

TRAITEMENT DES SURDITÉS COCHLÉAIRES ET DÉFICITS VESTIBULAIRES BRUSQUES IDIOPATHIQUES

Isabelle Udin

Thèse de Master présentée au

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE VAUDOIS
Département d'ORL

Raphael Maire, superviseur
Jocelyne Bloch, expert

Lausanne, 13 décembre 2011

Résumé

Les surdités cochléaires brusques et les déficits vestibulaires brusques idiopathiques constituent l'un des sujets les plus débattus en otologie. