PRÉVENTION DE LA SURDITÉ

PH. LEFÈBVRE (1)

RÉSUMÉ : Environ 17 % de la population souffrent de problèmes de surdité. L'étiologie de ces affections varie grandement mais une bonne partie d'entre elles sont liées à une atteinte de l'oreille interne par des facteurs de l'environnement. Par conséquent, la modification de l'environnement des individus devrait conceptuellement permettre de prévenir la mort des structures neuro-sensorielles de l'oreille interne. Dans cet article, nous envisagerons deux types de surdité acquise fréquente pour lesquels une stratégie de prévention est soit disponible, soit envisageable. Certains médicaments sont particulièrement toxiques pour l'oreille interne. Il s'agit de certains antibiotiques de la classe des aminoglycosides et de certains anti-cancéreux comme les dérivés du platine. Pour ces médicaments, une meilleure compréhension des processus physiopathologiques a permis de dégager de nouvelles stratégies d'oto-protection. Il s'agit d'administrer en même temps que le médicament ototoxique un antidote qui permet cependant de conserver l'activité pharmacologique et thérapeutique souhaitée. Les traumatismes acoustiques résultant d'une exposition habituelle à des bruits intenses constituent souvent le tableau clinique des surdités professionnelles. La perte auditive qui en résulte a des conséquences sociales et professionnelles non négligeables qui conduisent à mettre en oeuvre une prévention chaque fois qu'elle est possible. Cette prévention peut être collective et s'appuie sur l'évaluation et l'atténuation des bruits de l'environnement. Une prévention individuelle est nécessaire lorsque les mesures de prévention collective sont insuffisantes. Elle repose sur la protection des personnels exposés et éventuellement sur la sélection médicale des travailleurs.

INTRODUCTION

La cause d'un certain nombre de surdité de perception acquise est connue et des traitements étiologiques peuvent prévenir l'altération auditive. Ainsi en est-il du traitement de la syphilis par pénicilline et corticoïde. Lorsque la nature auto-immune d'une surdité peut être démontrée, un traitement par corticoïde immunosuppresseur, voire par plasmaphérèse, peut être efficace. Un autre exemple plus fréquent est celui du neurinome de l'acoustique dont le traitement chirurgical peut, si le diagnostic est suffisamment précoce, permettre le maintien, non seulement de l'intégrité du nerf facial, mais aussi de la fonction auditive. Les surdités secondaires à une fistule périlymphatique bénéficient d'un traitement chirurgical par greffe de tissu libre sur les fenêtres rondes ou ovales. La surdité brusque bénéficie d'un traitement par corticoïde administré par voie générale ou par voie locale.

(1) Chargé de Cours, Chef du Service d'Oto-rhino-laryngologie et Centre de Recherches en Neurobiologie Cellulaire et Moléculaire (CNM), Université de Liège.

PREVENTION OF DEAFNESS

SUMMARY : About 17% of the population is affected by deafness. Etiologies may vary but the result is often the degeneration of the hair cells and the auditory neurons induced by factors present in environment of the individual. Therefore, the modification of this environment is crucial to preserve the neurosensory structures of the inner ear. In this paper, we will review two major causes of deafness: drug induced and sound trauma induced hearing loss for which a protective strategy can be available. Aminoglycosides and platin derivatives are toxic for the inner ear and the understanding of the pathophysiology of the ototoxic effects allowed to develop new therapeutic strategies to prevent the death of hair cells and auditory neurons. Sound trauma results from exposure to loud sound for prolonged period of time. The most common cause is professional. Prevention strategy includes collective and individual measures, as well as a careful information of the medical personal. Some new drugs are also in a developmental stage.

KEYWORDS : *Deafness - Prevention - Drug induced ototoxicity - Noise-induced hearing loss*

Nous définissons l'otoprotection comme une démarche qui a pour objectif de prévenir l'altération des éléments cellulaires de l'oreille interne soumise à une agression quelconque. Dans certains cas, l'élément agressif est bien connu. C'est notamment le cas en "iatrologie", par exemple l'ototoxicité des aminoglycosides, de certains agents anti-cancéreux, de l'acide salicylique ou des diurétiques. Dans d'autres cas, l'agent agresseur est connu, mais la séquence physiopathologique en aval l'est peu, ou pas. C'est le cas des traumatismes sonores ou de l'ischémie. Dans d'autres cas encore, tant la cause que la séquence physiopathologique ne sont pas ou guère comprises. Citons notamment la presbyacousie, la maladie de Ménière et les surdités auto-immunes. Dans ces derniers exemples, le déficit auditif est d'installation progressive et l'objectif thérapeutique vise non pas à restaurer une audition normale, mais à prévenir la dégradation ultérieure, en particulier une altération de l'audition dans les fréquences dites conversationnelles qui représente le handicap le plus "désocialisant". Dans cet article, nous envisagerons deux étiologies principales de surdités acquises qui sont particulièrement fréquentes et pour lesquelles une stratégie de prévention est disponible. Dans un premier temps, nous résumerons succinctement les aspects physiopathologiques conduisant à la perte de la fonction auditive et, dans un deuxième temps, pour chacune d'entre elles, les possibilités actuelles d'intervention thérapeutique visant à empêcher la dégradation de la fonction auditive.

