

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNEE 1995



THESE N° 40

L'OTOTOXICITE DES MEDICAMENTS

THESE

POUR LE

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

présentée et soutenue publiquement le 23 Octobre 1995

par

Frédéric FONTALIRANT

né le 27 Avril 1970 à Périgueux (Dordogne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD	PRESIDENT
Madame Anny BROSSET, <i>Docteur en Médecine</i>	JUGE
Monsieur Francis COMBY, <i>Maître de Conférences</i>	JUGE
Madame Dominique DENIS-BLACHON, <i>Pharmacien</i>	JUGE

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur RABY Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur GHESTEM Axel
Monsieur DREYFUSS Gilles - Maître de Conférences

PROFESSEURS:

BENEYTOU Jean-Louis	BIOCHIMIE
BERNARD Michel	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE PARASITOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE
OUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
RABY Claude	PHARMACIE CHIMIQUE ET CHIMIE ORGANIQUE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A Monsieur BUXERAUD

Professeur de Chimie Organique et de Chimie Thérapeutique,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse dont vous avez initié le sujet. Je vous exprime mes remerciements pour les conseils apportés dans la réalisation de cette thèse.

A Monsieur COMBY

Maître de conférences de Chimie Organique et de Chimie Thérapeutique,

Vous me faites l'amitié de siéger à ce jury de thèse, veuillez trouver
ici le témoignage de ma reconnaissance.

A Madame BROSSET

Médecin au Centre de Pharmacovigilance de Limoges,

Je vous exprime mes remerciements pour votre accueil dans le service de Pharmacovigilance et maintenant pour votre présence au sein de ce jury.

A Madame DENIS-BLACHON

Pharmacien au Palais sur Vienne,

Vous avez apporté une contribution à ma formation professionnelle,
veuillez trouver ici l'expression de ma plus vive reconnaissance et
mes remerciements les plus sincères.

A Madame SEIZELARD,

Vous avez manifesté beaucoup de compétence et de patience
lors de la réalisation de cette thèse, veuillez recevoir mes
remerciements et mon amitié.

A la Direction,

Au service Economat,

Au service Informatique,

de l'Etablissement Public Départemental de CLAIRVIVRE,

qui ont permis la réalisation de cette thèse.

A mes parents, pour m'avoir permis d'être ici aujourd'hui.

A ma soeur,

A ma famille.

A tous mes amis.

A toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de cette thèse.

PLAN

I - INTRODUCTION

II - ANATOMIE DE L'OREILLE

- a) - L'OREILLE EXTERNE :
- b) - L'OREILLE MOYENNE :

- 1° - La membrane tympanique
- 2° - La caisse du tympan

- a) Les osselets :
- b) Les ligaments ossiculaires :

- * Ligaments du marteau :
- * Ligaments de l'enclume :

- c) Les muscles ossiculaires :

- * Le muscle du marteau :
- * Le muscle de l'étrier :

- 3° - Les cavités mastoïdiennes
- 4° - La trompe d'Eustache
- 5° - Vascularisation

- a) Les artères :
- b) Les veines :
- c) La vascularisation lymphatique :

- 6° - Innervation

- a) Innervation motrice :
- b) Innervation sensitive :

c) - L'OREILLE INTERNE :

1° - Le labyrinthe osseux

a) Le labyrinthe osseux postérieur :

- * Le vestibule :
- * Les canaux semi-circulaires :
- * L'aqueduc du vestibule :

b) Le labyrinthe osseux antérieur :

- * Le limaçon ou cochlée :
- * L'aqueduc du limaçon :

2° - Le labyrinthe membraneux

a) Le labyrinthe membraneux postérieur :

- * Le vestibule membraneux :
 - . L'épithélium sensoriel :
 - . La membrane otolithique :
- * Les canaux semi-circulaires membraneux :

b) Le labyrinthe membraneux antérieur ou canal cochléaire :

- * La membrane de Reissner :
- * La strie vasculaire :
- * Le ligament spiral :
- * La membrane basilaire :
- * L'organe de Corti :
 - . Les cellules sensorielles :
 - . Les cellules de soutien :
 - . La membrane tectoriale :

3° - La vascularisation cochléo-vestibulaire

4° - Innervation de la cochlée

- a) Les fibres afférentes :
- b) Les fibres efférentes :
- c) Les fibres sympathiques :
- d) Les fibres parasympathiques :

III - RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES

a) - RAPPELS D'ACOUSTIQUE :

- 1° - Milieux de propagation de l'onde sonore
- 2° - Caractéristiques du son

- a) Sa vitesse ou célérité :
- b) Son intensité ou énergie acoustique :
- c) Sa hauteur ou fréquence :

3° - L'impédance acoustique

b) - L'AUDITION :

1° - Fonctions de l'oreille externe et moyenne

- a) L'oreille externe :
- b) L'oreille moyenne :

2° - Fonctions de l'oreille interne

- a) Les phénomènes mécaniques :
- b) Les phénomènes électriques :

- * Le potentiel endocochléaire :
- * Les potentiels liés à la stimulation :

- . Le potentiel cochléaire microphonique :
- . Le potentiel de sommation :
- . Le potentiel d'action du nerf auditif :

- c) Micromécanique cochléaire :
- d) Les mécanismes cérébraux :

- c) - LES ACOUPHENES :
- d) - L'EQUILIBRATION :

1° - Introduction

2° - Physiologie

a) Les canaux semi-circulaires :

b) Le nystagmus :

c) Les réponses maculaires :

d) L'orientation spatiale :

e) - LES VERTIGES :

IV - OTOTOXICITE MEDICAMENTEUSE

a) - DEFINITION :

1° - Vestibulotoxicité

2° - Cochléotoxicité

b) - MEDICAMENTS OTOTOXIQUES :

1° - Les antibiotiques

a) Les aminosides :

- * Historique, structure :
- * Pharmacocinétique :
- * Symptomatologie :
- * Toxicité comparative de quelques aminosides :
- * Mécanismes toxiques envisagés :

. Hypothèses les plus anciennes :

. Hypothèses plus récentes :

- Remise en cause du « métabolisme » des aminosides.
- Etude génétique de la toxicité des aminosides.

b) L'érythromycine et les macrolides :

* L'érythromycine :

. Historique, structure :

. Pharmacocinétique :

. Symptomatologie de l'ototoxicité :

. Mécanismes envisagés :

* Les autres macrolides :

c) La vancomycine et ses analogues :

* La vancomycine :

. Historique, structure :
. Pharmacocinétique :
. Symptomatologie de l'ototoxicité :
. Mécanismes envisagés :

* Les analogues de la vancomycine :

d) Les autres antibiotiques :

* La minocycline :
* Le chloramphénicol :
* Les quinolones :
* Les polymyxines :

2° - Les diurétiques de l'anse de Henlé

a) Historique, structure :

b) Pharmacocinétique :

c) Toxicité différentielle de quelques diurétiques de l'anse de Henlé :

d) Symptomatologie :

e) Mécanismes envisagés :

3° - Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

a) L'aspirine :

* Historique, structure :
* Pharmacocinétique :
* Symptomatologie :
* Mécanismes envisagés :

. Altérations vasculaires :

- Phénomènes hémorragiques intra-cochléaires.
- Vasoconstriction généralisée des capillaires.
- Pression intra-labyrinthique.

- . Altérations cellulaires :
- . Altérations nerveuses :
- . Altérations métaboliques :

b) Les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens :

4° - Les antipaludéens

a) La quinine :

- * Historique, structure :
- * Pharmacocinétique :
- * Symptomatologie :
- * Mécanismes envisagés :

- . Atteintes cellulaires :
- . Atteintes vasculaires :

- Diminution du flux sanguin cochléaire.
- Interaction avec les plaquettes sanguines.

- . Atteintes nerveuses :
- . Atteintes métaboliques :

b) Les autres antipaludéens :

5° - Les antinéoplasiques

a) Les dérivés du platine :

- * Structure :
- * Pharmacocinétique :

- . Le cisplatine :
- . Le carboplatine :

- * Toxicité comparative :
- * Symptomatologie de l'ototoxicité induite par le cisplatine :

- . Les acouphènes :
- . Toxicité cochléaire :
- . Toxicité vestibulaire :
- . Neurotoxicité :

- * Mécanismes envisagés :

- b) Les alcaloïdes de la pervenche :
- c) Les moutardes azotées :
- d) Le 6- aminonicotinamide :
- e) Le misonidazole :
- f) La DL - α difluorométhyl ornithine (DFMO) :
- g) Le dichlorométhotrexate :
- h) La lonidamine :

6° - Les contraceptifs oraux

7° - Liste non limitative des médicaments à potentiel

ototoxique

8° - Cas particulier : l'ototoxicité locale

c) - OTOTOXICITE IATROGENE ET GROSSESSE :

1° - La période intra-utérine : médicaments ototoxiques et

grossesse

- a) Les aminosides :
- b) Les diurétiques de l'anse de Henlé :
- c) L'érythromycine :
- d) La minocycline :
- e) L'aspirine :
- f) Les antipaludéens :

- * La quinine :
- * La chloroquine :
- * L'hydroxychloroquine :

- g) Les antinéoplasiques :
- h) Le thalidomide :
- i) Autres causes médicamenteuses de surdité prénatale :

- * Un déficit vitaminique :
- * Un traitement hormonal :
- * Les tranquillisants :
- * Les anticonvulsivants :

2° - La période néonatale

a) Variations des paramètres pharmacocinétiques de l'enfant par rapport à l'adulte :

- * L'absorption :
- * La distribution :
- * Les transformations hépatiques des médicaments :
- * L'excrétion rénale :

b) Notion de période critique :

3° - Difficultés d'approche du problème ototoxique chez l'enfant

d) - LES FACTEURS FAVORISANT L'OTOTOXICITE :

- 1° - La nature du médicament
- 2° - Les doses utilisées
- 3° - Durée du traitement
- 4° - Voie d'administration
- 5° - Protocole d'administration
- 6° - Existence d'une pathologie associée

a) L'insuffisance rénale :

b) L'insuffisance hépatique :

c) Atteinte auditive préexistante :

d) Altération de la muqueuse digestive :

e) Autres pathologies :

- 7° - Co-administration d'un médicament ototoxique
- 8° - Co-administration d'un médicament néphrotoxique
- 9° - Exposition au bruit
- 10° - L'âge
- 11° - Le terrain familial
- 12° - Co-administration de médicaments à fortes liaisons

protéiques

- 13° - Inhibiteurs enzymatiques

14° - Le tabac

e) - PREVENTION ET TRAITEMENT :

1° - Préventions

a) Evaluation du rapport bénéfice-risque :

b) Méthodes biologiques :

- * Contrôle des taux plasmatiques :
- * Exploration de la fonction rénale et hépatique :

c) Méthodes chimiques :

- * L'acide poly - l - aspartique :
- * La fosfomycine :
- * Autres composés testés :
 - . Les agents diurétiques :
 - . Composés renfermant du soufre :
 - . Les anti-radicaux libres :
 - . Les ions :
 - . Le probénécide :

d) Méthodes physiques : surveillance de la fonction cochléaire et vestibulaire :

- * L'audiométrie tonale liminaire :
- * L'audiométrie hautes fréquences :
- * Les potentiels évoqués auditifs :
- * Les otoémissions acoustiques provoquées :
- * Le réflexe stapédien :
- * L'électrocochléographie :
- * Les tests phonétiques :
- * Le babymètre :
- * Recherche d'un nystagmus spontané :
- * L'épreuve vestibulaire calorique :
- * Les manoeuvres :

2° - Traitements

a) Traitements chimiques :

- * Les vasodilatateurs :
- * Le dipyridamole :
- * Les antivertigineux :
- * La vitaminothérapie B₁ B₆ :
- * La procaïne :
- * L'hémodilution normovolémique intentionnelle :
- * L'oxygénothérapie hyperbare :

b) Traitements mécaniques : les prothèses auditives :

c) L'orthophonie :

V - CONCLUSION

I - INTRODUCTION

Dans ce monde « moderne » où l'information audiovisuelle prend le pas sur l'écriture, l'audition demeure un sens majeur de la communication.

Parallèlement, les scientifiques ont pris conscience du risque grandissant que représentent certains médicaments pour la fonction auditive.

Ainsi, depuis la fin du siècle dernier, le potentiel cochléotoxique des salicylés et de la quinine est reconnu. Puis, avec la découverte des aminosides, les cliniciens ont découvert qu'un médicament pouvait également créer des dommages sur le système vestibulaire.

Actuellement, nombreux sont les médicaments susceptibles d'engendrer une toxicité cochléaire et/ou vestibulaire.

Avant d'énumérer ces substances et les mécanismes par lesquels elles exercent leur toxicité, nous exposerons quelques rappels anatomo-physiologiques et concluerons par la suite sur les méthodes à mettre en oeuvre afin d'éviter toute surprise désagréable.

II - ANATOMIE DE L'OREILLE (Figure 1)

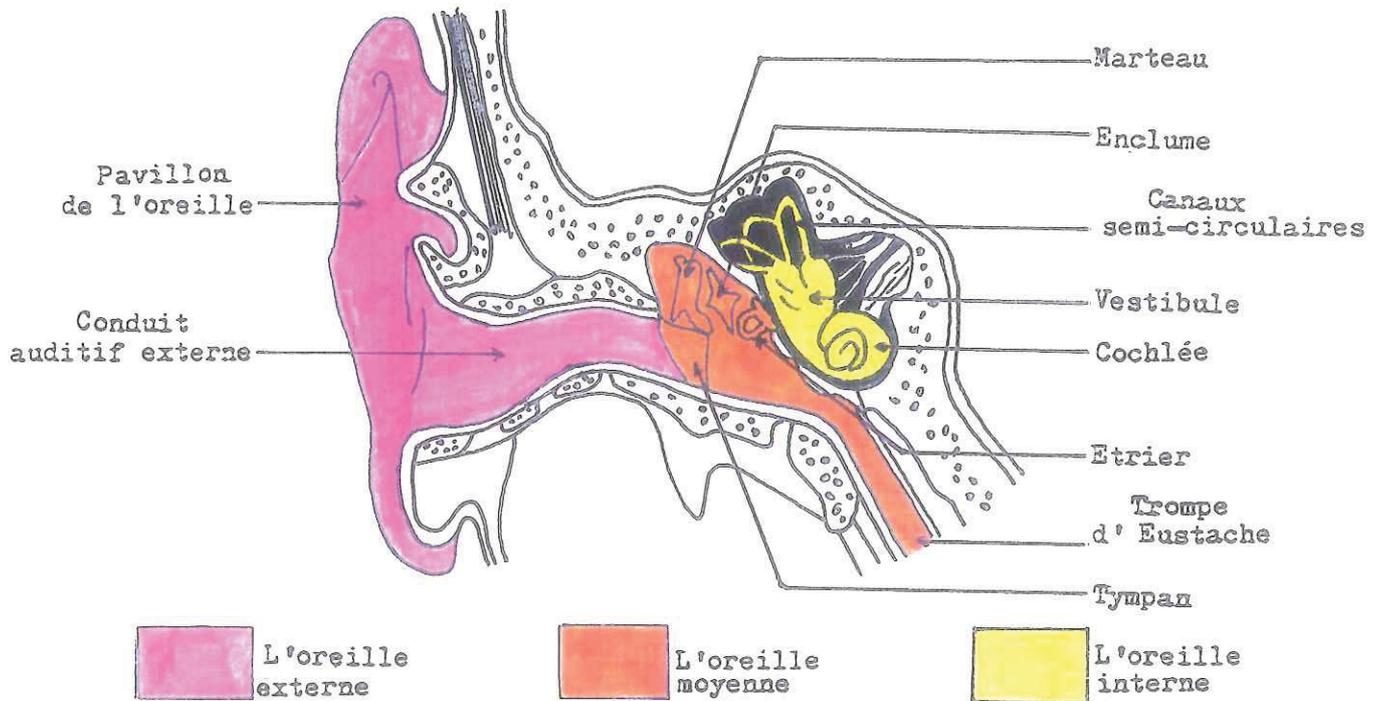


Figure 1 - COUPE DE L'OREILLE (13)

a) - L'OREILLE EXTERNE : (21, 39,53)

Elle est formée de deux structures principales : l'une visible, le pavillon de l'oreille, lame fibrocartilagineuse, l'autre plus interne, le conduit auditif externe, canal ostéocartilagineux reliant le milieu extérieur et la membrane tympanique.

Elle dispose d'une vascularisation artérioveineuse, lymphatique ainsi que d'une innervation sensitivo-motrice.

b) - L'OREILLE MOYENNE : (Figure 2) (21, 41, 46, 53)

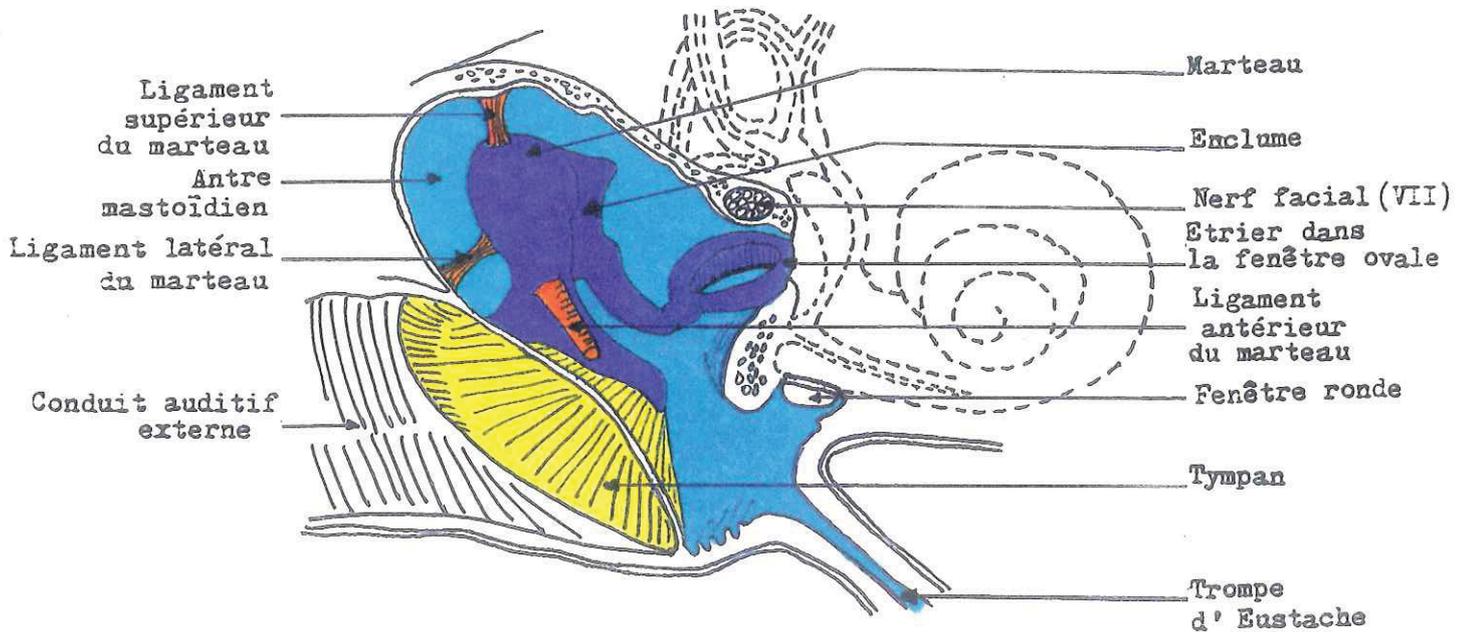


Figure 2 - L'OREILLE MOYENNE (46)

Structure intermédiaire, véritable « carrefour » entre l'oreille externe, l'oreille interne et le nasopharynx.

1° - La membrane tympanique

Séparant l'oreille moyenne et l'oreille externe, le tympan est une fine membrane, semi-transparente et elliptique.

2° - La caisse du tympan

C'est un parallélépipède irrégulier, possédant 6 faces et renfermant divers éléments parmi lesquels :

a) Les osselets :

Au nombre de trois (marteau, enclume, étrier), ils constituent une chaîne reliant le tympan et la fenêtre ovale. Ils permettent donc un contact « étroit » entre l'oreille externe et l'oreille interne.

b) Les ligaments ossiculaires :

La chaîne ossiculaire est maintenue à ses extrémités par la membrane tympanique, et le ligament annulaire. Elle est aussi suspendue aux parois de la caisse par quelques ligaments.

* ligaments du marteau :

- . ligament supérieur ou suspenseur,
- . ligament externe,
- . ligament antérieur.

* ligaments de l'enclume :

- . ligament postérieur,
- . ligament supérieur.

c) Les muscles ossiculaires :

Ils sont au nombre de deux :

* le muscle du marteau :

Sa contraction tend la membrane du tympan et refoule l'étrier dans la fenêtre ovale.

* le muscle de l'étrier :

C'est le plus petit muscle du squelette (7mm). Son action est antagoniste du muscle du marteau.

3° - Les cavités mastoïdiennes

Ce sont des diverticules de la caisse du tympan creusés dans la portion mastoïdienne du temporal.

4° - La trompe d'Eustache

Longue de 37 mm, elle est constituée d'une portion creusée dans le rocher et d'une autre fibrocartilagineuse permettant la liaison entre l'oreille moyenne et le nasopharynx.

Au repos, la lumière du segment fibrocartilagineux est collabée et ne s'ouvre qu'au moment de la déglutition par l'intermédiaire des muscles péristaphylins internes et externes.

5° - Vascularisation

a) Les artères :

Elles forment un réseau sous-muqueux alimenté à la fois par la carotide externe, la carotide interne et les artères vertébrales.

b) Les veines :

Le réseau sous muqueux se draine par diverses veines sortant par les mêmes orifices que les artères.

c) La vascularisation lymphatique :

Le réseau lymphatique des cavités mastoïdiennes et de la caisse du tympan communique largement avec le réseau de la trompe d'Eustache.

6° - Innervation

a) Innervation motrice :

* Le nerf maxillaire inférieur innerve le muscle du marteau et le muscle péristaphylin externe.

* Le nerf facial innerve le muscle de l'étrier.

* L'innervation du muscle péristaphylin interne reste discutée.

b) Innervation sensitive :

* L'innervation de la caisse tympanique est assurée par le nerf de Jacobson qui se divise en divers rameaux.

* L'orifice pharyngien et la portion initiale (fibro-cartilagineuse) de la trompe d'Eustache reçoivent une triple innervation :

. des rameaux sensitifs nés du nerf du muscle péristaphylin externe,

. des rameaux du plexus pharyngien,

. le nerf pharyngien de Böck.

c) - L'OREILLE INTERNE : (21, 25, 48, 53)

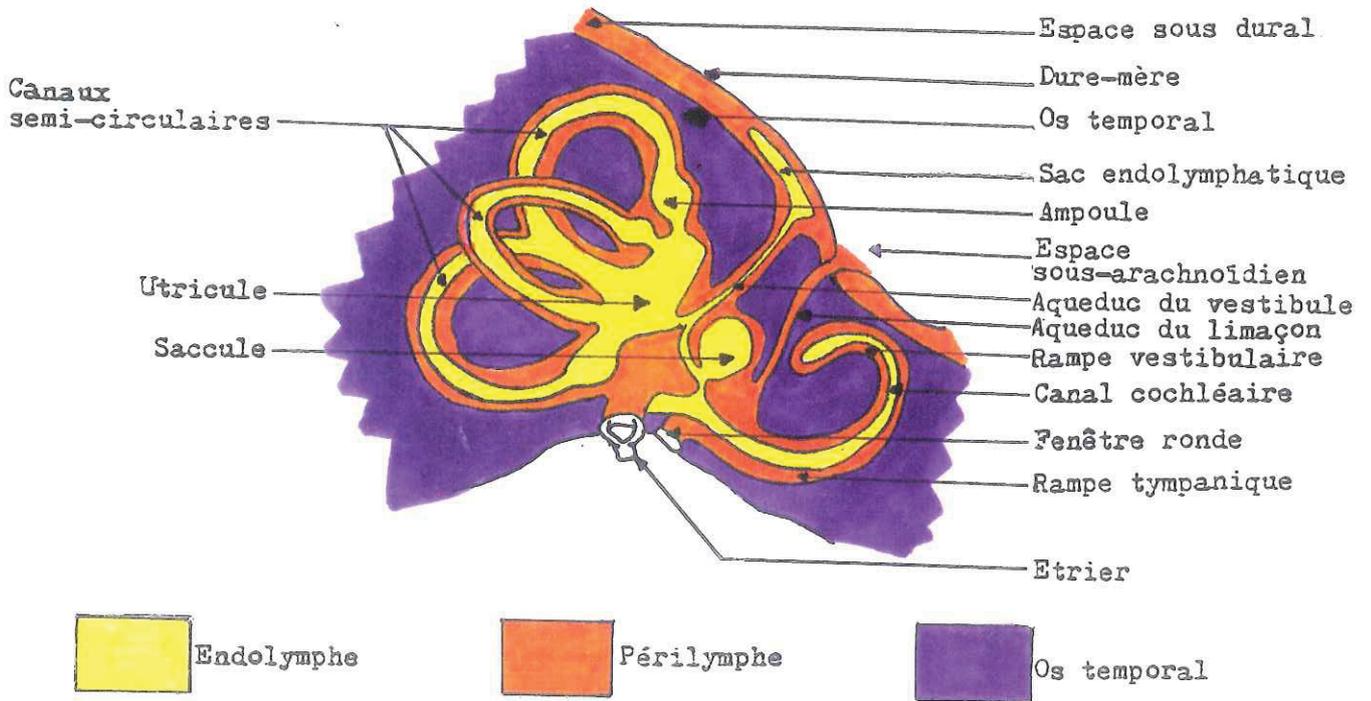


Figure 3 - RELATIONS ENTRE LABYRINTHE OSSEUX ET MEMBRANEUX (21)

1° - Le labyrinthe osseux (Figure 3)

C'est un ensemble de cavités de formes complexes en communication les unes avec les autres et creusées dans l'os temporal. Ce labyrinthe osseux se divise en deux parties principales :

- le labyrinthe postérieur ou statocinétique (vestibulaire) comprenant le vestibule, les canaux semi-circulaires (postérieur, supérieur, externe) et l'aqueduc du vestibule.

