

LES PATHOLOGIES NEUROSENSORIELLES

Ototoxicité

Pr Ag Kermani Wassim

Journées du Collège National ORL & CCF

21 Janvier 2017 Sousse

INTRODUCTION

- ✓ Altération temporaire ou permanente des structures sensorielles de l'oreille interne (cochlée et/ou vestibule) induite par des substances médicamenteuses ou des toxiques
- ✓ Deux grandes familles médicamenteuses: antibiotiques aminoglycosides, diurétiques de l'anse
- ✓ Certaines substances de nature chimique: solvants aromatiques ou chlorés
- ✓ Atteinte auditive est souvent cliniquement latente: dépistage ++

OTOTOXICITE MEDICAMENTEUSE PAR VOIE SYSTEMIQUE

ETUDE CLINIQUE

Symptomatologie clinique

- ✓ Atteinte auditive et/ou vestibulaire **bilatérale**
- ✓ Une atteinte unilatérale est possible au cours d'un traitement par voie générale

□ Atteinte cochléaire

- ✓ Atteinte auditive est souvent cliniquement latente (seuil critique)
- ✓ Acouphènes bilatéraux de tonalité aigue +++
- ✓ Hypoacousie (gêne en situation bruyantes)
- ✓ possible hyperacousie (signe précurseur)

❑ Atteinte vestibulaire

- ✓ Atteinte bilatérale et symétrique avec développement progressive de la compensation centrale → peu symptomatique
- ✓ Pas de véritable vertiges : troubles de l'équilibre, sensation ébrieuse aggravée par l'obscurité
- ✓ Troubles visuels à type d'oscillopsie: incapacité du sujet à fixer avec netteté les objets lors du déplacement

Examen clinique

□ Interrogatoire:

- ✓ Notion de prise médicamenteuse
- ✓ Facteurs liés au médicament : la posologie (hautes doses), le mode d'administration (voie intraveineuse), la durée du traitement (prolongée), l'association à d'autres médicaments ototoxiques
- ✓ Facteurs liés au malade: préexistence d'une surdité de perception, une pathologie associée telle une insuffisance rénale, âge avancé

❑ Examen physique:

- ✓ Examen otoscopique souvent normal
- ✓ Absence habituelle de signes vestibulaires spontanés
- ✓ Instabilité à l'épreuve de Romberg, sensibilisée par des manœuvres de déstabilisation ou à l'épreuve de la marche aveugle sur un matelas ou sur un sol inégal

