mean SD)</b>	34.8 (36.3)	21.2 (33.1)	0.99 (0.97-1.00, p=0.121)	0.99 (0.97-1.01, p=0.320)

**Fig. 5**



## Discussion

The efficiency of trans-tympanic corticosteroid injections as first-line treatment [14-16] or in case of failure of systemic corticosteroids [6,17,18] has been demonstrated against placebo. And more recently, both systemic and trans-tympanic corticosteroid treatments have been studied, with results favouring combined treatments [19,20]. However, in the literature, studies on how to perform trans-tympanic corticosteroid injections are quite rare. As a result, there is no consensus on the injection protocol, and there are significant variations between centers and even within the same center. These variations concern the frequency of injections, their number, the molecule injected, its dose and the time before injections. Thus, we wished to evaluate the impact of a difference in the total number and frequency of intra-tympanic corticosteroid injections on hearing recovery. To our knowledge, only one study has been conducted that compared two protocols with different injection frequencies [21], and we found only one study comparing two protocols with different numbers of injections [22].

In our study, the improvement in PTA and intelligibility threshold at least 1 month after completion of treatment with trans-tympanic corticosteroid injections was significant in the "1 injection/day" and "1 injection/48-96 hours" groups, but not in the " $\geq 1$  injection/week" group. However, the comparison of the PTA before and at least 1 month after trans-tympanic corticosteroid injections showed no significant difference between the 3 groups, as did the comparison of intelligibility threshold. Sugihara and al [21] analysed the effects of injection frequency on audiometric results in their cohort of 70 patients with SSNHL. Patients were divided into 3 groups depending on whether they received at least 2 injections of dexamethasone 10 mg/ml every 1-4

days, every 5-10 days or every 11-30 days. The improvement in PTA and intelligibility was similar between groups. The frequency of injections did not appear to affect hearing outcomes. Our findings are similar, as we found no difference between patients who received injections daily or very close together in time (every 48 to 96 hours), and those who received injections at longer intervals (at least one week between injections). Suzuki and al [22] evaluated the effect of the number of injections on audiometric results one week after the start of treatment and 1 to 2 months after the end of the injections. Thus, 92 patients had received 4 injections of dexamethasone 4 mg/ml (at D1, D2, D4 and D7) and 99 patients had received 2 injections (at D1 and D2). They found no significant difference in audiometric results between the groups and suggested that the efficiency of trans-tympanic corticosteroid injections quickly reached a ceiling effect, which explains why injections at D4 and D7 did not lead to further improvement in hearing. Similarly, we did not find any significant difference in terms of hearing results between the "1 injection per day" group, which received 4 or 5 injections, and the "1 injection every 48 to 96 hours" and " $\geq 1$  injection per week" groups, which received 2 or 3 injections, suggesting that 2 or 3 injections are sufficient to obtain hearing improvement. However, in our series, the median time to injection varied significantly between the three studied groups, being slightly more than 3 weeks in the « 1 injection/day » group and about 2 weeks in the other two groups. Therefore, the audiometric results at one month may have been underestimated in the « 1 injection/day » group, as the time before the injections was significantly higher in this group.

Furthermore, all patients included in our study received dexamethasone at a concentration of 8 mg/ml. We were therefore unable to study the impact of the concentration and type of molecule injected, although some authors believe that these two factors influence the auditory results. Indeed, higher concentrations of dexamethasone would be associated with better outcomes [23] and very low concentrations of dexamethasone (4 mg/ml) appear to be insufficient when systemic corticosteroids fail [24]. In our study, trans-tympanic injections of dexamethasone at a concentration of 8 mg/ml were associated with a significant improvement of the PTA and intelligibility threshold in the "1 injection per day" and "1 injection/48 to 96 hours" groups, confirming that this is an effective concentration for this molecule. According to the literature, intra-cochlear absorption also seems to vary according to the type of corticosteroid injected [12]. Parnes and al [25] studied the pharmacokinetic properties of three trans-tympanic corticosteroids: hydrocortisone, methylprednisolone and dexamethasone. They found that methylprednisolone had the best absorption profile in the perilymph. In each case, these pharmacokinetic studies were conducted in guinea pigs and therefore did not provide information on any clinical difference. Dahm and al found no clinical difference between trans-tympanic injections of triamcinolone, dexamethasone and methylprednisolone [26]. On the contrary, Jiang and al [27] showed that trans-tympanic injections of methylprednisolone were associated with a better hearing prognosis than trans-tympanic injections of dexamethasone.

As the different trans-tympanic injection protocols studied here did not show any difference in terms of hearing outcomes at 1 month, these groups were removed and we gathered all the patients into a single group with the aim of identifying factors predictive of a good hearing outcome.

Among the variables analysed that may have influenced the rate of therapeutic success after trans-tympanic corticosteroid injections, one was significant : the time between the onset of the SSNHL and the start of trans-tympanic injections. Patients who received treatment within 10 days of symptoms onset had a significantly higher treatment success rate than patients who received injections between 10 and 20 days after



onset. Lyu and al [28] showed no significant difference in PTA and 3-month success rate between a group of patients who started trans-tympanic corticosteroid injections on day 1 of systemic corticosteroid treatment and a group of patients who started injections on day 6. Trans-tympanic corticosteroid injections therefore do not appear to be indicated as first-line treatment for SSNHL. Indeed, they are still prone to transient side effects such as vertigo, otalgia and even residual tympanic perforation. While their use as salvage treatment after failure of systemic corticosteroids seems preferable, several authors have shown that their early use is associated with better hearing recovery [17,21]. In the study by Alexander and al [23], trans-tympanic corticosteroid injections should be started within 3 weeks of the onset of symptoms if there is to be any chance of significant hearing improvement. Our study even suggests that this period should be shortened to about 10 days for best results, i.e. immediately after the end of systemic corticosteroid treatment in case of failure. Furthermore, a rising shaped audiometric curve on diagnosis was associated with a higher rate of therapeutic success and improved intelligibility in the univariate analysis. However, the significance was not found in the multivariate analysis. Belhassen and al [6] found a significantly greater improvement in hearing in the low frequencies than in the high frequencies after trans-tympanic injections of methylprednisolone as a salvage treatment, which is consistent with our results. Theoretically, corticosteroids enter the perilymph through the round window, which might lead us to believe that their effects will be greater in the basal turn of the cochlea than at its apex, resulting in improved hearing mainly in the high frequencies. However, our findings are quite different. This could be explained by a greater vulnerability of hair cells in the basal turn of the cochlea, which would develop ultrastructural abnormalities more rapidly following ischaemia, compared to hair cells in the cochlear apex. For Jiang and al [27], ascending, flat, cophotic and descending curves respectively have a decreasing rate of hearing recovery.

Among the variables analysed that may have influenced the rate of improvement in intelligibility threshold after trans-tympanic corticosteroid injections, two were significant. First, younger patients were significantly more likely to recover intelligibility after trans-tympanic corticosteroid injections than older patients. The influence of age on intelligibility improvement has not been described in the literature. Finally, trans-tympanic injections separated by at least one week were significantly associated with a poorer recovery of the intelligibility threshold than injections performed daily. As a reminder, patients in the «  $\geq 1$  injection/week » group had mostly received 2 to 3 injections separated by 1 week to 1 month each, and patients in the « 1 injection/day » group had mostly received 5 injections per day for 5 consecutive days. Some authors have shown the superiority of a quasi-continuous infusion of trans-tympanic corticosteroids by means of a wick inserted through the tympanic membrane and coming into contact with the round window, compared to intermittent injections [29,30]. The relatively constant concentration of corticosteroids in the perilymph obtained this way may explain the better hearing results observed. Thus, when trans-tympanic injections of corticosteroids are spaced far apart in time (e.g. more than 1 week between injections), the concentration of corticosteroids in the cochlea is subject to significant variations over time, with long intervals between injections where it becomes zero, reducing the chances of hearing recovery. On the contrary, injections very close together in time (daily injections, for example) make it possible to maintain a certain concentration of corticoids in the perilymph at all times, with the added effect of accumulation as the injections are given, which potentiates their effectiveness. A protocol proposing daily injections is therefore associated with a better recovery of intelligibility. In any case, it is compatible with a quasi-continuous impregnation of the perilymph with corticosteroids, since their life span in

this medium is more or less 24 hours [25].

The number of patients in our study did not allow us to show any significant difference in terms of auditory results between the different protocols studied, but this last result is encouraging, and encourages further investigations on a larger scale that will allow us to determine the optimal number and frequency of intra-tympanic injections.

## **Conclusion**

SSNHL is a common ENT emergency for which determining an effective treatment strategy is an important issue.

Although the role of trans-tympanic corticosteroid injections has been evaluated in the literature, few studies have compared trans-tympanic corticosteroid injection protocols.

We therefore assessed the impact of a difference in the total number and frequency of intra-tympanic corticosteroid injections on hearing recovery.

No significant differences in the various auditory parameters studied at least 1 month after the onset of hearing loss were observed between the groups. However, a delay before injection of less than 10 days, younger age and daily injections over a short period of time are predictive of better hearing recovery after trans-tympanic injections in primary or secondary treatment.

A larger scale study would be interesting to confirm these last elements and to validate national recommendations on the type of injection protocol to be applied during trans-tympanic corticotherapy treatment.

## **Declarations**

**Funding** None.

**Conflicts of interest/Competing interests** The authors declare that they have no conflicts of interest.

## References

1. Chandrasekhar SS, Tsai Do BS, Schwartz SR et al (2019) Clinical practice guideline: sudden hearing loss (update). *Otolaryngol Head Neck Surg* 161(1\_suppl):S1-S45. <https://doi.org/10.1177%2F0194599819859885>
2. Zhang X, Xu X, Ma W, Zhang Q, Tong B, Yu H, et al (2015) A clinical study of sudden deafness. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 135(10):1030-5. <https://doi.org/10.3109/00016489.2015.1060629>
3. Byl FM (1984) Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table. *The Laryngoscope* 94(5 Pt 1):647-61.
4. Chau JK, Lin JRJ, Atashband S, Irvine RA, Westerberg BD (2010) Systematic review of the evidence for the etiology of adult sudden sensorineural hearing loss. *The Laryngoscope* 120(5):1011-21. <https://doi.org/10.1002/lary.20873>
5. Kuhn M, Heman-Ackah SE, Shaikh JA, Roehm PC (2011) Sudden sensorineural hearing loss: a review of diagnosis, treatment, and prognosis. *Trends Amplif* 15(3):91-105. <https://doi.org/10.1177%2F1084713811408349>
6. Belhassen S, Saliba I (2014) Intratympanic steroid injection as a salvage treatment for sudden sensorineural hearing loss. *J Laryngol Otol* 128(12):1044-9. <https://doi.org/10.1017/s0022215114002710>
7. Dallan I, Fortunato S, Casani AP, Panicucci E, Berrettini S, Lenzi R, et al (2011) Intratympanic methylprednisolone as first-line therapy in sudden sensorineural hearing loss: preliminary results from a case-control series. *J Laryngol Otol* 125(10):1004-8. <https://doi.org/10.1017/s0022215111001782>
8. Lee JJ, Jang JH, Choo O-S, Lim HJ, Choung Y-H (2018) Steroid intracochlear distribution differs by administration method: Systemic versus intratympanic injection. *The Laryngoscope* 128(1):189-94. <https://doi.org/10.1002/lary.26562>
9. Barreto MA de SC, Ledesma ALL, de Oliveira CACP, Bahmad F (2016) Intratympanic corticosteroid for sudden hearing loss: does it really work? *Braz J Otorhinolaryngol* 82(3):353-64. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.06.007>
10. Lee JB, Choi SJ, Park K, Park HY, Choo O-S, Choung Y-H (2011) The efficiency of intratympanic dexamethasone injection as a sequential treatment after initial systemic steroid therapy for sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 268(6):833-9. <https://doi.org/10.1007/s00405-010-1476-8>
11. Tsounis M, Psillas G, Tsalighopoulos M, Vital V, Maroudias N, Markou K (2018) Systemic, intratympanic and combined administration of steroids for sudden hearing loss. A prospective randomized multicenter trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 275(1):103-10. <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4803-5>
12. Salt AN, Hartsock JJ, Hou J, Piu F (2019) Comparison of the Pharmacokinetic Properties of Triamcinolone and Dexamethasone for Local Therapy of the Inner Ear. *Front Cell Neurosci* 13:347. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00347>
13. Furuhashi A, Matsuda K, Asahi K, Nakashima T (2002) Sudden deafness: long-term follow-up and recurrence. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 27(6):458-63. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2273.2002.00612.x>
14. Kakehata S, Sasaki A, Futai K, Kitani R, Shinkawa H (2011) Daily short-term intratympanic dexamethasone treatment alone as an initial or salvage treatment for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Audiol Neurootol* 16(3):191-7. <https://doi.org/10.1159/000320269>

15. Zanetti D, Di Berardino F, Nassif N, Redaelli De Zinis LO (2018) Intratympanic steroid delivery by an indwelling catheter in refractory severe sudden sensorineural hearing loss. *Auris Nasus Larynx* 45(2):227-33. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2017.04.004>
16. Filipo R, Attanasio G, Russo FY, Viccaro M, Mancini P, Covelli E (2013) Intratympanic steroid therapy in moderate sudden hearing loss: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *The Laryngoscope* 123(3):774-8. <https://doi.org/10.1002/lary.23678>
17. Choi JW, Lee CK, Kim SB, Lee DY, Ko SC, Park KH, et al (2020) Potential benefits of salvage intratympanic dexamethasone injection in profound idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 277(8):2219-27. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05967-z>
18. Dai Y, Lu L, Hou J, Yang X, Li H, Yang Y, et al (2017) Intratympanic methylprednisolone perfusion as a salvage treatment for profound idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *J Laryngol Otol* 131(5):404-10. <https://doi.org/10.1017/s0022215117000548>
19. Kim SH, Jung SY, Kim MG, Byun JY, Park MS, Yeo SG (2015) Comparison of steroid administration methods in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a retrospective observational study. *Clin Otolaryngol* 40(3):183-90. <https://doi.org/10.1111/coa.12342>
20. Han X, Yin X, Du X, Sun C (2017) Combined Intratympanic and Systemic Use of Steroids as a First-Line Treatment for Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Otol Neurotol* 38(4):487-95. <https://doi.org/10.1097/mao.0000000000001361>
21. Sugihara EM, Evans MA, Neumann M, Babu SC (2018) The effect of intratympanic steroid injection frequency in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otolaryngol* 39(6):688-92. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2018.07.013>
22. Suzuki H, Wakasugi T, Kitamura T, Koizumi H, Do BH, Ohbuchi T (2018) Comparison of 2 and 4 Intratympanic Steroid Injections in the Treatment of Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 127(4):235-40. <https://doi.org/10.1177/0003489418755406>
23. Alexander TH, Harris JP, Nguyen QT, Vorasubin N (2015) Dose Effect of Intratympanic Dexamethasone for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss: 24 mg/mL Is Superior to 10 mg/mL. *Otol Neurotol* 36(8):1321-7. <https://doi.org/10.1097/mao.0000000000000834>
24. Günel C, Başal Y, Toka A, Eryılmaz A, Kurt Ömürlü I (2015) Efficacy of low-dose intratympanic dexamethasone for sudden hearing loss. *Auris Nasus Larynx* 42(4):284-7. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2015.02.002>
25. Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ (1999) Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *The Laryngoscope* 109(7 Pt 2):1-17. <https://doi.org/10.1097/00005537-199907001-00001>
26. Dahm V, Nieratschker M, Riss D, Kaider A, Auinger A, Honeder C, et al (2019) Intratympanic Triamcinolone Acetonide as Treatment Option for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Otol Neurotol* 40(6):720-7. <https://doi.org/10.1097/mao.0000000000002283>
27. Jiang K, Li S, Cheng L, Yang J (2018) Intratympanic methylprednisolone administration promotes the recovery of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a retrospective case-control study. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 138(11):998-1003. <https://doi.org/10.1080/00016489.2018.1504170>
28. Lyu Y, Zeng F, Yan M, Zhou Z, Zhang W, Liu M, et al (2021) Comparison of 2 Different Intratympanic Methylprednisolone Injection Schedules in Combination With Intravenous Dexamethasone for Unilateral Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Ear Nose Throat J* 100(3\_suppl):309S-316S. <https://doi.org/10.1177/0145561320904816>