LA TOXICITÉ MÉDICAMENTEUSE OU OTOTOXICITÉ

Plusieurs médicaments sont des ototoxiques (1, 2). Les plus connus sont les antibiotiques aminoglycosidiques, les diurétiques de l'anse, les salicylés et les agents anticancéreux comme le cisplatine (3). Une ototoxicité a aussi été décrite au cours de l'administration orale ou parentérale d'érythromycine. Le risque de complication otologique augmente en cas d'insuffisance rénale particulièrement dans les cas des aminoglycosides. Un effet synergique est aussi classiquement décrit entre aminoglycosides et diurétiques de l'anse. La plupart des substances ototoxiques induisent un déficit auditif qui résulte de la lésion de la cochlée que ce soit au niveau des cellules ciliées ou de la strie vasculaire qui assure l'homéostasie de l'endolymphe. L'audiogramme montre une atteinte plus marquée au niveau des hautes fréquences (sons aigus) (1).

1. Le cas des aminoglycosides

Les lésions cochléaires les plus précoces, produites par les aminoglycosides chez l'animal de laboratoire, apparaissent au niveau des cellules ciliées externes du tour basal de la cochlée. Lorsque la dose et la durée d'administration augmentent, ces lésions progressent en direction apicale et atteignent les cellules ciliées internes. Des images histologiques similaires sont observées chez l'homme. Sur le plan audiométrique, on observera donc une dégradation de la perception des sons de fréquence aiguë (4). A l'heure actuelle, cette ototoxicité peut seulement être prévenue par un suivi soigneux des taux plasmatiques et des ajustements posologiques précis, particulièrement chez les patients dont la fonction rénale est compromise ou qui reçoivent plus d'une substance ototoxique (5). En plus des dosages sériques itératifs, une évaluation audiométrique et vestibulaire hebdomadaire est utile chez les patients à haut risque. L'interrogatoire quotidien du patient, à la recherche d'acouphènes ou d'une symptomatologie vestibulaire est recommandé même s'il faut garder présent à l'esprit le fait qu'un patient alité risque de ne pas présenter de nystagmus ou de vertiges malgré l'installation de lésions vestibulaires (4). Rappelons aussi que l'atteinte auditive bilatérale est la règle, son caractère asymétrique est fréquent. Une dégénérescence neuronale secondaire survient quelque temps après les lésions primaires des cellules ciliées.

Dans certaines familles, l'hypersensibilité aux aminoglycosides a été rapportée. L'étude du DNA mitochondrial de 5 de ces familles montre une mutation avec remplacement d'une adénosine par une glénidine à la position 1555 du gène codant pour le RNA ribosomial 12-S présent dans le DNA mitochondrial (5). Le mécanisme de l'effet antibactérien des aminoglycosides est une fixation de la molécule sur le RNA ribosomial des bactéries. La mutation du gène codant pour le RNA ribosomial 12-S permet d'expliquer l'hypersensibilité aux aminoglycosides de certaines familles (6). La fixation altérée (probablement augmentée) de l'aminoglycoside au RNA dans la mitochondrie provoquerait un déficit de production d'ATP au niveau des cellules ciliées et/ou dans la strie vasculaire, et une diminution de l'activité des pompes ioniques. Cette perturbation de l'homéostasie, notamment du calcium, conduit à la mort de la cellule.

Dans une perspective de prévention de cet effet ototoxique, une attention toute particulière a été consacrée aux données pharmacocinétiques (4). Les éléments principaux sont les suivants :

1) dans la plupart des études, l'attention s'est portée sur la concentration des aminoglycosides dans la périlymphe et non dans l'endolymphe;

2) le pic de concentration dans la périlymphe est atteint après le pic sérique;

3) la demi-vie des aminoglycosides dans la périlymphe varie de 8 à 15 heures. Dans tous les cas, elle est plus longue que dans le plasma.

Ces études ont conduit à une utilisation plus rationnelle de ces antibiotiques pour lesquels la surveillance des taux sériques est essentielle.