- le labyrinthe antérieur auditif comprenant le limaçon ou cochlée et l'aqueduc du limaçon.

a) Le labyrinthe osseux postérieur :

* Le vestibule :

Pour la commodité de la description, on a l'habitude de le comparer à un parallélépipède dans lequel débouchent sept orifices : la fenêtre ovale, l'embouchure de la rampe vestibulaire du limaçon et les 5 orifices des canaux semi-circulaires.

* Les canaux semi-circulaires :

Chaque canal est un tube, à la forme d'une boucle incomplète, qui, par ses deux extrémités, débouche dans le vestibule. Chacun dispose d'une extrémité comportant une dilatation ovoïde ou ampoule.

Les canaux semi-circulaires sont intégrés dans trois plans différents perpendiculaires les uns aux autres.

* L'aqueduc du vestibule :

C'est un canal osseux qui relie le vestibule à l'espace sous-dural.

b) Le labyrinthe osseux antérieur :

* Le limaçon ou cochlée : (Figure 4)

Tube creusé dans le rocher, il s'enroule sur lui-même en une hélice décroissante de deux tours et demi qui se finit en cul de sac. Son architecture est ainsi comparable à une coquille d'escargot.

La lame spirale est un ruban de tissu osseux, situé à l'intérieur du limaçon dont elle suit l'enroulement et délimite ainsi incomplètement deux rampes : la rampe tympanique et la rampe vestibulaire.

Les deux rampes sont finalement totalement séparées par la membrane basilaire, ne communiquant l'une avec l'autre que par un orifice étroit situé dans la coupole : l'hélicotrème.

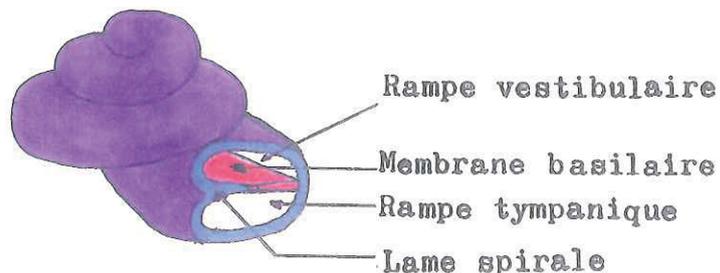


Figure 4 - LE LIMACON (25)

* L'aqueduc du limaçon :

Ce canal met en communication les espaces périlymphatiques et sous-arachnoïdiens.

2° - Le labyrinthe membraneux (Figure 3)

Système de cavités réunies entre elles par des canaux et remplies d'un liquide : l'endolymphe.

Il est situé à l'intérieur du labyrinthe osseux dont il épouse grossièrement la forme et dont il est séparé par la périlymphe.

Par endroits, les parois sont différenciées en éléments sensoriels dévolus à l'équilibre et à l'audition.

a) Le labyrinthe membraneux postérieur :

Il est constitué du vestibule membraneux et des trois canaux semi-circulaires.

* Le vestibule membraneux :

Il se divise en deux sous-unités, l'utricule et le saccule, et est caractérisé par son épithélium hautement différencié, la macule (Figure 5) qui n'est autre que l'élément neurosensoriel de l'équilibre. De type otolithique, elle est sensible aux accélérations linéaires.

La structure de ce « revêtement » se résume à un épithélium sensoriel recouvert d'une membrane otolithique.

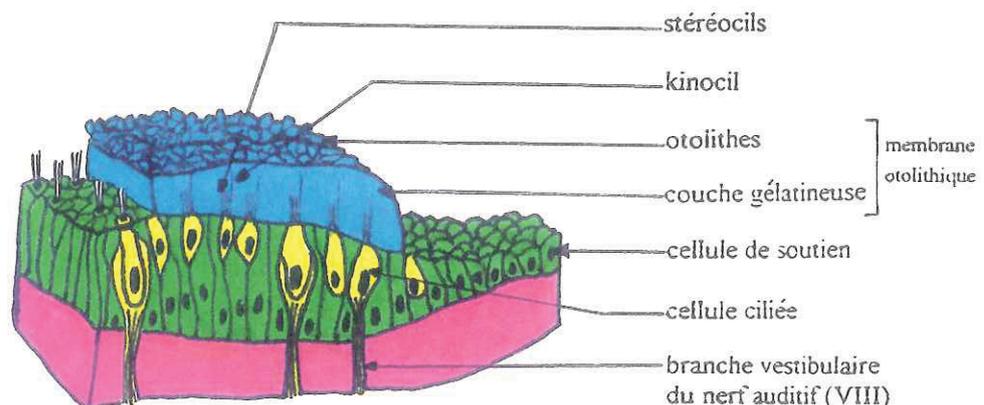


Figure 5 - LA MACULE (21)

. L'épithélium sensoriel :

Il est formé de cellules de soutien et de cellules sensorielles de type I et II (Figure 6). Ces deux types de cellules sensorielles possèdent des stéréocils et un kinocil.

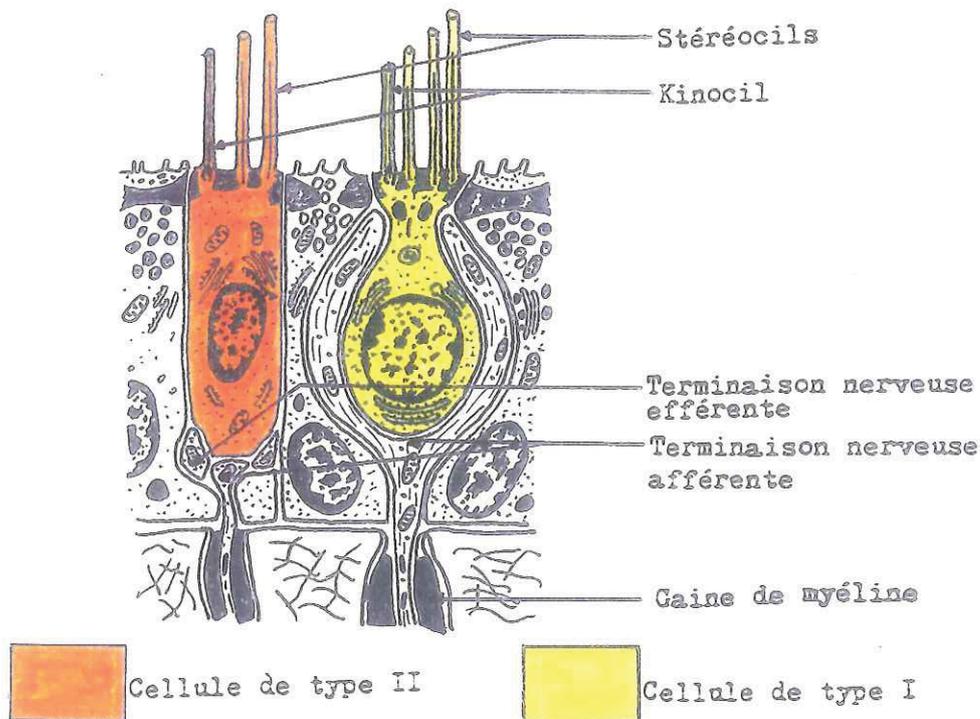


Figure 6 - LES CELLULES SENSORIELLES DE LA MACULE (48)

. La membrane otolithique :

Cette membrane est formée d'une substance gélatineuse résultant de l'entrecroisement de fibrilles, sur laquelle reposent les otolithes.

* Les canaux semi-circulaires membraneux :

Ils sont contenus dans les canaux osseux dans lesquels ils occupent une position excentrée.

Chaque canal présente une extrémité ampullaire contenant une crête ampullaire (Figure 7) dont l'épithélium cilié est de même nature que celui de la macule, recouvert d'une masse gélatineuse épaisse, la cupule, qui, fait essentiel, ne contient pas de cristaux. De ce fait, la stimulation de cette structure non otolithique est donc angulaire et non linéaire (comme pour la macule).

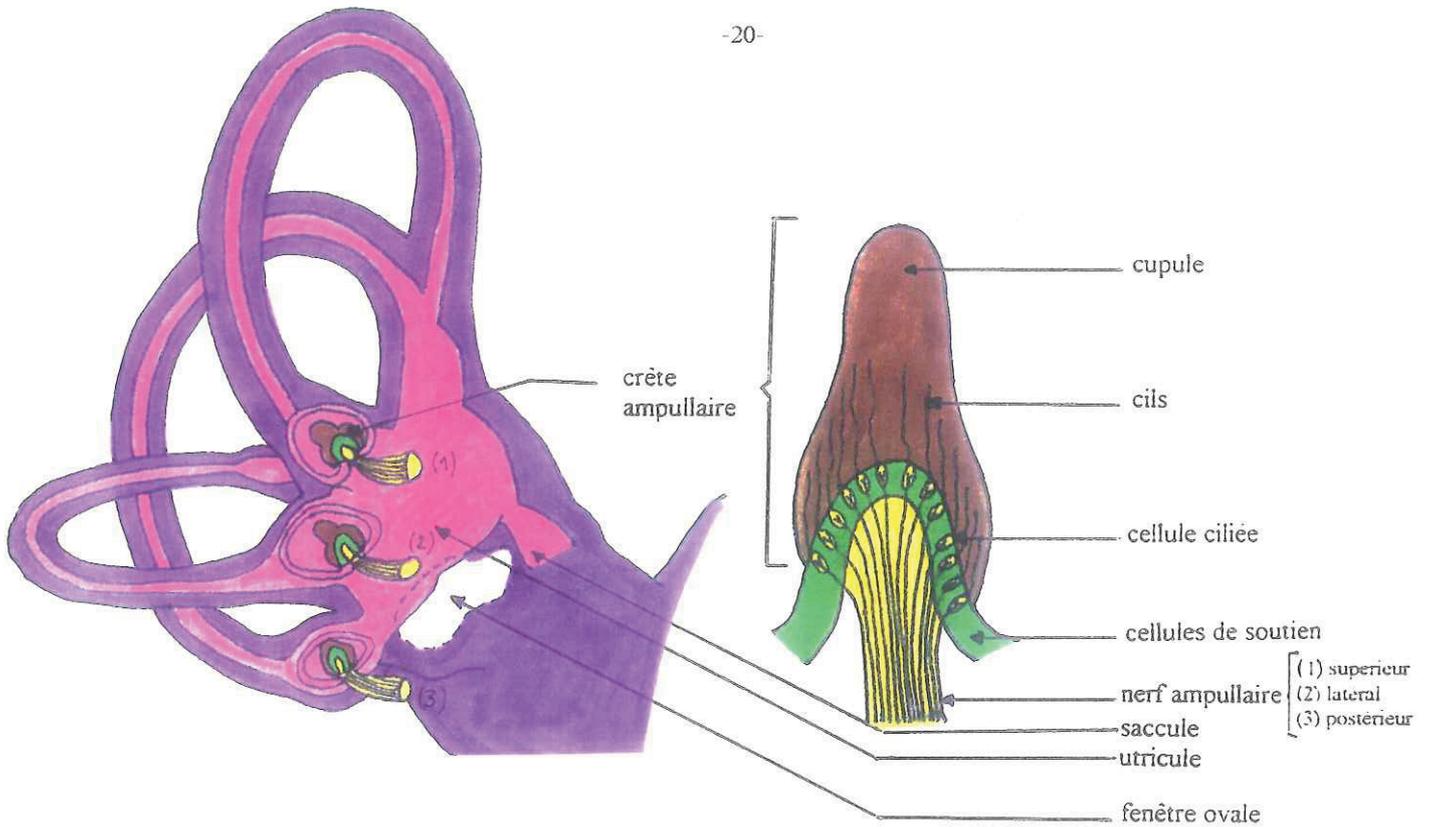


Figure 7 - LES CRETES AMPULLAIRES

b) Le labyrinthe membraneux antérieur ou canal cochléaire : (Figures 8 et 8')

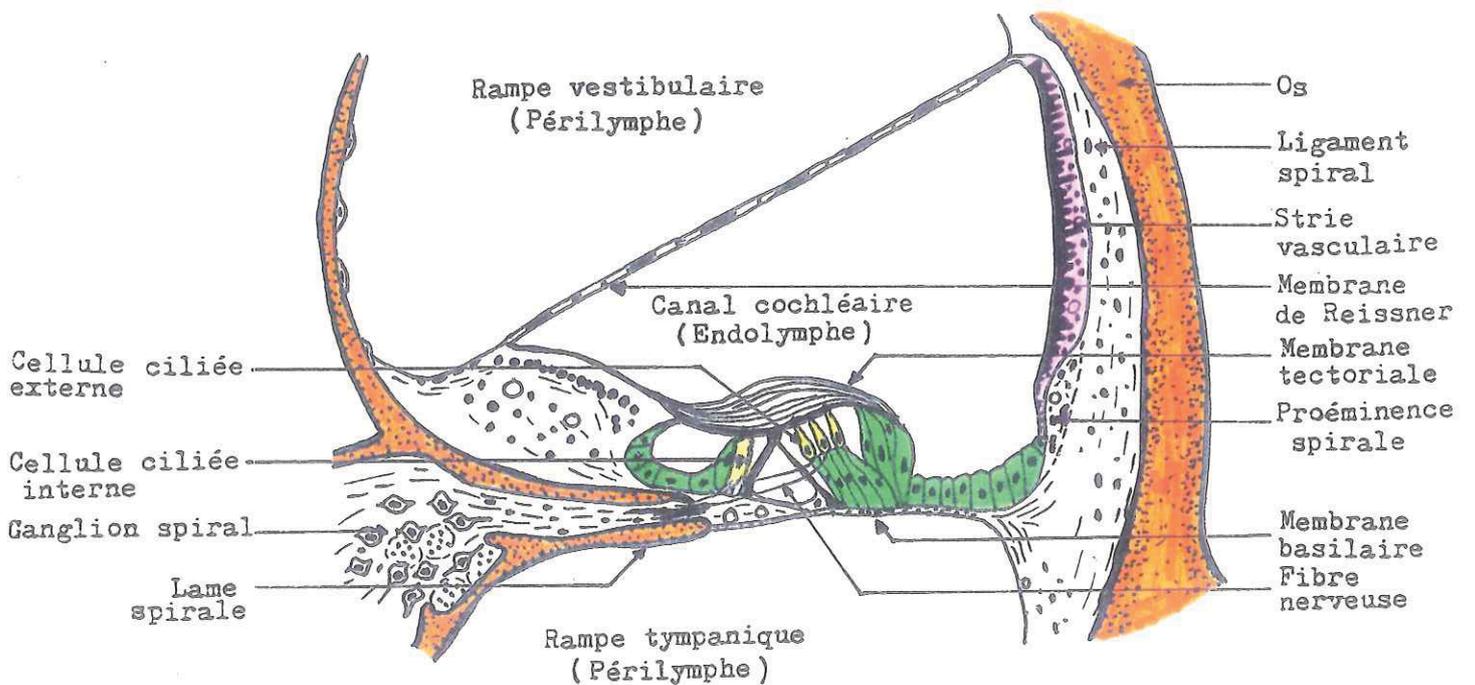


Figure 8 - COUPE TRANSVERSALE DU CANAL COCHLEAIRE (53)

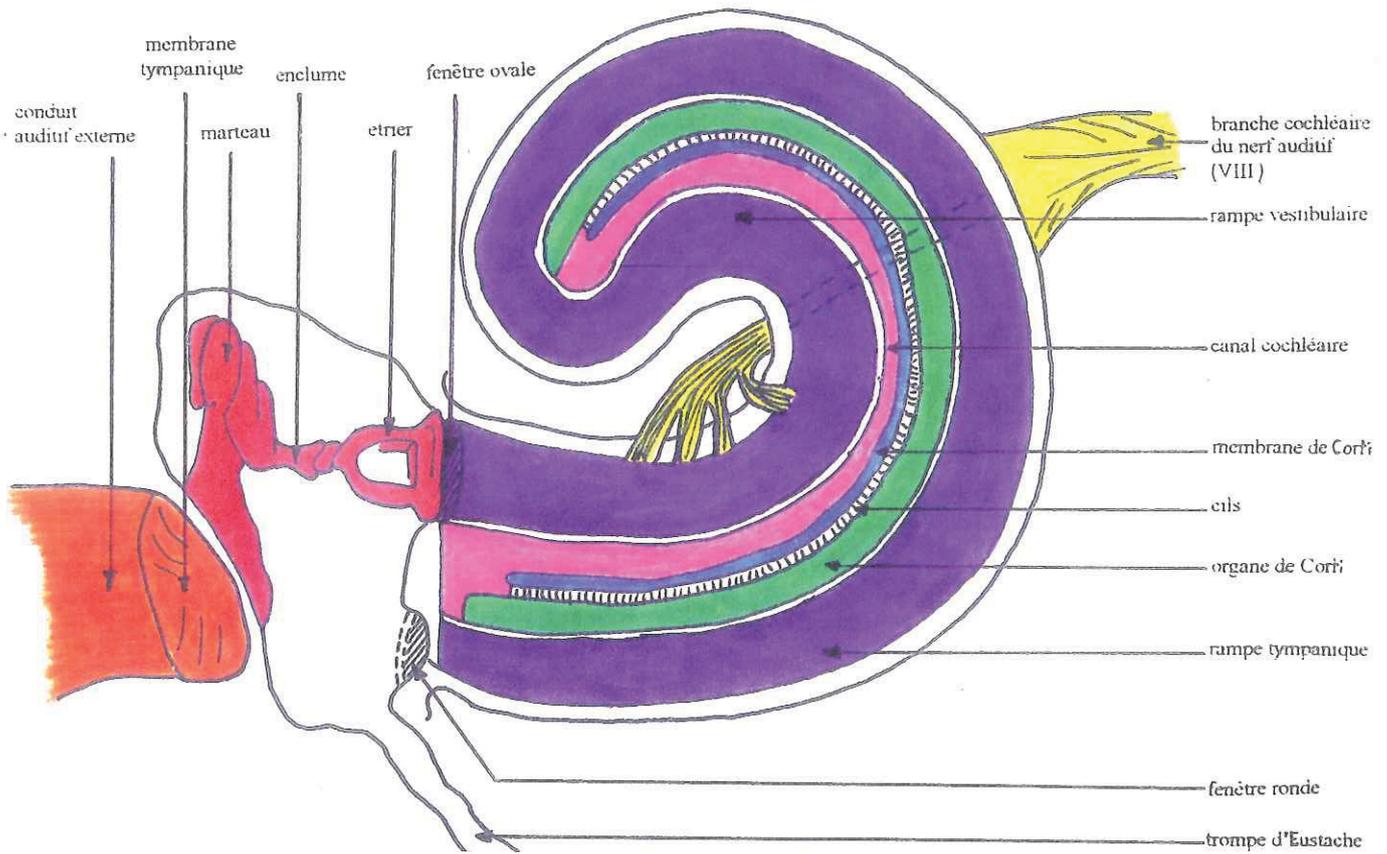


Figure 8'- COUPE LONGITUDINALE DU CANAL COCHLEAIRE

* La membrane de Reissner :
Elle sépare la rampe vestibulaire (remplie de périlymphe) de la rampe cochléaire (endolymphe).

* La strie vasculaire :

Seul épithélium vascularisé de l'organisme, elle est tenue pour responsable de la sécrétion de l'endolymphe. Elle est formée de trois types de cellules : les cellules marginales, intermédiaires et basales.

* Le ligament spiral :

C'est une véritable éponge imprégnée de périlymphe.

* La membrane basilaire :

Tendue entre la lame spirale (osseuse) et le ligament spiral, elle est le support de l'organe de Corti.

* L'organe de Corti : (Figure 9)

C'est l'élément neurosensoriel de l'audition.

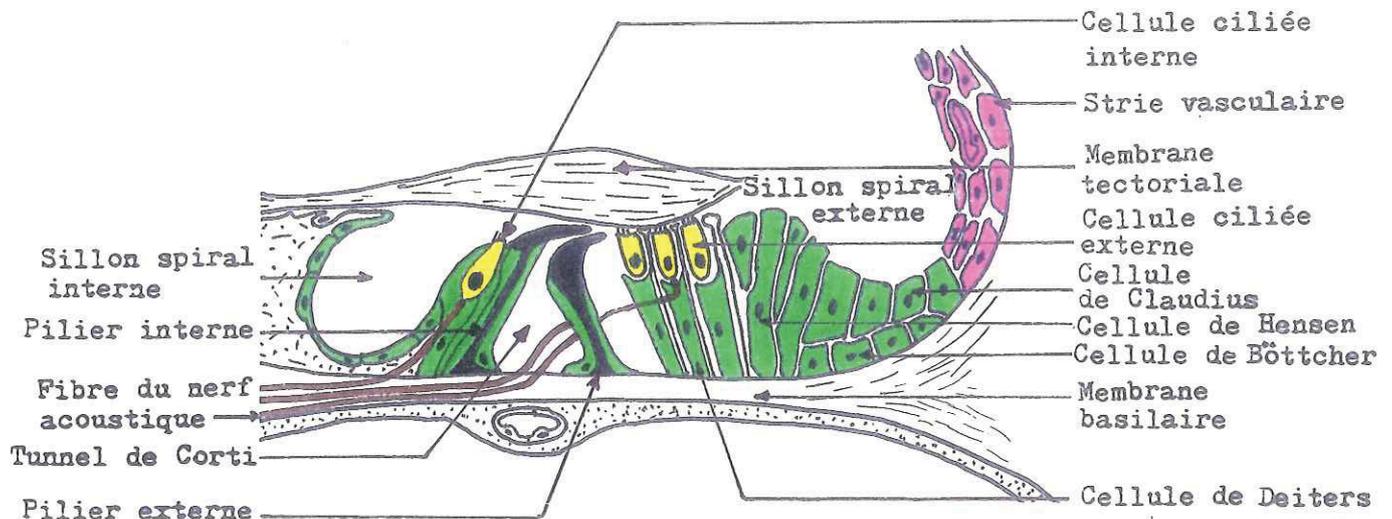


Figure 9 - ORGANE DE CORTI

. Les cellules sensorielles :

Ce sont les cellules ciliées internes (Figure 10) (3500 à 4000 cellules forment une seule rangée) et externes (Figure 11) (20000 à 30000 cellules réparties en 3 rangées).

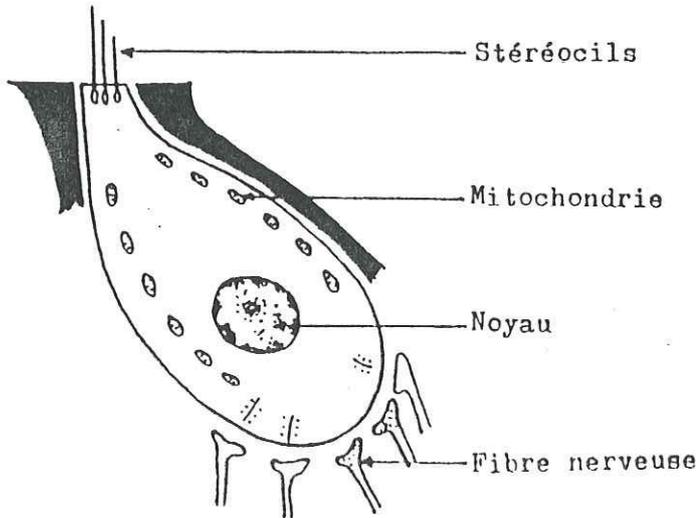


Figure 10 - CELLULE CILIEE INTERNE

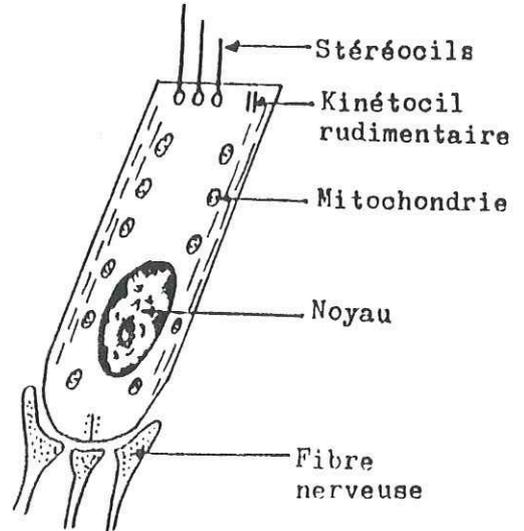


Figure 11 - CELLULE CILIEE EXTERNE

. Les cellules de soutien :

- les piliers : cellules pyramidales disposées en deux rangées et délimitant le tunnel de Corti rempli de cortilymphe.
- les cellules de Deiters : cellules disposées en quatre rangées.
- les cellules de Hensen.

- Autres cellules : cellules de Claudius, de Böttcher, du sillon spiral interne et externe.

. La membrane tectoriaie :

Membrane de structure acellulaire et gélatineuse, recouvrant l'organe de Corti.

3° - La vascularisation cochléo-vestibulaire (Figure 12)

C'est essentiellement aux dépens du système vertébro-basilaire qu'est assurée la vascularisation de l'oreille interne qui peut se schématiser de la façon suivante :

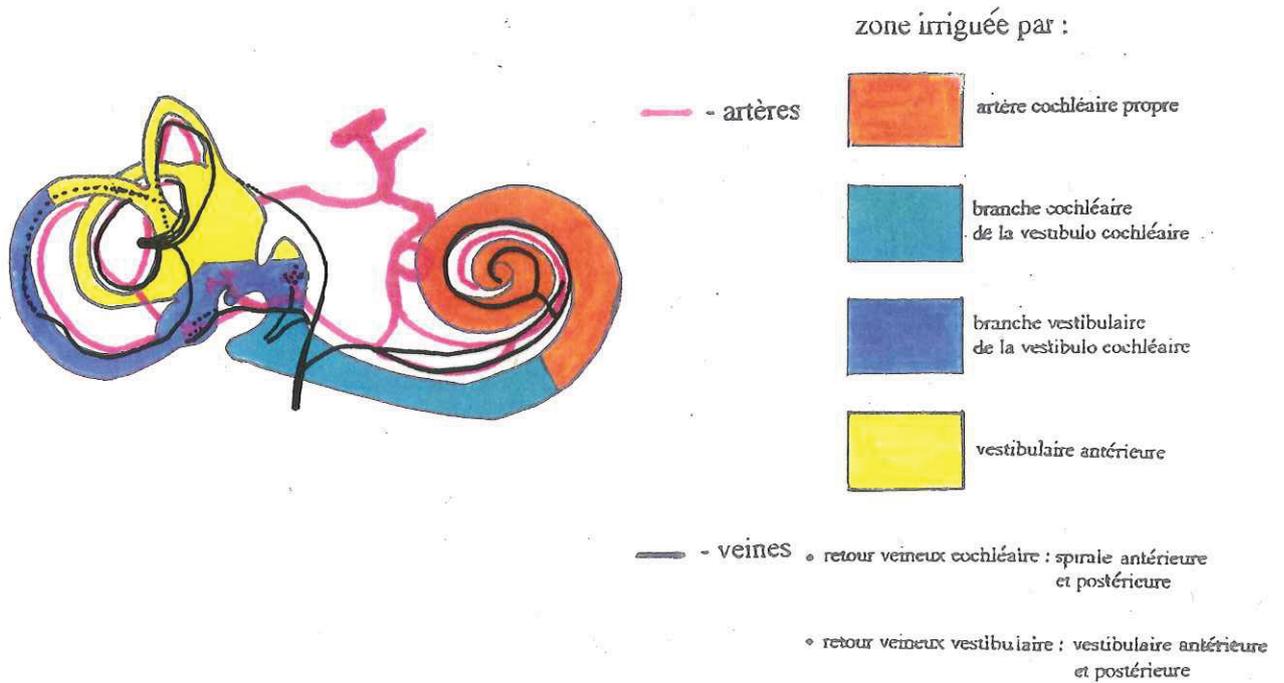


Figure 12 - SCHEMA DE LA VASCULARISATION ARTERIOVEINEUSE DE L'OREILLE INTERNE (48)

Il est à noter que les structures neurosensorielles de l'oreille interne, qu'elles soient cochléaires ou vestibulaires, ne sont pas vascularisées. Pour les atteindre, une substance, quelle qu'en soit la voie d'administration, doit obligatoirement emprunter les compartiments liquidiens : périlymphe et endolymphe.

4° - Innervation de la Cochlée (Figure 13)

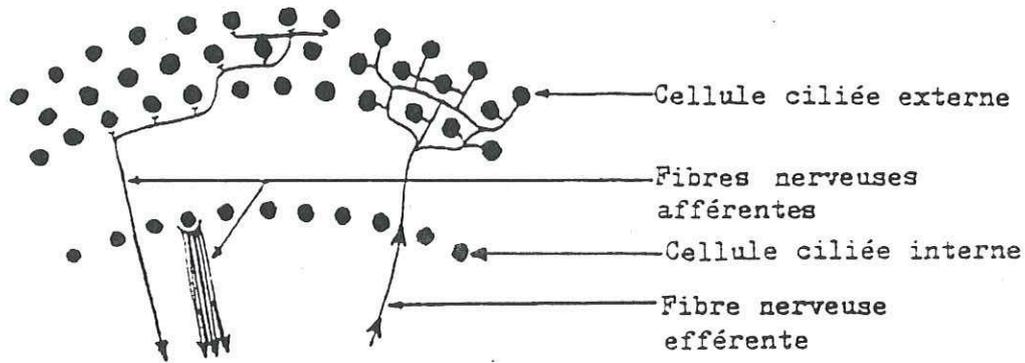


Figure 13 - SCHEMA DES INNERVATIONS AFFERENTE ET EFFERENTE COCHLEAIRES (48)

a) Les fibres afférentes :

Elles transmettent le message sonore depuis les cellules sensorielles jusqu'aux noyaux cochléaires de la région bulbo-protubérantielle.

* Les fibres afférentes des cellules ciliées internes :

Elles représentent 90 à 95 % des fibres du nerf cochléaire. Chaque cellule ciliée interne reçoit environ une vingtaine de fibres nerveuses.

* Les fibres afférentes des cellules ciliées externes :

Elles innervent chacune une dizaine de cellules ciliées externes. Il est possible, à l'inverse, que plusieurs fibres participent à l'innervation d'une seule cellule ciliée externe.

b) Les fibres éfferentes :

Dans le tronc cérébral, l'origine de ces fibres se fait dans l'olive protubérantielle, l'olive accessoire et la partie voisine du système réticulé.

Leur distribution se fait de façon quasi exclusive aux cellules ciliées externes.

c) *Les fibres sympathiques* :

Il semble que l'on puisse distinguer deux systèmes d'innervation :

- L'un est périvasculaire. La distance minimale notée entre une terminaison sympathique et le vaisseau le plus proche est de 1000 Angström, ce qui paraît encore autoriser un contrôle relativement efficace.

- l'autre paraît totalement indépendant des vaisseaux et semble dévolu aux fibres auditives afférentes avec lesquelles certains contacts directs ont été observés au niveau de zones où ces dernières sont dépourvues de myéline. Ceci expliquerait la possibilité d'un contrôle direct du système nerveux sympathique sur le système nerveux afférent en un endroit où naissent les potentiels d'action.

Toutefois, aucun récepteur adrénergique alpha ou bêta n'a jamais pu être mis en évidence en un endroit quelconque de l'oreille interne.

Par ailleurs, ni les vaisseaux de la strie vasculaire, ni les fibres nerveuses toutes proches de l'organe de Corti, ne présentent de contacts directs avec des terminaisons sympathiques.

d) *Les fibres parasympathiques* :

Des études récentes semblent avoir montré une innervation parasympathique de l'oreille interne.

III - RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES

a) - RAPPELS D'ACOUSTIQUE : (7, 21, 24, 25, 50)

1° - Milieux de propagation de l'onde sonore

La propagation du son nécessite un support matériel, c'est-à-dire un milieu dans lequel les molécules peuvent entrer en vibration. De ce fait, le vide ne peut conduire une onde sonore.

2° - Caractéristiques du son

a) Sa vitesse ou célérité :

La vitesse du son est d'autant plus importante que le milieu est plus condensé (Tableau1). Par ailleurs, elle augmente avec la température et l'altitude.

MILIEU	VITESSE APPROXIMATIVE
air à 20° C	331 m.s ⁻¹
eau	1340 m.s ⁻¹
acier	5200 m.s ⁻¹

Tableau 1 - VITESSE DU SON EN FONCTION DU MILIEU PARCOURU PAR L'ONDE SONORE (50)

b) Son intensité ou énergie acoustique : (Tableaux 2 et 3)

Il s'agit de la puissance surfacique qu'exerce l'onde sonore sur les molécules de gaz.

C'est cette énergie qui est transmise de part en part par l'intermédiaire des molécules du milieu. A partir de cette énergie, on peut définir le niveau acoustique, exprimé en décibels (dB) : $N = 10 \log \frac{I}{I_0}$

I = énergie du son étudié

I₀ = énergie du seuil de perception : 10⁻¹² w.m⁻²

N = 0 si I = I₀

décibels

160	Avion à réaction franchissant le mur du son
140	Douleur
120	Marteau pneumatique au voisinage de celui qui l'utilise
100	Avertisseur automobile puissant à 7 m
80	Trafic chargé (ex : rue de New York à trafic intense)
50	Conversation à 4 m
30	Rue tranquille de banlieue
20	Chuchotement à 1 m
10	Bruissement de feuille par brise faible
0	Seuil d'audition (plus petit son audible)

Tableau 2 - ECHELLE EN DECIBELS POUR LES SONS « HABITUELS »

	SON CORRESPONDANT AU SEUIL DE PERCEPTION	SON MOYEN (conversation normale)	LIMITE TOLERABLE (douleur)
INTENSITE ACOUSTIQUE	$10^{-12} \text{ w.m}^{-2}$	$24.10^{-8} \text{ w.m}^{-2}$	100 w.m^{-2}
DEPLACEMENT DU TYMPAN	10^{-12} m		10^{-5} m
NIVEAU ACOUSTIQUE	0 dB	≈ 54 dB	140 dB

Tableau 3 - QUALITES DE TROIS NIVEAUX SONORES DIFFERENTS (7)

c) Sa hauteur ou fréquence : (Figure 14)

Plus la fréquence est importante, plus le son est aigu. L'oreille humaine est sensible dans une bande de fréquence s'étalant approximativement de 20 Hz à 20 000 Hz.

Toutefois, la plus grande sensibilité se trouve entre 1000 et 4000 Hz. La hauteur moyenne de la voix de l'homme est de 120 Hz alors que celle de la femme est plus aiguë, 250 Hz.

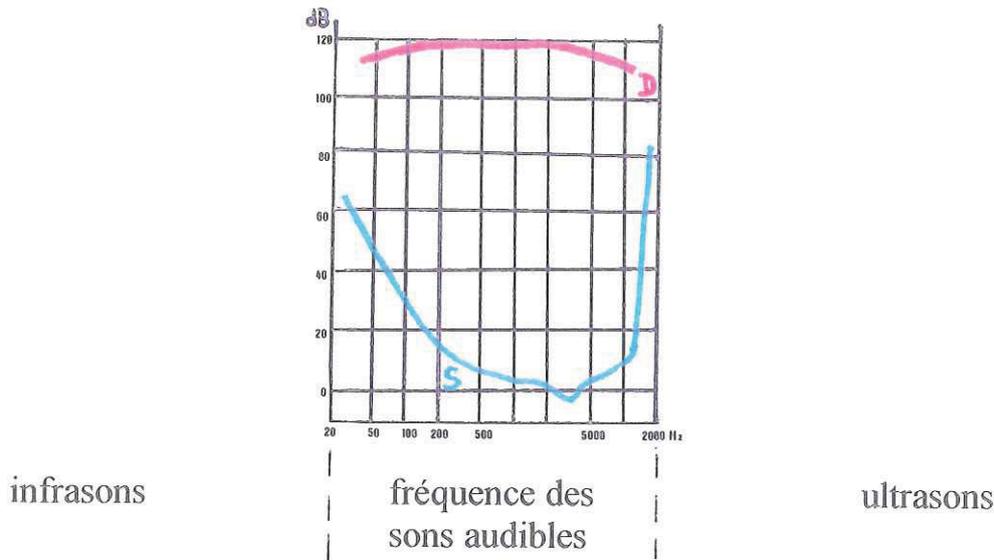


Figure 14 - SEUIL DE PERCEPTION (S) ET SEUIL DE DOULEUR (D) DE L'OREILLE NORMALE EN FONCTION DE LA FREQUENCE. (7)

3° - L'impédance acoustique

Toute force engendrant un mouvement vibratoire (comme c'est le cas du son) doit vaincre une certaine opposition du milieu : l'impédance mécanique appelée impédance acoustique lorsque l'on considère les ondes sonores. Elle est donc fonction de la nature du milieu.

$$\begin{array}{ccc} Z & = & \rho \times V \\ \uparrow & & \uparrow \\ \text{impédance} & & \text{masse volumique du milieu} \end{array}$$

← vitesse de propagation de l'onde sonore dans ce milieu

$$Z_{\text{air}} = \rho_{\text{air}} \times V_{\text{air}}$$

$$Z_{\text{liq labyrinthique}} = \rho_{\text{liq}} \times V_{\text{liq}}$$

Or, sachant que $\rho_{\text{air}} < \rho_{\text{liq}}$ et $V_{\text{air}} < V_{\text{liq}}$, avec toutes ces données positives, on en déduit que $Z_{\text{liq}} > Z_{\text{air}}$. L'impédance est donc responsable d'une perte d'énergie sonore importante lors du passage de l'onde sonore vers les liquides labyrinthiques. Toutefois, d'autres mécanismes décrits plus loin, vont permettre de pallier à ce déficit énergétique.

b) - L'AUDITION : (7, 21, 25, 52)

L'oreille transforme des ondes sonores du milieu externe en potentiel d'action dans le nerf auditif. Ces ondes sont transformées, par la caisse du tympan et les osselets de l'oreille, en mouvements de la platine de l'étrier. Ces mouvements engendrent des ondes dans le fluide de l'oreille interne.

L'action de ces ondes sur l'organe de Corti donne naissance aux potentiels d'action dans les fibres nerveuses.

1° - Fonctions de l'oreille externe et de l'oreille moyenne

(Figure 15)

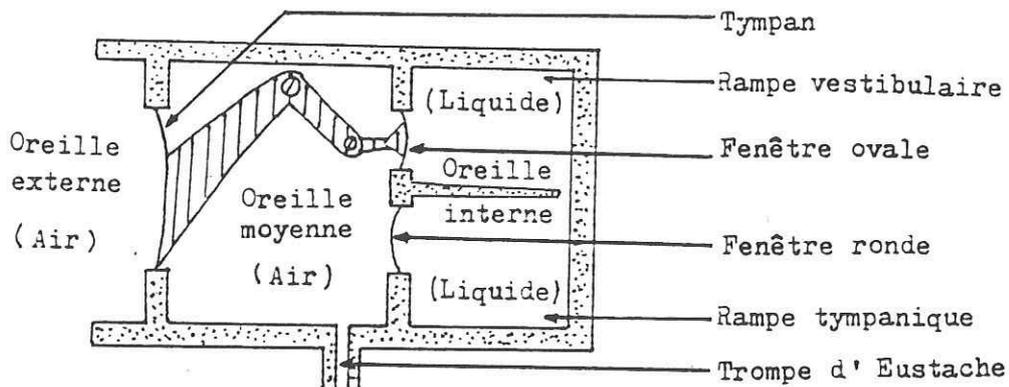


Figure 15 - REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA TRANSMISSION DES VIBRATIONS DE L'OREILLE EXTERNE A L'OREILLE INTERNE. (21)

a) L'oreille externe :

Les rôles de l'oreille externe sont multiples : Elle a tout d'abord comme fonction le recueil et la transmission des sons vers l'oreille moyenne. Simultanément, elle aide à définir l'origine du son en permettant de localiser la source sonore.

Par ailleurs, elle amplifie la pression sonore, amplification qui peut atteindre 10 dB.

b) L'oreille moyenne :

Sa fonction principale est double. Elle joue, d'une part, le rôle de protection de l'oreille interne, phénomène appelé « réflexe tympanique ».

En effet, cette protection est assurée par le jeu de la chaîne ossiculaire, de l'étrier et des muscles de l'oreille moyenne permettant de dissiper de l'énergie si celle-ci est trop importante.

Cependant, le temps de réaction du réflexe est de 40 à 160 millisecondes, si bien qu'il ne protège pas contre une stimulation intense et brève, telle que celle produite par des coups de feu.

Paradoxalement, elle joue, d'autre part, le rôle d'amplificateur de la transmission par la chaîne des osselets.

En effet, l'oreille moyenne se comporte comme un adaptateur d'impédance : si la pression sonore s'exerçait directement sur la fenêtre ovale, le transfert d'énergie se monterait seulement à 0.1 % en raison de l'important écart d'impédance entre l'air et les liquides cochléaires. Ce chiffre correspond à une perte de transmission de 30 dB. Finalement, l'amplification de pression transmise par la chaîne ossiculaire peut être 22 fois plus grande que la pression acoustique au niveau du tympan.

Cette amplification de pression correspond à un gain de 27 dB, voire plus selon certaines études.

Remarque : la trompe d'Eustache permet d'équilibrer les pressions de part et d'autre du tympan par simple déglutition.

2° - Fonctions de l'oreille interne

a) Les phénomènes mécaniques :

Les vibrations sonores transmises à la fenêtre ovale provoquent une onde de pression qui va se propager dans la périlymphe et transmettre les variations de pression dans la rampe vestibulaire et tympanique.

La transmission de la vibration sonore par l'étrier via la fenêtre ovale n'est possible que grâce à la membrane de la fenêtre ronde qui constitue la seule zone d'expansion du liquide et qui vibre en opposition de phase avec l'étrier. Ces variations de pression périlymphatique qui ont pu être mesurées expérimentalement au moyen d'une sonde de pression miniature, donnent naissance à une onde qui se propage le long de la membrane basilaire de la base vers l'apex.

Les mouvements de la membrane basilaire, support de l'organe de Corti, sont à la base de l'excitation des cellules sensorielles. Quand l'onde déplace la cochlée vers le haut, son amplitude croît jusqu'à un maximum, puis tombe brusquement.

La distance entre l'étrier et ce point d'amplitude maximale, varie avec la fréquence des vibrations engendrant l'onde. Des sons aigus donnent naissance à des ondes qui

atteignent leur amplitude maximale près de la base de la cochlée. Des sons graves engendrent des ondes qui atteignent leur maximum d'amplitude près de l'apex.

Des sons produisent donc des distorsions de la membrane basale. L'extrémité des cellules ciliées de l'organe de Corti est maintenue rigide par la lame réticulaire et leurs cils sont enchâssés dans la membrane tectoriale. Quand la membrane basale se déprime, le déplacement de la membrane tectoriale par rapport à la lame réticulaire courbe les cils.

Cette courbure engendre les potentiels d'action des nerfs auditifs.

b) Les phénomènes électriques :

* Le potentiel endocochléaire :

Un des phénomènes électriques les plus importants est l'existence d'un potentiel endolymphatique de + 80 mV. Cette polarisation est liée à la teneur élevée en potassium de l'endolymphe et reste sous la dépendance des processus de sécrétion de l'endolymphe par la strie vasculaire.

L'intérieur des grosses cellules de l'organe de Corti, y compris les cellules ciliées, est négatif de 65 à 75 mV par rapport à la périlymphe. La différence de potentiel totale entre les cellules et l'endolymphe est donc de 150 mV.

* Les potentiels liés à la stimulation :

. Le potentiel cochléaire microphonique :

Une des réponses électriques de la cochlée au son est fournie par le potentiel cochléaire microphonique, variation de potentiel qui peut être enregistrée grâce à des électrodes. Cette variation de potentiel est engendrée par la déformation du processus ciliaire et se trouve linéairement proportionnelle à l'amplitude du déplacement de la membrane basilaire.

Par conséquent, elle reproduit la forme de l'onde du stimulus sonore.

Ce potentiel est probablement produit par la distorsion mécanique des cellules ciliées ou d'une autre structure de la cochlée.

. Le potentiel de sommation :

Le potentiel de sommation est un potentiel continu qui se superpose au potentiel microphonique, lors d'une stimulation sonore, pour produire une déviation continue de la ligne de base autour de laquelle évolue la réponse microphonique. Ce potentiel apparaît principalement lors de stimulations sonores par des bouffées tonales d'intensité moyenne ou élevée et de fréquence aiguë.

Il s'agit d'un potentiel complexe dont l'amplitude et la polarité (négative ou positive) peuvent dépendre non seulement de la méthode d'enregistrement, mais aussi de l'intensité et de la fréquence du son stimulant.

Par ailleurs, le potentiel de sommation reflèterait également une manifestation extracellulaire de l'activité des cellules sensorielles.

. Le potentiel d'action du nerf auditif :

Le potentiel d'action représente la sommation des activités électriques d'un grand nombre de fibres du nerf auditif.

Aussi, il est particulièrement bien défini si l'on utilise une stimulation auditive brève qui détermine une meilleure synchronisation de la décharge des fibres.

c) Micromécanique cochléaire :

Les études morphologiques et neuroanatomiques suggèrent que la cellule ciliée interne serait en fait le seul véritable récepteur sensoriel de la cochlée. En effet, 95 % des neurones cochléaires sont des neurones de type I dont les dendrites afférentes sont connectées aux cellules ciliées internes. Les neurones de type II dont les dendrites afférentes sont issues des cellules ciliées externes, ne représentent que 5 % de la population neuronale cochléaire.

De plus, les neurones de type II sont des neurones amyéliniques dont la conduction très lente n'est pas compatible avec les propriétés des fibres du nerf auditif. Il faut ajouter qu'on n'a jamais encore pu faire la preuve que ces neurones de type II se projetaient dans les noyaux cochléaires et qu'on n'a pas non plus réussi à enregistrer leur activité électrique.

L'activation du récepteur sensoriel est liée aux déplacements des stéréocils lors de l'excitation mécanique créée par l'onde propagée.

La forte différence de potentiel existant entre le corps cellulaire des cellules ciliées internes (≈ -70 mV) et l'espace endolymphatique ($+ 80$ mV) est à l'origine d'un courant transmembranaire permanent. La déformation des stéréocils entraîne une modification de perméabilité membranaire au pôle apical des cellules ciliées internes. Il en résulterait une modification du courant transmembranaire engendrant une variation du potentiel intracellulaire et la génération d'un potentiel de récepteur. Il existe au pôle basal de la cellule ciliée, en regard des terminaisons nerveuses afférentes, des corpuscules synaptiques contenant des médiateurs chimiques.

L'activation de la cellule ciliée interne va s'accompagner de la libération des neurotransmetteurs dans l'espace synaptique permettant la dépolarisation des dendrites afférentes. Le neuro-transmetteur pourrait être le glutamate.

Les dendrites afférentes ainsi activées vont donner naissance à un potentiel générateur puis dans le segment myélinisé des axones à un potentiel d'action propagé.

Le potentiel de récepteur de la cellule ciliée interne manifeste une sélectivité en fréquence précise : chaque cellule possède une fréquence caractéristique pour laquelle elle émet un potentiel de récepteur pour un très faible niveau d'intensité sonore. Le moindre écart de part et d'autre de cette fréquence caractéristique nécessite une

augmentation d'intensité notable pour que la cellule produise un potentiel de même amplitude.

Les cellules ciliées externes sont également capables de produire un potentiel de récepteur intracellulaire.

Elles semblent répondre dans la même gamme d'intensité que les cellules ciliées internes et leur fréquence caractéristique est la même que celle des cellules ciliées internes situées sur le même emplacement le long de la cochlée.

Bien qu'apparaissant comme jouant un rôle mineur par rapport aux cellules ciliées internes, les cellules ciliées externes ont une véritable fonction qui leur est propre.

En effet, la sélectivité, notamment à l'anoxie, suggère l'existence d'un mécanisme actif sous la dépendance d'un métabolisme cellulaire local.

De même, l'étude du développement cochléaire montre que la dernière étape de la maturation fonctionnelle de la cochlée, l'acquisition de la sélectivité en fréquence, coïncide avec le développement des cellules ciliées externes et de leur innervation efférente. Ces arguments suggèrent que l'excitation mécanique du récepteur (la cellule ciliée interne) ne dépend pas uniquement du filtre passif que constitue la membrane basilaire, mais également d'un second filtre actif qui semble sous la dépendance des cellules ciliées externes.

Des expériences indiquent l'existence de phénomènes actifs cochléaires pouvant modifier la hauteur et la rigidité des cellules ciliées externes.

Or, les stéréocils de ces cellules sont étroitement implantés dans la membrane tectoriale. La cellule ciliée externe apparaît ainsi comme une résistance mécanique variable qui peut modifier la résonance du complexe membrane basilaire - organe de Corti - membrane tectoriale dont la rigidité contrôle l'excitabilité mécanique du récepteur (la cellule ciliée interne).

Il existe une théorie selon laquelle l'organe de Corti se comporte à de faibles niveaux d'intensité comme un amplificateur pouvant augmenter la vibration d'un segment étroit de la membrane basilaire.

La mise hors service de cet amplificateur (anoxie, certains antibiotiques, traumatisme acoustique) expliquerait l'élévation des seuils et l'élargissement des courbes d'accord. Ce mécanisme amplificateur saturerait très rapidement et n'apporterait plus aucun gain pour des niveaux supérieurs à 50 dB environ.

A partir de ce niveau, l'excitation du récepteur ne dépendrait plus que de l'action mécanique de l'onde propagée (c'est-à-dire du premier filtre passif).

d) Les mécanismes cérébraux :

Traversant les noyaux cochléaires ventraux et dorsaux, les influx nerveux s'élèvent le long des voies complexes dont certaines croisent et d'autres ne croisent pas la ligne médiane.

Chez l'Homme, les sons graves ont une représentation antéro-latérale et les sons aigus une représentation postéro-interne au niveau du cortex auditif.

De nombreuses espèces animales ont une meilleure audition que l'Homme, malgré l'absence de tout cortex auditif. Chez les mammifères habituels de laboratoire, la destruction du cortex auditif n'entraîne pas seulement une surdité, mais également, elle ne permet pas d'établir des réflexes conditionnés à un son de fréquence donnée.

D'autre part, les réponses à une séquence de trois sons ou plus sont absentes. Tous ces faits suggèrent que le cortex auditif joue un rôle dans la reconnaissance des tonalités, l'analyse des propriétés sonores et la localisation des sons.

c) - LES ACOUPHENES : (34)

Un acouphène peut être défini comme la perception d'une sensation sonore localisée dans une ou les deux oreilles, ou encore à l'intérieur du crâne, sans qu'une vibration sonore ne parvienne à l'appareil auditif par voie externe.

Le terme de « bourdonnements d'oreille » est souvent employé, et ceci à tort, car il préjuge d'une tonalité grave que n'a pas toujours l'acouphène. Il peut, en effet, être plus aigu (sifflement) ou complexe (chuintement, grésillement, tintement de cloches...).

Les acouphènes peuvent être classés en deux catégories :

- les acouphènes subjectifs perçus par le seul patient, pouvant être provoqués par des toxiques.

- les acouphènes objectifs, audibles par autrui, par auscultation craniocervicale, plus rares, d'origine vasculaire, musculaire ou cavitaire.

d) - L'EQUILIBRATION : (21, 25, 40, 53)

1° - Introduction

L'équilibration est l'aptitude au maintien de la posture en dépit des circonstances contraires. Elle est aussi une aptitude dynamique à réaliser des mouvements harmonieux dans un champ gravitationnel. Elle résulte de deux formes d'activités musculaires distinctes, voire contradictoires : le maintien de la posture qui contrecarre la gravité en fixant les articulations par des contractions musculaires soutenues (toniques) et l'exécution de mouvements résultant d'une succession de contractions musculaires rapides (phasiques).

L'appareil vestibulaire, véritable centrale inertielle, s'inscrit dans le cadre d'une boucle ouverte de rétrocontrôle de ces mouvements. Son rôle est triple :

- transcrire les forces provoquées par les accélérations de la tête et de la gravité en un signal biologique,
- renseigner les centres sur la vitesse de la tête et sa position dans l'espace,
- initier certains réflexes nécessaires à la stabilisation du regard, de la tête et un peu moins du corps.

L'appareil vestibulaire fonctionne en permanence, y compris pendant le sommeil, de façon complètement inconsciente. Son seuil de stimulation est très bas et sa réponse est rapide.

2° - Physiologie

a) Les canaux semi-circulaires :

Ils sont sensibles aux accélérations rotatoires. Ainsi, une accélération rotatoire dans le plan d'un canal semi-circulaire donné stimule sa crête. L'endolymphe, par suite de son inertie, se déplace dans le sens inverse de celui de la rotation. Le fluide pousse la cupule et la déplace comme une porte battante, en courbant l'extrémité des cellules ciliées.

Lorsqu'une vitesse constante de rotation est atteinte, le fluide tourne à la même vitesse que le corps et la cupule revient en position verticale. Lors de l'arrêt de la rotation, la décélération entraîne un déplacement de l'endolymphe dans la direction de la rotation antérieure et la cupule oscille dans la direction opposée à celle qu'elle avait durant l'accélération. Elle revient en position moyenne en 25 à 30 secondes. Le mouvement de la cupule dans une direction entraîne habituellement une augmentation de la fréquence des influx des fibres nerveuses isolées venant de la crête, alors que le mouvement dans la direction opposée inhibe habituellement l'activité nerveuse.

La rotation entraîne une stimulation majeure des canaux semi-circulaires situés les plus proches du plan de la rotation. Comme les canaux d'un côté sont en miroir par rapport à ceux situés du côté opposé, l'endolymphe se déplace vers l'ampoule d'un côté et s'en éloigne de l'autre. Le type de stimulation atteignant le cerveau varie aussi bien selon la direction que selon le plan de rotation.

Les faisceaux qui descendent des noyaux vestibulaires vers la moelle, jouent un rôle majeur dans le maintien postural. Les fibres ascendantes vers les noyaux des nerfs crâniens sont largement impliquées dans les mouvements oculaires.

b) Le nystagmus :

Le nystagmus définit le mouvement oculaire saccadé caractéristique, observé au début et à la fin d'une rotation. Il est en fait un réflexe qui maintient la fixation visuelle sur des points immobiles, alors que le corps se déplace, bien qu'il ne soit pas provoqué par des influx visuels et il se rencontre chez les sujets aveugles. Au début de la rotation, les yeux se déplacent lentement dans la direction opposée à celle de la rotation.

Quand la limite de ce mouvement est atteinte, les yeux reviennent rapidement sur un nouveau point de fixation et de nouveau se déplacent lentement dans l'autre direction.

La composante lente est induite par les influx labyrinthiques et la composante rapide est contrôlée par un centre situé dans le tronc cérébral. Le nystagmus est fréquemment horizontal ; c'est-à-dire que les yeux se déplacent dans un plan horizontal, mais il peut être également vertical, quand la tête est basculée latéralement, ou rotatoire quand la tête est penchée en avant. Par convention, la direction du mouvement oculaire du nystagmus est identifiée par la direction de la composante rapide.

La direction de la composante rapide durant la rotation est la même que celle de la rotation. En revanche, le nystagmus post-rotatoire, survenant lors du déplacement de la cupule à l'arrêt de la rotation, se fait dans la direction opposée.

c) Les réponses maculaires :

Chez les mammifères, les macules utriculaires et sacculaires répondent à une accélération linéaire.

Les otolithes étant plus denses que l'endolymphe, l'accélération, dans une direction donnée, les déplace selon le sens opposé, déformant les cellules ciliées et provoquant une activation des fibres nerveuses.

Les macules déchargent également de façon tonique en l'absence de tout mouvement de la tête, par suite de la force de gravité sur les otolithes. Les influx naissant de ces récepteurs sont en partie responsables du réflexe de redressement de la tête et d'autres ajustements posturaux importants.

Bien que la plupart des réponses à une stimulation maculaire soient de nature réflexe, les influx vestibulaires atteignent également le cortex cérébral. Les influx sont probablement responsables de la perception consciente du mouvement et assurent une part de l'information nécessaire à l'orientation spatiale.

d) L'orientation spatiale :

L'orientation dans l'espace dépend en grande partie des influx d'origine vestibulaire, mais les informations visuelles sont également importantes. Lors des déplacements expérimentaux de l'horizon, provoquant un conflit des informations vestibulaires et visuelles, on dit que les femmes font plus confiance à leurs sensations visuelles alors que les hommes accordent plus d'importance aux données vestibulaires.

L'information nécessaire est alors apportée par les influx proprioceptifs venant des capsules articulaires, en apportant des données sur la position relative des diverses parties du corps, ainsi que des influx provenant des extérocepteurs cutanés, notamment du tact et de la pression.

Ces quatre influx sont synthétisés à un niveau cortical, selon une image permanente de l'orientation spatiale de l'individu.

e) - LES VERTIGES : (8, 13)

Un vertige est une sensation de rotation qui survient en l'absence de toute rotation réelle.

La mise en cause d'un médicament dans la survenue d'un vertige est souvent difficile à démontrer.

Les vertiges d'origine médicamenteuse peuvent être répartis en deux grands groupes.

- les vertiges « orthostatiques » provoqués par une hypotension orthostatique d'origine médicamenteuse (antihypertenseurs, antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques...).

- les vertiges « vrais », qui sont la conséquence d'un dérèglement de l'appareil vestibulaire, sous l'action par exemple d'un médicament interagissant soit directement sur le vestibule, soit indirectement par action sur les voies nerveuses vestibulaires.

Ce sont les vertiges « vrais » qui nous intéresseront lors de l'exposé sur l'ototoxicité.

IV - OTOTOXICITE MEDICAMENTEUSE

a) - DEFINITION : (14, 20, 49)

L'ototoxicité peut se définir comme l'ensemble des altérations histologiques et fonctionnelles de l'oreille interne provoquées par certains agents thérapeutiques ou chimiques.

1° - Vestibulotoxicité

Elle traduit un dysfonctionnement de la fonction d'équilibration. Elle est donc la conséquence de la destruction des cellules ciliées des crêtes ampullaires et/ou maculaires, ou encore d'une atteinte des voies ou des centres nerveux vestibulaires. Ainsi, cette toxicité se manifeste par les symptômes suivants : vertiges, troubles de l'équilibre, troubles visuels, céphalées, nausées, vomissements, nystagmus et parfois ataxie.

2° - Cochléotoxicité

Il s'agit de l'atteinte de la fonction d'audition induite par la destruction des cellules ciliées de l'organe de Corti ou des voies et centres nerveux cochléaires. Sa survenue est souvent (mais non constamment) précédée d'une toxicité vestibulaire et se caractérise par des acouphènes et une diminution du potentiel auditif.

b) - MEDICAMENTS OTOTOXIQUES :

1° - Les antibiotiques

a) Les aminosides :

* Historique, structure : (Figure 16) (36)

La streptomycine, chef de file de cette famille d'antibiotiques, fut extraite en 1943 par Schatz et al. à partir d'une souche de *streptomyces griseus* isolée du sol.

Par la suite, de nombreux aminosides furent introduits sur le marché des antibiotiques mais tous présentent une néphrotoxicité et une ototoxicité qui limitent leur utilisation.

Tous les aminosides extraits ou semi-synthétiques obtenus à partir des actinomycètes monospores (gentamicine, sisomicine, nétilmicine...) s'écrivent - micine, alors que le suffixe - mycine est réservé aux produits tels la streptomycine, néomycine, kanamycine, tobramycine... élaborés par les streptomyces.

La structure chimique des aminosides se compose d'un cycle à six chaînons, l'aminocyclitol, placé en position centrale dans la plupart des composés mais à l'une des extrémités dans la streptomycine. Il est relié par des ponts glycosidiques à deux ou exceptionnellement trois hexoses (néomycine) comportant des groupements aminés à la place des groupes -OH, ainsi que d'autres substituants. L'aminocyclitol peut être soit la streptidine, comme dans la streptomycine, ou la désoxystreptamine, caractéristique des autres aminosides.

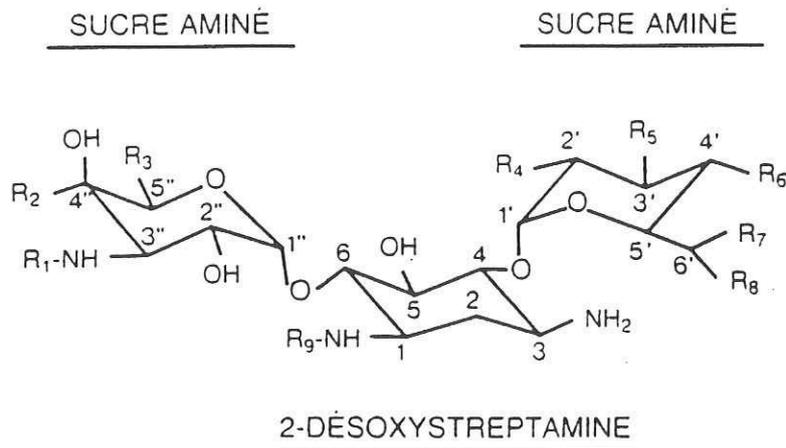


Figure 16 - STRUCTURE DES AMINOSIDES (36)

* Pharmacocinétique : (Tableau 4) (31, 35, 49)

Tous les aminosides ont des propriétés pharmacocinétiques à peu près identiques.

Ces médicaments peu solubles dans les lipides ont une structure polycationique très chargée qui limite leur absorption intestinale (1% de la dose). N'étant pas détruits dans l'intestin, ils sont parfois utilisés dans un but de décontamination intestinale notamment chez les sujets immunodéprimés.

Leur action systémique n'est donc obtenue que par voie parentérale (IV, IM...).

Introduits dans le compartiment sanguin, ils se caractérisent par une distribution extracellulaire importante et une élimination essentiellement rénale par filtration glomérulaire (85 à 95 %), le reste étant excrété par les voies biliaires lorsque celles-ci ne sont pas obstruées.

MOLECULES / PARAMETRES	Streptomycine	Gentamicine	Sisomicine	Netilmicine	Tobramycine	Dibécacine	Amikacine	Kanamycine
VOIE D'ADMINISTRATION	IM/IV	IM/IV	IM/IV	IM/IV	IM/IV	IM/IV	IM/IV	IM/IV
LIAISON PROTEIQUE	30 - 35 %	< 10 %	< 10 %	< 10 %	< 10 %	< 10 %	< 10 %	< 10 %
METABOLITES	0	0	0	0	0	0	0	0
CLEARANCE RENALE (ml .min ⁻¹)		58,5	60,5 ± 24,9	67,4 ± 9,4	57,7	70,9 ± 22,8	75 - 103	75 - 84,2
DEMI-VIE (h)								
- si clearance normale	2 - 3	1,7 - 2,3	2 - 2,3	2 - 2,2	2 - 2,8	2 - 2,2	2,2 - 2,5	2,1 - 2,4
- si clearance < 10 ml.min ⁻¹	100	30 - 60		60	50 - 70		30 - 86	
VOLUME DE DISTRIBUTION (l.kg ⁻¹)	0,25	0,2 - 0,25	0,19 - 0,25	0,26	0,2 - 0,25	0,25	0,22 - 0,29	0,3
Concentration maximale (mg . l ⁻¹)	10 - 15	6 - 8	6 - 8	5,4 ± 0,5	6 - 8	6 - 8	20 - 25	20 - 25
dose initiale (mg.kg ⁻¹)	15	2	2	2	2	2	7,5	7,5
Concentration maximale (h)		0,5 - 1,5	0,5 - 1,5	0,5 - 1	0,5 - 1,5	0,5 - 1,5	0,5 - 1,5	0,5 - 1,5

Tableau 4 - VALEURS DE QUELQUES PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES (31)



L'accès aux cellules sensorielles de l'oreille interne se fait par la périlymphe et l'endolymphe.

Le pic de concentration maximale de l'endolymphe est retardé par rapport à celui de la périlymphe, lui-même retardé par rapport à celui du plasma.

Par ailleurs, la demi-vie périlymphatique oscille entre 8 et 15 heures. Il y a donc un risque d'accumulation notamment après des injections répétées : « L'oreille interne agit comme un piège vis-à-vis des aminosides et le loup antibiotique enfermé dans la bergerie labyrinthique peut y dévorer à loisir les agneaux sensoriels ».

* Symptomatologie : (14, 33, 49)

Les aminosides sont à la fois vestibulo et cochléotoxiques. Cette toxicité se manifeste surtout par voie parentérale mais d'autres voies d'administration ont pu être mises en cause (orale, irrigation vésicale,...).

Les lésions engendrées peuvent apparaître plusieurs semaines après arrêt du traitement.

Dans la cochlée, les lésions sont le plus souvent bilatérales, symétriques et irréversibles et progressent de la base vers l'apex au fur et à mesure de l'intoxication. Dans l'ordre, sont touchées les cellules ciliées externes du premier, du deuxième et du troisième rangs, les cellules ciliées internes, puis les cellules de soutien. Les fibres nerveuses ne disparaissent qu'après destruction des cellules sensorielles.

Il en résulte tout d'abord une hypoacousie au niveau des hautes fréquences (4000 à 8000 Hz ou plus) souvent non ressentie par le malade puis des basses fréquences et notamment celles des sons audibles par l'Homme.

Cette hypoacousie peut également être précédée et/ou accompagnée par des acouphènes.

Dans le vestibule, l'atteinte est également bilatérale et symétrique dans la majorité des cas, mais elle présente souvent une réversibilité ou une compensation centrale.

Les cellules sensorielles de type I sont plus sensibles que les cellules de type II.

La progression des cellules lésées est identique dans la macule et dans les crêtes ampullaires.

Les symptômes sont ceux classiquement rencontrés lors d'une toxicité vestibulaire et principalement des troubles de l'équilibre et des troubles visuels à type d'oscilloscopie.

* Toxicité comparative de quelques aminosides : (Tableau 5)

MOLECULES	VESTIBULOTOXICITE	COCHLEOTOXICITE	INCIDENCE VESTIBULAIRE	INCIDENCE COCHLEAIRE
Streptomycine	+++	+	25 à 75 %	4 à 15 %
Tobramycine	+	+	15 %	11 %
Gentamicine	++	+	15 à 50 %	≈ 10 %
Nétilmicine	+	+	1 %	1 %
Kanamycine	±	+++	15 à 50 %	≈ 10 %
Amikacine	+	+++	2.8 %	3 à 40 %
Néomycine	±	++++		
Dihydrostreptomycine	±	+++		
Sisomicine	+	++	15 à 50 %	≈ 10 %
Lividomycine	-	-	Un cas rapporté	

Tableau 5 - TOXICITES DIFFERENTIELLES DES AMINOSIDES (14, 20, 49)

* Mécanismes toxiques envisagés :

Les études biochimiques ont permis de cerner de plus près le mécanisme d'action cellulaire possible. Ainsi, plusieurs hypothèses peuvent être à ce jour avancées.

. Hypothèses les plus anciennes : (8, 14, 42, 49)

Ces hypothèses sont toujours d'actualité. Elles sont nombreuses et ne sont pas forcément contradictoires.

- Les aminosides interfèreraient avec le métabolisme glucidique. La souffrance cellulaire qui résulterait d'une telle perturbation pourrait notamment expliquer la progression baso-apicale des lésions cellulaires, analogue au gradient des réserves glycogéniques observé dans la cochlée. En effet, les cellules de l'apex disposent de cinq fois plus de réserves glycogéniques que celles de la base, alors que leur volume n'est que deux fois et demi supérieur.
- L'accumulation des aminosides dans les lysosomes pourrait affecter la paroi membranaire de ces organelles et empêcher la dégradation de lipides complexes. La rupture des lysosomes aboutirait ainsi à la libération dans la cellule d'une quantité considérable d'enzymes hydrolytiques capables de détruire la cellule.
- Un autre mécanisme possible serait l'inhibition de certaines activités enzymatiques cellulaires et notamment de la NaK-ATPase qui est responsable du maintien du volume cellulaire.
- L'effet ototoxique s'exercerait par le biais de la perturbation de la synthèse protéique. L'aminoside agirait en perturbant la lecture du code génétique au niveau des ribosomes qui sont les « usines » de l'élaboration protéique.
- Les aminosides faciliteraient également la production de radicaux libres intracellulaires toxiques.
- Ils inhiberaient la libération présynaptique de neuromédiateurs et réduiraient la sensibilité de la membrane post-synaptique à ces messagers.
- Enfin, ces antibiotiques présenteraient une forte affinité pour la membrane cellulaire. Dans un premier temps, l'aminoside entrerait en compétition active avec l'ion calcium pour se fixer sur la membrane, et plus précisément au niveau des groupements phosphates (chargés négativement) des polyphosphoinositols membranaires. La présence de l'antibiotique rendrait la déphosphorylation oxydative impossible, ce qui altérerait le turn-over physiologique de la membrane. Cette fixation serait tout d'abord réversible puis deviendrait irréversible en raison notamment de l'affinité très forte que paraissent présenter les aminosides pour ces phospholipides.

Ces diverses hypothèses permettent de proposer le schéma pathogénique suivant : l'aminoside gagne l'oreille interne à partir du compartiment vasculaire via les liquides labyrinthiques.

L'antibiotique est capté par les cellules sensorielles. Cette captation, tout d'abord réversible et compétitive avec le calcium, devient par la suite irréversible.

Après avoir perturbé la perméabilité membranaire, l'aminoside pénètre donc dans la cellule et en perturbe le métabolisme. La souffrance cellulaire qui en résulte, entraîne la mort de la cellule.

. Hypothèses plus récentes : (10, 16, 42)

Les nouvelles hypothèses ne remettent pas toujours en cause les plus anciennes dont elles sont le plus souvent issues. Elles tentent parfois d'apporter un complément d'explications tout en laissant encore subsister de nombreux doutes.

- Remise en cause du « métabolisme » des aminosides : (42)

Alors que toutes les études menées jusqu'à aujourd'hui n'ont pu démontrer l'existence de métabolites issus des aminosides, une hypothèse faisant part d'un ou de plusieurs métabolites toxiques a toutefois été émise.

Ainsi, les aminosides seraient bien métabolisés et leur action ototoxique serait alors engendrée par le métabolite produit.

Cependant, si ce métabolite est ultérieurement décelé, il est attendu qu'il soit présent à des concentrations relativement faibles puisqu'il a jusqu'ici échappé aux méthodes traditionnelles de détection et que la quasi totalité de l'aminoside est retrouvée dans l'urine sous forme inchangée.

Ce dérivé toxique serait élaboré soit par une enzyme inconnue soit par une réaction enzymatique connue et jusqu'ici non suspectée d'utiliser les aminosides comme substrats.

Cette théorie repose essentiellement sur les arguments suivants : des bactéries sont capables d'inactiver les aminosides par l'action d'enzymes. Ces antibiotiques pourraient donc être également sensibles à d'autres enzymes (rencontrées chez les mammifères) susceptibles de produire un métabolite toxique.

Le glutathion aurait un rôle bénéfique vis-à-vis de l'ototoxicité générée par les aminosides. Or, on connaît le rôle joué par le glutathion dans certains processus de détoxification notamment à l'égard de métabolites toxiques.

Les aminosides n'ont aucun effet toxique sur les cultures de cellules ciliées externes. Au contraire, la toxicité est observée lorsque celles-ci sont cultivées en présence d'une fraction métabolisante du foie, ou lorsqu'il s'agit de l'organe cochléaire complet.

Ainsi, l'existence d'un métabolite actif expliquerait la non toxicité des aminosides *in vitro* et les effets ototoxiques *in vivo*. Outre le foie, une contribution locale à la production de cet agent toxique est envisageable.

Seuls les tissus munis du matériel enzymatique approprié seraient susceptibles de promouvoir cet agent et donc de pâtir de sa toxicité. Contrairement à l'oreille interne, le foie est un organe majeur de détoxification. Il ne serait donc pas sensible à la toxicité des aminosides grâce à cette capacité. Il existerait un équilibre entre la synthèse et la détoxification du métabolite nocif pour les divers organes.

Certains de ces organes, tels que l'oreille interne, auraient une capacité de détoxification insuffisante notamment à l'encontre de concentrations importantes et seraient donc plus réceptifs à l'agression des aminosides. Ainsi, la cochlée et le vestibule n'auraient pas le même potentiel de synthétiser et la même capacité de détoxifier un métabolite actif selon l'aminoside dont il est issu. Ceci expliquerait donc la toxicité différentielle des aminosides pour ces deux organes.

De la même façon, les cellules détruites les premières seraient celles qui bénéficieraient d'un potentiel de synthèse plus important ou d'une capacité de détoxification plus faible (ou les deux).

Finalement, l'expression de la toxicité serait retardée jusqu'à ce qu'un seuil de concentration en aminoside soit atteint, seuil à partir duquel le métabolisme commencerait ou la détoxification s'épuiserait (ou les deux).

Toutefois, il y aurait bien liaison aux polyphosphoinositols comme décrit précédemment avec inhibition du métabolisme de ces phospholipides.

Or les polyphosphoinositols font partie du système transmembranaire permettant la transmission de messages issus de nombreuses hormones, neuromédiateurs et neuromodulateurs. Par ailleurs, cette inhibition pourrait interférer avec la genèse de seconds messagers tels que le diacylglycérol et l'inositoltriphosphate et ainsi avec les mécanismes essentiels de la physiologie cellulaire.

Une autre conséquence de cette liaison est une altération de la structure de la membrane et de la perméabilité cellulaires. Enfin, les polyphosphoinositols sont également une source pour l'élaboration (via l'acide arachidonique) des prostaglandines et des leucotriènes. Une inhibition de ce métabolisme induit donc une diminution de la synthèse de ces effecteurs et modulateurs, avec un effet néfaste sur les mécanismes régulateurs de la cellule.

De plus, le métabolite toxique inhiberait l'activité de l'ornithine décarboxylase, enzyme dont l'activité est augmentée après tout dommage cellulaire. Cette nouvelle inhibition nuirait donc à la « réparation » cellulaire.

- Etude génétique de la toxicité des aminosides : (10, 16)

Il s'agit de l'étude la plus récente selon laquelle la toxicité des aminosides pour l'oreille interne serait due à un dysfonctionnement mitochondrial induit par une mutation génétique sur l'ARN ribosomal des mitochondries.

Cette mutation pourrait être présente chez l'homme et la femme de façon égale mais ne se transmettrait que par le sexe féminin puisqu'il serait le seul fournisseur de mitochondries lors de la fécondation.

Cette mutation porterait sur une base purique, l'adénine en position 1555 de l'ARN ribosomal 12 S des mitochondries humaines. (Figures 17 et 18)

Cette base serait alors remplacée par une autre base purique : la guanine qui pourrait alors s'appareiller avec la cytosine lui faisant face en position 1494. Ainsi, on obtiendrait la même séquence de bases azotées que sur l'ARN ribosomal 16 S de *Escherichia coli*, séquence responsable de la sensibilité de cette bactérie aux aminosides.

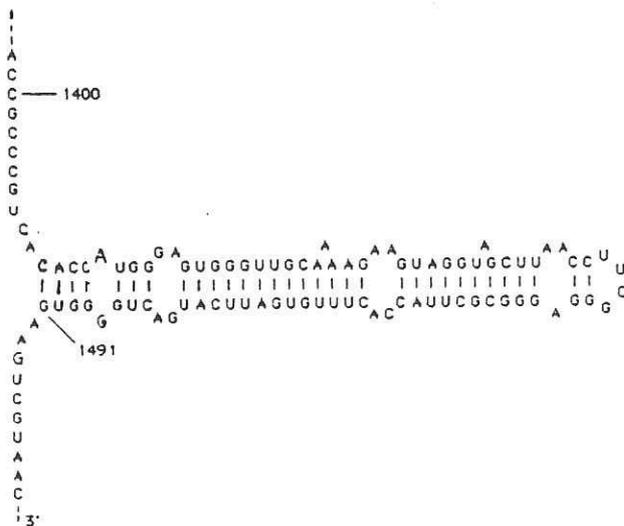


Figure 17 - EXTREMITE 3' DE L'ARN RIBOSOMIAL 16 S D'ESCHERICHIA COLI (10)

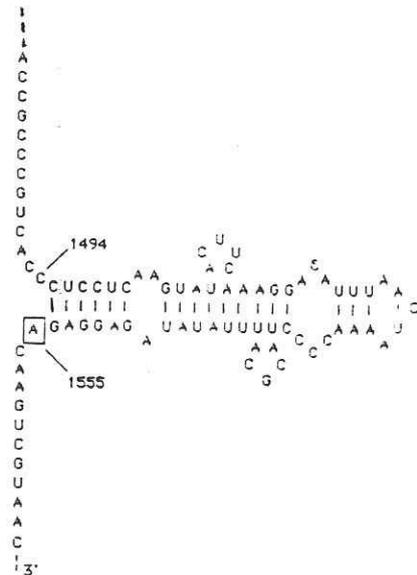


Figure 18 - EXTREMITE 3' DE L'ARN RIBOSOMIAL 12 S DES MITOCHONDRIES HUMAINES (10)

Cette mutation confèrerait donc une sensibilité accrue aux aminosides car elle entraînerait une modification stérique de l'ARN offrant un accès plus facile pour la liaison avec ces antibiotiques.

Cette théorie permet alors d'établir le schéma pathogénique suivant : (Figure 19)

La mutation inhibe la synthèse protéique mais également celle de l'ATP, molécule énergétique nécessaire au fonctionnement des canaux ioniques de la membrane cellulaire. De ce fait, la cellule ne peut plus maintenir l'homéostasie, état d'équilibre nécessaire à sa survie. Elle peut induire notamment de fortes concentrations intracellulaires en calcium, cation devenant alors toxique pour la cellule.

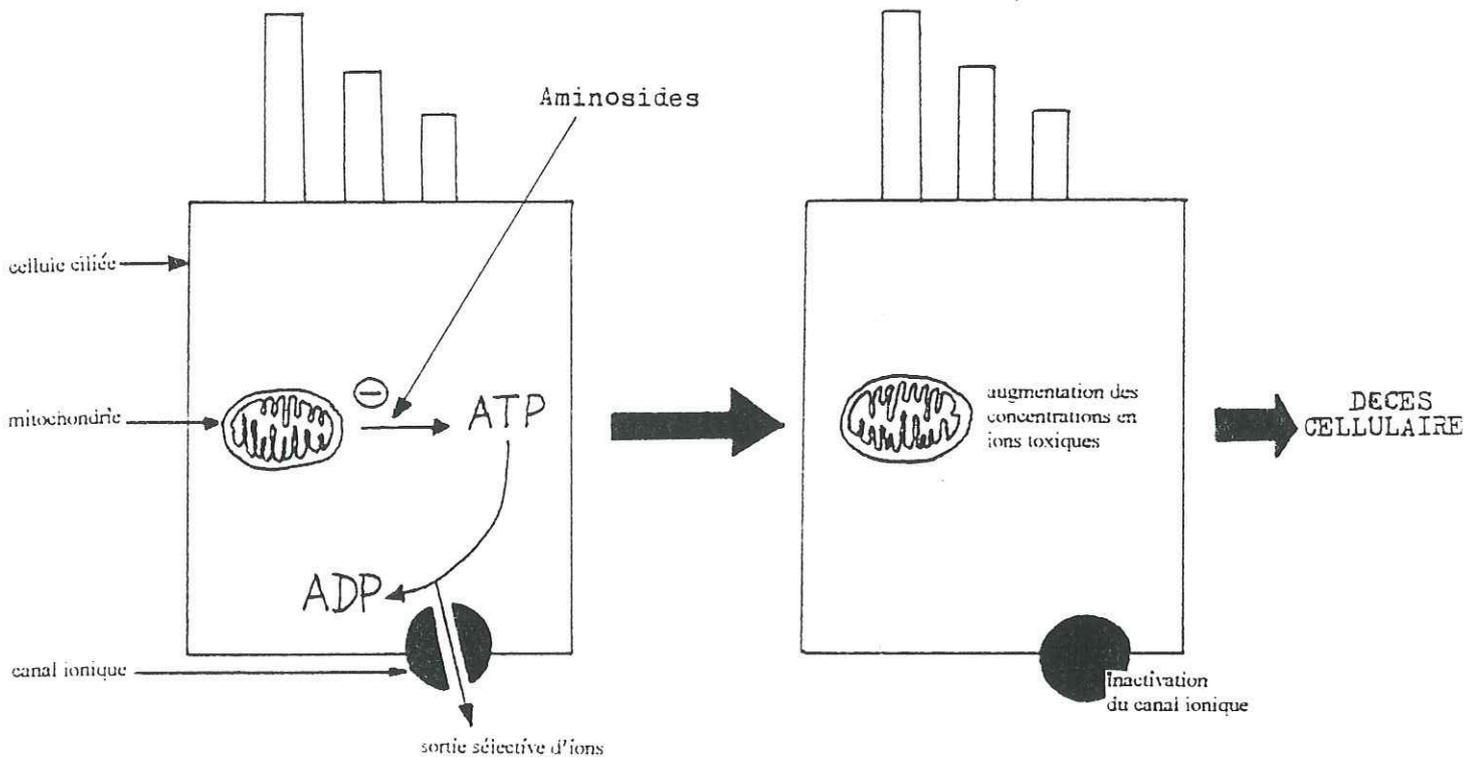


Figure 19 - SCHEMATISATION DE LA TOXICITE DES AMINOSIDES (10)

b) L'érythromycine et les macrolides :

* L'érythromycine :

. Historique, structure : (Figure 20)

L'érythromycine, chef de file des macrolides, fut découverte par Mc Guire et al en 1952 à partir de streptomycètes.

Dès les années 70, les premiers cas d'ototoxicité engendrés par cette molécule furent publiés.

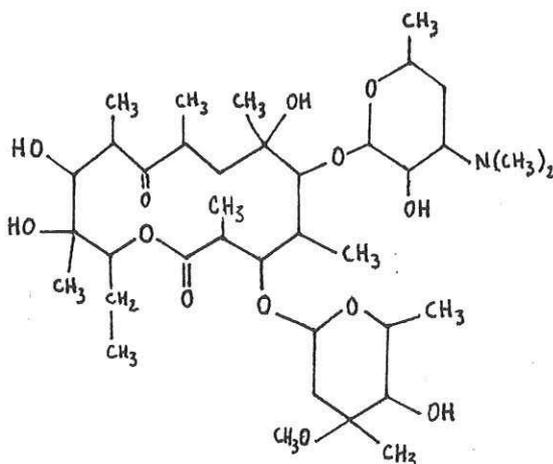


Figure 20 - STRUCTURE DE L'ERYTHROMYCINE (43)

. Pharmacocinétique : (Tableau 6) (43)

L'érythromycine est absorbée dans la partie proximale de l'intestin grêle. Etant inactivée par le liquide gastrique, on a cherché à développer divers esters pour réduire cette inactivation gastrique.

Une fois dans le compartiment sanguin, elle est principalement liée aux globulines dont la production est diminuée chez les cirrhotiques.

Son élimination a lieu prioritairement sous forme active dans la bile. Toutefois, une inactivation partielle est produite par déméthylation dans le foie, donnant naissance à divers métabolites. L'excrétion urinaire est faible.

La caractéristique pharmacocinétique essentielle est une très bonne diffusion dans les tissus et les liquides biologiques, à l'exception du liquide céphalorachidien.

	Dose per os (mg)	Délais après la prise (h)	Taux sérique ($\mu\text{g.ml}^{-1}$)	Demi-vie (h)
Erythromycine	500	1 - 2	1.5	1.2 - 2.6

Tableau 6 - QUELQUES PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DE L'ERYTHROMYCINE (43)

. Symptomatologie de l'ototoxicité : (3, 14, 45, 51)

L'action toxique de l'érythromycine s'effectue prioritairement sur la fonction cochléaire mais la symptomatologie peut également être de nature vestibulotoxique (vertiges, hallucinations visuelles).

Cette toxicité se rencontre aussi bien par voie orale que parentérale. Elle est bilatérale et dose-dépendante. Contrairement aux aminosides, l'ototoxicité à l'érythromycine est d'apparition brutale et affecte toutes les fréquences au même moment.

Généralement, le déficit auditif varie de 30 à 70 dB et régresse après diminution des posologies ou arrêt du traitement. Toutefois, l'amélioration ne serait pas toujours totale, laissant subsister une légère hypoacousie : la réversibilité de l'ototoxicité ne serait donc pas toujours complète.

. Mécanismes envisagés :

Les mécanismes de l'ototoxicité de l'érythromycine ne sont pas connus. Cependant, deux voies de recherches seraient à privilégier :

- l'instillation dans l'oreille moyenne du cochon d'Inde entraîne la destruction des cellules ciliées de la cochlée.

- certains cas d'ototoxicité s'accompagnent de complications psychiatriques réversibles à l'arrêt du traitement (crise d'hystérie, confusion, phobies, hébétéité, paranoïa...).

A partir de ces observations, l'hypothèse d'une action sur les voies centrales de l'audition a été émise.

* Les autres macrolides : (3, 52)

Le peu d'essais réalisés porte sur deux macrolides très récemment introduits dans l'arsenal thérapeutique : l'azithromycine et la clarithromycine.

Dans une étude commencée en 1992 et publiée en 1994, ces deux molécules sont utilisées pour le traitement de *Mycobacterium avium* chez des malades atteints du sida. Seuls des malades (3 sur 21, soit environ 14 %) traités avec l'association azithromycine - clofazimine - éthambutol ont manifesté des signes d'ototoxicité bilatérale 30 à 90 jours après le début du traitement, signes qui se sont estompés 2 à 4 semaines après suspension de la prise d'azithromycine.

De plus, chez un des trois patients atteints, l'azithromycine fut réintroduite après retour à la normale de sa fonction auditive et une nouvelle atteinte auditive réversible fut observée après 14 jours de traitement.

A l'opposé, 26 patients bénéficiant du traitement clarithromycine - clofazimine - éthambutol n'ont manifesté aucun signe d'ototoxicité.

Bien entendu, une conclusion formelle ne peut être tirée d'un échantillon aussi faible.

Par ailleurs, ces deux macrolides sont de nouvelles molécules et si elles disposent d'un réel potentiel ototoxique (notamment l'azithromycine), de nouveaux cas viendront se surajouter à ceux-ci.

c) La vancomycine et ses analogues :

* La vancomycine :

. Historique, structure : (Figure 21) (28, 43)

Glycopeptide à structure complexe, la vancomycine fut isolée en 1956 par Mc Cormick et al. à partir de filtrats de *streptomyces orientalis*.

Sa capacité à engendrer des troubles ototoxiques fut découverte en 1958.

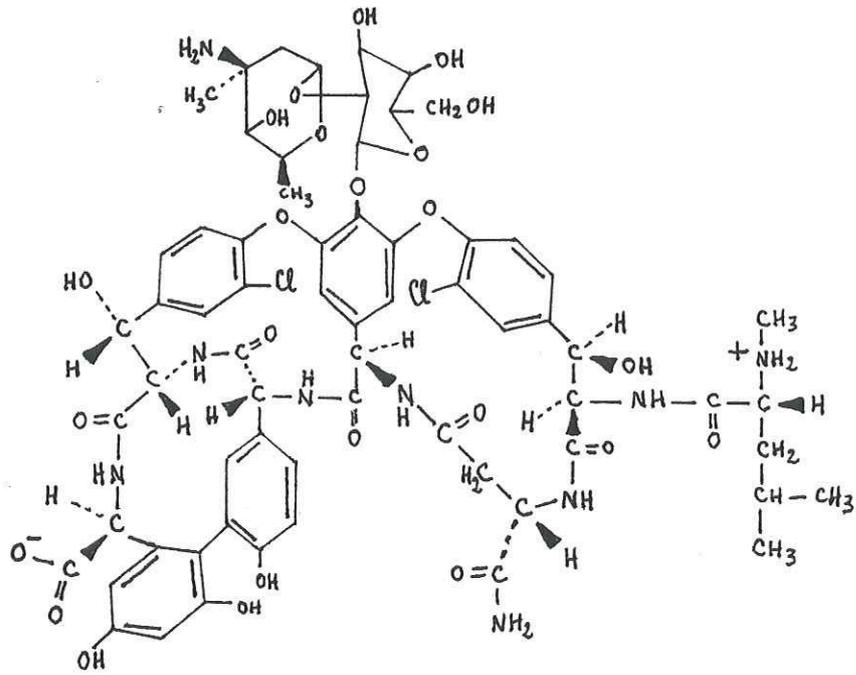


Figure 21 - STRUCTURE DE LA VANCOMYCINE (43)

. Pharmacocinétique : (Tableau 7) (28, 43)

La vancomycine n'est pas absorbée par voie orale et l'injection intramusculaire étant très douloureuse, en pratique, on utilise seulement la voie intraveineuse. L'élimination est essentiellement rénale, probablement par filtration glomérulaire pure (90 %). L'élimination biliaire est négligeable.

Voie d'administration	Dose unitaire (g)	Taux ($\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)			
		sang	urine	bile	LCR
intraveineuse	0.5	6 - 10	100	/	/
intraveineuse	1	20 - 50	300	/	/

Absorption orale (%)	Liaison protéique (%)	Métabolisme hépatique	Demi-vie plasmatique (h)	
			si clearance normale = 70 à 80 ml . min ⁻¹	si clearance inférieure à 10 ml . min ⁻¹
0	10 - 55	non	6	240

Tableau 7 - QUELQUES PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DE LA VANCOMYCINE (43)

. Symptomatologie de l'ototoxicité : (1, 4)

Il s'agit d'une toxicité dose-dépendante à prédominance cochléaire pouvant être précédée d'acouphènes et de vertiges, et survenant à des concentrations sanguines élevées (supérieures à 45 µg.ml⁻¹).

. Mécanismes envisagés :

Les mécanismes ne sont pas connus.

* Les analogues de la vancomycine : (4)

La daptomycine et le teicoplanine sont également des antibiotiques glycopeptidiques dont l'ototoxicité intrinsèque n'est pas réellement évaluée.

d) Les autres antibiotiques :

* La minocycline :

Cet antibiotique du groupe des tétracyclines est responsable d'une toxicité vestibulaire se traduisant par des sensations ébrieuses, une instabilité à la marche et un nystagmus bidirectionnel avec hyperexcitabilité bilatérale faisant penser à une atteinte centrale.

Ces troubles sont d'apparition rapide (48 à 72 heures après la prise médicamenteuse) et régressent dans les 48 heures suivant l'arrêt du traitement.

* Le chloramphénicol :

Une étude menée sur les rats montre que cette molécule augmenterait les dommages cochléaires engendrés par le bruit.

* Les quinolone.

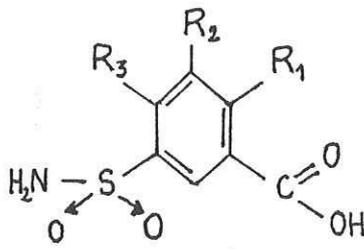
* Les polymyxines.

2° - Les diurétiques de l'anse de Henlé

a) Historique, structure : (Figures 22 et 23) (43)

Ces molécules font partie d'une classe médicamenteuse couramment utilisée dans l'arsenal thérapeutique actuel. Elles sont communément prescrites pour des pathologies telles que l'hypertension artérielle, les oedèmes rénaux et hépatiques, l'insuffisance cardiaque, l'oedème aigu du poumon, les rétentions sodées sévères...

Les principaux représentants en sont le furosémide, le bumétanide et plus récemment le pirétanide. Quant à l'acide étacrynique, il a été supprimé du fait de sa trop forte toxicité.



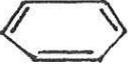
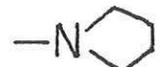
	R ₁	R ₂	R ₃
bumétanide	-H	-NH(CH ₂) ₃ CH ₃	-O- 
furosémidé	-NHCH ₂ - 	-H	-Cl
pirétanide	-H	-N 	-O- 

Figure 22 - STRUCTURE DES PRINCIPAUX DIURETIQUES DE L'ANSE DE HENLE (43)

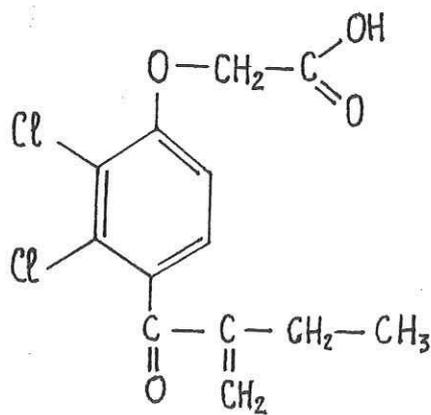


Figure 23 - STRUCTURE DE L'ACIDE ETACRYNIQUE (43)

b) *Pharmacocinétique* : (Tableau 8) (12, 43)

	VOIE D'ADMINISTRATION	ABSORPTION ORALE	LIAISONS PROTÉIQUES	DEMI-VIE	METABOLISATION	ELIMINATION	
						rénale	biliaire
bumétanide	orale, IV	> 95 %	95 à 98 %	1.5 h	faible	65 %	18 %
furosémide	orale, IV, IM	60 %	importante	1 h	faible	50 à 80 %	faible
pirétanide	orale, IV	85 à 90 %	96 %	1 h si voie orale 40 min si IV	faible	80 %	faible

Tableau 8

Remarque : l'élimination biliaire est susceptible d'augmenter en cas d'insuffisance rénale sévère.

c) *Toxicité différentielle de quelques diurétiques de l'anse de Henlé* : (Tableau 9) (14, 38, 45)

	cas cliniques d'ototoxicité rapportés chez l'Homme	ototoxicité en expérimentation animale
Acide étacrynique	+++	+++
Furosémide	++	++
Bumétanide	+	+
Pirétanide	non	oui
Indacrinone	non	oui
Ozolinone	non	oui
Azosémide	non	oui
Torasémide	non	oui

Tableau 9

Remarque : A dose égale, le bumétanide semble plus ototoxique que le furosémide. Toutefois, il dispose d'un pouvoir diurétique bien supérieur. Ainsi, à action diurétique égale, le furosémide est plus toxique.

d) Symptomatologie : (1, 14, 38, 45, 49)

Les diurétiques de l'anse de Henlé sont responsables de troubles cochléaires, et plus rarement vestibulaires. Leur ototoxicité présente les caractéristiques suivantes :

- dose-dépendante,
- survient aussi bien par voie orale que parentérale,
- perte auditive pouvant atteindre 60 à 80 dB,
- s'accompagne parfois d'acouphènes, voire de vertiges,
- bilatérale,
- touche principalement les moyennes et les hautes fréquences,
- survenue quasi immédiate,
- résolution 30 minutes à 24 heures après une prise thérapeutique unique ou l'arrêt d'un traitement au long cours. Toutefois, des cas de surdités permanentes ont été décrits.

Remarque : Alors que les effets ototoxiques du furosémide sont généralement rapides au début et réversibles rapidement, les effets cochléaires de l'acide étacrynique sont quelque peu plus graduels au début et le rétablissement est plus long.

e) Mécanismes envisagés : (8, 14, 20, 38, 49)

Le mode d'action ototoxique des diurétiques de l'anse de Henlé n'est actuellement pas encore bien défini. Certaines hypothèses élaborées à partir de l'expérimentation animale sont privilégiées par les scientifiques.

Les études expérimentales ont très vite localisé à la strie vasculaire le site d'action de ces drogues. En effet, l'atteinte de cet organe se traduit de la façon suivante :

- un oedème intersticiel d'autant plus marqué que la dose est forte. Cet oedème dilacère les cellules intermédiaires et marginales, et semble d'origine osmotique.

- une augmentation du volume des cellules marginales. Cependant, certaines cellules semblent plus affectées que d'autres.

Parallèlement à ces troubles, on constate une augmentation de la concentration sodique endolymphatique et une diminution de celle du potassium. Il y a donc réduction du gradient potassique et donc du potentiel endocochléaire. Or, la sensibilité des cellules ciliées de l'organe de Corti est sous la dépendance de ce potentiel. Ainsi, toute variation

de ce dernier perturbe l'audition. Il y aurait une élévation du seuil d'audition de 1 dB pour toute réduction de 1 mV du potentiel endocochléaire.

Par ailleurs, la diminution du potentiel endocochléaire entraîne une hyperpolarisation de la membrane des cellules ciliées et il s'ensuit une réduction de la libération des neurotransmetteurs.

Les variations électrolytiques au sein de l'endolymphe seraient consécutives à l'inhibition des transports actifs du sodium, du potassium et du chlore (libère en temps normal 1 ion K^+ dans l'endolymphe en échange de $1 Na^+ + 2 Cl^-$) et une diminution de la perméabilité des membranes au potassium.

De plus, ces diurétiques interagiraient indirectement sur la NaK-ATPase et/ou sur l'adényl cyclase par action sur le complexe protéine G, régulateur des activités enzymatiques dans la strie vasculaire.

L'acide étacrynique pourrait également exercer sa toxicité cochléaire par l'intermédiaire d'un métabolite.

Remarque : Bien que le site d'action toxique principal des diurétiques de l'anse de Henlé soit la strie vasculaire, l'expérimentation animale a parfois permis d'observer une atteinte des cellules ciliées de la cochlée et notamment de leurs stéréocils.

3° - Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

a) L'aspirine :

* Historique, structure : (Figure 24) (23)

C'est dans la nuit des temps que se perd l'utilisation des préparations de saule blanc (*Salix alba*) dans le traitement des douleurs rhumatismales et c'est à cet empirisme que l'on doit la découverte de l'acide acétylsalicylique ou aspirine !

Ainsi, ce n'est qu'en 1853 que Gerhardt, un chimiste strasbourgeois, réalise la première acétylation de l'acide salicylique par action du chlorure d'acétyle sur le salicylate de sodium et obtient sans le savoir l'acide acétylsalicylique qui ne reçoit pas immédiatement d'application thérapeutique.

Il faudra encore attendre 40 ans pour que l'allemand Félix Hoffman s'intéresse à nouveau à l'acide salicylique et établisse un procédé de fabrication en traitant l'acide salicylique par l'anhydride acétique en présence d'acide sulfurique comme catalyseur. Hoffman est alors le premier à utiliser les propriétés thérapeutiques de cette substance. C'est ainsi que le 1er février 1899, l'aspirine est commercialisée. Aujourd'hui, sa

consommation mondiale est estimée à environ 40 000 tonnes par an soit 100 milliards de comprimés !

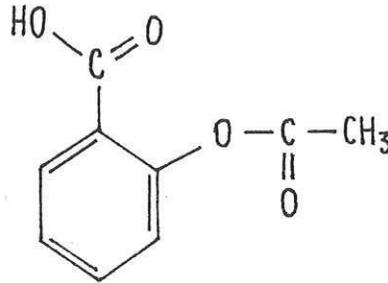


Figure 24 - STRUCTURE DE L'ASPIRINE (23)

* Pharmacocinétique : (6, 23)

Selon les préparations pharmaceutiques, les molécules d'aspirine sont absorbées par la muqueuse gastrique ou la paroi intestinale supérieure de façon relativement rapide. L'absorption est également rapide au niveau de la partie proximale du grêle. Alors que la résorption est rapide et complète par voie orale, elle est plutôt lente et incomplète par voie rectale.

Après avoir franchi la barrière gastro-intestinale ou après injection parentérale, l'aspirine, dont la demi-vie est de 15 minutes, est vite hydrolysée en acide salicylique fortement lié aux protéines plasmatiques (75 %) et notamment à la sérum albumine.

La distribution est rapide et touche tous les tissus.

La transformation de l'acide salicylique se fait essentiellement au niveau du foie (Figure 25) ; sa demi-vie est dose-dépendante (augmente avec la dose) : 3 à 6 heures aux doses usuelles.

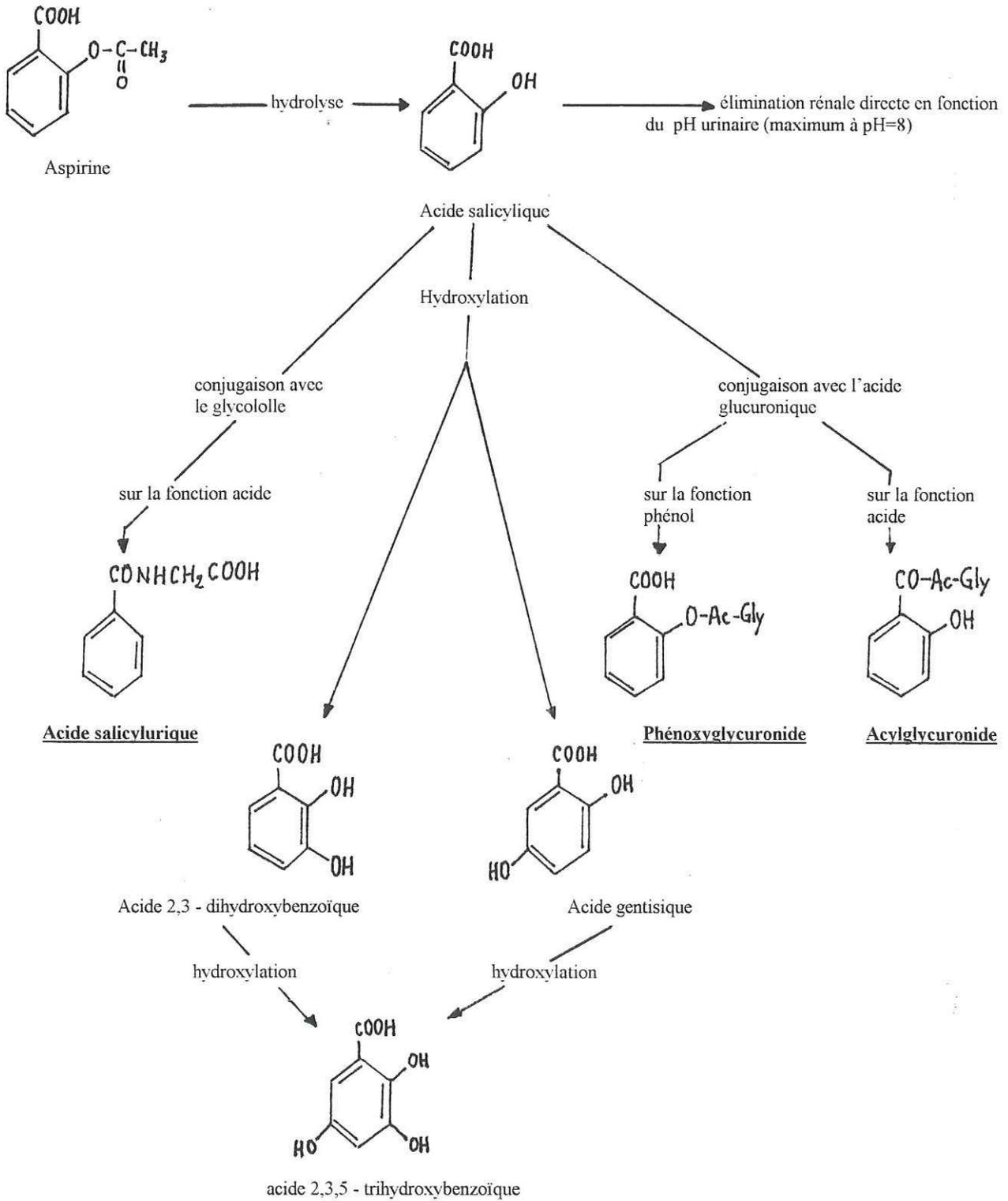


Figure 25 - METABOLISATION DE L'ASPIRINE (23)

Les noms soulignés sont ceux des principaux métabolites urinaires. L'élimination de l'acide salicylique et des autres métabolites se fait principalement au niveau rénal.

* Symptomatologie : (1, 14, 23, 30, 49)

Bien que pouvant s'accompagner de vertiges, l'ototoxicité induite par l'aspirine est de nature cochléaire et se caractérise selon les modalités suivantes :

- Apparition après absorption orale ou administration injectable. Il a pu survenir des atteintes auditives après application cutanée lors du traitement du psoriasis par l'acide salicylique,

- Surdité variable de 10 à 60 dB,

- Importance des acouphènes,

- Apparition rapide des symptômes,

- Atteinte bilatérale, symétrique et réversible dans la quasi majorité des cas (en 2 à 4 jours après arrêt du traitement),

- Affecte les fréquences de façon uniforme, mais parfois uniquement les hautes fréquences.

* Mécanismes envisagés : (6, 23, 30, 49)

De nombreuses études ont permis d'étudier l'aspirine et son potentiel ototoxique. Le mécanisme de cette toxicité semble être multifactoriel et les dommages auditifs engendrés seraient la conséquence de 4 types d'altérations :

- altérations vasculaires,
- altérations cellulaires,
- altérations nerveuses,
- altérations métaboliques,

. Altérations vasculaires :

- Phénomènes hémorragiques intra-cochléaires.

Dès 1881, Kirchner d tecta une hémorragie dans l'organe de Corti et le labyrinthe au niveau des canaux semi-circulaires d'une personne s'étant intoxiquée avec des salicylates.

Moscher a quant à lui observé des hémorragies intracochléaires chez des cobayes et des foetus après intoxication maternelle.

- Vasoconstriction généralisée des capillaires.

Hawkins reporta des cas d'intoxications à l'aspirine présentant une vasoconstriction des capillaires du ligament spiral et de la strie vasculaire.

D'autres études ont pu également détecter une diminution du flux sanguin cochléaire.

- Pression intra-labyrinthique.

L'aspirine modifierait le fonctionnement habituel de l'organe de Corti en augmentant la pression intra-labyrinthique à un niveau capable d'étirer les fenêtres au maximum, ce qui réduirait les mouvements de la membrane basilaire. Les cellules ciliées externes qui sont en contact direct avec la membrane basilaire et qui répondent à la réception des sons de basse intensité deviennent inactives suite au manque de stimulation. Par contre, les sons à haute intensité peuvent encore pénétrer dans le fluide immobilisé et atteindre les cellules de l'oreille interne, produisant un recrutement.

Cette hypertension serait due à des phénomènes osmotiques ou hypersécrétoires et l'état inflammatoire de l'oreille favoriserait cette augmentation de pression.

Remarque : On peut également avoir un phénomène opposé avec une dépression relative endolabyrinthique : la membrane de Reissner, déprimée vers le bas, vient en contact avec la membrane tectoriale, les cellules de soutien et les cellules auditives. Il y a alors agglutination avec dégénérescence d'où bourdonnements et surdités perceptionnelles recrutantes.

. Altérations cellulaires :

L'aspirine serait responsable de l'altération des cellules ciliées externes en modifiant notamment leur perméabilité, mais également des cellules de la strie vasculaire dont elle altérerait le matériel mitochondrial.

. Altérations nerveuses :

L'aspirine modifierait le potentiel d'action du nerf cochléaire.

Elle interviendrait dans le métabolisme de divers neuromédiateurs. Ainsi, elle inhiberait l'acétyl-cholinestérase.

Par ailleurs, elle engendrerait une augmentation de la norépinéphrine périlymphatique chez le chinchilla. L'importance de ce mécanisme dans la survenue de l'atteinte ototoxique a été confirmée en prévenant ou en allégeant l'atteinte auditive, en injectant des antagonistes de cette catécholamine.

. Altérations métaboliques :

Sur le plan biochimique, l'administration d'aspirine est responsable de nombreuses modifications :

- Découplage de la phosphorylation oxydative, et donc diminution des apports énergétiques.

- Inhibition des transminases.

- Inhibition des déshydrogénases.

- Inhibition de l'acétyl-cholinestérase au niveau des efférences finales mais également au niveau des tissus altérés par des lésions préexistantes.

- Augmentation du glucose endolymphatique et périlymphatique.

- Diminution du taux de zinc et de magnésium : expérimentalement, on a montré que l'apport de zinc pouvait prévenir les lésions auditives dues à l'aspirine. A l'inverse, l'apport de magnésium ne semble pas bénéfique.

- Inhibition de la cyclooxygénase et de la peroxydase dans la cascade du métabolisme de l'acide arachidonique (Figures 26 et 27). Il en découle une réduction du taux de prostaglandines (PG) périlymphatiques (surtout PG E₂, PG I₂ et 6 céto PG F₁α) et une augmentation de celui des leucotriènes (LT).

L'importance d'un taux anormalement élevé de leucotriènes dans la survenue de l'ototoxicité a été confirmée par deux expériences : l'application de leucotriènes exogènes sur la fenêtre ronde engendre une ototoxicité similaire à celle rencontrée avec l'aspirine, et un prétraitement à base de bloqueurs de leucotriènes peut prévenir l'ototoxicité à l'aspirine ainsi que la diminution du flux sanguin cochléaire.

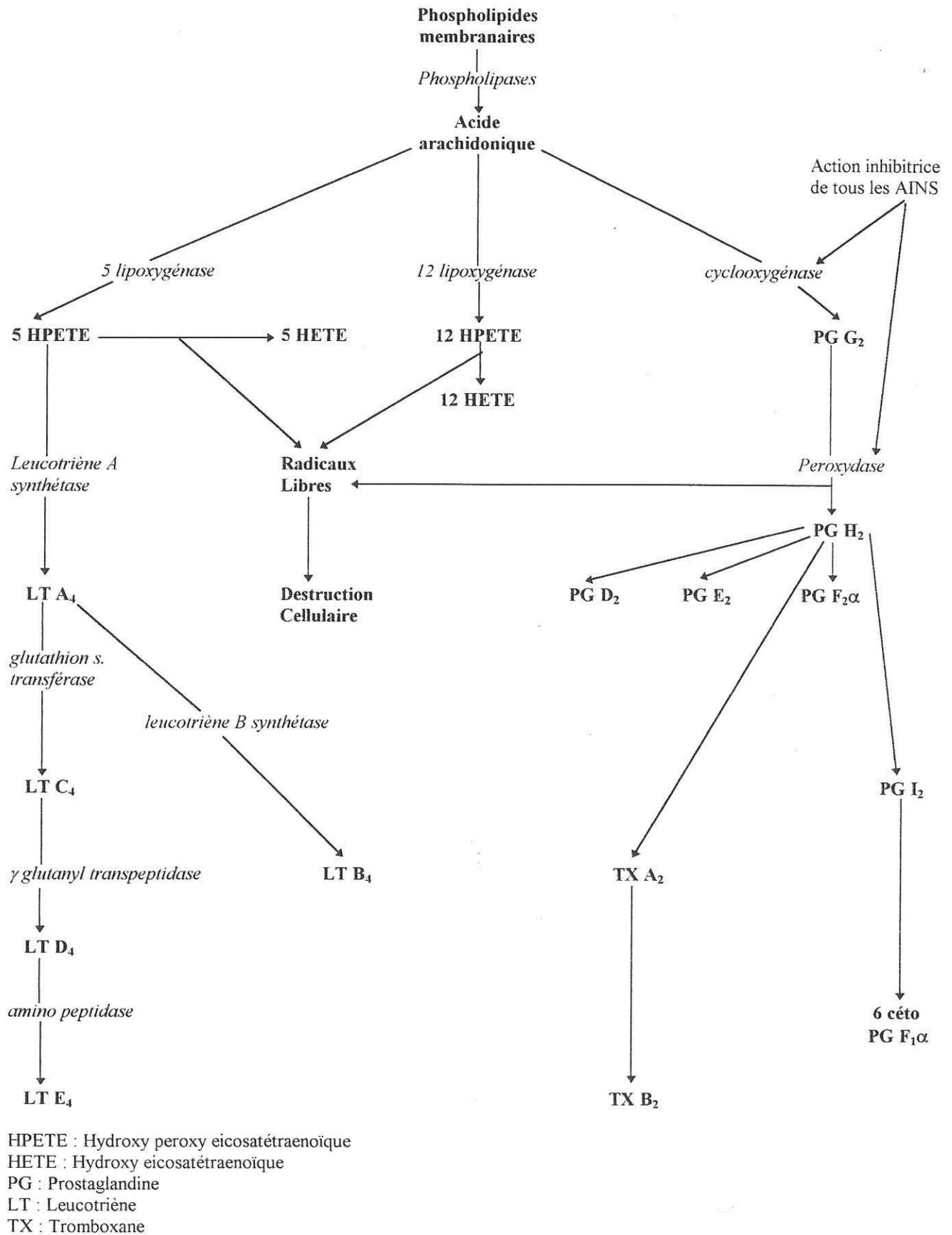


Figure 26 - ACTION DES AINS SUR LE METABOLISME DE L'ACIDE ARACHIDONIQUE (6)

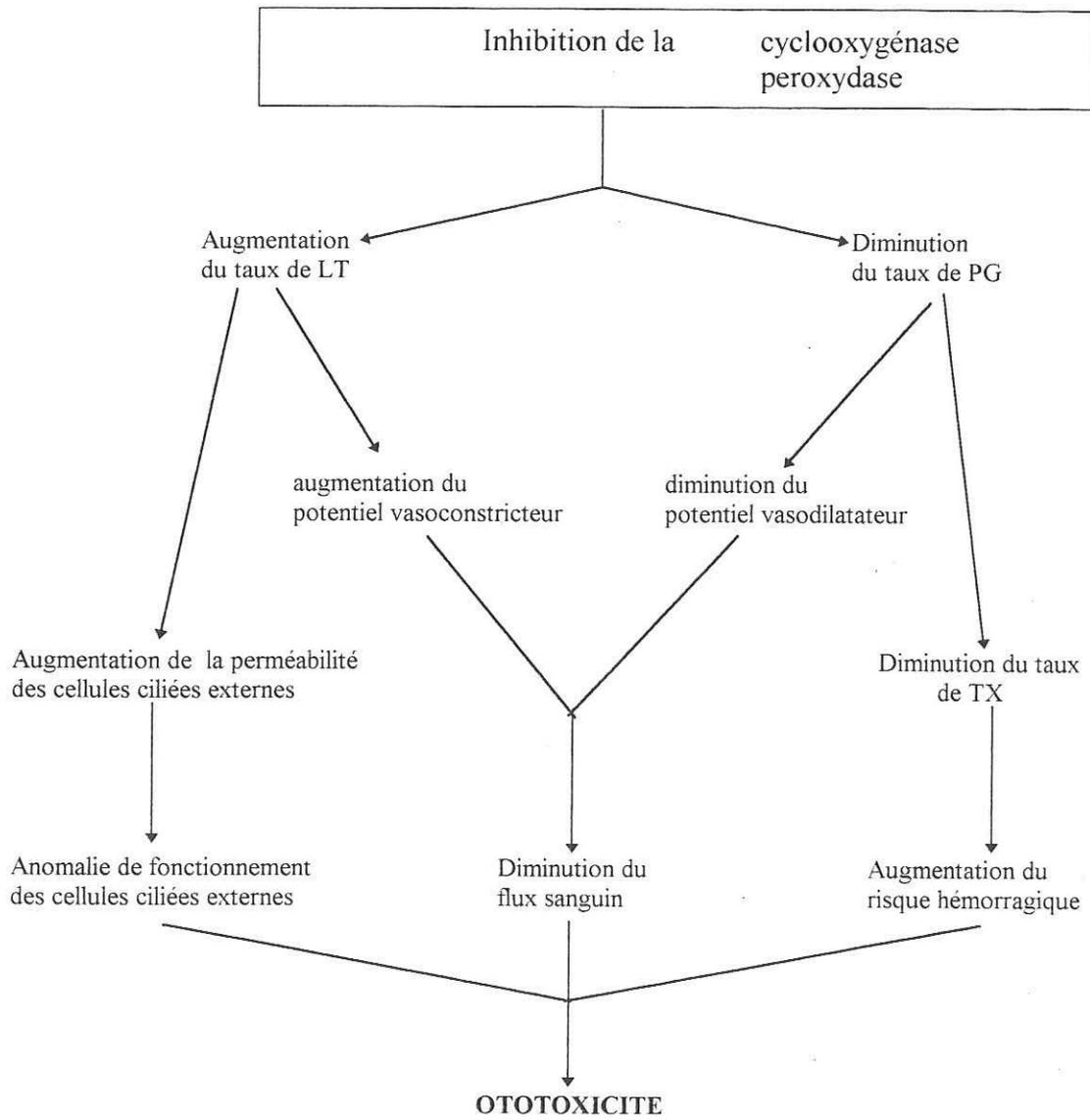


Figure 27 - CONSEQUENCES DE L'ACTION DES AINS SUR LE METABOLISME DE L'ACIDE ARACHIDONIQUE (6, 30)

b) Les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont susceptibles de causer les mêmes lésions cochléaires que l'aspirine. Les composés les plus cités sont bien entendu les salicylés, mais également le naproxène, l'indométacine...

Sauf démonstration contraire, l'ototoxicité serait engendrée par les mêmes mécanismes que ceux décrits pour l'aspirine.

4°) Les antipaludéens

a) La quinine :

* Historique, structure : (Figure 28) (13, 30, 43)

Principal alcaloïde de l'écorce du quinquina, la quinine constitue un traitement spécifique des fièvres intermittentes. Le chlorhydrate de quinine, schizonticide et faiblement gamétocydoicide, est le plus ancien médicament connu du paludisme.

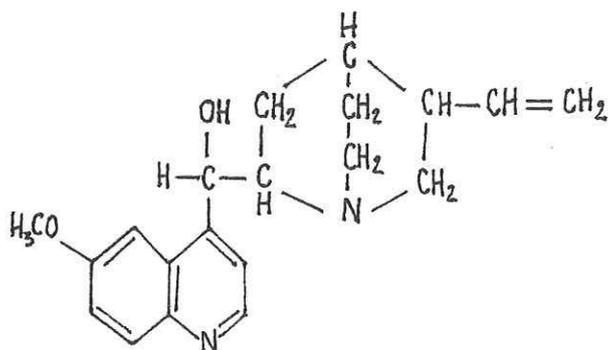


Figure 28 - STRUCTURE DE LA QUININE (43)

* Pharmacocinétique : (12)

Rapidement absorbée au niveau de l'intestin grêle, la quinine atteint sa concentration sanguine maximale en 4 heures et présente une demi-vie plasmatique de 12 heures.

La fixation protéique est importante et atteint 90 %. La dégradation est rapide et se réalise par oxydation dans le foie, puis l'élimination est rénale dont 25 % sous forme inchangée.

* Symptomatologie : (14, 30)

Les troubles ototoxiques résultant de l'administration de quinine sont à la fois cochléaires et vestibulaires. Ils se caractérisent de la façon suivante :

- surdité, vertiges, acouphènes, maux de tête dose-dépendants,
- perte auditive bilatérale, symétrique et transitoire,
- affection tout d'abord des hautes fréquences, puis évolution vers les fréquences conversationnelles : à ce stade, la surdité est souvent irréversible.

Remarque : De faibles doses de quinine, pouvant se rencontrer chez les « grands » buveurs de boissons toniques à base de quinquina, sont suffisantes pour générer des troubles vestibulaires.

* Mécanismes envisagés : (17, 30)

Comme pour les autres classes médicamenteuses, le mécanisme intime de l'ototoxicité de la quinine n'est pas connu avec précision. Nous allons donc tenter d'énumérer les différentes hypothèses émises à ce jour, hypothèses laissant penser que cette toxicité est multifactorielle.

. Atteintes cellulaires :

Il s'agit d'une altération histologique de la strie vasculaire et des cellules ciliées externes. La destruction de ces dernières traduirait la survenue du stade terminal de l'ototoxicité et donc de son caractère irréversible.

Les lésions cellulaires seraient en partie engendrées par une diminution des apports en oxygène.

. Atteintes vasculaires :

- Diminution du flux sanguin cochléaire.

Ce phénomène est consécutif à la vasoconstriction des capillaires du ligament spiral suprastral, de la strie vasculaire et de la membrane basilaire.

Le rétrécissement de la lumière vasculaire serait obtenu par gonflement de l'endothélium vasculaire, lui-même induit par des changements osmotiques dans les cellules endothéliales, notamment en bloquant les canaux potassiques calcium-dépendants.

- Interaction avec les plaquettes sanguines.

La quinine agirait comme un haptène en se fixant sur les protéines plasmatiques et provoquerait la production d'anticorps capables de se fixer sur la membrane des plaquettes circulantes. Ce phénomène serait à l'origine d'un purpura thrombopénique, d'une coagulation intravasculaire disséminée et d'une anémie hémolytique, responsables de la microthromboembolie de la circulation vestibulaire. Ce même phénomène pourrait expliquer les lésions hémorragiques observées dans la cochlée.

. Atteintes nerveuses :

- Elles se traduisent par une altération des fibres radiculaires avec lésions myéliniques.

- Il peut y avoir une modification du potentiel d'action qui serait dû à un antagonisme avec les neurotransmetteurs des cellules ciliées.

. Atteintes métaboliques :

La symptomatologie étant proche de celle des salicylés, de nombreux scientifiques ont postulé pour une action de la quinine sur le métabolisme de l'acide arachidonique. Cependant, certaines études ont infirmé cette hypothèse et notamment le fait que les antagonistes des leucotriènes soient inefficaces vis-à-vis des signes ototoxiques rencontrés avec la quinine.

De plus amples recherches seraient nécessaires pour confirmer ou infirmer définitivement ce mécanisme.

b) Les autres antipaludéens :

La chloroquine et l'hydroxychloroquine peuvent entraîner des troubles cochléo-vestibulaires semblables à ceux observés avec la quinine.

Remarque : La quinidine utilisée comme antiarythmique est également un alcaloïde extrait du quinquina et responsable de signes ototoxiques similaires à la quinine.

5° - Les antinéoplasiques

a) Les dérivés du platine : le cisplatine et le carboplatine.

* Structure : (Figures 29 et 30)

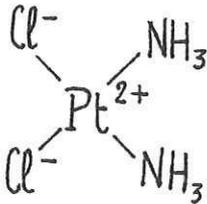


Figure 29 - CISPLATINE

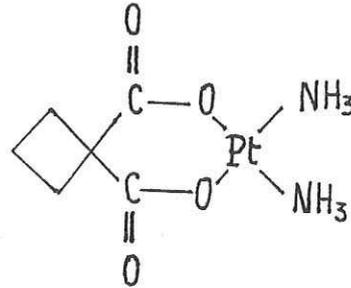


Figure 30 - CARBOPLATINE

* Pharmacocinétique : (12, 43)

. Le cisplatine :

Le cisplatine se lie aux protéines plasmatiques dans la proportion de 90 à 95 % et de façon pratiquement irréversible. Il est ainsi hautement improbable que le complexe cisplatine-protéine puisse être la source d'un relargage de cisplatine dans le sang circulant.

La disparition de la radioactivité après injection de produit marqué est diphasique, avec une demi-vie plasmatique initiale de 25 à 49 minutes et une demi-vie d'élimination de 58 à 73 heures.

L'élimination est essentiellement urinaire.

. Le carboplatine :

Après injection de carboplatine chez l'homme, on observe une relation linéaire entre la dose administrée et la concentration plasmatique de platine total et de platine sous forme libre ultrafiltrable.

Les demi-vies d'élimination du platine ultrafiltrable et du carboplatine sont environ respectivement de 6 heures et de 1,5 heures. La demi-vie d'élimination du platine plasmatique total est de 24 heures. La fixation protéique est de l'ordre de 87 % et l'élimination est principalement urinaire.

* Toxicité comparative : (Tableau 10) (43, 44)

	CISPLATINE	CARBOPLATINE
OTOTOXICITE	++	±
NEPHROTOXICITE	++	±

Tableau 10

Dans les chapitres suivants, nous allons traiter de l'ototoxicité du cisplatine. Nous devons donc toujours garder à l'esprit que le carboplatine peut engendrer les mêmes dommages mais avec une incidence bien moindre.

* Symptomatologie de l'ototoxicité induite par le cisplatine : (44)

. Les acouphènes :

Ils peuvent être permanents, mais plus communément, ils sont transitoires, disparaissant quelques heures à une semaine après l'arrêt du traitement. Ils s'accompagnent parfois d'une perte auditive mais peuvent également se manifester sans aucun signe d'atteinte de l'audition.

. Toxicité cochléaire :

Elle se caractérise de la façon suivante :

- perte auditive de 15 à 60 dB,
- permanente dans la plupart des cas,
- touche prioritairement les hautes fréquences,
- généralement bilatérale. Mais il semblerait que l'atteinte unilatérale soit plus commune avec de faibles doses, tandis qu'une atteinte bilatérale est prédominante avec de fortes doses.

- survenue 3 à 4 jours après le début du traitement
- majoration par un traitement de longue durée. Toutefois, chaque personne disposant d'une susceptibilité individuelle au cisplatine, des cas de détérioration auditive ont été observés après une dose unique de cisplatine.

. Toxicité vestibulaire :

Bien que quelques cas de toxicité vestibulaire aient été publiés, il existe peu de données concernant cette toxicité avec le cisplatine.

. Neurotoxicité :

Il s'agit d'une neuropathie périphérique pouvant engendrer des dommages rétrocochléaires.

La neuropathie au platine est dose-dépendante et la symptomatologie (engourdissements, picotements, diminution ou absence des réflexes ostéotendineux, signe de Lhermitte, atteinte de la proprioception avec maladresse et ataxie) se rencontre usuellement à partir de doses cumulées de 300 à 600 mg.m⁻². Chez 30 à 50 % des patients, elle est irréversible même après interruption du traitement.

* Mécanismes envisagés : (44)

Les mécanismes responsables des lésions ototoxiques du cisplatine sont actuellement inconnus. Certaines possibilités ont été explorées chez l'homme comme chez l'animal sans permettre pour autant d'émettre des certitudes.

Le cisplatine serait responsable :

- d'une inhibition des mécanismes de transport dans la cellule,
- d'une diminution de la concentration de calcium dans les cellules sensorielles,
- d'une séquestration du platine par les mélanosomes avec altération de l'activité enzymatique des cellules,
- d'une action similaire à celle antitumorale, c'est-à-dire qu'il inhiberait la synthèse protéique,
- d'une inhibition de l'ATPase,
- d'une inhibition de l'anhydrase carbonique et donc d'une inhibition de la synthèse de l'endolymphe par la strie vasculaire.

Plus communément, l'ototoxicité serait un double phénomène : une atteinte de la strie vasculaire et de l'organe de Corti.

Le cisplatine engendrerait une atteinte non uniforme d'1/3 de la strie vasculaire, affectant plus communément les cellules marginales : présence de corps lipidiques, fragmentation de noyaux, dilatation du réticulum endoplasmique, processus destructif des mitochondries.

Par ailleurs, les manifestations histopathologiques les plus communément reportées sont la destruction des cellules ciliées externes. Mais d'autres études ont impliqué d'autres structures cochléaires telles que les cellules de soutien de l'organe de Corti et la membrane de Reissner comme sites des lésions.

Ainsi, il existerait trois stades de dégénérescence de l'organe de Corti :

- gonflement initial des cellules de Hensen et saillie des cellules de Dieters dans l'espace de Nul enfermant les cellules ciliées externes,
- dégénérescence graduelle des cellules ciliées externes avec vacuolisation dans la région de la base des cellules ciliées internes,
- effondrement de la membrane de Reissner et de l'organe de Corti avec des dommages variables sur les cellules ciliées internes, mais également sur les cellules marginales de la strie vasculaire.

Le cisplatine engendrerait ces dommages notamment grâce à son affinité pour les groupements sulfhydryles.

b) Les alcaloïdes de la pervenche : Vincristine et vinblastine. (44)

Ces deux molécules induisent une neuropathie dose-dépendante et disposent de la capacité de détruire les cellules sensorielles de l'organe de Corti.

c) Les moutardes azotées : (44)

Elles peuvent générer une atteinte cochléaire se traduisant par une perte auditive et des acouphènes irréversibles. Des vertiges peuvent également survenir.

d) le 6-aminonicotinamide : (44)

A la fois analogue et puissant antagoniste du nicotinamide, il est tout d'abord toxique pour le système nerveux central.

Ce composé peut également produire une perte auditive irréversible ainsi que des acouphènes et des vertiges.

Les premiers signes apparaissent pour une dose cumulée de 200 à 250 mg.

e) le misonidazole : (44)

L'ototoxicité générée par ce composé se traduit de la façon suivante : surdité réversible au niveau des hautes fréquences, pouvant être unilatérale, symétrique bilatérale, ou asymétrique bilatérale.

La perte d'audition peut s'accompagner d'acouphènes réversibles à l'arrêt du traitement.

f) la DL- α difluorométhyl ornithine (DFMO) : (44)

Il s'agit d'un nouvel agent anticancéreux et antiparasitaire, inhibiteur irréversible, non compétitif de l'ornithine décarboxylase.

Le déficit auditif produit affecte tout d'abord les hautes fréquences et évolue progressivement vers les fréquences conversationnelles.

L'organe de Corti serait le site anatomique de l'atteinte toxique.

g) Le dichlorométhotrexate : (44)

C'est un agent antifolique resté au stade expérimental. Un cas fut reporté concernant la toxicité cochléovestibulaire de ce dérivé chez un homme de 69 ans après 7 mois de traitement. Les médecins observèrent une atteinte permanente caractérisée par une perte auditive bilatérale dans les hautes fréquences, des troubles de la marche et une instabilité.

h) la lonidamine : (44)

Ce nouvel agent anticancéreux peut induire une ototoxicité réversible.

6° - Les contraceptifs oraux

Ce sont surtout ceux lourdement dosés en estrogènes qui peuvent entraîner brutalement une surdité sans prodrome net, tout au plus quelques acouphènes.

Cette surdité serait la conséquence de la formation d'un thrombus dans l'artère auditive interne, mais aussi de spasmes ou de troubles de la sécrétion labyrinthique.

7° - Liste non limitative des médicaments à potentiel ototoxique (Tableau 11) (14, 17, 23, 32)

Acébutolol	Carbamazépine
Acétazolamide	Carbasalate calcique
Acide acétyl salicylique	Carboplatine
Acide aminocaproïque	Cartéolol
Acide étacrynique	Carvédilol
Acide lysergique	Céliprolol
Acide méfénamique	Céphalexine
Acide nalidixique	Céfaloridine
Acide niflumique	Céfalotine
Acide para amino salicylique	Chénopodium (huile de)
Acide salicylique	Chloramphénicol
Acide valproïque	Chlordiazépoxyde
Alclofénac	Chlorhexidine
Amikacine	Chloroquine
Amiloride	Chymotrypsine
6-Aminonicotinamide	Cinoxacin
Amiodarone	Cisplatine
Amitriptyline	Cocaïne
Amphétamines	Colistine = Polymyxine E
Ampicillines	Cyclizine
Aniline	Cyclobenzaprine
Antivitamines K	Cyclosérine
Arsenic pentavalent	Cyproheptadine
Aténolol	Danazol
Atropine	Dantrolène
Azithromycine	Dapsone
Aztréonam	Déféroxamine
Barbituriques	Desferrioxamine
Bénorilate	Dextropropoxyphène
Bépridil	Dextrothyroxine
Bétaxolol	Diazépam
Bévantalol	Dibékacine
Bisoprolol	Dichlorométhotrexate
Bléomycine	Dichlorphénamide
Bromocriptine	Didanosine
Bromodiphénhydramine	Diiflunisal
Brotizolam	Digitaline
Bumétanide	Digitoxine
Bupivacaïne	Dihydrostreptomycine
Bupropion	Dilévalol
Caféine	Dimenhydrinate
Capréomycine	DL.α difluorométhyl ornithine

Tableau 11

Doxépine	Lévobutolol
Eau oxygénée	Lidocaïne
Eflornithine	Lignocaïne
Enalapril	Lincomycine
Erythromycine	Liquide de Bonain
Esmolol	Lithium
Ethambutol	Lividomycine
Ethionamide	Lonidamine
Etidocaïne	Lorazépam
Etodolac	Mannitol
Etrétinate	Méfloquine
Famotidine	Méphentermine
Fénoprofène	Mésalamine
Flécaïnide	Métacycline
Fluorométholone	Méthylergonovine
Flurazépam	Métoprotol
Flurbiprofène	Minocycline
Framycétine	Misonidazole
Furosémide	Misoprostol
Gadotéridol	Morniflumate
Ganciclovir	Moroxydine
Gentamicine	Morphine
Glycérine	Moutardes azotées
Gouttes auriculaires (tableau 12)	Muromonab - CD 3
Gramicidine	Mustine
Héparines	Nabumétone
Homatropine	Nadolol
Hydroquinidine	Naproxène
Hydroxychloroquine	Néomycine
Imipramine	Nétilmicine
Indométacine	Nimodipine
Insuline	Nitrate de Gallium
Interleukine - 2 r	Nitrazépam
Iodure de calcium	Nortriptyline
Isoniazide	Oestroprogestatifs
Isotrétinoïne	Oméprazole
Kanamycine	Oxamétacine
Kétoconazole	Oxaprozine
Kétorolac	Oxazépam
Labétolol	Oxprénolol

Tableau 11

Paromomycine	Tacrolimus
Penbutolol	Teicoplanine
Pénicillines	Ténoxicam
Perhexiline	Tétracyclines
Phénylbutazone	Tétracaïne
Phénytoïne	Thiabendazole
Pilocarpine	Thiethylpérazine
Pindolol	Thiosalicylate de sodium
Pirétanide	Thymoxamine
Piroxicam	Ticlopidine
Pirprofène	Timolol
Polymyxine B	Tobramycine
Polymyxine E = Colistine	Tocainide
Practolol	Tolmétine
Prazosine	Torsémide
Probutol	Toxine tétanique
Procaïne	Transfusion sanguine
Progestatifs	Tranylcypromine
Propranolol	Triazolam
Propylène glycol	Triméprazine
Propylthiouracile	Tripélénamine
Protriptyline	Vaccination oreillons, rougeole, tétanos
Quinacrine	Vancomycine
Quinidine	Vinblastine
Quinine	Vincristine
Quinolones	Viomycine
Rifampicine	Vitamine D ₂
Ristocétine	Zalcitabine
Salicylates	
Salsalate	
Salvarsan	
Sisomicine	
Sotalol	
Spectinomycine	
Streptomycine	
Succiner	
Sulfaméthizole	
Sulfaméthoxazole	
Sulfasalazine	
Sulindac	

Tableau 11

8° - Cas particulier : l'ototoxicité locale (Tableau 12) (11, 17, 37, 49)

La proximité et la susceptibilité des structures neurosensorielles de l'oreille interne expliquent que se soit posée la question des dangers potentiels de la voie d'administration auriculaire.

En effet, de nombreuses spécialités présentées sous forme de gouttes auriculaires contiennent des substances ototoxiques localement, parmi lesquelles on retrouve des principes actifs également ototoxiques par voie générale mais aussi d'autres composés longtemps considérés comme anodins.

L'ototoxicité locale présente deux caractéristiques principales :

- Le diagnostic positif et l'étiologie ne sont pas aisés.

Le plus souvent, en effet, les manifestations cliniques sont retardées par rapport à l'administration médicamenteuse et dissociées en raison de l'affinité sélective du composé pour la cochlée ou pour le vestibule.

L'atteinte cochléaire présente théoriquement les mêmes caractéristiques sémiologiques que celle observée dans le cadre de l'ototoxicité générale. Elle ne s'en distingue que par son unilatéralité.

Contemporaine de l'administration, elle serait aisément rattachée à sa cause encore qu'elle puisse résulter d'une technique d'instillation trop violente, ou même n'être que secondaire au processus infectieux qui en a justifié la prescription. D'installation retardée et progressive, elle risque d'être imputée à une banale labyrinthisation du processus inflammatoire chronique de l'oreille moyenne.

L'atteinte vestibulaire iatrogène est de diagnostic encore plus délicat. La destruction de l'épithélium sensoriel étant progressive et la compensation centrale s'installant parallèlement, aucun vertige, ni aucun signe vestibulaire spontané ne sont habituellement observés. Le vertige rotatoire brutal qui accompagne l'instillation auriculaire du produit témoigne le plus souvent d'une banale stimulation calorique.

- La fréquence paraît faible.

Ceci paraît d'autant plus surprenant que, par un véritable défi pharmaceutique, la majorité des solutions commercialisées contient précisément des aminosides. L'apparente discordance entre les données de l'expérimentation animale et celle de l'observation clinique quotidienne paraît trouver plusieurs explications.

Pour atteindre l'oreille interne, les gouttes auriculaires instillées dans le conduit auditif externe doivent d'abord parvenir à l'oreille moyenne. Ceci est totalement exclu lorsque la membrane tympanique ne présente pas de perforation. Le classique « effet buvard » vanté par certains laboratoires dont le produit pourrait diffuser à travers le tympan par simple imbibition n'est qu'un leurre. Même en cas de perforation tympanique, les conditions pathologiques qui justifient l'utilisation des gouttes auriculaires constituent souvent des obstacles à la diffusion du produit : En effet, d'une part, une otorrhée, purulente ou non, témoigne d'un gradient de pression oreille moyenne - oreille externe qui s'oppose à la pénétration des gouttes, d'autre part, l'épaississement inflammatoire parfois considérable de la muqueuse et la stagnation des sécrétions dans l'oreille moyenne représentent également des barrières efficaces à la diffusion du produit vers l'oreille interne.

En d'autres termes, les gouttes auriculaires risquent d'être d'autant plus ototoxiques que l'oreille moyenne est saine.

Il existe d'importantes différences anatomiques entre l'oreille moyenne de l'animal d'expérience et celle de l'homme. Chez ce dernier, la fenêtre ronde est protégée du passage des gouttes auriculaires par une importante berge osseuse.

Enfin, la technique de l'instillation auriculaire est, fort heureusement, souvent incorrecte. On hésite à appuyer vigoureusement sur le tragus douloureux de l'enfant pour chasser l'air du conduit auditif, et bien des bains d'oreille imbibent davantage le col de l'enfant que la muqueuse de l'oreille moyenne.

Classes médicamenteuses	Ototoxicité	Commentaires
LES SOLVANTS :		
- Ethanol	oui	
- Propylène glycol	oui	destruction des cellules ciliées à forte concentration et inflammation de l'oreille moyenne dans l'expérimentation animale
LES ANTISEPTIQUES :		
- Acétate de M - crésyl = Crésylate	oui	
- Ammoniums quaternaires	oui	
- Chlorhexidine	oui	cochléo et vestibulotoxique } (1)
- Chlorure de benzalkonium	oui	
- Eau oxygénée	oui	Caustique à forte concentration
- Ethanol (déjà vu)	oui	
- Iodochlorhydroxyquinolone	oui	(1) (1) perte de cellules ciliées si application dans l'oreille moyenne.
LES ANTIFONGIQUES :		
- Acide acétique à 2 %	oui	
- Amphotéricine B	non	
- Griséofulvine	oui	Perte de cellules ciliées externes et inflammation locale si instillation dans l'oreille moyenne
- Crésylate (déjà vu)	oui	
- Méthionate	oui	
- Nystatine	non	
- Polysorbate 80	?	
- Polyvidone iodée	oui	
- Sorbate de potassium	?	
LES ANTIBIOTIQUES :		
- Aminosides	oui	mêmes atteintes que par voie générale
- Ceftazidime	oui	
- Chloramphénicol	oui	Destruction des cellules ciliées et des cellules de soutien, et lésions de la strie vasculaire
- Ciprofloxacine	(non)	
- Pénicillines G	oui	
- Polymyxine B	oui	Destruction de l'organe de Corti dose-dépendante
- Polymyxine E = Colistine	oui	
- Tétracyclines	oui	
LES ANESTHESIQUES :		
- Liquide de Bonain	oui	
- Anesthésiques locaux	oui	

Tableau 12 - Etude de l'ototoxicité locale de quelques substances

De nombreux composés, principes actifs ou simples excipients, devraient être étudiés afin d'évaluer leur potentiel ototoxique.

Etant donné les risques inhérents à l'utilisation des gouttes auriculaires, une observation du tympan par un médecin semble nécessaire avant toute prescription.

c) - OTOTOXICITE IATROGENE ET GROSSESSE :

Plus que la grossesse elle-même, deux périodes méritent d'être envisagées dans le détail: la période intra-utérine et la période néonatale.

1° - La période intra-utérine : médicaments ototoxiques et grossesse (12, 18, 23, 26, 49)

a) Les aminosides :

Le passage transplacentaire des aminosides est maximal durant les 1er et 3ème trimestres de la grossesse. Les taux sériques mesurés dans le cordon ombilical paraissent varier de 15 à 70 % des concentrations du sérum maternel. Le rein foetal ne fonctionnant pas, en tant qu'organe d'élimination des aminosides comme chez l'adulte, le corps de l'enfant paraît branché en dérivation sur l'organisme maternel. Tout laisse donc à penser qu'une insuffisance rénale, ou une administration prolongée d'aminosides, éventuellement associée à des diurétiques, entraînent chez le foetus des concentrations sériques très notables avec leur risque inhérent d'ototoxicité.

Plusieurs études indiqueraient que le potentiel ototoxique des aminosides serait plus faible chez le foetus en voie de développement que chez la mère.

Toutefois, tous les aminosides utilisés par voie injectable, et ayant donc une action systémique, peuvent promouvoir une atteinte ototoxique chez le foetus entraînant un déficit irréversible du potentiel auditif du futur enfant.

b) Les diurétiques de l'anse de Henlé :

Les principaux représentants commercialisés, c'est-à-dire le furosémide, le bumétanide et le pirétanide, traversent le placenta. Les deux premiers peuvent provoquer une ischémie foetoplacentaire à son tour responsable d'une hypotrophie foetale pouvant nuire à l'appareil auditif.

Quant au pirétanide, molécule plus récente, sa prescription est contre-indiquée pendant la grossesse, du fait de l'absence de données.

c) L'érythromycine :

Cette molécule traverse le placenta, mais les études conduites chez l'animal n'ont mis en évidence ni effet tératogène, ni effet embryotoxique.

d) La minocycline :

Traversant la barrière foetoplacentaire, cette tétracycline est contre-indiquée chez la femme enceinte pour une raison autre que le risque ototoxique.

En effet, elle est responsable d'anomalies du bourgeon dentaire et également de dyschromie dentaire chez l'enfant.

e) L'aspirine :

L'aspirine traverse sans encombre la barrière placentaire quelle que soit l'espèce animale considérée. *In utero*, il existe un risque plus élevé pour le fœtus durant le premier trimestre et en fin de grossesse.

Ainsi, certaines surdités de l'enfant ont été rapportées à des hémorragies pendant les premiers mois de grossesse.

f) Les antipaludéens :

* La quinine :

Quelques cas d'anomalies oculaires et d'atteintes auditives ont été rapportés lors de la prise de fortes doses de quinine pendant la grossesse.

Toutefois, aucun incident n'a été signalé aux doses thérapeutiques.

Pendant la gestation, on réserve donc la quinine aux accès palustres résistants à la chloroquine.

* La chloroquine :

Bien qu'elle parvienne au contact du fœtus, la chloroquine, aux doses prophylactiques recommandées, peut être prise en toute sécurité à tous les stades de la grossesse. Ce qui peut vraiment menacer une grossesse, ce n'est pas la chimioprophylaxie antipaludique mais bien le paludisme.

* L'hydroxychloroquine :

Aucune étude ne semble avoir été réalisée sur ce sujet, le risque ototoxique foetal demeure donc inconnu.

g) Les antinéoplasiques :

Etant donné leurs propriétés mutagènes, embryotoxiques et tératogènes, ces molécules sont absolument contre-indiquées en cas de grossesse.

h) Le thalidomide :

Le thalidomide a été responsable de malformations diverses mais aussi d'aplasie d'oreille et de surdité de perception.

Chez la femme en âge de procréer, sa prescription nécessite l'utilisation d'une contraception efficace, contrôlée strictement et poursuivie au moins un mois après l'arrêt du traitement.

i) Autres causes médicamenteuses de surdité prénatale :

- * Un déficit vitaminiqne,
- * Un traitement hormonal,
- * Les tranquillisants,
- * Les anticonvulsivants.

2° - La période néonatale (1, 12, 26, 33, 45, 49)

a) Variations des paramètres pharmacocinétiques de l'enfant par rapport à l'adulte :

* L'absorption :

Elle dépend essentiellement du pH, de la motilité et du contenu gastro-intestinal. L'immaturation gastro-intestinale, qui inclut une hypochlorhydrie gastrique, un ralentissement de l'évacuation gastrique et du péristaltisme intestinal et une immaturité de la muqueuse intestinale, rend compte d'une absorption intestinale très pauvre et erratique chez le nouveau-né et le nourrisson.

* La distribution :

La distribution du médicament dans l'organisme dépend des propriétés propres du médicament, et de l'équilibre entre fixation du médicament aux protéines plasmatiques et aux protéines tissulaires.

Chez le nouveau-né, la liaison aux protéines plasmatiques est habituellement diminuée du fait d'une concentration d'albumine plasmatique réduite avec un taux élevé d'albumine foetale, la présence de bilirubine et d'un pH relativement acide. Les médicaments se liant fortement ont un volume de distribution accru. Les liaisons protéiques deviennent proches de celles de l'adulte vers l'âge de 10 ans.

L'augmentation de la fraction libre du médicament modifie les rapports tissus-plasma, avec augmentation des effets pharmacodynamiques à concentrations plasmatiques apparemment analogues.

* Les transformations hépatiques des médicaments :

Elles ont pour but de rendre ces composés plus hydrophiles, et donc de faciliter leur élimination rénale. Elles sont classiquement divisées en réactions de phase I (oxydation, réduction, hydrolyse) et réactions de phase II (conjugaison).

L'immaturation hépatique en période néonatale rend compte de l'allongement de la demi-vie d'élimination de nombreux médicaments. C'est chez le nouveau-né que ce phénomène est le plus spectaculaire. La capacité de métabolisation s'accroît ensuite brusquement.

* L'excrétion rénale :

C'est la voie d'élimination de la majorité des médicaments. L'immaturation rénale en période néonatale est un facteur majeur du retard à l'élimination de nombreuses molécules. La filtration glomérulaire, faible à la naissance, double durant les deux premières semaines de vie. Les fonctions tubulaires ont une maturation plus progressive.

La maturation complète des fonctions rénales n'est atteinte qu'après l'âge de 6 mois.

b) Notion de période critique :

Bien que certaines études semblent démontrer que le risque ototoxique chez l'enfant n'est pas majoré par rapport à l'adulte, il apparaît une période critique durant laquelle la sensibilité semble accrue. Ainsi, les prématurés et les nouveaux-nés (surtout ceux à faible poids de naissance) seraient plus sensibles à l'ototoxicité iatrogène.

Les prématurés seraient d'autant plus exposés au risque ototoxique qu'ils sont régulièrement confrontés au bruit des incubateurs pouvant générer jusqu'à 70 dB, ce qui réalise un véritable traumatisme sonore chronique.

Par ailleurs, une hypoxie diminuant le flux plasmatique rénal, une apnée, une hypotension, des désordres électrolytiques, ou une hyperbilirubénémie sont souvent invoqués.

3° - Difficultés d'approche du problème ototoxique chez l'enfant (49)

De nombreuses difficultés méthodologiques s'opposent à une approche objective du phénomène ototoxique chez l'enfant.

Le contexte médical qui entoure la prescription thérapeutique interdit souvent un bilan cochléo-vestibulaire de départ. Aussi, la littérature compte-t-elle davantage d'études rétrospectives que prospectives.

La non-coopération habituelle de l'enfant interdit la pratique des tests subjectifs de routine. Plus encore que chez l'adulte, la pratique d'un examen vestibulaire rigoureux et standardisé est aléatoire et les tests objectifs de l'audition ne permettent pas de détecter facilement une atteinte débutante ou modérée.

L'intrication des facteurs pathologiques ne permet pas d'impliquer obligatoirement la drogue dans la survenue de l'accident cochléo-vestibulaire.

d) - LES FACTEURS FAVORISANT L'OTOTOXICITE : (14, 20, 22, 23)

1° - La nature du médicament

Comme il a été décrit précédemment, tous les médicaments ototoxiques n'ont pas le même pouvoir.

2° - Les doses utilisées

Plus les doses sont élevées, plus le risque est grand.

3° - Durée du traitement

Les traitements à long terme augmentent le risque encouru. La fréquence des accidents ototoxiques augmente significativement au-delà de 10 j de traitement.

4° - Voie d'administration

La voie parentérale est la plus dangereuse, et notamment la voie intrarachidienne.

5° - Protocole d'administration

Une même dose s'avère plus ototoxique administrée de façon discontinue que de façon continue. Des doses élevées mais brèves sont moins toxiques que des doses plus faibles mais répétées.

6° - Existence d'une pathologie associée

a) L'insuffisance rénale :

Cette pathologie constitue le facteur favorisant le moins discutable, surtout en ce qui concerne les médicaments ototoxiques éliminés exclusivement par les reins.

Toute atteinte rénale, entraînant une élévation de la concentration médicamenteuse plasmatique et une augmentation de la demi-vie plasmatique, facilite la captation par les tissus de l'oreille interne et favorise l'ototoxicité.

b) L'insuffisance hépatique :

Elle entraîne une augmentation de la demi-vie des substances qui sont habituellement dégradées et inactivées par le foie.

c) Atteinte auditive préexistante :

Les lésions antérieures de l'oreille interne sensibilisent celle-ci aux effets toxiques des médicaments.

Ainsi, les otites chroniques et les malformations otologiques favorisent une apparition précoce de surdités toxiques importantes.

Ce déficit préexistant peut également être la conséquence de la prise d'un traitement ototoxique précédent ou tout simplement de « l'usure du temps ».

d) Altération de la muqueuse digestive :

Quelle que soit son étiologie, toute altération de la muqueuse digestive est susceptible d'accroître les quantités absorbées de composés administrés per os, et donc d'accroître leur toxicité.

e) Autres pathologies :

Les athéromes, l'hypoalbuminurie, la goutte et le diabète augmentent la fréquence des accidents ototoxiques.

7° - Co-administration d'un médicament ototoxique

Par effet cumulatif, le risque ototoxique est majoré.

8° - Co-administration d'un médicament néphrotoxique

Cette médication entraîne les mêmes conséquences que l'insuffisance rénale. Il est à noter que certains médicaments ototoxiques sont également néphrotoxiques : les aminosides, le cisplatine...

9° - Exposition au bruit

Agent ototoxique par lui-même, le bruit peut potentialiser la destruction du système auditif par des agents thérapeutiques ototoxiques.

10° - L'âge

La vulnérabilité des âges extrêmes est particulièrement marquée en ce qui concerne l'ototoxicité iatrogène. La presbyacousie se trouve favorisée (ou accentuée) par la prise de médicaments même faiblement ototoxiques chez les sujets de plus de 55 ans.

Pour les nouveaux-nés, la question a été abordée dans le chapitre « Ototoxicité iatrogène et grossesse ».

11° - Le terrain familial

Pour une même molécule et une même dose, chaque individu présente une sensibilité différente. Il semble donc que chacun d'entre nous dispose d'une prédisposition génétique à développer ou non une atteinte ototoxique.

12° - Co-administration de médicaments à fortes liaisons protéiques

Ces derniers peuvent, par compétition, déplacer les médicaments ototoxiques de leurs liaisons sur les protéines plasmatiques et augmenter la fraction active de ces médicaments.

13° - Inhibiteurs enzymatiques

Certains médicaments inhibent les enzymes hépatiques et diminuent donc leur propre dégradation mais également celle des autres médicaments coadministrés. Leur demi-vie plasmatique est alors allongée.

14° - Le tabac

Le tabagisme serait un facteur favorisant l'ototoxicité iatrogène.

e) - PREVENTION ET TRAITEMENT :

Il n'y a pas de traitement curatif d'une atteinte ototoxique constituée. Les seuls problèmes qui peuvent se poser sont ceux de la rééducation d'un enfant sourd-muet, de l'appareillage d'un malentendant, ou de la rééducation vestibulaire à la fois visuelle et proprioceptive d'un sujet instable. Le traitement est donc dominé par le souci de prévention.

1° - Préventions

a) Evaluation du rapport bénéfice-risque : (49)

La prescription d'un médicament ototoxique doit être motivée. C'est-à-dire que son usage doit être rationnel, à la fois pour préserver son activité et pour éviter le risque d'accident ototoxique.

Il est donc nécessaire d'évaluer le rapport bénéfice-risque avant toute prescription.

b) Méthodes biologiques : (20, 33, 49)

* Contrôle des taux plasmatiques : (Tableau 13)

Notamment pour les aminosides, les concentrations sériques doivent être surveillées lorsque ceci est possible.

En fonction des taux plasmatiques observés, le praticien devra adapter les posologies pour minimiser le risque ototoxique tout en conservant une activité médicamenteuse suffisante.

Médicament	Taux plasmatique maximal acceptable
Amikacine	30 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$
Gentamicine Tobramycine Sisomicine Nétilmicine	12 à 15 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$
Streptomycine Vancomycine	20 à 25 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$

Tableau 13 - EXEMPLES DE TAUX SÉRIQUES A NE PAS DEPASSER POUR MINIMISER LE RISQUE OTOTOXIQUE.

* Exploration de la fonction rénale et hépatique : (20, 49)

L'insuffisance de ces deux fonctions majorant le risque ototoxique, l'exploration de celles-ci est nécessaire avant, pendant et après le traitement.

c) Méthodes chimiques :

De nombreux agents chimiques ont été testés afin de prévenir la survenue de l'ototoxicité iatrogène. Certains composés laissent entrevoir quelques espoirs mais jusqu'à aujourd'hui, aucun agent ne satisfait pleinement à cette fonction.

* L'acide poly-l-aspartique : (27, 42)

Des études récentes démontrent que l'acide poly-l-aspartique aurait une action inhibitrice sur la néphrotoxicité et l'ototoxicité des aminosides.

Ainsi, il limiterait les effets toxiques des aminosides sans diminuer leur activité antibactérienne.

* La fosfomycine : (2, 42, 44)

Cet antibiotique réduirait l'ototoxicité induite par les aminosides, le cisplatine et la polymyxine B.

* Autres composés testés :

. Les agents diurétiques : (43)

L'acétazolamide et une solution hypertonique de chlorure de sodium, cette dernière servant de véhicule pour l'injection du cisplatine, diminuent la néphrotoxicité du cisplatine et par voie de conséquence le risque ototoxique.

. Composés renfermant du soufre :

Ces molécules bloquent, par chélation compétitive, l'interaction du platine avec les groupements sulfhydryles (-SH) des protéines rénales.

Elles réduisent donc essentiellement la néphrotoxicité du cisplatine. Ce facteur de risque étant réduit, l'ototoxicité est diminuée.

Il s'agit de composés tels que le diéthylthiocarbamate, le WR-2721, le thiosulfate, le glutathion et la métallothionine.

. Les anti-radicaux libres : (42, 44)

Certaines molécules anti-radicaux libres ont montré une certaine efficacité à s'opposer à l'apparition de signes ototoxiques : α -tocophérol, glutathion, WR-2721 et 2, 3 - mercapto-propanol.

. Les ions : (2, 44)

Le calcium et le zinc seraient des agents susceptibles de réduire l'incidence de l'ototoxicité.

. Le probénécide : (23)

Il diminue la pénétration périlymphatique et les effets cochléaires toxiques du furosémide chez le chinchilla.

d) Méthodes physiques : surveillance de la fonction cochléaire et vestibulaire :

* L'audiométrie tonale liminaire :

Elle correspond à la mesure du seuil d'audibilité des hauteurs de sons différents dont on fait varier la hauteur d'intensité.

* L'audiométrie hautes fréquences : (5, 9, 15, 49)

Son intérêt essentiel réside dans l'étude des zones nettement supra-conversationnelles.

Cette méthode reste l'examen logique de choix dans le dépistage précoce car de nombreux médicaments ototoxiques endommagent les zones de hautes fréquences avant l'évolution dramatique vers les fréquences conversationnelles.

* Les potentiels évoqués auditifs : (19, 23, 49)

Cet examen représente un intérêt considérable du fait de son utilisation possible chez l'enfant et les sujets comateux.

Pour cela, on place des électrodes de surface sur le vertex (point le plus élevé de la voûte du crâne) et le lobule d'une oreille, et on enregistre l'activité du nerf auditif et des différents relais auditifs du tronc cérébral.

* Les otoémissions acoustiques provoquées : (5, 9, 19)

Il s'agit de l'enregistrement de signaux générés spontanément par l'oreille, ou en réponse à une stimulation acoustique. Cette méthode n'apparaît pas comme un moyen de dépistage précoce des ototoxicités car elle explore essentiellement la portion cochléaire codant les fréquences moyennes, voire jusqu'à 4000 Hz.

* Le réflexe stapédien : (19, 23)

L'amplitude du réflexe stapédien, à 10 dB au-dessus du seuil à 1000 Hz, est un excellent témoin de la mobilité de la chaîne ossiculaire.

* L'électrocochléographie : (19, 23)

Cet examen étudie la réponse de la cochlée et du nerf auditif à des clics. Il nécessite la mise en place à travers le tympan, sous anesthésie générale, d'une électrode sur le promontoire.

* Les tests phonétiques : (23)

On étudie la faculté de compréhension du patient confronté à des listes de mots ou de syllabes.

* Le babymètre : (19)

Le dépistage de la surdité au cours des huit premiers jours de vie est effectué par un test de stimulation sonore en champ libre avec un bruit blanc ou filtré à forte intensité.

On va donc observer divers réflexes en fonction des stimulations sonores.

* Recherche d'un nystagmus spontané : (23, 47)

Cette recherche est réalisée sous lunettes de Frenzel (grossissantes de 20 dioptries et éclairantes). Un petit jouet est approché jusqu'à 5 cm de l'oeil, l'image devenant fixe, puis éloigné progressivement, l'image devenant floue, et il n'y a plus de fixation visuelle, condition souhaitée pour cette recherche de nystagmus spontané. L'enfant cherche dans le lointain et son regard peut être ainsi maintenu droit devant. Le nystagmus observé dans de telles conditions est pathologique.

* L'épreuve vestibulaire calorique : (47)

Seule cette épreuve permet d'affirmer la présence d'un déficit vestibulaire périphérique. On peut utiliser soit le stimulus au fréon, soit la stimulation calorique à 30°C et 44°C.

On enregistre ensuite le nystagmus provoqué sous lunettes de Frenzel.

* Les manoeuvres : (23)

Une atteinte vestibulaire peut se traduire par un trouble de l'équilibre (instabilité à la marche, sensation d'ébriété...) que l'on peut mettre en évidence par différentes manoeuvres.

2° - Traitements (11, 18)

a) Traitements chimiques :

Ils font le plus souvent appel à un soutien vasculaire.

* Les vasodilatateurs :

L'ensemble de ces thérapeutiques vise à l'augmentation du débit sanguin cérébral ou cochléaire.

. Les agents cholinergiques :

- muscariniques et nicotiniques.
- acétylcholine, pilocarpine et acide nicotinique.

. Médicaments à base de bétahistidine.

. Les antiadrénergiques (dérivés de l'ergot de seigle).

. Les substances agissant sur les récepteurs musculaires :

- papavérine.
- dérivés nitrés (nitrate d'amyle).

. Inhalations d'un mélange d'oxygène et de dioxyde de carbone.

. Le piribédil.

* Le dipyridamole :

Cet antiagrégant plaquettaire permet de « fluidifier » le sang et d'améliorer la circulation.

* Les antivergineux :

. La bétahistidine :

Il s'agit d'un médicament ayant une action analogue à celle de l'histamine, facilitant la microcirculation labyrinthique, et proposé dans le traitement des vertiges d'origine vestibulaire.

. L'acétyl-dl - leucine.

. La méclozine.

Antihistaminique H₁ inhibant la réaction à la stimulation labyrinthique électrique.

. La flunarizine :

Cet inhibiteur calcique non sélectif du canal calcique lent, a une action dépressive au niveau vestibulaire avec diminution ou suppression du nystagmus vestibulaire provoqué, un effet antihistaminique H₁ et antisérotoninergique, et aussi une certaine activité dans le tremblement essentiel.

* La vitaminothérapie B₁ B₆ :

Elle entraîne une action neurotrophique générale, et en particulier sur le nerf auditif.

* La procaine :

Paradoxalement, la procaine par voie intra-veineuse a un effet sur les acouphènes en les diminuant ou même en les supprimant.

* L'hémodilution normovolémique intentionnelle :

Il s'agit de prélever une certaine quantité de sang et de la remplacer simultanément, volume par volume, par un liquide proche du plasma. Cette méthode permet l'augmentation des débits sanguins régionaux, et en particulier du débit sanguin cérébral, et améliore ainsi le transport d'oxygène.

Contrairement aux traitements vasodilatateurs classiques, l'hémodilution normovolémique renforce la circulation et l'oxygénation dans les zones ischémisées.

* L'oxygénothérapie hyperbare :

Le patient est placé dans un caisson hyperbare qui lui permet de respirer de l'oxygène à une pression supérieure à la pression atmosphérique, ce qui permet ainsi d'augmenter la quantité d'oxygène dissous dans le plasma du patient.

Des études expérimentales ont démontré l'existence d'une action de l'oxygénothérapie hyperbare sur l'oreille interne : la pression partielle est accrue au niveau de la périlymphe, liquide paraissant directement influencé par la circulation cochléaire.

b) Traitements mécaniques : les prothèses auditives :

La prothèse auditive capte par un microphone les signaux acoustiques, les adapte et les amplifie puis les transmet à un écouteur (voie aérienne), un vibreur (voie osseuse) ou à des électrodes placées dans la cochlée ou à proximité.

Cas particulier : l'implant cochléaire.

L'implant cochléaire est une nouvelle méthode de réhabilitation des surdités profondes. Le principe est de transformer la parole et de la coder en ondes électriques qui vont stimuler directement les fibres restantes du nerf auditif.

Ce système court-circuite l'appareil de transmission (tympan et osselets) et l'appareil de transformation et de perception des sons (les cellules sensorielles de l'oreille interne).

Toutefois, il faut savoir que toutes les atteintes auditives ne sont pas appareillables.

c) L'orthophonie :

Il s'agit d'une méthode nécessaire chez l'enfant malentendant à l'âge de l'acquisition du langage. Le but est de préparer l'enfant au langage. Il s'agit de favoriser la communication en stimulant tous les canaux utilisables, en particulier la vue et les gestes.

V - CONCLUSION

Lorsque le risque ototoxique est inférieur au risque généré par la maladie, ou lorsque le pronostic vital est menacé, la prescription d'un médicament ototoxique peut-être envisagée en l'absence de toute autre alternative.

Faute de développer de nouveaux médicaments plus actifs et moins toxiques, les scientifiques recherchent continuellement de nouvelles méthodes pour minimiser efficacement l'atteinte ototoxique, tout en préservant l'activité thérapeutique des agents qui peuvent causer ces effets cochléovestibulaires néfastes.



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. AUZEPY Ph. et MANIGRAND G. :
Accidents des médicaments.
1990, 446 p.
2. BLACK F.O. et PESZNECHER S.C. :
Vestibular ototoxicity. Clinical considerations.
Otolaryngol. Clin. North. Am., 1993, 26(5), 713 - 736.
3. BRUMMETT R. E. :
Ototoxic liability of erythromycine and analogues.
Otolaryngol. Clin. North. Am., 1993, 26(5), 811 - 819.
4. BRUMMETT R. E. :
Ototoxicity of vancomycine and analogues.
Otolaryngol. Clin. North. Am., 1993, 26(5), 821 - 828.
5. CAMPBELL K.C.M. et DURRANT J. :
Audiologic monitoring for ototoxicity.
Otolaryngol. Clin. North. Am., 1993, 26(5), 903 - 913.
6. CAZIN M., BRUMET C., LUYCKES M. et PAPOZ A. :
Les antiinflammatoires non stéroïdiens.
Moniteur Internat, 1987, n° 2, 39 - 49.
7. CHARACHON R., UZIEL A., GRATACAP B. et GENIN J. :
Physiologie de l'audition.
Encycl. Méd. Chir., Paris O.R.L., 20030 A¹⁰, 10-1986, 20 p.
8. CLANET M., COLLARD M., CONRAUX C., FREYSS G., HAUSLER R.,
LEGENT F., MORGON A.H., PERRIN C., SANS C., SAUVAGE J.P. et
TOUPET M. :
Vertiges 93.
1994, 215 p.

9. COLLET L., VEUILLET E., CHANAL J. M., DESREUX V., MERMET B., DISANT F. et MORGON A. :
Etude de l'ototoxicité de l'amikacine et de la nétilmicine au moyen des oto-émissions acoustiques provoquées de l'audiométrie hautes fréquences.
Path. Biol. Paris, 1992, 40(10), 990 - 992.
10. CORTOPASSI G. et HUTCHIN T. :
A molecular and cellular hypothesis of aminoglycoside - induced deafness.
Hear. Res., 1994, 78 (1), 27-30.
11. DAHAN R. :
Mécanisme d'action des médicaments au niveau de l'oreille interne.
Th. Univ. Pharma. Paris 11, 1987, n° 4133.
12. **DICTIONNAIRE VIDAL.**
Paris, 1995.
13. DOMART A. et BOURGANEUF J. :
Dictionnaire médical Larousse.
Paris, 1984, 995 p.
14. **DRUGDEX, MICROMEDEX INC.**
Vol. 81, 1994.
15. FAUSTI S.A., HENRY J.A., SCHAFFER H.I., OLSON D.J., FREY R.H. et Mc DONALD W.J. :
High frequency audiometric monitoring for early detection of aminoglycoside ototoxicity.
J. Infect. Dis., 1992, 165(6), 1026 - 1032.
16. FISCHER - GHODSIAM N., PREZANT T.R., BU X. et OZTAS S. :
Mitochondrial ribosomal RNA gene mutation in a patient with sporadic aminoglycoside ototoxicity.
Am. J. Otolaryngol., 1993, 14(6), 399 - 403.
17. FLEURY P., GAILLARD J., GANDON J., GODDE C., JEZEQUEL J. et KLOTZ G.
ORL et pathologie iatrogène.
1979, 327 p.

18. FRANCOIS M. :
Classification et traitement des surdités de l'enfant.
Encycl. Méd. Chir., Paris O.R.L., 20190 C²⁰, 1991, 11 p.
19. FRANCOIS M. :
Stratégie diagnostic chez un enfant sourd.
Encycl. Méd. Chir., Paris O.R.L., 20190 C¹⁰, 1991, 5 p.
20. FOUSSARD - BLANPIN O. et SAINT-DENIS F. et K. :
L'ototoxicité iatrogène.
Actualités Pharmaceutiques, 1994, n° 320, 68 - 71.
21. GANOUG W. F.
Physiologie médicale.
1977, 665 p.
22. GIROUD J.P., MATHE G., MEYNIEL G. et al :
Pharmacologie clinique : bases de la thérapeutique.
1988, 2352 p.
23. GONDOIN A. :
Aspirine et ototoxicité.
Th. Univ. Pharma. Nancy I, 1994, n° 10066.
24. GOUGEROT L. :
Physique et biophysique PCEM : électricité, électrophysiologie et électronique.
1973, tome 2, 455 p.
25. GOUNELLE J. CL., MEUNIER J.M. et GAIRARD A. :
Anatomie et physiologie humaines.
Paris, 1989, 369 p.
26. HENLEY C.M. et RYBAK L.P. :
Developmental ototoxicity.
Otolaryngol. Clin. North. Am., 1993, 26(5), 857 - 871.
27. HULKA G.F., PRAZMA J., BROWNLEE R.E., PULVER S. et PILLSBURY H.C. :
Use of poly - L - aspartic acid to inhibit aminoglycoside cochlear ototoxicity.
Am. J. Otol., 1993, 14(4), 352 - 356.

28. HUMBERT G. :
Vancomycine, spectinomycine, acide fusidique.
Encycl. Méd. Chir., Paris thérapeutique, 25011 F¹⁰, 3 - 1986, 6 p.
29. ISABELLE D.B. et BERTHOT J. :
Synthèse 11 ; Physique PCEM : généralités et lois des mouvements.
1976, 80 p.
30. JUNG T.T., RHEE C.K., LEE C.S., PARK Y.S. et CHOI D.C. :
Ototoxicity of salicylate, nonsteroidal antiinflammatory drugs, and quinine.
Otolaryngol. Clin. North. Am., 1993, 26(5), 791 - 810.
31. LABAUNE J.P. et al. :
Propriétés pharmacocinétiques des médicaments.
1991, 454 p.
32. LACROIX R., CHEVALIER C. et LACROIX J. :
Vigilance et conduite...
Actualités Pharmaceutiques, 1992, n° 297, 63 - 66.
33. MATZ G.J. :
Aminoglycoside cochlear ototoxicity.
Otolaryngol. Clin. North. Am., 1993, 26(5), 705 - 712.
34. MEYER G. et CHABOLLE F. :
Les acouphènes.
Encycl. Méd. Chir., Paris O.R.L., 20180 A¹⁰, 2- 1987, 6 p.
35. MODAI J. :
Les aminosides : Pharmacocinétique des aminosides, implications thérapeutiques.
Journée de l'hôpital Claude Bernard, 1982, 208 p.
36. **Répertoire international des substances médicamenteuses et spécialités pharmaceutiques.**
1992/93, 1250 p.
37. ROHN G.N., MEYERHOFF W.L. et WRIGHT C.G. :
Ototoxicity of topical agents.
Otolaryngol. Clin. North. Am., 1993, 26(5), 747 - 758.

38. RYBACK L.P. :
Ototoxicity of loop diuretics.
Otolaryngol. Clin. Am., 1993, 26(5), 829 - 844.
39. SAUVAGE J. P. et CABANETTES J. P. :
Anatomie de l'oreille externe.
Encycl. Méd. Chir., Paris O.R.L., 20010 A¹⁰, 4.7.12.
40. SAUVAGE J.P., ORSEL S. et MORIN R. :
Physiologie vestibulaire.
Encycl. Méd. Chir., Paris O.R.L., 20-037-A-10, 1992, 15 p.
41. SAUVAGE J. P. et VERGNOLLE Ph. :
Anatomie de l'oreille moyenne.
Encycl. Méd. Chir., Paris O.R.L., 20015 A¹⁰, 4.9.06, 18 p.
42. SCHACHT J. :
Biochemical basis of aminoglycoside ototoxicity.
OTOLARYNGOL. Clin. North. Am., 1993, 26(5), 845 - 856.
43. SCHORDERET M. et Collaborateurs :
Pharmacologie : des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques
1992, 932 p.
44. SCHWEITZER V.G. :
Ototoxicity of chemotherapeutic agents.
Otolaryngol. Clin. North. Am., 1993, 26(5), 759 - 789.
45. SCOTT P.M. et GRIFFITHS M.V. :
A clinical review of ototoxicity.
Clin. Otolaryngol., 1994, 19(1), 3-8.
46. TORTORA G.J. et ANAGNOSTAKOS N.P. :
Principes d'anatomie et de physiologie.
1988, 888 p.
47. TOUPET M. :
Le vertige de l'enfant.
Encycl. Méd. Chir., Paris O.R.L., 20210 B¹⁰, 2-1987, 8 p.

48. TRAN BA HUY P. BASTIAN D. et OHRESSER M. :
Anatomie de l'oreille interne.
Encycl. Méd. Chir., Paris O.R.L., 20020 A¹⁰, 4.6.04.
49. TRAN BA HUY et BRETTE M.D. :
Ototoxicité médicamenteuse.
Encycl. Méd. Chir., Paris O.R.L., 20184 B¹⁰, 12-1984, 10 p.
50. VANDROUX J.C. :
Cours de physique orthophonie.
80 p.
51. VASQUEZ E.M., MADDUX M.S., SANCHEZ J. et POLLAK R. :
Clinically significant hearing loss in renal allograft recipients treated with intravenous erythromycine.
Arch. Intern. Med., 1993, 153(7), 879 - 882.
52. WALLACE M.R., MILLER L.K., NGUYEN M.T. et SHIELDS A.R. :
Ototoxicity with azithromycine.
Lancet, 1994, 343(8891), 241.
53. WRIGHT S. :
Physiologie appliquée à la médecine.
1973, 668 p.

TABLE DES MATIERES

I - <u>INTRODUCTION</u>	11
II - <u>ANATOMIE DE L'OREILLE</u>	12
a) - <u>L'OREILLE EXTERNE</u>	12
b) - <u>L'OREILLE MOYENNE</u>	13
1° - <u>La membrane tympanique</u>	13
2° - <u>La caisse du tympan</u>	13
a) <u>Les osselets</u>	14
b) <u>Les ligaments ossiculaires</u>	14
c) <u>Les muscles ossiculaires</u>	14
3° - <u>Les cavités mastoïdiennes</u>	14
4° - <u>La trompe d'Eustache</u>	15
5° - <u>Vascularisation</u>	15
a) <u>Les artères</u>	15
b) <u>Les veines</u>	15
c) <u>La vascularisation lymphatique</u>	15
6° - <u>Innervation</u>	15
a) <u>Innervation motrice</u>	15
b) <u>Innervation sensitive</u>	15
c) - <u>L'OREILLE INTERNE</u>	16
1° - <u>Le labyrinthe osseux</u>	16
a) <u>Le labyrinthe osseux postérieur</u>	17
b) <u>Le labyrinthe osseux antérieur</u>	17

2° - <u>Le labyrinthe membraneux</u>	18
a) <u>Le labyrinthe membraneux postérieur</u>	18
b) <u>Le labyrinthe membraneux antérieur ou canal cochléaire</u>	20
3° - <u>La vascularisation cochléo-vestibulaire</u>	23
4° - <u>Innervation de la cochlée</u>	25
a) <u>Les fibres afférentes</u>	25
b) <u>Les fibres éfférentes</u>	25
c) <u>Les fibres sympathiques</u>	26
d) <u>Les fibres parasympathiques</u>	26
III - <u>RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES</u>	27
a) - <u>RAPPELS D'ACOUSTIQUE</u>	27
1° - <u>Milieux de propagation de l'onde sonore</u>	27
2° - <u>Caractéristiques du son</u>	27
a) <u>Sa vitesse ou célérité</u>	27
b) <u>Son intensité ou énergie acoustique</u>	27
c) <u>Sa hauteur ou fréquence</u>	28
3° - <u>L'impédance acoustique</u>	29
b) - <u>L'AUDITION</u>	30
1° - <u>Fonctions de l'oreille externe et moyenne</u>	30
a) <u>L'oreille externe</u>	30
b) <u>L'oreille moyenne</u>	30
2° - <u>Fonctions de l'oreille interne</u>	31
a) <u>Les phénomènes mécaniques</u>	31
b) <u>Les phénomènes électriques</u>	32
c) <u>Micromécanique cochléaire</u>	33
d) <u>Les mécanismes cérébraux</u>	35

c) - <u>LES ACOUPHENES</u>	35
d) - <u>L'EQUILIBRATION</u>	35
1° - <u>Introduction</u>	35
2° - <u>Physiologie</u>	36
a) <u>Les canaux semi-circulaires</u>	36
b) <u>Le nystagmus</u>	36
c) <u>Les réponses maculaires</u>	37
d) <u>L'orientation spatiale</u>	37
e) - <u>LES VERTIGES</u>	37
IV - <u>OTOTOXICITE MEDICAMENTEUSE</u>	39
a) - <u>DEFINITION</u>	39
1° - <u>Vestibulotoxicité</u>	39
2° - <u>Cochléotoxicité</u>	39
b) - <u>MEDICAMENTS OTOTOXIQUES</u>	39
1° - <u>Les antibiotiques</u>	39
a) <u>Les aminosides</u>	39
b) <u>L'érythromycine et les macrolides</u>	49
c) <u>La vancomycine et ses analogues</u>	51
d) <u>Les autres antibiotiques</u>	53
2° - <u>Les diurétiques de l'anse de Henlé</u>	54
a) <u>Historique, structure</u>	54
b) <u>Pharmacocinétique</u>	56
c) <u>Toxicité différentielle de quelques diurétiques de l'anse de Henlé</u>	56
d) <u>Symptomatologie</u>	57
e) <u>Mécanismes envisagés</u>	57
3° - <u>Les anti-inflammatoires non stéroïdiens</u>	58
a) <u>L'aspirine</u>	58
b) <u>Les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens</u>	66

4° - <u>Les antipaludéens</u>	66
a) <u>La quinine</u>	67
b) <u>Les autres antipaludéens</u>	68
5° - <u>Les antinéoplasiques</u>	69
a) <u>Les dérivés du platine</u>	69
b) <u>Les alcaloïdes de la pervenche</u>	72
c) <u>Les moutardes azotées</u>	72
d) <u>Le 6- aminonicotinamide</u>	72
e) <u>Le misonidazole</u>	73
f) <u>La DL - α difluorométhyl ornithine (DFMO)</u>	73
g) <u>Le dichlorométhotrexate</u>	73
h) <u>La lonidamine</u>	73
6° - <u>Les contraceptifs oraux</u>	73
7° - <u>Liste non limitative des médicaments à potentiel</u>	
<u>ototoxique</u>	73
8° - <u>Cas particulier : l'ototoxicité locale</u>	77
c) - <u>OTOTOXICITE IATROGENE ET GROSSESSE</u>	80
1° - <u>La période intra-utérine : médicaments ototoxiques et</u> <u>grossesse</u>	80
a) <u>Les aminosides</u>	80
b) <u>Les diurétiques de l'anse de Henlé</u>	80
c) <u>L'érythromycine</u>	81
d) <u>La minocycline</u>	81
e) <u>L'aspirine</u>	81
f) <u>Les antipaludéens</u>	81
g) <u>Les antinéoplasiques</u>	82
h) <u>Le thalidomide</u>	82
i) <u>Autres causes médicamenteuses de surdité prénatale</u>	82
2° - <u>La période néonatale</u>	83
a) <u>Variations des paramètres pharmacocinétiques de l'enfant par rapport</u> <u>à l'adulte</u>	83
b) <u>Notion de période critique</u>	84

3° - <u>Difficultés d'approche du problème ototoxique chez l'enfant</u>	84
d) - <u>LES FACTEURS FAVORISANT L'OTOTOXICITE</u>	85
1° - <u>La nature du médicament</u>	85
2° - <u>Les doses utilisées</u>	85
3° - <u>Durée du traitement</u>	85
4° - <u>Voie d'administration</u>	85
5° - <u>Protocole d'administration</u>	85
6° - <u>Existence d'une pathologie associée</u>	85
a) <u>L'insuffisance rénale</u>	85
b) <u>L'insuffisance hépatique</u>	86
c) <u>Atteinte auditive préexistante</u>	86
d) <u>Altération de la muqueuse digestive</u>	86
e) <u>Autres pathologies</u>	86
7° - <u>Co-administration d'un médicament ototoxique</u>	86
8° - <u>Co-administration d'un médicament néphrotoxique</u>	86
9° - <u>Exposition au bruit</u>	86
10° - <u>L'âge</u>	87
11° - <u>Le terrain familial</u>	87
12° - <u>Co-administration de médicaments à fortes liaisons protéiques</u>	87
13° - <u>Inhibiteurs enzymatiques</u>	87
14° - <u>Le tabac</u>	87
e) - <u>PREVENTION ET TRAITEMENT</u>	87
1° - <u>Préventions</u>	88
a) <u>Evaluation du rapport bénéfice-risque</u>	88
b) <u>Méthodes biologiques</u>	88
c) <u>Méthodes chimiques</u>	89
d) <u>Méthodes physiques : surveillance de la fonction cochléaire et vestibulaire</u>	90

2° - <u>Traitements</u>	92
a) <u>Traitements chimiques</u>	92
b) <u>Traitements mécaniques : les prothèses auditives</u>	94
c) <u>L'orthophonie</u>	94
V - <u>CONCLUSION</u>	95
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	96



FONTALIRANT (Frédéric). — L'ototoxicité des médicaments. — 96 f.; ill.; tabl.; 30 cm. (Thèse : Pharm.; Limoges; 1995).

RESUME :

L'ototoxicité iatrogène est aujourd'hui un fait reconnu et redouté par les cliniciens.

Des rappels anatomiques et physiologiques sont nécessaires à une meilleure compréhension des mécanismes ototoxiques des diverses classes thérapeutiques concernées : les aminosides, les diurétiques de l'anse de Henlé, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antipaludéens, les antinéoplasiques...

Ainsi, c'est en approfondissant nos connaissances sur ces mécanismes et sur les facteurs favorisant l'ototoxicité que nous progresserons dans la mise en œuvre de moyens de prévention.



MOTS-CLES :

- Ototoxicité.
- Oreille.
- Aminosides.
- Diurétiques de l'anse de Henlé.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Antipaludéens.
- Antinéoplasiques.
- Œstroprogestatifs.

JURY : Président : Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD.
Juges : Madame Anny BROSSET, Docteur en Médecine.
Monsieur Francis COMBY, Maître de Conférences.
Madame Dominique DENIS-BLACHON, Pharmacien.