EXPLORATIONS PARACLINIQUES

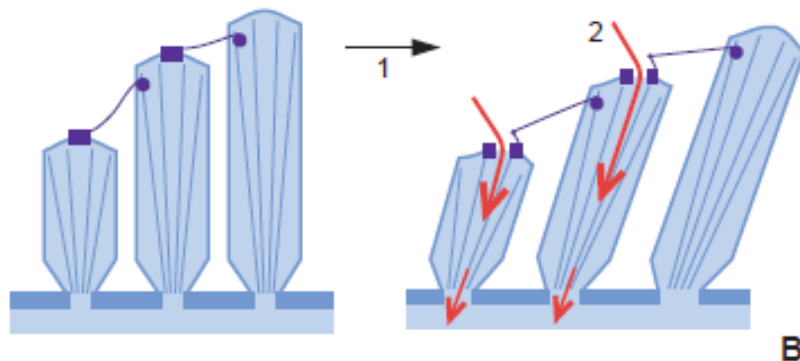
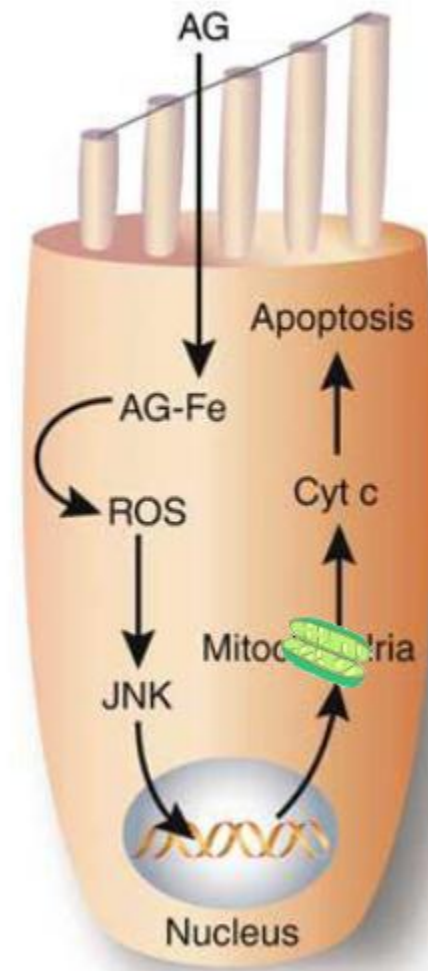
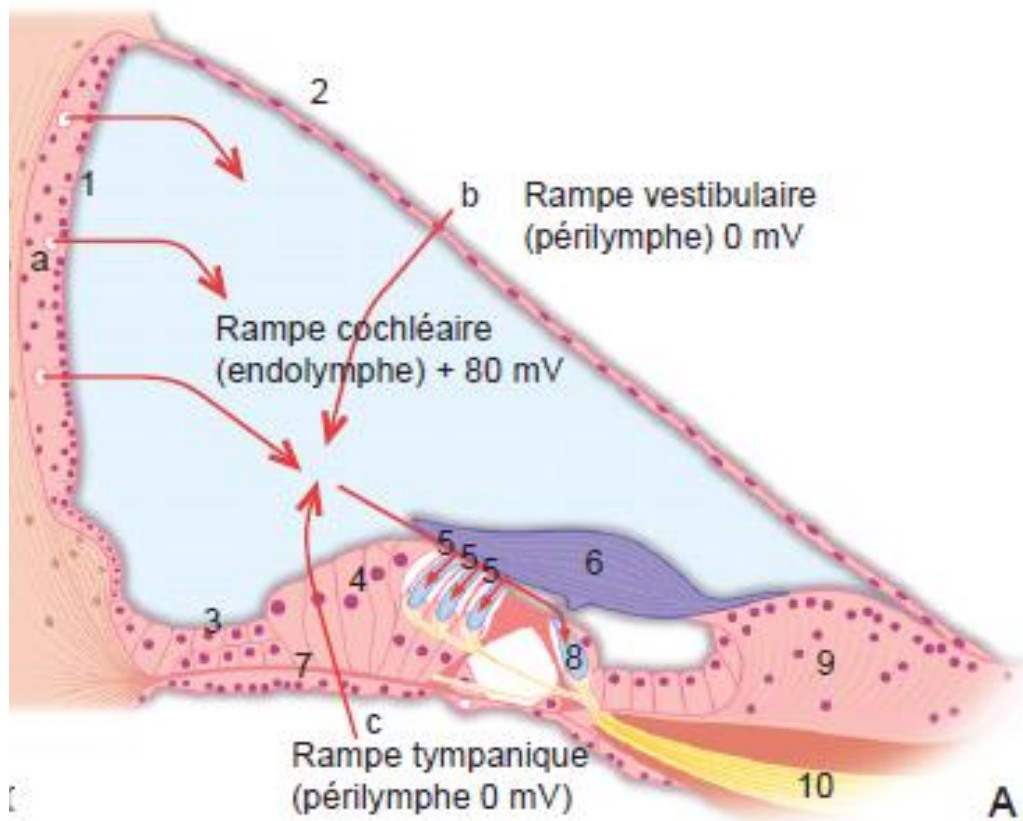
- ✓ **Audiométrie tonale et vocale:** surdité de perception bilatérale et symétrique prédominant sur les fréquences aiguës de type endocochléaire
- ✓ **Epreuves vestibulaires caloriques et rotatoires:** atteinte vestibulaire bilatérale, parfois totale avec aréflexie bilatérale

