

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE – LILLE 2

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2012

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**INTERET D'UN PORTE ELECTRODE CHARGE EN
DEXAMETHASONE DANS LA CONSERVATION DE L'AUDITION
RESIDUELLE EN IMPLANTATION COCHLEAIRE**

Présentée en soutenance publiquement le 03 octobre 2012

par Dorothée DOUCHEMENT-SANTERRE.

Jury

Président :	Monsieur le Professeur Dominique Chevalier
Assesseurs :	Monsieur le Professeur Christophe Vincent Monsieur le Professeur Pierre Fayoux Monsieur le Docteur Geoffrey Mortuaire
Directeur de Thèse :	Monsieur le Professeur Christophe Vincent

SOMMAIRE

INTRODUCTION	9
RAPPELS.....	12
Histoire de l'implant cochléaire.....	13
Naissance de l'implant cochléaire mono-électrode.....	13
Emergence de l'implant cochléaire multi-électrode.....	13
La course industrielle.....	14
De nos jours.....	14
Fonctionnement de l'implant cochléaire.....	15
Indications des implants cochléaires selon la Haute Autorité de Santé.....	17
Indications audiométriques de l'implant cochléaire chez l'enfant.....	17
Indications audiométriques de l'implant cochléaire chez l'adulte.....	17
Indication d'implantation bilatérale.....	18
Les différentes techniques chirurgicales et les enjeux actuels.....	18
MATERIEL ET METHODES.....	20
Introduction.....	21
Conditions de vie de l'animal.....	22
Recherche des seuils auditifs avant implantation.....	22
Implantation cochléaire.....	25
Le porte électrode.....	25
Technique d'implantation.....	26
Recueil des seuils auditifs après implantation.....	29
Analyse statistique.....	29
RESULTATS.....	30
Seuils auditifs avant implantation.....	31
Implantation cochléaire.....	31
Comparaison des deux types de porte électrode (chargé ou « nu ») en terme de conservation de l'audition résiduelle et pour chaque fréquence.....	32
A la fréquence de 500Hz.....	32
A la fréquence de 1000Hz.....	34
A la fréquence de 2000Hz.....	35
A la fréquence de 4000Hz.....	37
A la fréquence de 8000Hz.....	39
A la fréquence de 16000Hz.....	40

Comparaison des résultats en terme de préservation de l'audition résiduelle en fonction de la concentration de dexaméthasone.....	42
DISCUSSION.....	44
Choix du modèle animal.....	45
Seuils auditifs avant implantation.....	45
L'implantation.....	47
Choix des fréquences étudiées.....	47
Résultats à proprement parler de l'étude : la perte auditive après implantation.....	49
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	53
BIBLIOGRAPHIE.....	55
ANNEXES.....	61

INTRODUCTION

Depuis 1984, avec l'approbation de la Food and Drug Administration, l'implant cochléaire n'a cessé d'être proposé. Aux alentours des années 2000, plusieurs équipes ont prouvé la détérioration de l'audition après implantation¹⁻⁴, or les indications de l'implantation se sont élargies à des patients présentant une audition résiduelle. Tout l'enjeu est donc de permettre la conservation des restes auditifs.

De nouvelles techniques chirurgicales moins invasives ont donc vu le jour avec notamment le concept de « soft surgery »⁵, laissant de côté les vastes cochléostomies au profit d'abord plus minimalistes, restreints à la fenêtrée ronde^{6, 7} ou avec un fraisage limité de son sourcil osseux si l'anatomie n'est pas favorable. Un nouveau design des portes électrodes s'est également développé avec une flexibilité plus importante et une taille plus courte afin de conserver l'apex de la cochlée, siège de l'audition résiduelle⁸⁻¹².

Malgré toutes ces précautions, il s'avère que la présence du corps étranger dans la rampe tympanique de la cochlée provoque la formation de tissu cicatriciel autour du porte-électrode^{13, 14}. Il est probable que ce tissu cicatriciel fibreux, induit par la réaction inflammatoire, altère les propriétés biomécaniques de la membrane basilaire et participe à la détérioration de l'audition résiduelle¹⁵. D'autre part, s'ajoutant à l'atteinte biomécanique, l'inflammation provoque la mort des cellules ciliées par la voie de la nécrose et par la voie de l'apoptose. La nécrose est un phénomène passif de destruction cellulaire qui se déclenche lorsque la cellule subit une agression (traumatisme physique, ischémie, température extrême...). L'apoptose, quant à elle fait intervenir le TNF (Tumor Necrosis Factor), qui est libéré lors de l'inflammation¹⁶. La propriété de protection cellulaire des corticoïdes ayant déjà été démontrée pour les traumatismes sonores, les produits ototoxiques, les traumatismes locaux¹⁷⁻²¹, de nombreuses équipes ont proposé des études sur l'intérêt d'une corticothérapie générale ou locale pré ou per-implantation^{11, 19, 22-28}. Ces études se sont révélées très prometteuses, mais des recherches sont nécessaires pour déterminer le mode d'administration le plus efficace. Ainsi, des études pharmacocinétiques se sont développées afin de déterminer la voie d'administration du corticoïde, sa galénique et sa concentration pour un résultat optimal²⁹⁻³¹.

Notre étude avait pour but de comparer un porte électrode chargé en dexaméthasone avec libération prolongée du principe actif par rapport à un porte électrode classique dit « nu » dans la conservation de l'audition résiduelle.

RAPPELS

I/ Histoire de l'implant cochléaire³²

1/ Naissance de l'implant cochléaire mono-électrode :

C'est à Paris en 1957 que la grande histoire de l'implant cochléaire débute. Charles Eyriès, otologiste et anatomiste, a l'idée de stimuler directement la VIII^{ème} paire crânienne chez un patient présentant une cophose bilatérale suite à une otite chronique cholestéatomateuse. Il implante un prototype réalisé par André Djourno, professeur de physique médicale, qui travaille alors sur la stimulation des muscles à distance. Les premiers résultats sont encourageants, mais très vite l'appareil ne donne plus de résultats, probablement par défaut d'étanchéité.

Plus tard, c'est W. House qui reprend les travaux et a l'idée d'introduire l'électrode de stimulation par la fenêtre ronde afin de rendre l'électrode plus stable³³. House implante de nombreux sourds qui sortent ainsi du monde du silence, cependant la stimulation ne permet pas une bonne discrimination, seul le rythme de la parole est reconnu.

2/ Emergence de l'implant cochléaire multi-électrode :

Les implantations réalisées par W. House ne permettent qu'une reconnaissance du rythme de la parole sans compréhension. Des recherches s'engagèrent donc sur un implant permettant de stimuler les contingents nerveux de manière à permettre une discrimination. L'équipe de B. Simmons de San Fransisco³⁴ réussit à obtenir des réponses différentes au niveau du colliculus inférieur en stimulant le nerf auditif à des endroits différents. Puis l'équipe de Merzenich prouva que des stimulations par plusieurs électrodes entraînaient des réponses différenciées dans les formations auditives corticales chez le macaque³⁵. W. House essaya d'appliquer cette technique en passant par la fenêtre ronde, cependant les résultats escomptés n'arrivèrent pas en raison de la diffusion de l'influx nerveux à l'ensemble des fibres nerveuses par les liquides labyrinthiques.

Michelson trouva la solution et réussit à stimuler 4 endroits différents par 4 électrodes de longueurs différentes³⁶. Ainsi, vint l'idée d'isoler les différentes électrodes afin que la stimulation ne soit pas diffusée aux éléments nerveux alentours. C'est Chouard et MacLeod qui les premiers isolèrent les électrodes les unes des autres par du silastène et aboutirent à une reconnaissance de mots sans lecture labiale après implantation et orthophonie³⁷.

Le premier implant cochléaire multi-électrode fut posé le 22 Septembre 1976 à l'hôpital Saint Antoine.

3/ La course industrielle :

Par la suite, l'implant était à perfectionner, notamment au niveau de la miniaturisation de l'appareil. De nombreuses nations (Australie, Autriche, France, USA) se lancèrent dans la recherche sur l'implant cochléaire. Les australiens mirent au point un implant dont le traitement du signal permettait de coder le voisement ainsi que le premier et le deuxième formant des voyelles. Devant ces progrès, l'implant australien prit l'avantage et la Food and Drug Administration approuva en 1984 l'implant australien dans ses indications pour l'adulte.

4/ De nos jours :

Aujourd'hui, il existe 4 marques d'implants cochléaires, dont chacun possède ses propres caractéristiques notamment dans la stratégie de codage de l'information (*tableau 1*).

Marque	Nation
Cochlear	Australie
Medel	Autriche
MXM Neurelec	France
Advanced bionics	USA

Tableau 1 : récapitulatif des différentes marques d'implant cochléaires.

II/ Fonctionnement de l'implant cochléaire :

L'implant cochléaire est composé d'une partie externe et d'une partie interne mise en place chirurgicalement.

La partie externe comporte :

- un tour d'oreille composé de microphones qui captent l'environnement sonore.
- un processeur vocal (ou transmetteur externe) qui transforme le signal sonore en énergie électrique.

La partie interne est implantée au cours d'une anesthésie générale.

Elle comporte :

- ◆ un porte électrode qui est placé dans la cochlée et qui va stimuler électriquement les fibres nerveuses.
- ◆ un récepteur (corps de l'implant), placé sous le muscle temporal. Le récepteur est en contact avec le processeur vocal externe par un système aimanté. Le processeur vocal transmet l'information sonore captée par les microphones, au récepteur qui les transmet au porte électrode sous forme d'énergie électrique. Les électrodes stimulent alors les fibres nerveuses.



Photo 1 : Patientte porteuse d'un implant cochléaire.

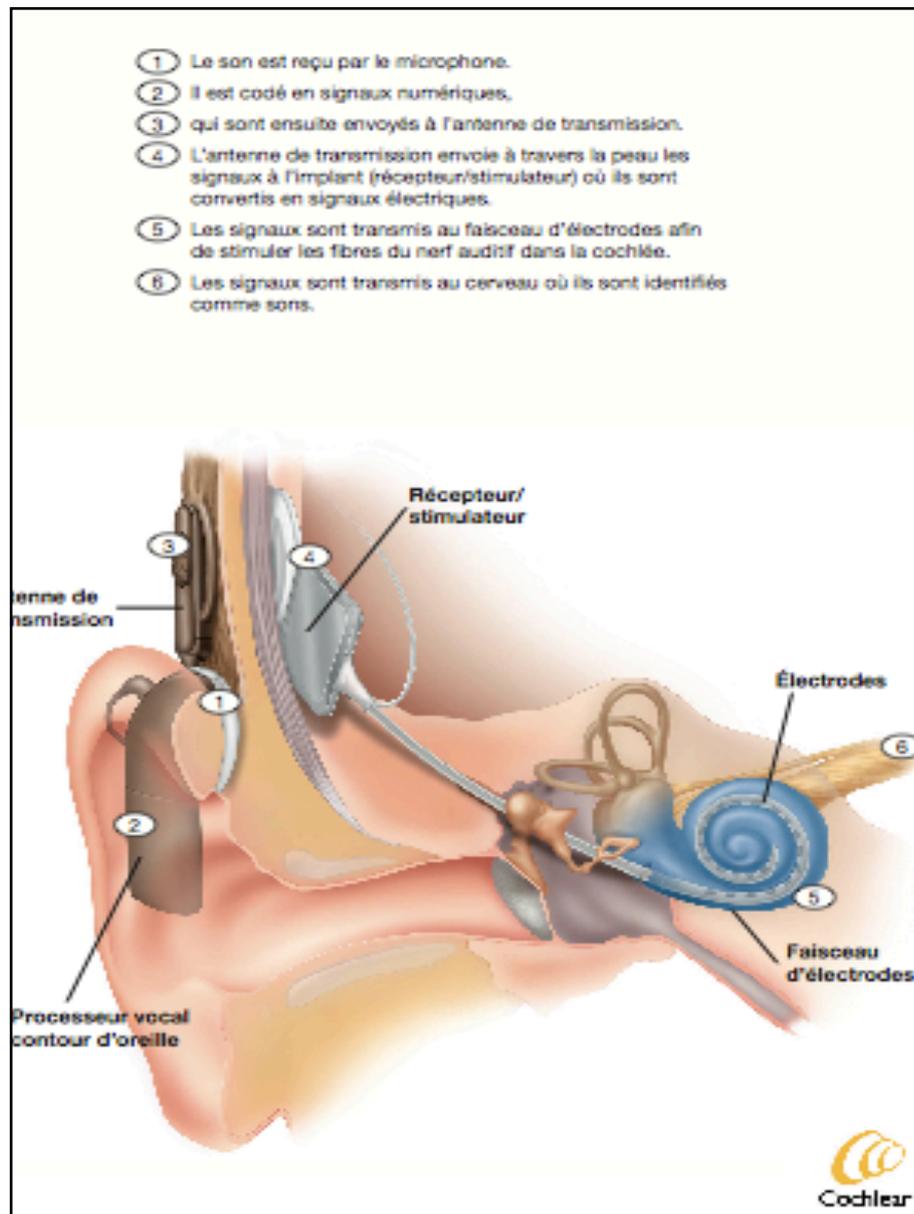


Figure 1 : Illustration du fonctionnement de l'implant cochléaire. Schéma issu de la plaquette CISIC de mai 2010.

III/ Indications des implants cochléaires selon la Haute Autorité de Santé :

Une évaluation de la HAS en 2007, actualisée en 2011 a précisé les indications de l'implantation cochléaire.

1/ Indications audiométriques de l'implantation cochléaire chez l'enfant :

- ◆ Dans le cas d'une surdité profonde, l'implantation cochléaire est indiquée lorsque le gain prothétique ne permet pas de développement du langage.
- ◆ Dans le cas d'une surdité sévère, l'implantation cochléaire est indiquée lorsque la discrimination est inférieure ou égale à 50% lors de la réalisation de tests d'audiométrie vocale adaptés à l'âge de l'enfant. Les tests doivent être pratiqués à 60dB, en champ libre, avec des prothèses bien adaptées.
- ◆ En cas de fluctuations, une implantation cochléaire est indiquée lorsque les critères sus-cités sont atteints plusieurs fois par mois et/ou lorsque les fluctuations retentissent sur le langage de l'enfant.

2/ Indications audiométriques de l'implantation cochléaire chez l'adulte :

- ◆ Discrimination inférieure ou égale à 50% lors de la réalisation de tests d'audiométrie vocale avec la liste de Fournier (ou équivalent). Les tests doivent être pratiqués à 60dB, en champ libre, avec les prothèses bien adaptées.
- ◆ En cas de fluctuations, une implantation cochléaire est indiquée si le retentissement sur la communication est majeur.

3/ Indications d'implantation bilatérale :

- ◆ Méningite bactérienne, fracture du rocher bilatérale et autres causes de surdit e risquant de s'accompagner à court terme d'une ossification cochléaire bilatérale. Il faut intervenir avant que l'ossification ne soit trop avancée.
- ◆ Chez l'enfant :
 - Surdit e de perception bilatérale profonde, selon les modalités définies pour l'implantation unilatérale.
 - Syndrome d'Usher
- ◆ Chez un adulte porteur d'un implant cochléaire unilatéral : perte du bénéfice audioprothétique du côté opposé provoquant des conséquences socioprofessionnelles ou une perte d'autonomie chez une personne âgée.

IV/ Les différentes techniques chirurgicales et les enjeux actuels:

Plusieurs techniques chirurgicales ont été décrites, notamment avec des variantes concernant l'incision cutanée, devant des complications à type de nécrose du lambeau³⁸⁻⁴¹. Ainsi, l'incision rétro auriculaire et le décollement des tissus sont devenus de moins en moins importants.