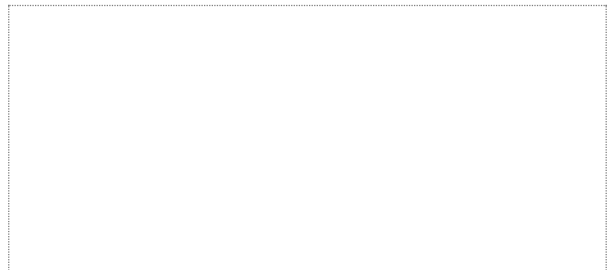
29. Chou Y-F, Chen P-R, Kuo I-J, Yu S-H, Wen Y-H, Wu H-P (2013) Comparison of intermittent intratympanic steroid injection and near-continual transtympanic steroid perfusion as salvage treatments for sudden sensorineural hearing loss. *The Laryngoscope* 123(9):2264-9. <https://doi.org/10.1002/lary.23909>
30. Li L, Ren J, Yin T, Liu W (2013) Intratympanic dexamethasone perfusion versus injection for treatment of refractory sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 270(3):861-7. <https://doi.org/10.1007/s00405-012-2061-0>

**Vu, le Président du Jury,**



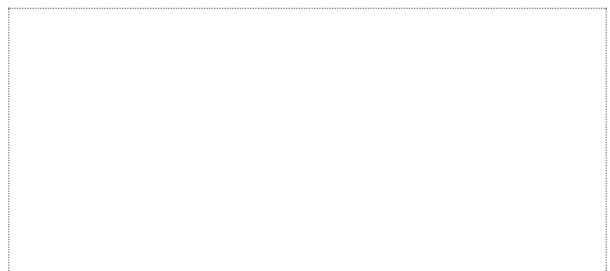
Professeur Philippe BORDURE

**Vu, le Directeur de Thèse,**



Dr Guillaume MICHEL

**Vu, le Doyen de la Faculté,**



Professeur Pascale JOLLIET

**Titre de Thèse : Comparaison rétrospective et multicentrique de protocoles d'injections trans-tympaniques de corticoïdes dans les surdités unilatérales brusques.**

---

**RESUME**

**Introduction :** Les injections trans-tympaniques de dexaméthasone sont un traitement largement accepté, le plus souvent en seconde intention, chez les patients souffrant de surdité unilatérale brusque. Nous avons comparé les résultats audiométriques de trois protocoles d'injections trans-tympaniques différents.

**Matériel et méthode :** Les patients atteints d'une surdité unilatérale brusque et ayant bénéficié d'injections trans-tympaniques de corticoïdes aux CHU de Nantes, de Rennes et de Caen entre octobre 2013 et décembre 2020 ont été inclus dans l'étude de manière rétrospective. Les patients étaient divisés en 3 groupes selon la fréquence des injections : une injection par jour (n = 35), une injection toutes les 48 à 96 heures (n = 29) et injections séparées d'un intervalle d'au moins une semaine (n = 20). Les résultats des audiométries tonales et vocales avant le début et à distance (au moins 1 mois) de la série d'injections trans-tympaniques ont été recueillis, ainsi que les données démographiques et certains facteurs susceptibles d'influencer le pronostic.

**Résultats :** L'amélioration du seuil moyen en tonale et du seuil d'intelligibilité à au moins 1 mois des injections trans-tympaniques était significative dans les groupes « 1 injection/jour » (p = 0.0025 et p = 0.0011, respectivement) et « 1 injection/48 à 96 heures » (p = 0.00033 et p = 0.0021, respectivement), contrairement au groupe « > ou = 1 injection/semaine » (p = 0.098 et p = 0.41, respectivement). Cependant, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre ces trois groupes concernant les résultats audiométriques à distance des injections. Un délai avant injection inférieur à 10 jours (p = 0,048), un âge plus jeune (p = 0,046) et des injections réalisées de manière quotidienne sur une courte période (p = 0,045) étaient des facteurs prédictifs d'une meilleure récupération auditive.

**Conclusion :** Cette étude a permis d'identifier des facteurs susceptibles d'améliorer la récupération auditive après injections trans-tympaniques de corticoïdes : un délai avant injections inférieur à 10 jours et des injections réalisées de manière quotidienne sur une courte période.

---

**MOTS-CLES**

Injections trans-tympaniques, corticoïdes, surdité unilatérale brusque.