PRINCIPAUX AGENTS OTOTOXIQUES

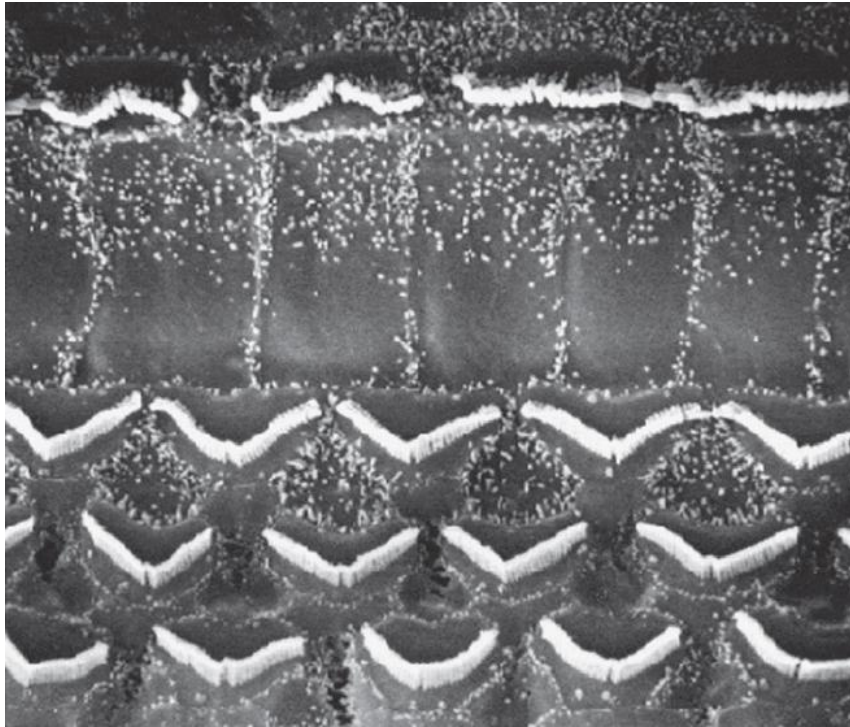
Aminoglycosides

- streptomycine, dihydrostreptomycine, spectinomycine (TROBICINE*), netilmycine (NETROMYCINE*), gentamycine (GENTALLINE*), amikacine (AMIKLIN*), tobramycine (NEBCINE*), kanamycine, framycétine, neomycine
- Lutter contre les infections graves: bactéries à Gram négatif, tuberculose
- Effets secondaires toxiques graves sur le rein et l'oreille interne
- Néphrotoxicité habituellement réversible
- Atteinte vestibulo-cochléaire définitive, bilatérale et symétrique
- Incidence de l'ototoxicité : 7%

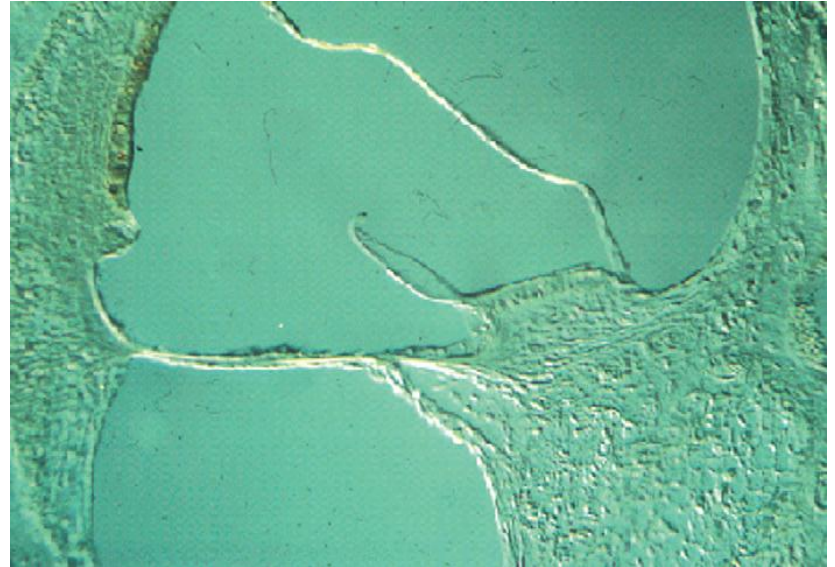
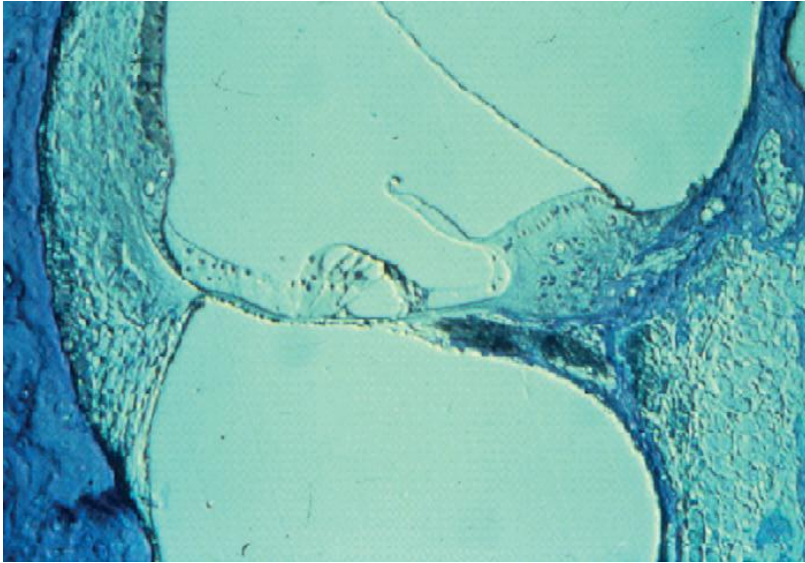
- Atteinte vestibulo-cochléaire variable selon la molécule: gentamicine la plus vestibulo-toxique (labyrinthectomie chimique), néomycine la plus toxique sur l'audition
- Demi-vie d'élimination cellulaire extrêmement lente (plusieurs mois)
- Susceptibilité individuelle: une même dose d'un même antibiotique ne comporte pas le même risque ototoxique selon les patients
- Mode d'administration: dose continue plus toxique qu'une dose discontinue
- Dans la cochlée :les cellules ciliées externes codant les hautes fréquences ++
- Dans l'épithélium vestibulaire: les cellules ciliées de type I ++



Condensation de la chromatine et fragmentation du DNA / mort cellulaire par apoptose



Microscopie électronique à balayage de l'organe de Corti d'un cobaye normal et d'un cobaye traité à la gentamicine



Coupe transversale d'un organe de Corti d'un cobaye normal et d'un cobaye traité à la gentamicine en microscopie optique

✓Facteurs de risques favorisant l'ototoxicité : dose dépendant, durée du traitement, atteinte de la fonction rénale, âge, fragilité labyrinthique préexistante, utilisation d'autres substances otoxiques, exposition au bruit, facteurs de prédisposition génétique mitochondriale

✓Prédisposition génétique (Gène de susceptibilité aux aminosides par mutation du gène A1555G sur le chromosome mitochondrial ++):

- perte auditive rapide et profonde après une seule injection
- 17% des patients
- le système vestibulaire ne semble pas être affecté par ces mutations mitochondriales

Macrolides

- Toxicité vestibulo- cochléaire variable selon les molécules
- Dose dépendante, le plus souvent réversible

Vancomycine

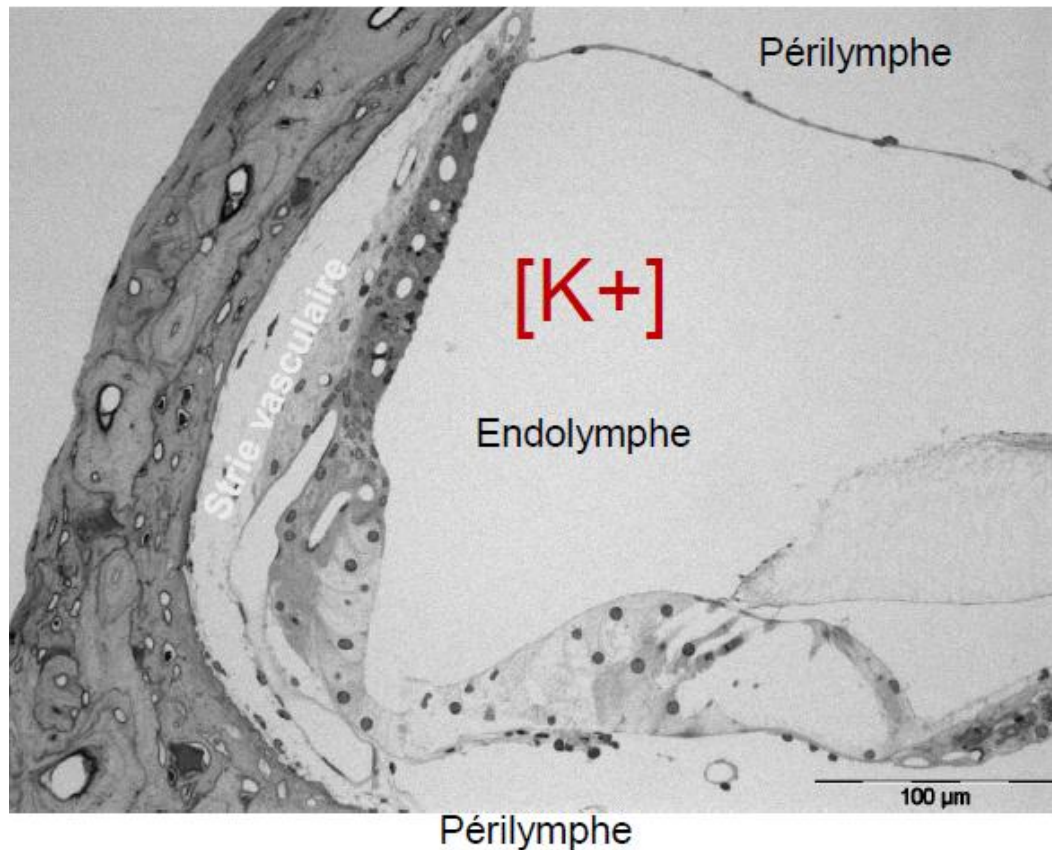
- Ototoxique à fortes doses
- Perte auditive généralement irréversible
- Souvent associé aux aminoglycosides pour traiter les infections graves, ce qui potentialise le risque d'ototoxicité

Aspirine et salicylés

- Atteinte bilatérale et symétrique
- Acouphènes
- Surdité de perception, précoce, réversible (lésion réversible des CCE), légère à modérée, en plateau ou prédominante sur les fréquences aiguës

Diurétiques de l'anse

- Effondrement du potentiel endolymphatique par atteinte des pompes Na/K de la strie vasculaire

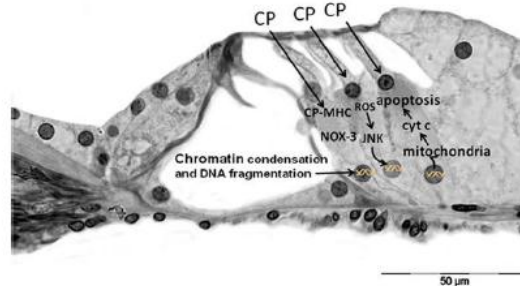


- Atteinte cochléaire quasi immédiate, quelques minutes seulement après ingestion
- La surdité est temporaire, elle disparaît en même temps que la clairance sanguine du diurétique
- Seule la cochlée est touchée, pas de vestibulotoxicité constatée
- Absence de synergie avec les effets du bruit

Antimitotiques

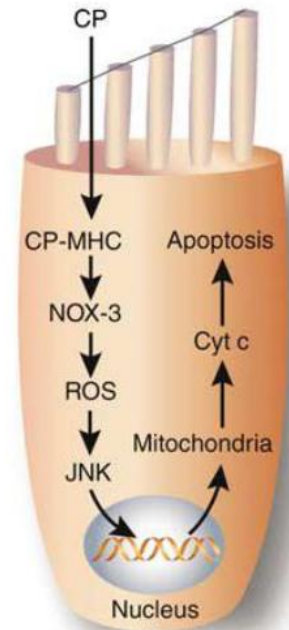
- ✓ Sels de platine+++ (cisplatine ++)
- ✓ Double toxicité: rénale et cochléo-vestibulaire
- ✓ Cisplatine :
- Toxicité par production excessive de radicaux libres et inhibition de protéines antioxydantes.

Ototoxicité du cis et carboplatine



Nicotinamide adénine dinucléotide
phosphate oxydase NOX-3

Radicaux
libres



- Atteinte en général irréversible.
- Incidence moyenne de troubles auditifs cliniques:7 %
- Facteurs aggravant : administration rapide, forte dose, voie intraveineuse
- Atteinte initiale des cellules localisées à la partie basale de la cochlée: fréquences aiguës ++ (à dose élevée, l'effet toxique s'exerce aussi sur les cellules ciliées internes).
- Clairance dans les liquides de l'oreille interne pouvant durer jusqu'à 3 mois.

Antipaludéens

- Quinine et chloroquine sont ototoxiques
- Ces médicaments sont utilisés dans le traitement du paludisme. Ils peuvent induire transitoirement des acouphènes (fréquents à faibles doses), des vertiges et/ou une perte auditive
- Un traitement prolongé à hautes doses peut être responsable d'une surdité définitive

TRAITEMENT - PREVENTION

- ✓ Pas de traitement curatif d'une atteinte ototoxique constituée
- ✓ Prescription d'un aminoglycoside doit toujours être motivée par des arguments cliniques et bactériologiques sérieux
- ✓ Contrôler la fonction rénale avant, pendant et après l'administration d'un médicament ototoxique (posologie adaptée à la clairance de la créatinine)
- ✓ Surveiller les concentrations sériques des aminoglycosides lorsque ceci est possible
- ✓ La voie d'administration intramusculaire est toujours préférable (pics moins brutaux que la voie intraveineuse directe)

✓ Recherche régulière, à l'interrogatoire, de certains symptômes qui peuvent « annoncer » une perte auditive : essentiellement acouphènes, mais aussi gêne à la compréhension dans les situations bruyantes

✓ Le dépistage doit être systématique mais est particulièrement important en cas de pathologie otologique préexistante (otite chronique, presbyacousie), ou de pathologie associée comme une insuffisance rénale

✓ Dépistage par des tests auditifs systématiques et répétés en particulier en début de traitement, mais aussi durant celui-ci et à distance de son arrêt (audiométrie hautes fréquences, OEAp)

✓ Des études expérimentales et cliniques démontrent que l'administration d'un antidote localement, dans la cochlée, lors de l'administration systémique du toxique peut être un agent atténuateur efficace de l'ototoxicité:

- acide salicylique (aspirine) et gentamicine
- D-méthionine (anti-oxydant) et cisplatine

✓ Possibilités de réhabilitation fonctionnelle après ototoxicité:
prothèses auditives, kinésithérapie vestibulaire

OTOTOXICITE DES GOUTTES AURICULAIRES

✓ Danger de certaines gouttes auriculaires ou autres molécules ototoxiques en cas d'administration chez un patient présentant une perforation tympanique

✓ Perméabilité de la membrane de la fenêtré ronde: concentration médicamenteuse importante dans les liquides de l'oreille interne par cette voie, supérieure à la voie systémique

✓ Aminosides:

- Surdité unilatérale, de degré variable, prédominant sur les fréquences aiguës, irréversible
- Risque ototoxique augmente avec une utilisation prolongée. Eviter une prescription de longue durée (supérieure à 10 jours)
- Utiliser le pouvoir ototoxique de certaines molécules à des fins thérapeutiques, en injection intra tympanique dans la maladie de Ménière

✓ **polymyxine B** (groupe des polypeptides), aurait une ototoxicité plus importante que la néomycine

✓ **Le propylène glycol** (solvants rentrant dans la composition des gouttes auriculaires), **L'éthanol à 50%**, **L'alcool à 70%**, **La chlorhexidine** : possible ototoxicité

✓ **La Bétadine®**, n'est pas ototoxique lorsqu'elle est diluée en solution aqueuse

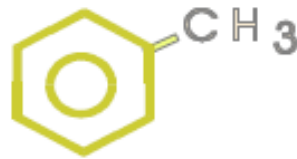
✓ **Glucocorticoïdes** : pas d'ototoxicité

✓ **Fluoroquinolones** : en première intention en cas d'otite chronique à tympan ouvert ou de surinfections à travers un aérateur transtympanique

AGENTS CHIMIQUES OTOTOXIQUES

✓ Agents ototoxiques d'origine professionnelle: solvants aromatiques ou chlorés

Toluène



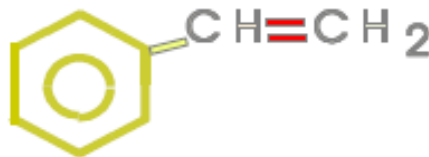
(peintures, vernis, encres, adhésifs et plastiques)

Xylènes



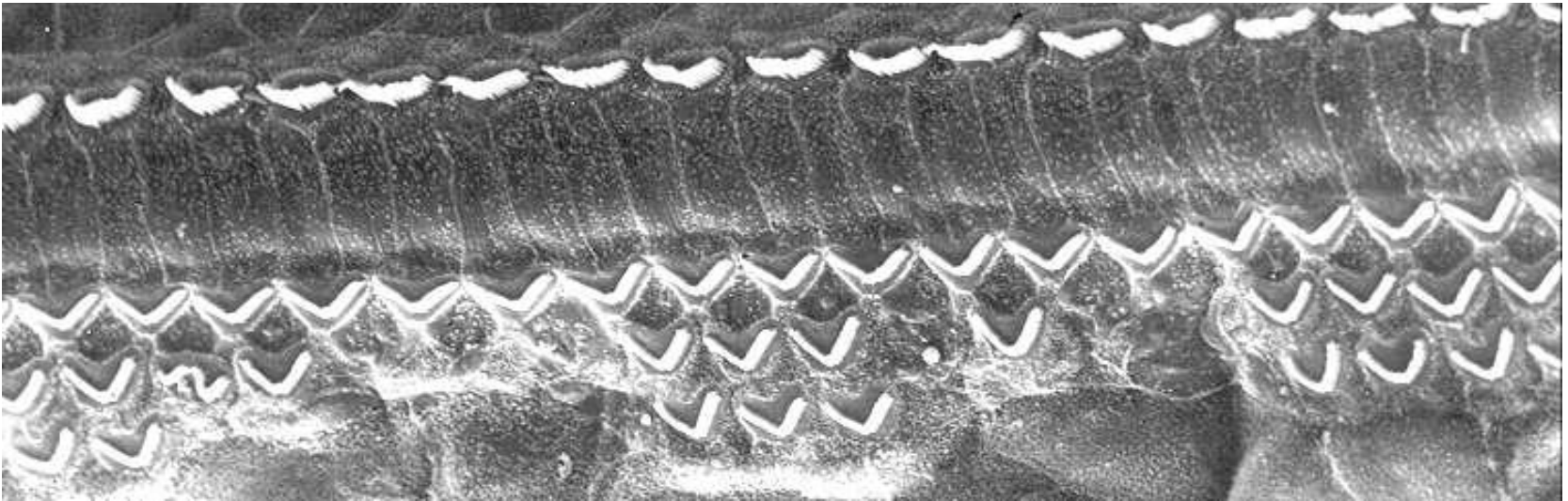
(peintures, vernis, encres, insecticides, caoutchouc et produits pharmaceutiques)

Styrène



(résine de polystyrène renforcée à la fibre de verre)

- ✓ Solvants volatiles
- ✓ La voie d'exposition cutanée est minoritaire (solvant pour les lavages des mains)
- ✓ Empoisonnement des CCE par leur pôle basal (troisième Rangée) en préservant les CCI



✓ **Prévention:**

- Contrôler les concentrations des solvants présents dans l'environnement des postes de travail
- Rotation des postes de travail
- Porter un masque

CONCLUSION

- ✓ L'ototoxicité est souvent induite par des traitements obligatoires en cas d'affection grave, telle qu'une néoplasie maligne ou une infection grave
- ✓ Atteinte est le plus souvent initialement latente, d'où l'intérêt de leur dépistage, ce d'autant qu'il existe des facteurs aggravants potentiels, en particulier une insuffisance rénale
- ✓ Dans un futur très proche, l'ototoxicité sera probablement systématiquement contrée par des antidotes d'administration locale