D'autre part, l'extension des indications d'implantation cochléaire amène à implanter des patients avec restes auditifs notamment sur les basses fréquences. Deux pistes ont alors été exploitt es. La première relative au design du porte électrode et la deuxième, relative à l'ouverture de l'oreille interne. Ainsi, des portes électrodes particuliers ont été élaborés, plus courts, plus flexibles, et donc plus protecteurs de l'apex cochléaire qui abrite la reconnaissance des basses fr quences⁸⁻¹². Ce type de porte électrode est conçu pour accueillir une stimulation mixte électroacoustique. Lenarz et Gantz ont montré l'intérêt de ce type d'implant^{8, 9}. D'autre part, concernant l'ouverture de l'oreille interne, la technique chirurgicale s'est également adaptée et l'abord intra cochléaire se fait soit au niveau de la fenêtre ronde soit par cochléostomie au promontoire 1mm en avant et en bas de la fenêtre

ronde⁵⁻⁷. Dans tous les cas, le fraisage est réduit au minimum et il est conseillé d'éviter toute aspiration du liquide labyrinthique. Le porte électrode est ensuite introduit dans la rampe tympanique, au contact de la périlymphe.

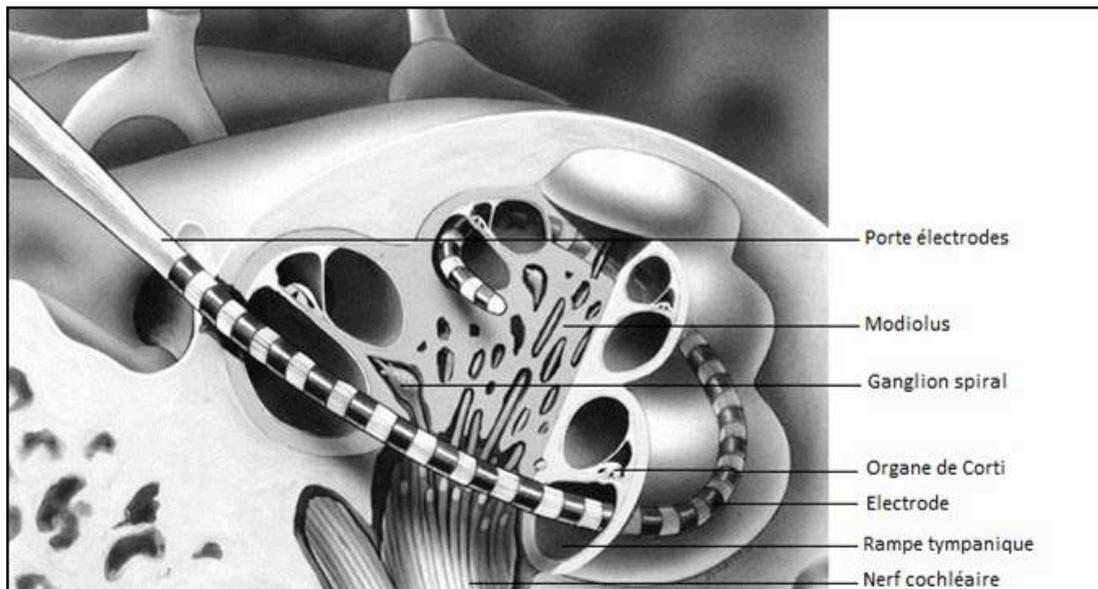


Figure 2 : Schéma illustrant l'insertion du porte électrode dans la rampe tympanique.

Ainsi, dans le cas de patients présentant une audition résiduelle, une première piste concernant la technique chirurgicale et le design du porte électrode a été exploitée et a montré son intérêt. Les recherches se tournent maintenant vers l'arsenal pharmaceutique avec notamment les corticoïdes soit par voie générale ou mieux, par voie locale^{11, 19, 22-31}.

MATERIEL
ET
METHODE

I/ Introduction :

Il s'agit d'une étude pré clinique in vivo, réalisée au CHRU de Lille de Janvier 2011 à Septembre 2012 dont le but était de comparer un porte électrode chargé en dexaméthasone par rapport au porte électrode classique « nu », dans la conservation de l'audition résiduelle après implantation cochléaire.

Un premier travail réalisé par le Docteur Assia Terranti en 2011 a permis de mettre en place un modèle expérimental d'implantation cochléaire chez la gerbille de Mongolie (*Meriones unguiculatus*)¹⁶. Nous disposions à l'issue de ce travail de 10 gerbilles implantées d'un côté avec un porte électrode chargé en dexaméthasone (5 à une concentration de 1% et 5 autres à une concentration de 10%) et de l'autre côté avec un porte électrode « nu ». A l'époque, des résultats en faveur du porte électrode chargé avaient déjà été mis en évidence. Afin que les résultats soient plus nets, nous avons adapté le protocole expérimental et d'autres fréquences auditives ont été étudiées. Nous avons également pratiqué une randomisation de l'effectif. Ainsi, vingt nouvelles gerbilles de Mongolie ont été étudiées. Les seuils auditifs avant implantation cochléaire ont été recueillis par potentiels évoqués auditifs précoces du tronc cérébral, sous anesthésie générale induite par l'inhalation d'un mélange d'oxygène et d'isoflurane. Puis quelques semaines plus tard, l'implantation a été réalisée sous anesthésie générale induite par une injection intra péritonéale d'un mélange de valium et kétamine après une pré anesthésie par inhalation d'un mélange d'oxygène et d'isoflurane. Un porte électrode « nu » était implanté d'un côté alors qu'un porte électrode chargé était implanté en controlatéral. 4 à 6 semaines après l'implantation, les nouveaux seuils auditifs étaient recueillis selon la même méthode que décrite avant l'implantation.

Pour évaluer l'intérêt du nouveau porte électrode à long terme, les 10 gerbilles initiales ont bénéficié de nouveaux potentiels évoqués auditifs plus de 12 mois après l'implantation.



Photo 2 : gerbille de Mongolie

II/Conditions de vie de l'animal :

Toutes les gerbilles utilisées dans cette étude ont été traitées avec égard. La douleur était une préoccupation majeure, et tous les moyens nécessaires ont été mis en œuvre pour rendre les expériences indolores.

Les gerbilles étaient âgées de 3 mois au début de l'expérimentation et de 11 mois au terme de l'étude à court terme et 23 mois pour l'étude à long terme. Elles étaient maintenues en cage par groupe de 2 de même sexe dans la plupart des cas ou seule lorsque la deuxième gerbille était décédée. Lorsqu'elles vivaient par deux, elles étaient différenciées par le biais d'un rasage des poils situés sur le dos pour l'une des deux.

III/ Recherche des seuils auditifs avant implantation :

L'enregistrement des potentiels évoqués auditifs a été réalisé une première fois avant l'implantation.

Avant de recueillir les potentiels, l'état général de l'animal était évalué par observation de son comportement (déplacements dans la cage, appétit, vitalité...).

Ensuite, une anesthésie gazeuse était réalisée, par mélange d'isoflurane (3L/min) et d'oxygène (4L/min), dans une cage prévue à cet effet. Une fois l'induction réalisée, l'animal était transféré dans une boîte insonorisée avec maintien de l'anesthésie par inhalation au masque d'un mélange d'isoflurane (2,5L/min) et d'oxygène (4L/min). Au préalable, la liberté des conduits auditifs externes était vérifiée.

Durant le recueil des données, une prévention de l'abcès cornéen était réalisée grâce à l'application de pommade vit A sur les cornées et l'occlusion des paupières.

De même, la température était monitorée à l'aide d'une sonde rectale et un bloc chauffant installé sous l'animal permettait de maintenir une température corporelle comprise entre 35 et 39°C.

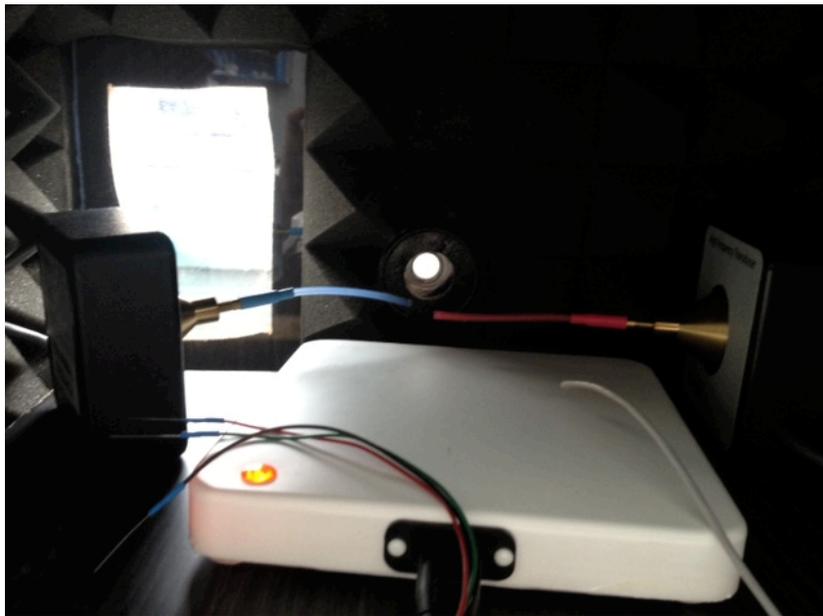


Photo 3 : Intérieur de la boîte insonorisée pour le recueil des potentiels auditifs.



Photo 4 : gerbille installée dans la boîte insonorisée pour le recueil des potentiels auditifs.

Les potentiels évoqués auditifs ont été enregistrés de manière différentielle à partir d'électrodes aiguilles placées en sous-cutané au niveau du sommet de la nuque vers les bulles auditives. L'électrode de masse était placée de manière caudale sur la ligne médiane.



Photo 5 : Electrodes aiguilles pour le recueil des potentiels évoqués auditifs.

La stimulation était réalisée par des tone bursts avec 1024 tone bursts par acquisition, grâce à des embouts placés dans chaque oreille. Les fréquences testées étaient : 500, 1000, 4000 et 16000 Hz pour les 10 premières gerbilles et 2000, 4000, 8000 et 16000 Hz pour les 20 autres. Les réponses étaient amplifiées d'un facteur 100 et filtrés sur une bande passante allant de 100 à 3000Hz.

Pour chaque intensité, 2 recueils étaient réalisés. Le seuil était déterminé selon trois critères :

- au minimum, existence d'une déviation en forme d'onde.
- réplification de la déviation à la même intensité sur un second recueil.
- disparition de l'onde à des niveaux de stimulation inférieurs.

Il faut noter que l'interprétation des résultats était plus difficile pour les fréquences 500 et 1000Hz où les ondes sont moins nettes.

Annexes : Exemples de courbes de potentiels évoqués auditifs pour chaque fréquence étudiée.

IV/ Implantation cochléaire :

1/ Le porte électrode :

Le porte électrode a été mis au point grâce à des travaux préliminaires de l'unité INSERM 1008. Il s'agit d'un porte électrode en silicone, dans lequel ont été inclus des cristaux de dexaméthasone. Sa conception a été réalisée en collaboration avec la société Neurelec MXM®. La partie intra cochléaire du porte électrode mesurait 3 mm de long pour un diamètre de 0,2 mm.

Le porte électrode était réalisé en silicone. La stérilisation se faisait par vapeur après un conditionnement en double sachet.

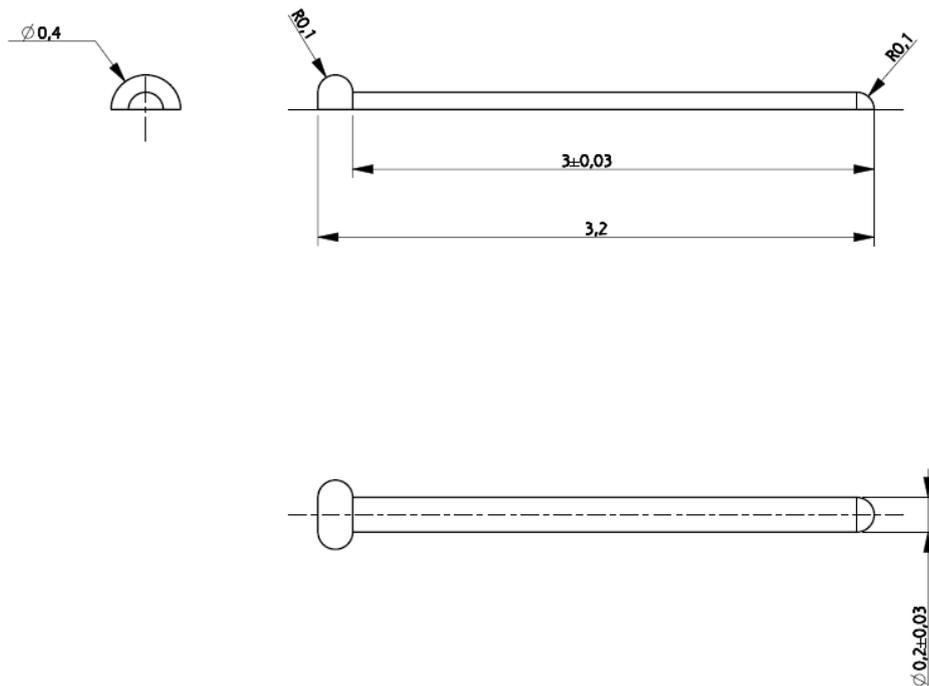


Figure 3 : Schéma technique représentant le porte électrode utilisé.

2/ Technique d'implantation :

Nous ne reviendrons pas sur les 10 gerbilles précédemment étudiées par le Docteur Terranti, l'étude étant détaillée dans sa Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en médecine, intitulée : « Modèle expérimental d'implantation cochléaire chez la gerbille »¹⁶. A noter que la technique d'anesthésie et la technique chirurgicale n'ont pas été modifiées pour les nouveaux spécimens.

Concernant les 20 autres gerbilles, chacune était implantée bilatéralement avec d'un côté un porte électrode chargé en dexaméthasone 1% et de l'autre un porte électrode « nu ». Le côté était déterminé par tirage au sort. L'intervention était menée à gauche en premier puis à droite.

L'intervention avait lieu sous anesthésie générale réalisée par une injection intra péritonéale d'un mélange de valium et de kétamine, après une pré anesthésie gazeuse comme précédemment décrite pour le recueil des seuils auditifs.

Un mélange comprenant 0,02 mL de Valium de concentration 0,1mg/mL et 0,09 mL de kétamine 1000 dilué dans 1mL de sérum salé 9‰ était préparé puis injecté en intra péritonéal. La dose injectée était de 0,35mL dans un premier temps avec par la suite une titration par paliers de 0,1 mL toutes les 15 minutes si l'anesthésie n'était pas suffisante.

Une anesthésie locale à la lidocaïne 1% était également réalisée avec une injection sous-cutanée de 0,20 mL au niveau de chaque site opératoire.

L'intervention se déroulait selon des règles d'asepsie rigoureuses, sous microscope, après rasage du site opératoire. L'animal était installé en décubitus ventral sur un matelas chauffant afin de maintenir une température corporelle aux alentours de 37°C. La température était monitorée par une sonde rectale. La tête était légèrement tournée du côté opéré.



Photo 6 : Installation de l'animal pour l'implantation.

La bulle était abordée par une incision cutanée rétro auriculaire sur 1 à 1,5 cm et les tissus prébullaires étaient disséqués aux instruments froids jusqu'à mettre en évidence la bulle auditive. Une ouverture de celle-ci était réalisée entre 2 canaux semi-circulaires jusqu'à visualiser la fenêtre ronde surmontée de l'artère stapédo-hyoïdienne. Un abord de la fenêtre ronde tel que décrit dans la technique de « soft surgery » était pratiqué dans tous les cas avec fraisage d'un sourcil osseux constant, masquant la membrane de la fenêtre ronde. Par la suite,

la membrane de la fenêtre ronde était ouverte à l'aide d'une aiguille fine et le porte électrode était introduit. A aucun moment l'aspiration n'était utilisée.

Une fois le porte électrode introduit, le colmatage de la cochléostomie était réalisé par apposition de tissus fibreux et musculaire pris sur la voie d'abord. Une suture cutanée était ensuite réalisée.

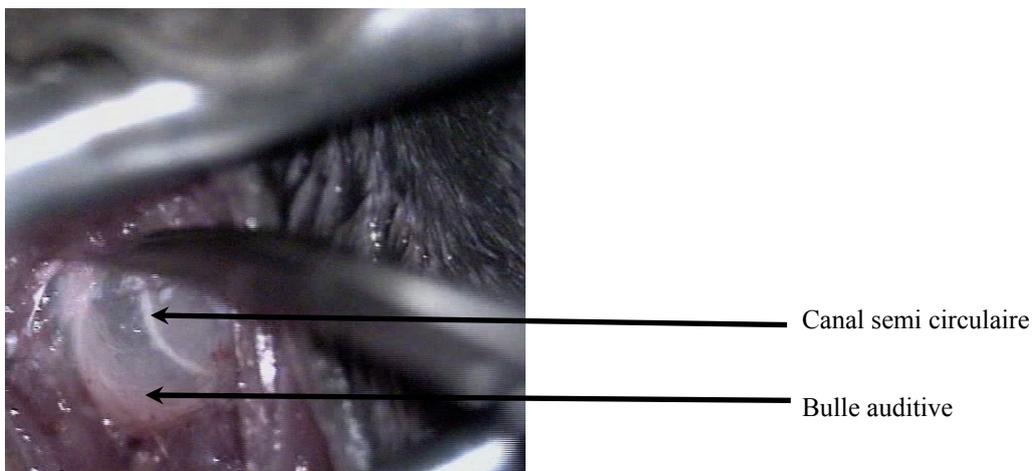


Photo 7 : Bulle auditive de gerbille.

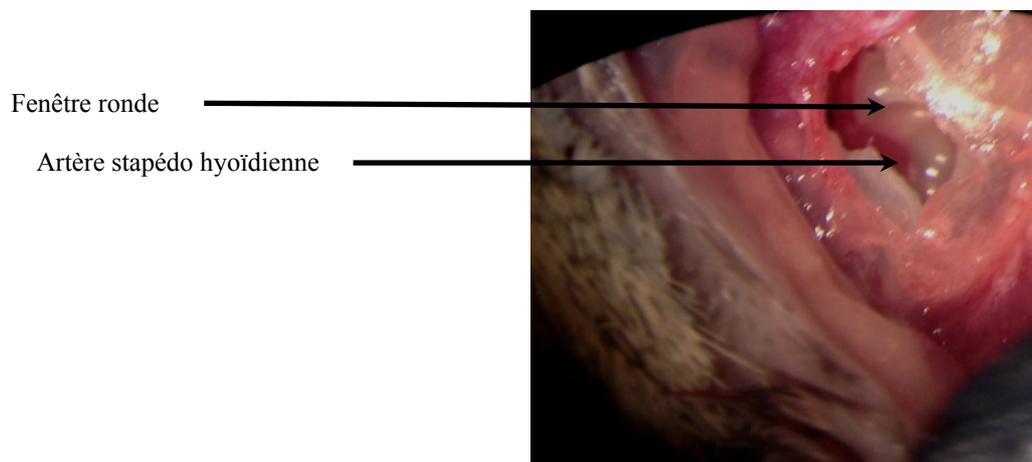


Photo 8 : Fenêtre ronde et artère stapédo hyoïdienne.

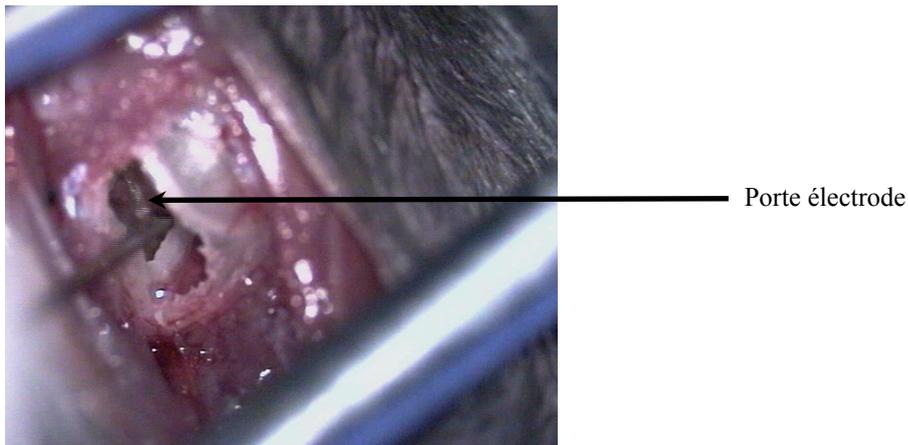


Photo 9 : Introduction du porte électrode dans la cochlée par la fenêtre ronde.

V/ Recueil des seuils auditifs après implantation :

Quatre à six semaines après l'implantation, de nouveaux potentiels évoqués auditifs étaient réalisés selon le protocole décrit précédemment. Les potentiels évoqués auditifs ont été recueillis par le même opérateur que durant la période pré implantation.

Pour les gerbilles les plus anciennes, un nouveau recueil a été réalisé à plus de 12 mois après l'implantation.

VI/ Analyse statistique :

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SPSS® version 15.0 pour PC.

Les moyennes des pertes auditives relatives aux différents types de porte électrodes ont été comparées pour chaque fréquence étudiée. Nous avons utilisés pour chaque étude un test non paramétrique de Mann et Whitney et un test paramétrique t de Student.

RESULTATS

I/ Seuils auditifs avant implantation :

Les moyennes des seuils auditifs retrouvés avant implantation sur l'ensemble des gerbilles étudiées sont présentées dans le tableau 2.

Fréquence (Hz)	Moyenne des seuils auditifs avant implantation (dB SPL)	Nombre d'oreilles étudiées
16000	22,08	60
8000	25	40
4000	24,75	60
2000	40,25	40
1000	30,5	20
500	47,75	20

Tableau 2 : Moyennes des seuils auditifs pour chaque fréquence étudiée.

II/ L'implantation cochléaire :

Nous disposions des 10 gerbilles survivantes après les travaux de 2011. Concernant les 20 nouveaux spécimens, avant de démarrer la deuxième étape du travail, à savoir la phase d'implantation, nous avons déploré 2 décès dans notre effectif, survenu quelques heures après les tests auditifs et donc l'anesthésie gazeuse.

En ce qui concerne l'étape chirurgicale en elle-même, 3 gerbilles ne se sont pas réveillées après l'implantation. Un animal est mort à l'induction et un autre est décédé suite à une hémorragie massive par blessure de l'artère stapédo-hyoïdienne durant la chirurgie. Une gerbille a été retrouvée morte dans sa cage, 10 jours après l'implantation, sans qu'aucune cause ne soit clairement établie. Deux autres gerbilles ont également présenté une lésion de l'artère stapédo-hyoïdienne de manière unilatérale, sans conséquence sur la vitalité mais empêchant toute implantation de ce côté par la nécessité d'un packing au Surgicel®.

Pour des raisons de délai de fabrication des porte électrodes, deux gerbilles n'ont pu être implantées suffisamment tôt pour pouvoir inclure les résultats auditifs post implantation dans cette étude.

Ainsi, après implantation, nous disposons de 18 oreilles implantées, réparties en 8 oreilles implantées avec un porte électrode nu et 10 oreilles implantées avec un porte électrode chargé en dexaméthasone 1%.

De ce fait, au total, il existait 15 oreilles avec un porte électrode chargé à 1%, 5 oreilles avec un porte électrode chargé à 10% et 18 oreilles implantées avec un porte électrode « nu ».

Type de porte électrode		Nombre d'oreilles
Nu		18
Chargé	1%	15
	10%	5
Total		38

Tableau 3 : récapitulatif concernant les effectifs disponibles pour chaque type de porte électrode.

III/ Comparaison des deux types de porte électrode (chargé ou « nu ») en terme de conservation de l'audition résiduelle et pour chaque fréquence :

1/ A la fréquence de 500Hz :

Nous avons mis en évidence une différence statistiquement significative entre le porte électrode « nu » et le porte électrode chargé en dexaméthasone, en faveur de ce dernier dans la conservation de l'audition résiduelle à 1 mois. Cette différence a été mise en évidence aussi bien pour le test non paramétrique que pour le test paramétrique.

Concernant l'étude à 1 an, il semblerait qu'il existe une différence statistiquement significative mais cette fois en faveur du porte électrode nu.

Différence moyenne des seuils entre le PE nu et le PE chargé avant implantation	3,182
Différence moyenne des seuils entre le PE nu et le PE chargé 1 mois après implantation	17,944
Différence moyenne des seuils entre le PE nu et le PE chargé 1 an après implantation	-12,000

Tableau 4 : Différence moyenne des seuils auditifs retrouvés pour les spécimens implantés avec le porte électrode nu et ceux retrouvés pour les spécimens implantés avec le porte électrode chargé, avant implantation, 1 mois après implantation et 1 an après implantation pour la fréquence 500Hz.

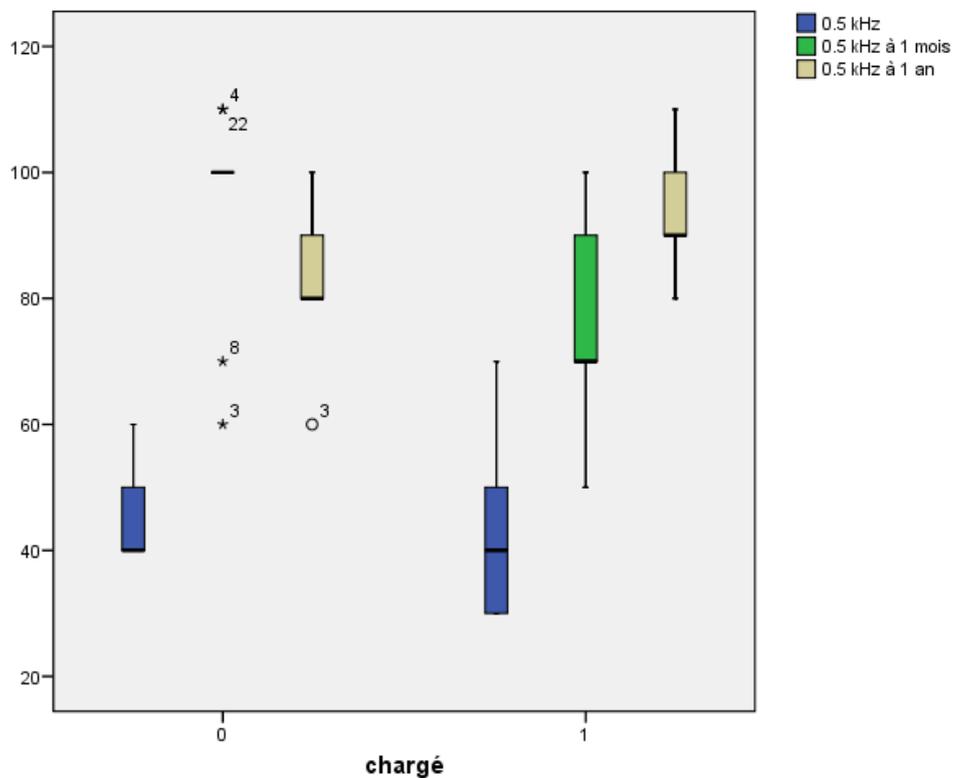


Figure 4 : boîte à moustaches représentant les seuils retrouvés à 500Hz avant et après implantation.

500Hz	p	
	U de Mann et Whitney	T de Student
1 mois post implantation	0,026	0,024
1 an post implantation	0,010	0,011

Tableau 5 : valeurs de p pour les résultats à 500Hz.

2/ A la fréquence de 1000Hz :

Nous avons mis en évidence une différence statistiquement significative entre le porte électrode « nu » et le porte électrode chargé en dexaméthasone, en faveur de ce dernier dans la conservation de l'audition résiduelle à 1 mois de l'implantation. Cette différence a été mise en évidence uniquement pour le test non paramétrique de Mann et Whitney.

A l'inverse, on a pu mettre en évidence une différence statistiquement significative à 1 an, en faveur du porte électrode nu par le test non paramétrique et par le test paramétrique.

Différence moyenne des seuils entre le PE nu et le PE chargé avant implantation	-5,727
Différence moyenne des seuils entre le PE nu et le PE chargé 1 mois après implantation	13,667
Différence moyenne des seuils entre le PE nu et le PE chargé 1 an après implantation	-12,000

Tableau 6 : différence moyenne des seuils auditifs retrouvés pour les spécimens implantés avec le porte électrode nu et ceux retrouvés pour les spécimens implantés avec le porte électrode chargé, avant implantation, 1 mois après implantation et 1 an après implantation pour la fréquence 1000Hz.

1000Hz	p	
	U de Mann et Whitney	T de Student
1 mois post implantation	0,046	0,063
1 an post implantation	0,020	0,025

Tableau 7 : valeurs de p pour les résultats à 1000Hz.

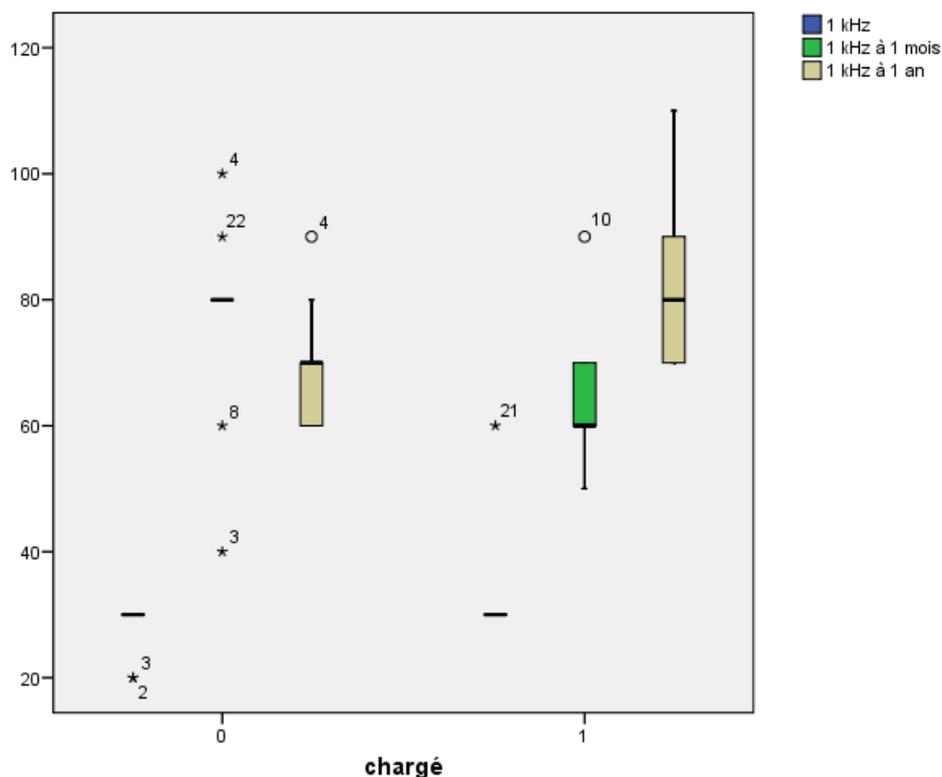


Figure 5 : boîte à moustaches représentant les seuils retrouvés à 1000Hz avant et après implantation.

3/ A la fréquence de 2000Hz :

La comparaison n'a pu être réalisée qu'à court terme puisque cette fréquence n'avait pas été étudiée lors de la mise en place du modèle expérimental en 2011. Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux types de porte électrode.

Différence moyenne des seuils entre le PE nu et le PE chargé avant implantation	3,000
Différence moyenne des seuils entre le PE nu et le PE chargé 1 mois après implantation	5,250

Tableau 8 : différence moyenne des seuils auditifs retrouvés pour les spécimens implantés avec le porte électrode nu et ceux retrouvés pour les spécimens implantés avec le porte électrode chargé, avant implantation, 1 mois après implantation pour la fréquence 2000Hz.

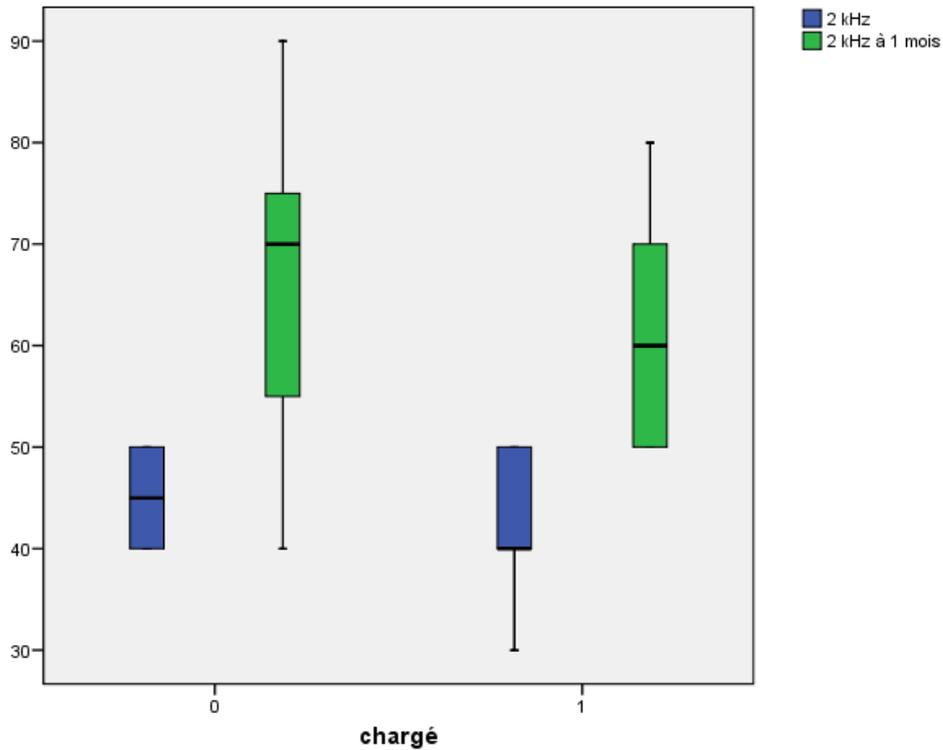


Figure 6 : boîte à moustaches représentant les seuils retrouvés à 2000Hz avant et après implantation.

2000Hz	p	
	U de Mann et Whitney	T de Student
1 mois post implantation	0,408	0,405

Tableau 9 : valeurs de p pour les résultats à 2000Hz.

4/ A la fréquence de 4000Hz :

Pour la fréquence de 4000Hz, nous avons pu mettre en évidence une différence significative entre les deux porte électrodes, en faveur de porte électrode chargé en dexaméthasone. Cette différence a été relevée à court terme dans les deux tests utilisés. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence à long terme.

Différence moyenne des seuils entre le PE nu et le PE chargé avant implantation	0,589
Différence moyenne des seuils entre le PE nu et le PE chargé 1 mois après implantation	15,372
Différence moyenne des seuils entre le PE nu et le PE chargé 1 an après implantation	-1,000

Tableau 10 : différence moyenne des seuils auditifs retrouvés pour les spécimens implantés avec le porte électrode nu et ceux retrouvés pour les spécimens implantés avec le porte électrode chargé, avant implantation, 1 mois après implantation et 1 an après implantation pour la fréquence 4000Hz.

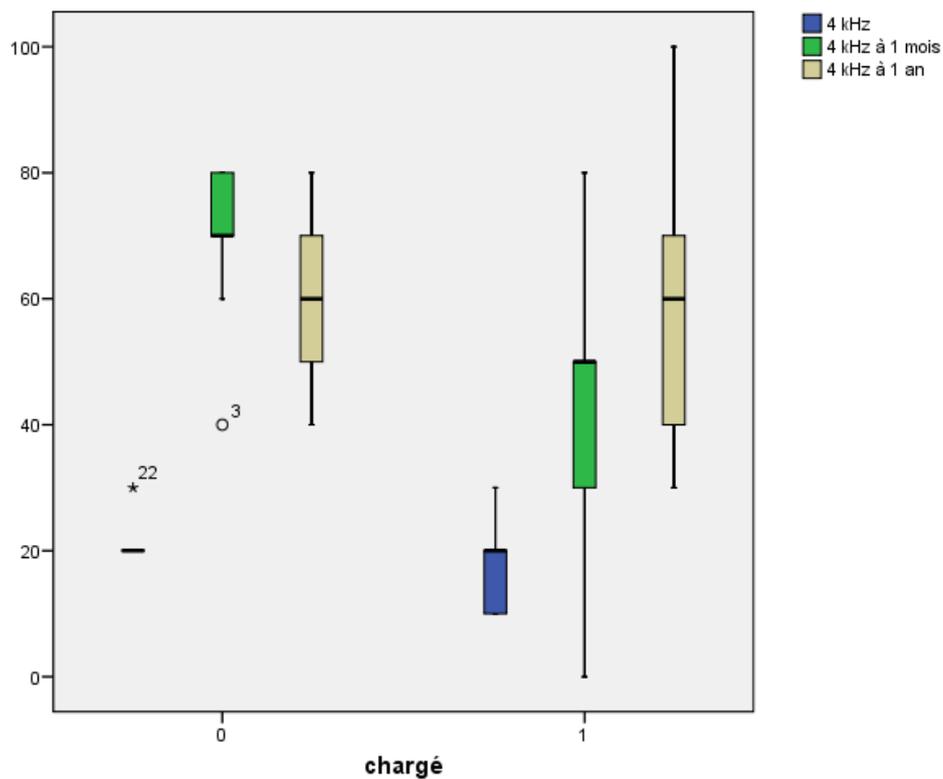


Figure 7 : boîte à moustaches représentant les seuils retrouvés à 4000Hz avant et après implantation.

4000Hz	p	
	U de Mann et Whitney	T de Student
1 mois post implantation	0,014	0,013
1 an post implantation	0,969	0,901

Tableau 11 : valeurs de p pour les résultats à 4000Hz.

5/ A la fréquence de 8000Hz :

En ce qui concerne la fréquence de 8000Hz, nous n'avons pu mettre en évidence de différence significative entre les deux types de porte électrode, que le test soit paramétrique ou non. Seuls les résultats à court terme ont été comparés pour cette fréquence puisqu'elle n'avait pas été étudiée précédemment.

Différence moyenne des seuils entre le PE nu et le PE chargé avant implantation	4,000
Différence moyenne des seuils entre le PE nu et le PE chargé 1 mois après implantation	10,250

Tableau 12 : différence moyenne des seuils auditifs retrouvés pour les spécimens implantés avec le porte électrode nu et ceux retrouvés pour les spécimens implantés avec le porte électrode chargé, avant implantation, 1 mois après implantation, pour la fréquence 8000Hz.

8000Hz	p	
	U de Mann et Whitney	T de Student
1 mois post implantation	0,296	0,304

Tableau 13 : valeurs de p pour les résultats à 8000Hz.

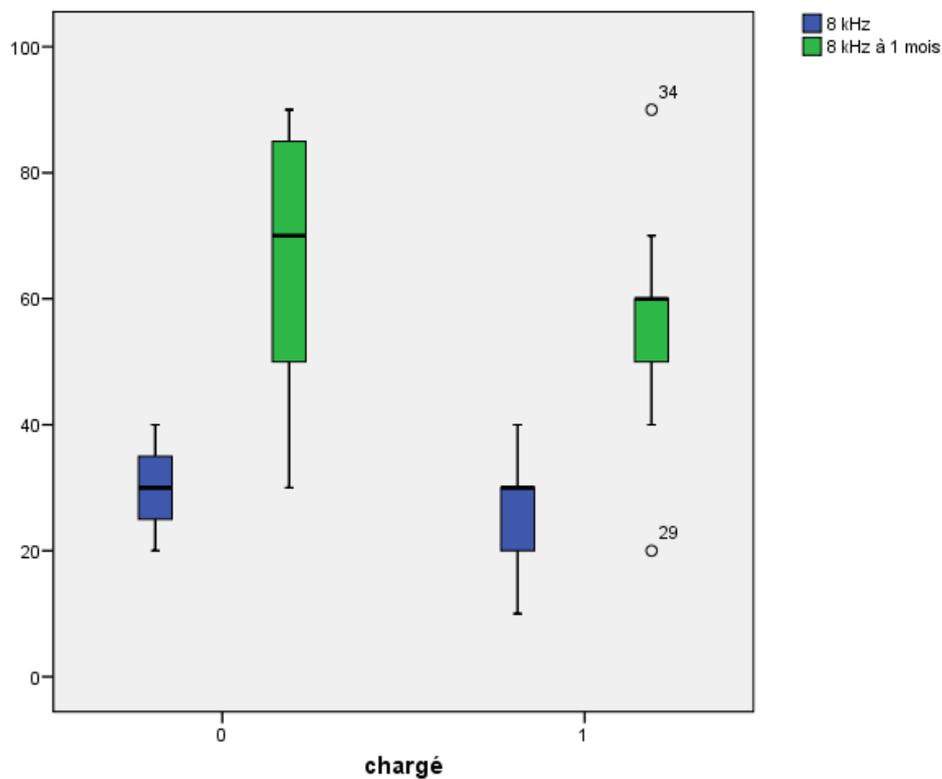


Figure 8 : boîte à moustaches représentant les seuils retrouvés à 8000Hz avant et après implantation.

6/ A la fréquence de 16000Hz :

A 16000Hz, nous avons pu mettre en évidence une différence significative entre les deux porte électrodes que ce soit à court terme ou à long terme et ceci dans les deux types de tests utilisés. Cette différence est en faveur du porte électrode chargé en dexaméthasone.

Différence moyenne des seuils entre le PE nu et le PE chargé avant implantation	4,937
Différence moyenne des seuils entre le PE nu et le PE chargé 1 mois après implantation	26,269
Différence moyenne des seuils entre le PE nu et le PE chargé 1 an après implantation	28,000

Tableau 14 : différence moyenne des seuils auditifs retrouvés pour les spécimens implantés avec le porte électrode nu et ceux retrouvés pour les spécimens implantés avec le porte électrode chargé, avant implantation, 1 mois après implantation et 1 an après implantation, pour la fréquence 16000Hz.

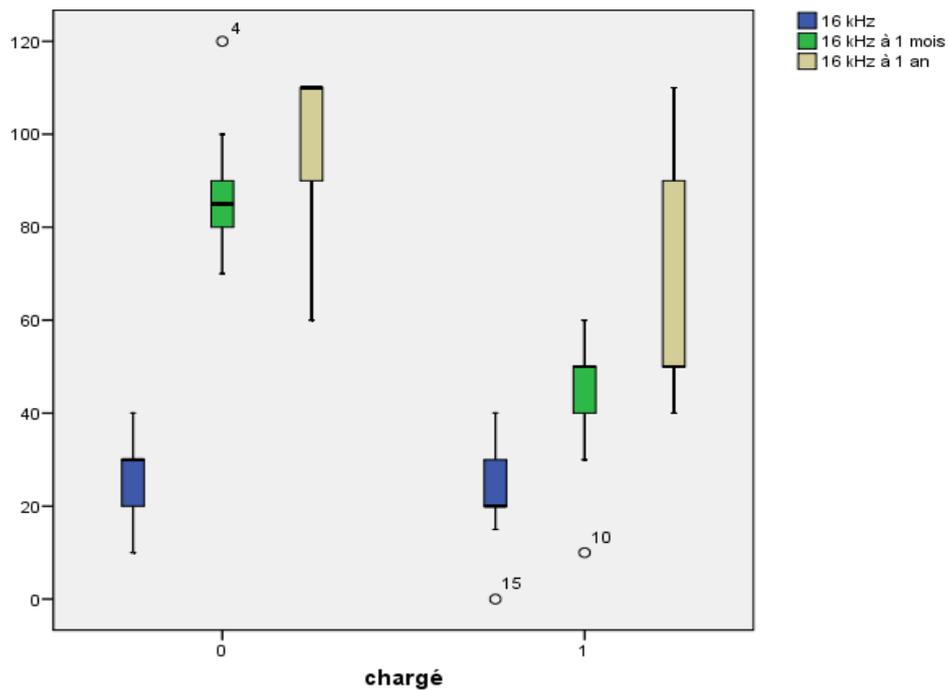


Figure 9 : boîte à moustaches représentant les seuils retrouvés à 16000Hz avant et après implantation.

16000Hz	p	
	U de Mann et Whitney	T de Student
1 mois post implantation	0,001	0,000
1 an post implantation	0,029	0,016

Tableau 15 : valeurs de p pour les résultats à 16000Hz.

Fréquence	p			
	U de Mann et Whitney		T de Student	
	Court terme	Long terme	Court terme	Long terme
500	0,026	0,010	0,024	0,011
1000	0,046	0,020	0,063	0,025
2000	0,048	-	0,405	-
4000	0,014	0,969	0,013	0,901
8000	0,296	-	0,304	-
16000	0,001	0,029	0,000	0,000

Tableau 16 : Récapitulatif de la significativité statistique pour chaque fréquence à court et long terme et pour chaque test statistique utilisé.

IV/ Comparaison des résultats en terme de préservation de l'audition résiduelle en fonction de la concentration de dexaméthasone:

Nous avons étudié la différence de résultat en terme de conservation de l'audition résiduelle, entre le porte électrode chargé en dexaméthasone à la concentration de 1% et celui chargé à 10%.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux concentrations en terme de conservation de l'audition résiduelle.

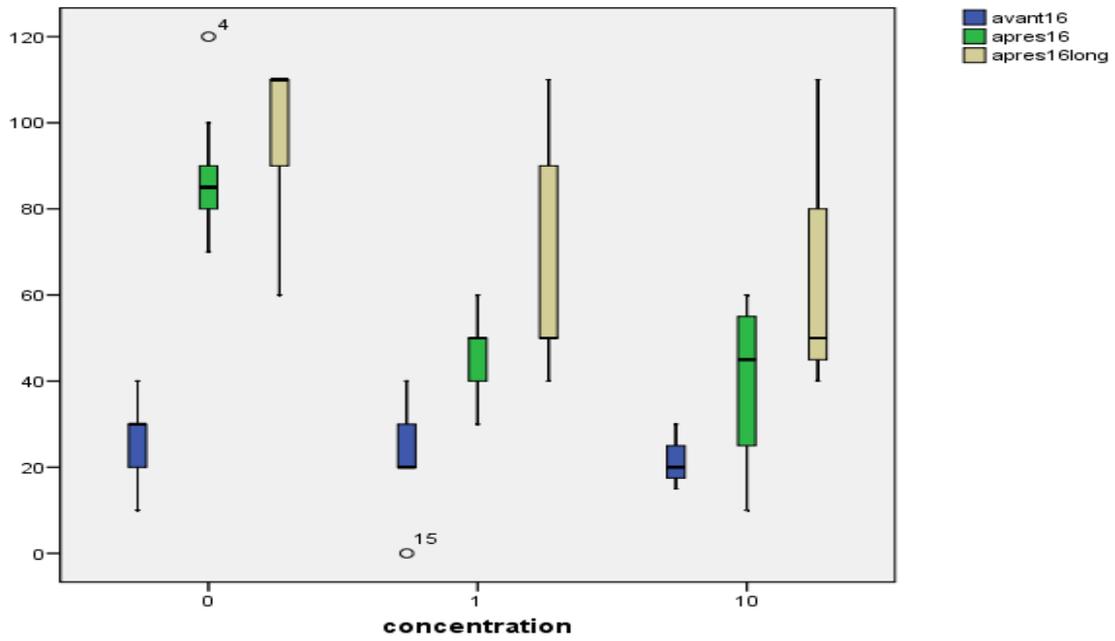


Fig 10 : Représentation des résultats à 16000Hz, avant implantation, à 1 mois de l'implantation et à 1 an de l'implantation pour les différents types de porte électrodes utilisés ("nu", chargé à 1% et chargé à 10%).

DISCUSSION

I/ Choix du modèle animal :

Plusieurs raisons nous ont poussé à utiliser la gerbille de Mongolie pour notre étude. L'une d'elle est le fait que beaucoup d'études ont déjà été réalisées sur cette espèce notamment dans le domaine de la recherche sur l'audition et sa dégradation. En effet, l'accès aisé à la bulle auditive très superficielle rend l'animal attrayant pour l'étude de la sphère auditive. D'autre part, la gerbille de Mongolie est facile à élever et le coût de son entretien est minime. Il faut ajouter qu'il s'agit d'un animal docile.

II/ Seuils auditifs avant implantation :

Plusieurs équipes ont déjà déterminé des seuils auditifs chez la gerbille. Les différences résident dans le mode de recueil des seuils ainsi que les conditions de ce recueil.

C'est l'équipe de Suberman qui propose la technique la plus proche de la nôtre, puisque les seuils sont déterminés par potentiels évoqués auditifs précoces du tronc cérébral. La stimulation est réalisée par des tone bursts. Cependant, les tests sont réalisés en champ libre et la gerbille est anesthésiée par une injection d'un mélange de xylazine et kétamine⁴². Boettcher avait prouvé auparavant que cette anesthésie n'altérerait pas les ondes des potentiels évoqués auditifs précoces du tronc cérébral en terme de latence ou d'amplitude⁴³. Les seuils retrouvés par Suberman sont compris entre 20 et 55 dB SPL pour les fréquences 500, 1000, 2000, 4000, 8000 et 16000 Hz, avec une courbe en cloche⁴².

Boettcher, quant à lui, retrouve des seuils compris entre 10 et 25 dB SPL en moyenne pour des gerbilles âgées de 4 à 8 mois. Ces seuils sont obtenus par potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral sous anesthésie induite par injection de xylazine et kétamine. La stimulation est réalisée par des tone pips⁴⁴.

Hamann⁴⁶ estime les seuils aux environs de 30dB SPL pour 5 gerbilles âgées de 28 à 29 mois, grâce à des potentiels évoqués auditifs dont le protocole est identique à Boettcher.

Enfin, Müller⁴⁷ détermine les seuils auditifs de ses gerbilles sous anesthésie générale induite par pentobarbital et atropine, grâce au recueil des potentiels d'action à la fenêtre ronde. La stimulation utilisée consiste en des tone pips. Ses résultats se situent aux alentours

de 30dB SPL pour les fréquences qui nous intéressent. Des études ont permis d'affirmer que les potentiels évoqués auditifs et les potentiels d'action à la fenêtre ronde sont tout à fait similaires^{43, 45}.

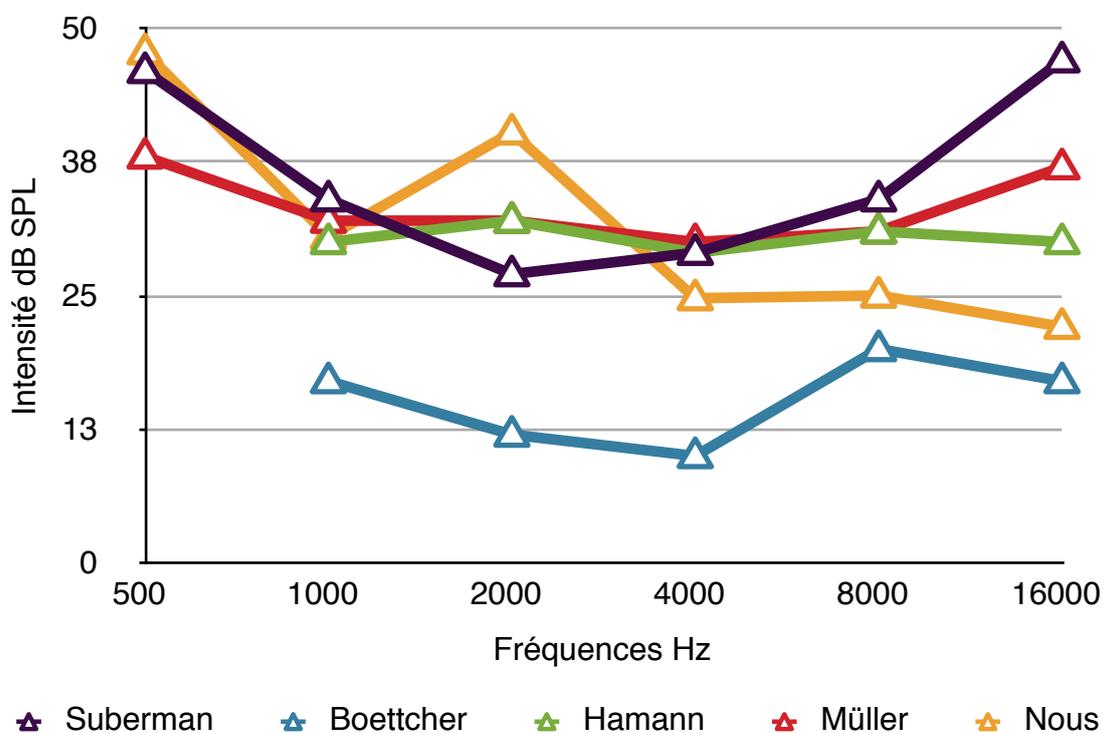


Figure 11 : Schéma représentant les seuils auditifs moyens de gerbilles natives pour les différentes équipes.

Auteurs	Mode de recueil	Condition de recueil	Stimulation	Seuils
Suberman ⁴²	ABR	AG xylazine et kétamine	Tone bursts	[20-55]
Boettcher ⁴⁴	ABR	AG xylazine et kétamine	Tone pips	[10-25]
Hamann ⁴⁶	ABR	AG xylazine et kétamine	Tone pips	30
Müller ⁴⁷	CAP	AG pentobarbital et atropine	Tone pips	30
Nous	ABR	AG gazeuse O2 et Isoflurane	Tone pips	[22-48]

Tableau 11 : Seuils auditifs retrouvés chez la gerbille native par les différentes équipes. (ABR = Auditory Brainstem Response = Potentiels évoqués auditifs) (CAP = Compound Action Potential = Potentiel d'Action Global).

Certaines équipes utilisent le conditionnement pour déterminer les seuils auditifs, en utilisant de faibles courants électriques et un conditionnement par l'eau⁴⁸ ou des friandises⁴⁶. En général, les seuils physiologiques notamment par potentiels évoqués auditifs sont plus hauts que les seuils obtenus par conditionnement^{46, 49, 50}, mais il a été montré la corrélation entre le delta déterminé par potentiels évoqués auditifs et le delta déterminé par conditionnement en matière de perte d'audition après destruction des cellules ciliées chez le lapin et le rat, par exposition au bruit ou après administration de kanamycine^{49, 50}. Même si l'anesthésie est évitée par cette méthode, ses inconvénients restent néanmoins importants puisque les seuils sont déterminés selon une méthode subjective et nécessite un long travail préliminaire pour le conditionnement. Ces raisons nous ont poussés à ne pas adopter cette méthode pour la détermination des seuils auditifs chez nos spécimens.

III/ L'implantation :

La gerbille est un animal fragile, les pertes importantes durant la phase d'implantation sont essentiellement dues à des accidents anesthésiques. Il faut ajouter à cela le risque chirurgical dû à la proximité de l'artère stapédo-hyoïdienne qui représente 15% du débit carotidien¹⁶.

IV/ Choix des fréquences étudiées :

Concernant les fréquences étudiées, comme l'affirmait Salt, l'application à la fenêtre ronde implique des concentrations plus importantes au niveau de la base de la cochlée et suggère ainsi une protection plus facilement accordée aux hautes fréquences^{51, 52}. Or, généralement, l'audition résiduelle se situe au niveau des fréquences graves dont la tonotopie se situe à l'apex de la cochlée, raison pour laquelle les porte électrodes destinés à une stimulation électroacoustique sont plus courts que les implants traditionnels. Il semblait donc évident que l'étude devait porter sur des fréquences plus graves. La cartographie de la cochlée de la gerbille a été établie grâce aux travaux de Müller en 1996⁴⁷. Il s'avère que le spectre

auditif de l'animal s'étend de 100 à 60000 Hz sur 3 tours de spire ^{44, 47, 53, 54}. Grâce à la cartographie, nous avons pu déterminer les fréquences pour lesquelles il existait un contact avec le porte électrode. En effet le porte électrode se situe au niveau des fréquences comprises entre 17000 et 60000Hz. Ainsi, nous avons bien étudié les fréquences situées plus à l'apex de la cochlée.

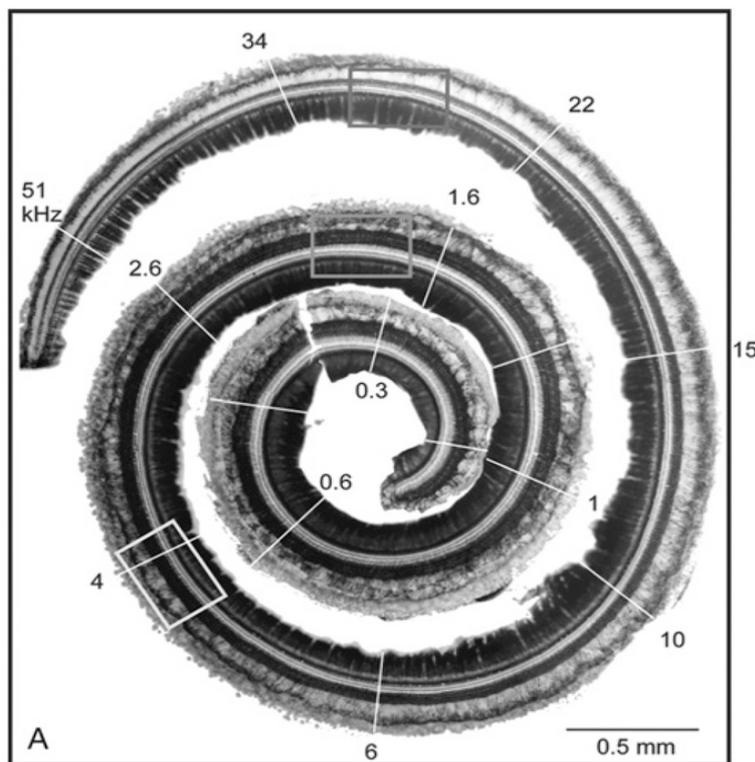


Figure 12 : Photomontage montrant une cochlée entière de gerbille et la cartographie tonotopique. Figure tirée de l'article de Suberman⁴², elle-même dérivée des travaux de Müller⁴⁷.

V/ Résultats à proprement parler de l'étude : la perte auditive après implantation :

Une amélioration de la perte auditive sur les hautes fréquences par délivrance de dexaméthasone via la fenêtre ronde avant implantation chez le cochon d'Inde avait été mise en évidence par de nombreuses équipes^{23, 25, 55}, avec une stabilité des résultats jusqu'à 3 mois après l'implantation⁵⁵. Comme nous l'avons vu précédemment, la dexaméthasone pourrait aider à diminuer l'inflammation locale post chirurgicale et ainsi, diminuer l'apoptose des cellules ciliées notamment en agissant au niveau de la voie extrinsèque faisant intervenir le TNF^{16, 19, 22}.

Eastwood a prouvé l'effet bénéfique de l'application de dexaméthasone à la fenêtre ronde sur un modèle utilisant des cochons d'Inde, chez qui était réalisée une implantation dans le deuxième virage de la cochlée²². Lors de ce travail, l'audition était testée 4 semaines après l'implantation afin de laisser le temps à la fibrose de se créer. En effet, on peut penser que la détermination trop précoce de seuils auditifs post implantation pourraient surestimer les résultats, c'est pourquoi nous avons décidé dans notre travail de déterminer ces seuils, au moins 4 semaines après le geste chirurgical. Nous avons également décidé d'étudier les résultats du porte électrode chargé en dexaméthasone plus d'un an après implantation afin de connaître les effets à long terme de la libération de corticoïdes dans la rampe tympanique et ce d'autant plus que la perte auditive est progressive après une implantation cochléaire^{56, 57}.

Chang avait également étudié l'application locale de dexaméthasone à la fenêtre ronde. L'étude avait consisté en une comparaison des résultats obtenus en terme de conservation de l'audition, après application à la fenêtre ronde de concentrations différentes de corticoïdes et avec des temps d'application variables. Il avait alors été démontré, d'une part, que la protection auditive était améliorée en augmentant le temps d'application et d'autre part, qu'une augmentation des concentrations des stéroïdes permettait de réduire le temps d'application pour des résultats analogues²³. Malheureusement le protocole utilisé n'est pas applicable à l'homme en pratique courante du fait d'un délai d'application trop long pour obtenir une concentration suffisante en dexaméthasone.

Dans toutes les études précédemment citées, se pose le problème de la délivrance du corticoïde. L'administration du médicament par voie intraveineuse a fait sa preuve concernant la protection de l'audition résiduelle lors de l'implantation cochléaire⁵⁸. Cependant, l'existence de la barrière hémato-cochléaire implique de fortes doses pourvoyeuses d'effets indésirables importants. Pour cette raison, la corticothérapie locale a été privilégiée, mais les applications au niveau de la fenêtre ronde ne permettent pas un contrôle satisfaisant de la dose administrée à l'oreille interne⁵⁹. D'autre part, il s'avère que les concentrations médicamenteuses ne sont pas homogènes dans la périlymphe, avec une décroissance de celles-ci tout au long de la rampe tympanique⁶⁰⁻⁶².

Vivero avait quant à lui, affirmé par un modèle utilisant des cochons d'Inde, que l'application locale de dexaméthasone par l'intermédiaire d'un micro cathéter dans la cochléostomie, permettait une meilleure conservation de l'audition résiduelle lors de l'insertion d'électrodes dans la rampe tympanique, pour les fréquences 1000, 4000 et 16000Hz. Il avait également mis en évidence que cette conservation était stable durant 1 mois²⁴. Cependant, l'utilisation du micro cathéter peut induire un traumatisme supplémentaire au niveau de l'organe de Corti, par l'augmentation de la pression des liquides intra labyrinthiques. Ainsi, ont été développées des pompes micro osmotiques qui permettent de fournir une perfusion de dexaméthasone à long terme. Cependant, celles-ci nécessitent des interventions chirurgicales supplémentaires et augmentent ainsi le risque d'infections cochléaires⁶³.