Plus récemment, une meilleure compréhension des processus physiopathologiques qui conduisent à la mort des cellules ciliées et des neurones auditifs dans l'oreille interne à la suite d'une administration d'aminoglycosides a permis de dégager de nouvelles stratégies d'otoprotection (7). En effet, l'administration d'aminoglycosides induit une production de radicaux libres qui déclenchent une cascade apoptotique conduisant à la mort des cellules ciliées. L'utilisation de "trappeurs" de radicaux libres, d'inhibiteurs spécifiques des caspases (enzymes de la cascade de mort par apoptose) et de facteurs de croissance (transforming growth factor alpha) prévient la mort des cellules ciliées et, par voie de conséquence, maintient l'audition. Ces données expérimentales obtenues chez l'animal ont conduit aux premières études cliniques chez l'homme (8). L'acide acétylsalicylique administré en même temps que l'aminoglycoside chez les patients diminue le risque de dégradation de l'audition d'un facteur 3. Cet effet s'explique par le rôle de "trappeur" de radicaux libres de l'acide acétylsalicylique.

2. LE CAS DU CISPLATINE

Le cisplatine est un agent efficace dans le traitement de diverses affections tumorales de l'adulte et aussi de l'enfant (3). Cependant, ses effets secondaires sont importants, en particulier sa néphrotoxicité, sa neurotoxicité et son ototoxicité. L'atteinte auditive provoquée par le cisplatine se situe principalement au niveau des cellules ciliées externes de l'organe de Corti et des neurones auditifs. Elle résulte en une perte d'audition de type neurosensoriel, irréversible, portant sur les hautes fréquences, associée à des acouphènes. Même si le mécanisme de cette ototoxicité n'est pas totalement élucidé, l'hypothèse qui prévaut tend à désigner les métabolites du cisplatine non réduits par le glutathion cochléaire comme responsables des lésions au niveau de l'oreille interne. Pour contrer les effets néfastes du cisplatine tout en conservant l'effet pharmacologique recherché, des stratégies otoprotectrices sont développées. L'administration de glutathion réduit ou d'acétylcystéine par exemple empêche l'apparition du déficit auditif chez les animaux traités par du cisplatine, ce qui ouvre la perspective de la possibilité du maintien de l'audition chez les patients souffrant de tumeurs malignes et traités par cisplatine (7).

LE TRAUMATISME SONORE

Les traumatismes sonores sont responsables :

- soit de tableaux aigus accidentels. Le sujet, soumis à un bruit très intense, ressent une sensation d'oreille bouchée, avec bourdonnements d'oreilles et parfois vertiges. La surdité de perception d'importance variable est susceptible de régresser, mais elle justifie toujours un traitement médical d'urgence.
- soit d'un tableau de traumatisme chronique, le plus souvent d'origine professionnelle. Les métiers les plus exposés sont les chaudronniers, les forgerons... Les sons les plus traumatisants sont les sons aigus, impulsionnels d'intensité élevée, de plus de 85 dB.

Il existe une sensibilité individuelle aux traumatismes sonores. Un déficit neurosensoriel cliniquement important peut apparaître chez certains individus exposés à des bruits d'intensité élevée qui sont bien tolérés par la plupart. En outre, peut exister une synergie entre traumatisme sonore et certains médicaments ototoxiques comme l'aspirine. Un suivi audiométrique annuel est un moyen efficace de prévention permettant d'écarter le travailleur en cas de dégradation de l'audition. Sur le plan histopathologique, un oedème des neurites afférents sous les cellules ciliées est observé. Si l'intensité du traumatisme sonore s'accroît, des lésions cellulaires apparaissent au niveau des cellules ciliées externes, internes et, enfin, des neurones du ganglion spiral.

LA PRÉVENTION DU TRAUMATISME SONORE

Il convient de procéder à une mesure acoustique prévisionnelle, en surveillant le niveau sonore avec un sonomètre. Les mesures peuvent être effectuées selon différents rythmes selon que l'on veut tenir compte des sons impulsionnels ou de l'ambiance sonore générale. On devine à ses nombreuses variantes que l'analyse sonométrique nécessite une formation théorique afin de choisir le ou les procédés de mesure adéquats. Des normes d'expositions maximales ont été définies pour chacune de ces mesures et sont appliquées aux travailleurs dans les entreprises. Leur application est contrôlée par le médecin du travail. En outre, des mesures préventives sont prises pour protéger les individus collectivement ou individuellement contre le traumatisme sonore (9).

Les mesures de prévention collective consistent en une atténuation du niveau de bruit pour les personnes présentes sur le lieu du travail. La réduction du bruit à la source est du domaine architectural, les bâtiments étant conçus pour ne pas vibrer ni réverbérer les sons, ce qui implique des parois lourdes et un revêtement absorbant. C'est aussi un problème technique dans la construction des machines et leur implantation. Le critère niveau de bruit ne fait pas assez souvent partie des cahiers des charges du constructeur. Il est plus facile et beaucoup moins onéreux de concevoir une industrie non bruyante que d'intervenir secondairement pour en atténuer les défauts qui n'avaient pas été envisagés (9).

Dans l'impossibilité de modifier les mauvaises conditions acoustiques, il faut préserver l'individu. Les coquilles protectrices sont les plus efficaces. Les protections intra-canalaires ont un effet plus réduit. Souvent la protection est mal supportée, surtout en milieu chaud et humide, ceci d'autant plus que l'ouvrier a fait son apprentissage sans protection, qu'il a appris les sons signifiants de ses gestes à l'oreille nue. Prévenir la surdité entre dans le rôle du médecin ORL; il y est aidé par le médecin du travail qui applique les règles qu'il lui propose et qui oriente l'ouvrier vers les consultations spécialisées pour qu'un diagnostic et un pronostic puissent être établis. Dans les aspects sociaux et de techniques acoustiques, c'est l'ingénieur de sécurité qui est l'intervenant entre les services

médicaux et la direction technique industrielle. Avant tout, c'est l'information médicale qui est essentielle dans la prévention : information du médecin du travail, des techniciens, des administratifs, des travailleurs.

CONCLUSION

La surdité affecte environ 17 % de la population. Ces déficits auditifs peuvent être classés en deux grandes catégories : les surdités de transmission et les surdités de perception. Pour les premières, les moins fréquentes, un traitement chirurgical peut être proposé. Pour les secondes, les surdités de perception qui se caractérisent par une disparition des cellules ciliées de l'organe de Corti et des neurones auditifs du ganglion spiral, il n'existe à l'heure actuelle, mises à part les techniques de suppléance de la fonction auditive (logopédie, prothèses auditives, implants cochléaires ou du tronc cérébral) (10), aucun traitement susceptible de restaurer l'audition à l'exception de cas très particuliers comme les surdités autoimmunes. Il est par conséquent essentiel d'essayer de prévenir l'apparition d'une surdité. Comme nous venons de le décrire, cette stratégie d'otoprotection peut faire appel à des mesures de prévention individuelle (association de médicaments otoprotecteurs, port de casque...) ou de prévention collective (limite du bruit environnant, du temps de travail...). L'étude de la physiopathologie de la surdité devrait à terme permettre de développer des stratégies nouvelles de prévention (11).

BIBLIOGRAPHIE

1. Shulman A.— The cochleovestibular system/ototoxicity/clinical issues. *Ann N Y Acad Sci*, 1999, **28**, 884, 433-6.
2. Arslan E, Orzan E, Santarelli R.— Global problem of drug-induced hearing loss. *Ann N Y Acad Sci*, 1999, **28**, 884, 1-14.
3. Piccart MJ, Lamb H, Vermorken JB.— Current and future potential roles of the platinum drugs in the treatment of ovarian cancer. *Ann Oncol*, 2001, **12**(9), 1195-203.
4. Palomar Garcia V, Abdulghani Martinez F, et al.— Drug-induced otoxicity: current status. *Acta Otolaryngol*, 2001, **121**(5), 569-72.
5. Hutchin TP, Cortopassi GA.— Mitochondrial defects and hearing loss. *Cell Mol Life Sci*, 2000, **57**(13-14), 1927-37.
6. Van Camp G, Smith RJ.— Maternally inherited hearing impairment. *Clin Genet*, 2000, **57**(6), 409-14.
7. Kopke R, Allen KA, Henderson D, et al.— A radical demise. Toxins and trauma share common pathways in hair cell death. *Ann N Y Acad Sci*, 1999, **28**; 884, 171-91.
8. Schacht J.— Antioxidant therapy attenuates aminoglycoside-induced hearing loss. *Ann N Y Acad Sci*, 1999, **28**; 884, 125-30.
9. Lusk SL.— Preventing noise-induced hearing loss. *Nurs Clin North Am*, 2002, **37** (2), 257-62.
10. Gatehouse S.— Electronic aids to hearing. *Br Med Bull*, 2002, **63**, 147-56.
11. Puel JL, Ruel J, Guitton M, Pujol R.— The inner hair cell afferent/efferent synapses revisited: a basis for new therapeutic strategies. *Adv Otorhinolaryngol*, 2002, **59**, 124-30.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Professeur Ph. Lefèbvre, Service d'Oto-rhino-laryngologie, CHU Sart Tilman B35, 4000 Liège.
E-mail : PP.Lefebvre@ulg.ac.be