La méthode développée dans la présente étude permet de s'affranchir de tous ces inconvénients puisque le corticoïde est directement libéré par le matériel implanté. Afin d'estimer la concentration du corticoïde dans la périlymphe au cours du temps, un modèle mathématique a été élaboré par Krenzlin⁵⁹. Selon lui, la quantité de corticoïdes libérée par le polymère en silicone est linéaire à partir du 20^{ème} jour, avec une courbe légèrement ascendante, dans un milieu in vitro d'équivalent de périlymphe, à 37°C (*figures 12 et 13*). Il faut noter que plus la concentration du polymère est importante, moins le taux de relargage est grand.

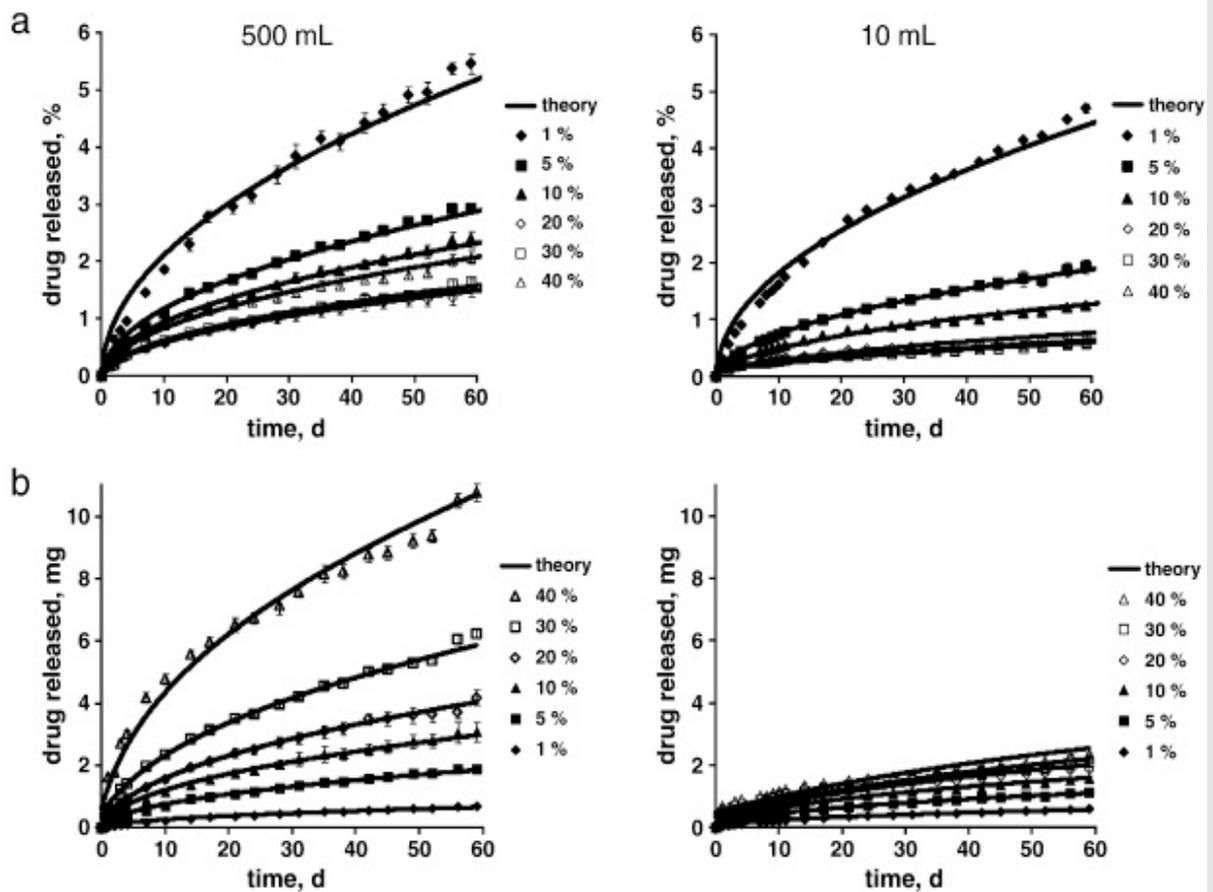


Figure 12 : Graphiques issus des travaux de Krenzlin⁵⁹, représentant l'effet de relargage par le silicone chargé à différentes doses dans un équivalent de périlymphe (500mL à gauche et 10 mL à droite), in vitro à 37°C. Les graphiques « a » représentent le taux de relargage alors que les graphiques « b » représentent la quantité effective relarguée.

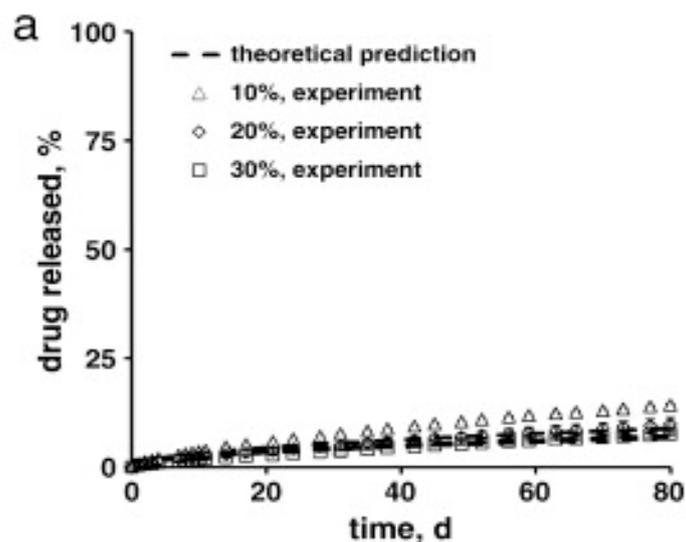


Figure 13 : Graphiques issus des travaux de Krenzlin⁵⁹, représentant le taux de relargage pour les différentes concentrations de corticoïdes au cours du temps pour un rapport physiologique « volume de l'implant / volume de périlymphe ».

D'autre part, lors de la chirurgie, les propriétés biomécaniques de l'implant cochléaire sont d'une importance cruciale. Le matériel implanté ne doit être ni trop souple ni trop rigide sous peine, dans le premier cas de rendre l'insertion très difficile et dans l'autre traumatique. Krenzlin a étudié ce point lors de l'étude préliminaire⁵⁹ : Plus la concentration augmente, plus la rigidité du système augmente. Ainsi, les trois paramètres étudiés que sont la résistance à la perforation, le pourcentage d'allongement jusqu'à la rupture et l'énergie lors de la rupture, diminuent avec l'augmentation de la teneur en médicament. Ainsi, si l'augmentation de la concentration en corticoïdes permettrait d'obtenir théoriquement une meilleure protection, cet avantage est contre balancé par le fait que le porte électrode serait plus traumatisant. Des études complémentaires sont nécessaires avec notamment comparaison des seuils auditifs post implantation pour des porte électrodes de concentration croissante, afin de connaître la concentration pour laquelle le compromis est le plus intéressant. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence ici entre le porte électrode chargé à 1% et celui chargé à 10%, mais nous ne disposons que de 5 spécimens implantés avec le porte électrode chargé à 10%.

Enfin, il semble que les résultats à long terme en faveur du porte électrode « nu » à 500 et 1000 Hz soient à nuancer étant donné la difficulté d'interprétation des PEA post implantation à ces fréquences, d'autant plus que ce phénomène n'a jamais été décrit dans la littérature. Dans tous les cas, les résultats sont à confirmer par une étude incluant une plus grande cohorte.

CONCLUSION

ET

PERSPECTIVES

Cette étude indique qu'un porte électrode à libération prolongée de dexaméthasone permet d'améliorer la conservation à court terme, des restes auditifs après implantation pour les fréquences 500, 1000, 2000, 4000 et 16000Hz chez la gerbille. Les résultats à long terme sont plus mitigés et nécessitent d'être contrôlés. Ce nouveau type de porte électrode ne bouleverse aucunement le déroulement de l'intervention et il s'agit d'une méthode applicable en pratique courante n'occasionnant aucun désagrément pour le chirurgien.

Un protocole de microscopie confocale sera prochainement mis au point dans le but de prouver une préservation des cellules ciliées plus importante avec le porte électrode chargé en dexaméthasone en comparaison avec le porte électrode « nu ».

Des recherches sur les voies de protection mises en jeu par les corticoïdes sont en cours avec notamment un travail sur leur rôle antiapoptotique. Parallèlement, des recherches pharmacodynamiques in vivo ont vu le jour, afin de déterminer la variation réelle de la concentration périlymphatique du corticoïde dans le temps.

D'autre part, si ces résultats sont encourageants dans le domaine de l'implantation cochléaire, le champ d'action d'un tel polymère ne se réduit pas à cet unique domaine. En effet, il ouvre de nouvelles pistes dans la vectorisation de produits pharmaceutiques dans l'oreille interne.

BIBLIOGRAPHIE

1. Boggess WJ, Baker JE, Balkany TJ. Loss of residual hearing after cochlear implantation. *Laryngoscope* 1989;99:1002-5.
2. Gomaa NA, Rubinstein JT, Lowder MW, Tyler RS, Gantz BJ. Residual speech perception and cochlear implant performance in postlingually deafened adults. *Ear Hear* 2003;24:539-44.
3. Rizer FM, Arkis PN, Lippy WH, Schuring AG. A postoperative audiometric evaluation of cochlear implant patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1988;98:203-6.
4. Rubinstein JT, Parkinson WS, Tyler RS, Gantz BJ. Residual speech recognition and cochlear implant performance: effects of implantation criteria. *Am J Otol* 1999;20:445-52.
5. James C, Albegger K, Battmer R, et al. Preservation of residual hearing with cochlear implantation: how and why. *Acta Otolaryngol* 2005;125:481-91.
6. Erixon E, Kobler S, Rask-Andersen H. Cochlear implantation and hearing preservation: Results in 21 consecutively operated patients using the round window approach. *Acta Otolaryngol* 2012 Sep;132(9):923-31.
7. Briggs RJ, Tykocinski M, Xu J, et al. Comparison of round window and cochleostomy approaches with a prototype hearing preservation electrode. *Audiol Neurootol* 2006;11 Suppl 1:42-8.
8. Gantz BJ, Turner CW. Combining acoustic and electrical hearing. *Laryngoscope* 2003;113:1726-30.
9. Lenarz T, Stover T, Buechner A, et al. Temporal bone results and hearing preservation with a new straight electrode. *Audiol Neurootol* 2006;11 Suppl 1:34-41.
10. Skarzynski H, Lorens A, D'Haese P, et al. Preservation of residual hearing in children and post-lingually deafened adults after cochlear implantation: an initial study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2002;64:247-53.
11. Braun S, Ye Q, Radeloff A, Kiefer J, Gstoettner W, Tillein J. Protection of inner ear function after cochlear implantation: compound action potential measurements after local application of glucocorticoids in the guinea pig cochlea. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2011;73(4):219-28.
12. Tamir S, Ferrary E, Borel S, Sterkers O, Bozorg Grayeli A. Hearing preservation after cochlear implantation using deeply inserted flex atraumatic electrode arrays. *Audiol Neurootol* 2012;17(5):331-7.

13. Alexiades G, Roland JT, Jr., Fishman AJ, Shapiro W, Waltzman SB, Cohen NL. Cochlear reimplantation: surgical techniques and functional results. *Laryngoscope* 2001;111:1608-13.
14. Araki S, Kawano A, Seldon HL, Shepherd RK, Funasaka S, Clark GM. Effects of intracochlear factors on spiral ganglion cells and auditory brain stem response after long-term electrical stimulation in deafened kittens. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:425-33.
15. Choi CH, Oghalai JS. Predicting the effect of post-implant cochlear fibrosis on residual hearing. *Hear Res* 2005;205:193-200.
16. Terranti A. Modèle expérimental d'implantation cochléaire chez la gerbille. Thèse de médecine, Université Lille 2 2011.
17. Nguyen Y, Couloigner V, Rudic M, et al. An animal model of cochlear implantation with an intracochlear fluid delivery system. *Acta Otolaryngol* 2009;129:1153-9.
18. Wang J, Van De Water TR, Bonny C, de Ribaupierre F, Puel JL, Zine A. A peptide inhibitor of c-Jun N-terminal kinase protects against both aminoglycoside and acoustic trauma-induced auditory hair cell death and hearing loss. *J Neurosci* 2003;23:8596-607.
19. Eshraghi AA, Adil E, He J, Graves R, Balkany TJ, Van De Water TR. Local dexamethasone therapy conserves hearing in an animal model of electrode insertion trauma-induced hearing loss. *Otol Neurotol* 2007;28:842-9.
20. Maetani T, Hyodo J, Takeda S, Hakuba N, Kiyofumi G. Prednisolone prevents transient ischemia-induced cochlear damage in gerbils. *Acta Otolaryngol Suppl* 2009:24-7.
21. Eshraghi AA, Van de Water TR. Cochlear implantation trauma and noise-induced hearing loss: Apoptosis and therapeutic strategies. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2006;288:473-81.
22. Eastwood H, Chang A, Kel G, Sly D, Richardson R, O'Leary SJ. Round window delivery of dexamethasone ameliorates local and remote hearing loss produced by cochlear implantation into the second turn of the guinea pig cochlea. *Hear Res* 2010 Jun 14;265 (1-2):25-9.
23. Chang A, Eastwood H, Sly D, James D, Richardson R, O'Leary S. Factors influencing the efficacy of round window dexamethasone protection of residual hearing post-cochlear implant surgery. *Hear Res* 2009;255:67-72.
24. Vivero RJ, Joseph DE, Angeli S, et al. Dexamethasone base conserves hearing from electrode trauma-induced hearing loss. *Laryngoscope* 2008;118:2028-35.

25. James DP, Eastwood H, Richardson RT, O'Leary SJ. Effects of round window dexamethasone on residual hearing in a Guinea pig model of cochlear implantation. *Audiol Neurootol* 2008;13:86-96.
26. Connolly TM, Eastwood H, Kel G, Lisnichuk H, Richardson R, O'Leary S. Pre-operative intravenous dexamethasone prevents auditory threshold shift in a guinea pig model of cochlear implantation. *Audiol Neurootol* 2011;16(3):137-44.
27. Van De Water TR, Abi Hachem RN, Dinh CT, et al. Conservation of hearing and protection of auditory hair cells against trauma-induced losses by local dexamethasone therapy: molecular and genetic mechanisms. *Cochlear Implants Int* 2010 Jun;11 Suppl 1:42-55.
28. Rajan GP, Kuthubutheen J, Hedne N, Krishnaswamy J. The role of preoperative, intratympanic glucocorticoids for hearing preservation in cochlear implantation: a prospective clinical study. *Laryngoscope* 2012 Jan;122(1):190-5.
29. Hou D, Wu H, Yang J, Zhang P, Zhang S, Chen J. [Dexamethasone pharmacokinetics in perilymph of guinea pig after different topical administrations]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2005;19:307-10.
30. Liu HJ, Dong MM, Chi FL. Dexamethasone pharmacokinetics in Guinea pig inner ear perilymph. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2006;68:93-8.
31. Yang J, Wu H, Zhang P, Hou DM, Chen J, Zhang SG. The pharmacokinetic profiles of dexamethasone and methylprednisolone concentration in perilymph and plasma following systemic and local administration. *Acta Otolaryngol* 2008;128:496-504.
32. Chouard CH. Histoire de l'implant cochléaire. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2010;127:288-96.
33. House WF, Urban J. Long term results of electrode implantation and electronic stimulation of the cochlea in man. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1973;82:504-17.
34. Simmons FB, Mongeon CJ, Lewis WR, Huntington DA. Electrical Stimulation of Acoustical Nerve and Inferior Colliculus. *Arch Otolaryngol* 1964;79:559-68.
35. Merzenich MM, Brugge JF. Representation of the cochlear partition of the superior temporal plane of the macaque monkey. *Brain Res* 1973;50:275-96.
36. Michelson RP, Merzenich MM, Pettit CR, Schindler RA. A cochlear prosthesis: further clinical observations; preliminary results of physiological studies. *Laryngoscope* 1973;83:1116-22.
37. Chouard CH, MacLeod P. Implantation of multiple intracochlear electrodes for rehabilitation of total deafness: preliminary report. *Laryngoscope* 1976;86:1743-51.

38. Hoffman RA, Cohen NL. Complications of cochlear implant surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1995;166:420-2.
39. Bhatia K, Gibbin KP, Nikolopoulos TP, O'Donoghue GM. Surgical complications and their management in a series of 300 consecutive pediatric cochlear implantations. *Otol Neurotol* 2004;25:730-9.
40. Cohen NL, Hoffman RA. Complications of cochlear implant surgery in adults and children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991;100:708-11.
41. Prager JD, Neidich MJ, Perkins JN, Meinzen-Derr J, Greinwald JH, Jr. Minimal access and standard cochlear implantation: A comparative study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012 Aug;76(8):1102-6.
42. Suberman TA, Campbell AP, Adunka OF, Buchman CA, Roche JP, Fitzpatrick DC. A gerbil model of sloping sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2011 Jun;32(4):544-52.
43. Boettcher FA, Mills JH, Norton BL. Age-related changes in auditory evoked potentials of gerbils. I. Response amplitudes. *Hear Res* 1993;71:137-45.
44. Boettcher FA, Mills JH, Dubno JR, Schmiedt RA. Masking of auditory brainstem responses in young and aged gerbils. *Hear Res* 1995;89:1-13.
45. Mills JH, Schmiedt RA, Kulish LF. Age-related changes in auditory potentials of Mongolian gerbil. *Hear Res* 1990;46:201-10.
46. Hamann I, Gleich O, Klump GM, et al. Behavioral and evoked-potential thresholds in young and old Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Hear Res* 2002;171:82-95.
47. Muller M. The cochlear place-frequency map of the adult and developing Mongolian gerbil. *Hear Res* 1996;94:148-56.
48. Sarro EC, Sanes DH. Prolonged maturation of auditory perception and learning in gerbils. *Dev Neurobiol* 2010 Aug;70(9):636-48.
49. Borg E. Auditory thresholds in rats of different age and strain. A behavioral and electrophysiological study. *Hear Res* 1982;8:101-15.
50. Borg E, Engstrom B. Hearing thresholds in the rabbit. A behavioral and electrophysiological study. *Acta Otolaryngol* 1983;95:19-26.
51. Salt AN. Simulation of methods for drug delivery to the cochlear fluids. *Adv Otorhinolaryngol* 2002;59:140-8.

52. Salt AN, Plontke SK. Local inner-ear drug delivery and pharmacokinetics. *Drug Discov Today* 2005;10:1299-306.
53. Greenwood DD. Comparing octaves, frequency ranges, and cochlear-map curvature across species. *Hear Res* 1996;94:157-62.
54. McFadden SL, Walsh EJ, McGee J. Onset and development of auditory brainstem responses in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). *Hear Res* 1996;100:68-79.
55. Maini S, Lisnichuk H, Eastwood H, et al. Targeted therapy of the inner ear. *Audiol Neurootol* 2009;14:402-10.
56. Gstoeitner WK, Helbig S, Maier N, Kiefer J, Radloff A, Adunka OF. Ipsilateral electric acoustic stimulation of the auditory system: results of long-term hearing preservation. *Audiol Neurootol* 2006;11 Suppl 1:49-56.
57. Woodson EA, Reiss LA, Turner CW, Gfeller K, Gantz BJ. The Hybrid cochlear implant: a review. *Adv Otorhinolaryngol* 2010;67:125-34.
58. Connolly TM, Eastwood H, Kel G, Lisnichuk H, Richardson R, O'Leary S. Pre-operative intravenous dexamethasone prevents auditory threshold shift in a guinea pig model of cochlear implantation. *Audiol Neurootol*;16:137-44.
59. Krenzlin S, Vincent C, Munzke L, Gnansia D, Siepmann J, Siepmann F. Predictability of drug release from cochlear implants. *J Control Release* 2012;159:60-8.
60. Plontke SK, Biegner T, Kammerer B, Delabar U, Salt AN. Dexamethasone concentration gradients along scala tympani after application to the round window membrane. *Otol Neurotol* 2008;29:401-6.
61. Plontke SK, Mynatt R, Gill RM, Borgmann S, Salt AN. Concentration gradient along the scala tympani after local application of gentamicin to the round window membrane. *Laryngoscope* 2007;117:1191-8.
62. Mynatt R, Hale SA, Gill RM, Plontke SK, Salt AN. Demonstration of a longitudinal concentration gradient along scala tympani by sequential sampling of perilymph from the cochlear apex. *J Assoc Res Otolaryngol* 2006;7:182-93.
63. Pettingill LN, Minter RL, Shepherd RK. Schwann cells genetically modified to express neurotrophins promote spiral ganglion neuron survival in vitro. *Neuroscience* 2008;152:821-8.

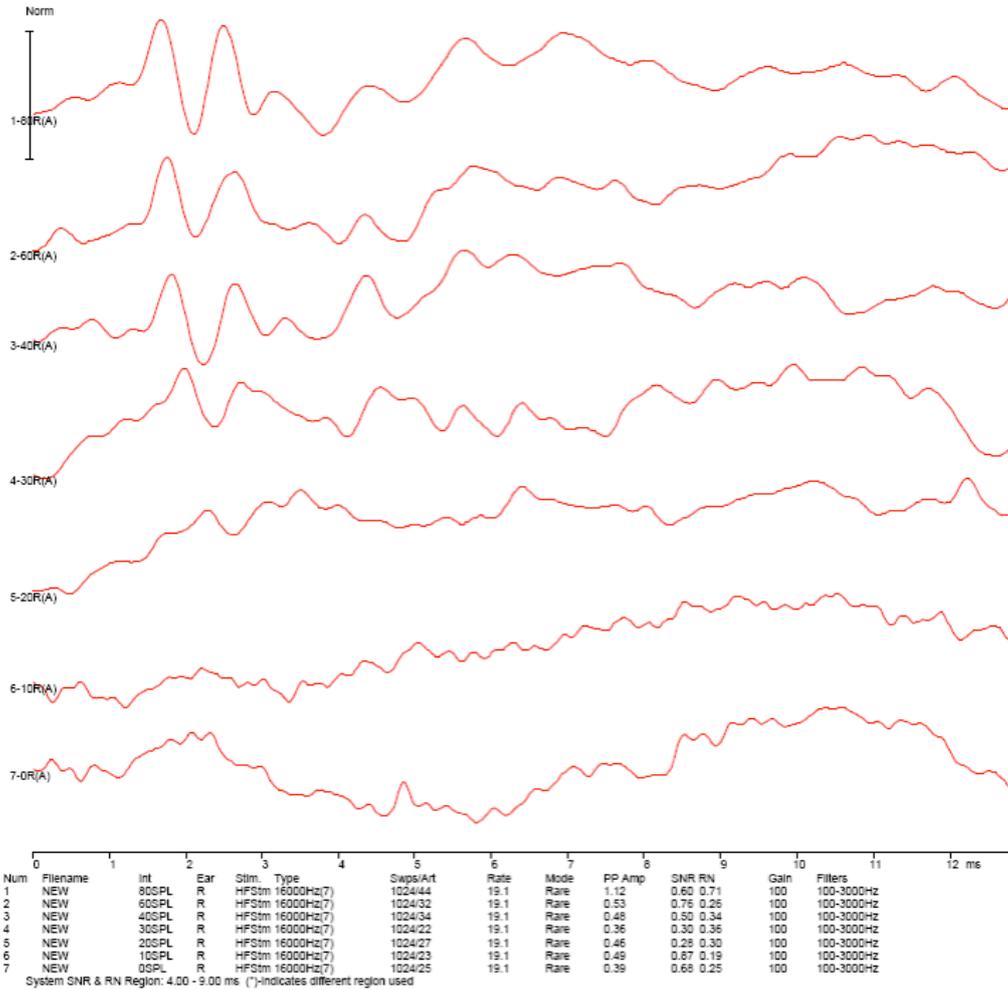
ANNEXES

PEA à 16000 Hz



6860 SW 81st Street Miami, Florida 33143
305-668-6102 • 1-800-IHSYSTEMS • www.ihsys.com

ANDANTE ANDANTE
ID: IHS029-20124201 Page: 1 Test Date: avr..02.2012 Age: (DOB empty) Report: avr..02.2012

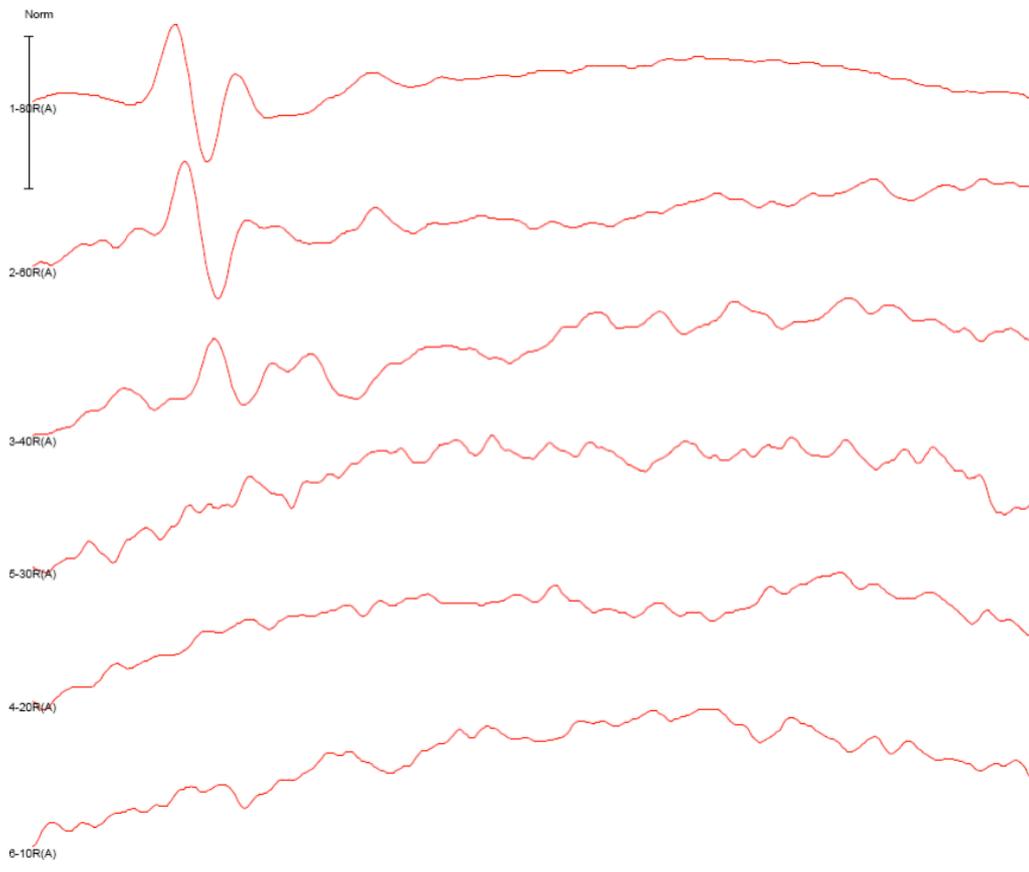


PEA à 8000 Hz



6860 SW 81st Street Miami, Florida 33143
305-668-6102 • 1-800-IHSYSTEMS • www.ihsys.com

TRIOLET TRIOLET
ID: IHS5029-20123N01 Page: 2 Test Date: mars. 23, 2012 Age: (DOB empty) Report: mars. 23, 2012



Num	Filename	Int	Ear	Stim. Type	Swps/Art	Rate	Mode	PP Amp	SNR RN	Gain	Filters
1	NEW	80SPL	R	HFStm 8000Hz(7)	1024/43	19.1	Rare	1.92	0.31 0.83	100	100-3000Hz
2	NEW	60SPL	R	HFStm 8000Hz(7)	1024/38	19.1	Rare	0.99	0.73 0.20	100	100-3000Hz
3	NEW	40SPL	R	HFStm 8000Hz(7)	1024/42	19.1	Rare	0.57	0.24 0.83	100	100-3000Hz
4	NEW	20SPL	R	HFStm 8000Hz(7)	1024/46	19.1	Rare	0.66	0.16 0.49	100	100-3000Hz
5	NEW	30SPL	R	HFStm 8000Hz(7)	1024/37	19.1	Rare	0.56	0.11 0.63	100	100-3000Hz
6	NEW	10SPL	R	HFStm 8000Hz(7)	1024/27	19.1	Rare	0.66	1.00 0.16	100	100-3000Hz

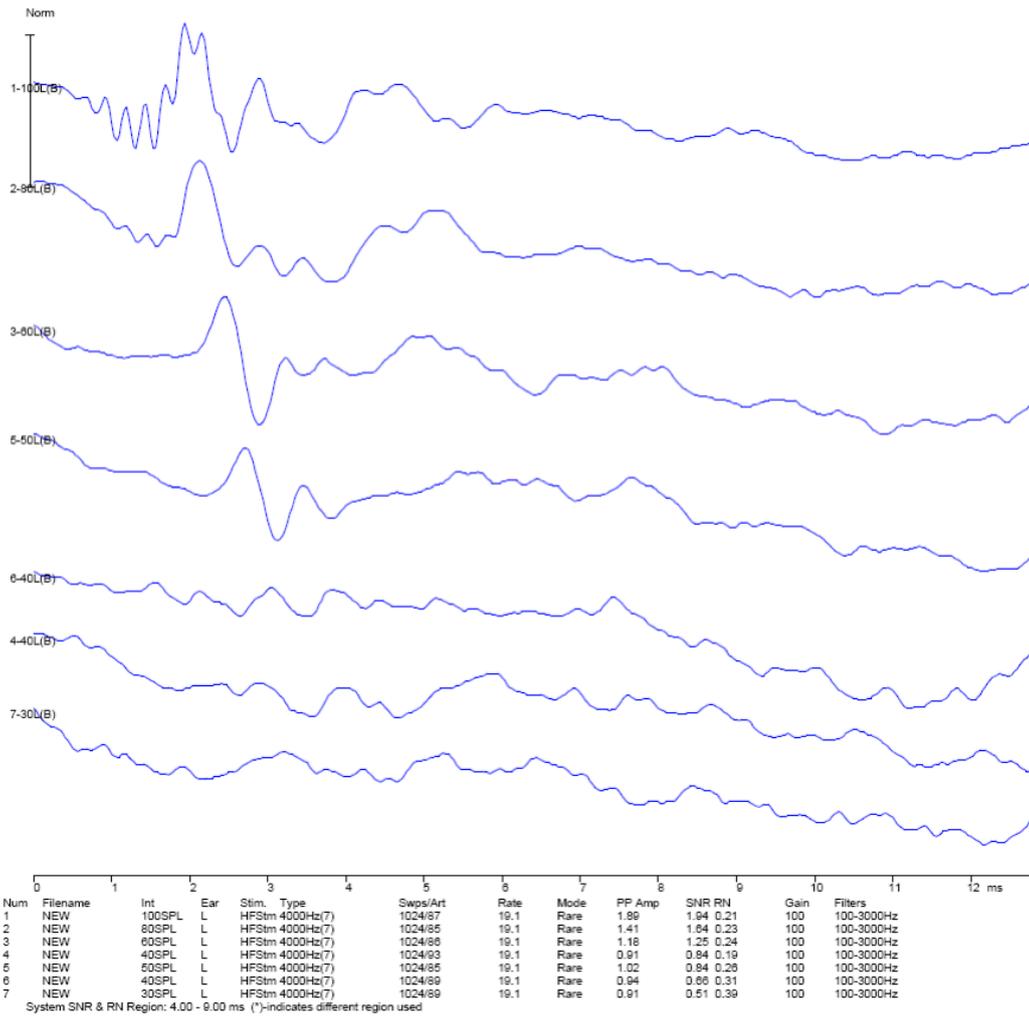
System SNR & RN Region: 4.00 - 9.00 ms (*)-indicates different region used

PEA à 4000 Hz



6860 SW 81st Street Miami, Florida 33143
305-668-6102 • 1-800-IHSYSTEMS • www.ihsys.com

biscotte biscotte
ID: IHS6029-2012E01 Page: 8 Test Date: févr. 14, 2012 Age: (DOB empty) Report: févr. 14, 2012

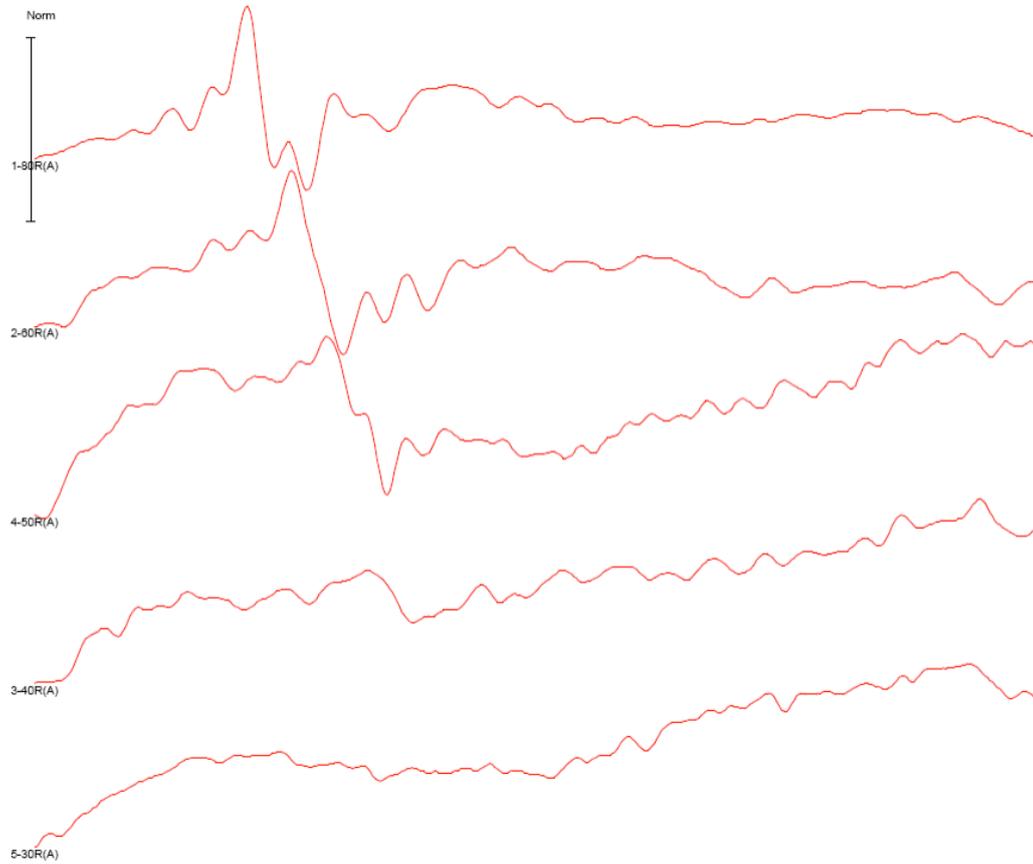


PEA à 2000 Hz



6860 SW 81st Street Miami, Florida 33143
305-668-6102 • 1-800-IHSYSTEMS • www.ihsys.com

ARPEGE ARPEGE
ID: IHS6028-20123A01 Page: 4 Test Date: mars. 10. 2012 Age: (DOB empty) Report: mars. 10. 2012



Num	Filename	Int	Ear	Stim. Type	Swps/Art	Rate	Mode	PP Amp	SNR RN	Gain	Filters
1	NEW	80SPL	R	HFStm 2000Hz(7)	1024/105	19.1	Rare	1.83	0.62 0.44	100	100-3000Hz
2	NEW	60SPL	R	HFStm 2000Hz(7)	1024/114	19.1	Rare	0.88	0.45 0.45	100	100-3000Hz
3	NEW	40SPL	R	HFStm 2000Hz(7)	1024/109	19.1	Rare	0.69	0.34 0.38	100	100-3000Hz
4	NEW	50SPL	R	HFStm 2000Hz(7)	1024/120	19.1	Rare	0.86	0.62 0.25	100	100-3000Hz
5	NEW	30SPL	R	HFStm 2000Hz(7)	1024/111	19.1	Rare	1.21	1.64 0.18	100	100-3000Hz

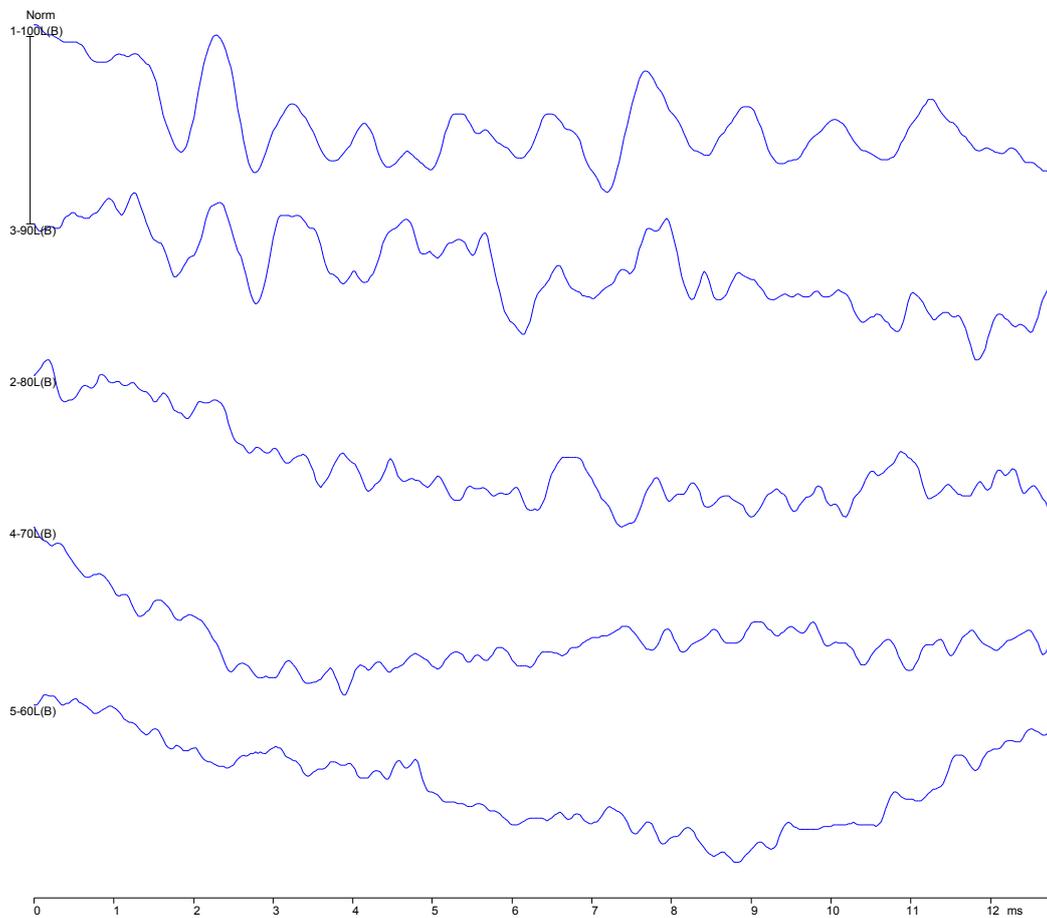
System SNR & RN Region: 4.00 - 9.00 ms (*)-indicates different region used

PEA à 1000 Hz



6860 SW 81st Street Miami, Florida 33143
305-668-6102 • 1-800-IHSYSTEMS • www.ihsys.com

Bony 1
ID: IHS5029-20118501 Page: 7 Test Date: août. 25. 2012 Age: (DOB empty) Report: août. 25. 2012



Num	Filename	Int	Ear	Stim. Type	Swps/Art	Rate	Mode	PP Amp	SNR RN	Gain	Filters
1	NEW	100SPL	L	HFSM 1000Hz(7)	1024/120	19.1	Rare	1.22	1.25 0.30	100	100-3000Hz
2	NEW	80SPL	L	HFSM 1000Hz(7)	1024/88	19.1	Rare	0.68	0.26 0.53	100	100-3000Hz
3	NEW	90SPL	L	HFSM 1000Hz(7)	1024/96	19.1	Rare	0.56	0.74 0.26	100	100-3000Hz
4	NEW	70SPL	L	HFSM 1000Hz(7)	1024/94	19.1	Rare	0.88	0.59 0.23	100	100-3000Hz
5	NEW	60SPL	L	HFSM 1000Hz(7)	1024/102	19.1	Rare	0.82	1.33 0.20	100	100-3000Hz

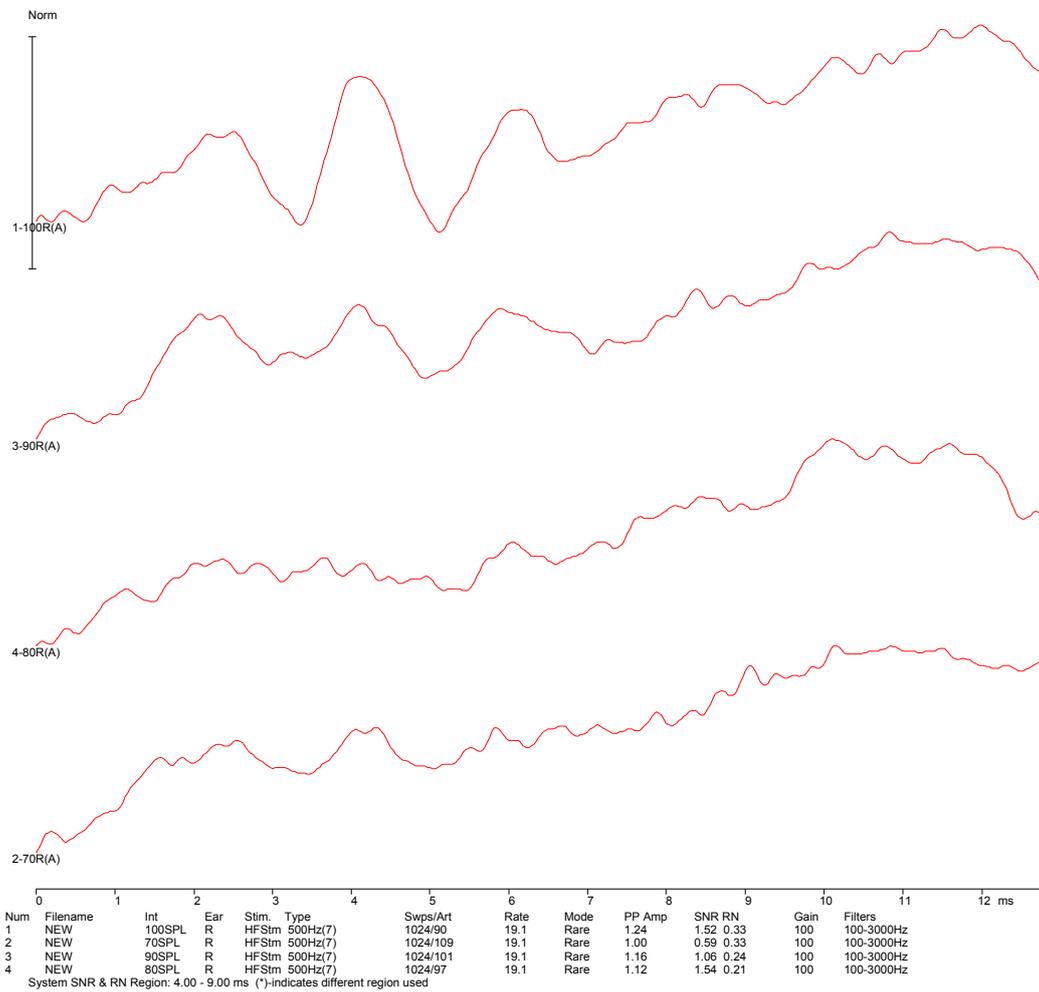
System SNR & RN Region: 4.00 - 9.00 ms (*)-indicates different region used

PEA à 500 Hz



6860 SW 81st Street Miami, Florida 33143
305-668-6102 • 1-800-IHSYSTEMS • www.ihsys.com

nuts 1
ID: IHS5029-20119N01 Page: 4 Test Date: août. 24, 2012 Age: (DOB empty) Report: août. 24, 2012



Auteur : **DOUCHEMENT-SANTERRE Dorothée**

Thèse soutenue le **3 octobre 2012**

Titre de la thèse : **INTERET D'UN PORTE ELECTRODE CHARGE EN DEXAMETHASONE DANS LA CONSERVATION DE L'AUDITION RESIDUELLE EN IMPLANTATION COCHLEAIRE**

Thèse, Médecine, Lille, 2012

Cadre de classement : **Oto Rhino Laryngologie.**

Mots-clés : **Surdité, implantation cochléaire, préservation de l'audition**

Résumé :

Contexte : Depuis 1984, avec l'approbation de la Food and Drug Administration, l'implant cochléaire n'a cessé d'être proposé. Ses indications se sont élargies à des patients présentant une audition résiduelle. Tout l'enjeu est donc de permettre la conservation des restes auditifs. Pour cela, une nouvelle technique chirurgicale appelée «soft surgery» a été élaborée et un nouveau design des porte électrodes a vu le jour pour les patients présentant des restes auditifs. Actuellement les études se tournent vers l'arsenal pharmaceutique avec notamment la corticothérapie locale.

Méthode : Nous avons mené une étude prospective de janvier 2011 à Août 2012 utilisant un modèle d'implantation cochléaire chez la gerbille, dans le but de comparer les effets d'un porte électrode chargé en dexaméthasone avec ceux d'un porte électrode classique dit «nu» en terme de préservation de l'audition résiduelle. La perte auditive moyenne 1 mois et 1 an après l'implantation du porte électrode a été mesurée et nous avons comparé les résultats du porte électrode chargé avec ceux du porte électrode «nu».

Résultats : Nous avons pu mettre en évidence une différence statistiquement significative en faveur du porte électrode chargé en dexaméthasone pour les fréquences 500, 1000, 2000, 4000 et 16000Hz à court terme et à 16000Hz à long terme.

Conclusion : Cette étude indique qu'un porte électrode à libération prolongée de dexaméthasone peut permettre une meilleure conservation de l'audition résiduelle par rapport au porte électrode classique «nu». Ce nouveau matériel ne bouleverse d'aucune façon le déroulement de l'intervention et il s'agit d'une méthode applicable en pratique courante n'occasionnant aucun désagrément pour le chirurgien. Enfin, un tel polymère ouvre de nouvelles pistes dans la vectorisation de produits pharmaceutiques dans l'oreille interne.

Composition du Jury:

Président :

Monsieur le Professeur CHEVALIER

Assesseurs :

Monsieur le Professeur VINCENT

Monsieur le Professeur FAYOUX

Monsieur le Docteur MORTUAIRE

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur VINCENT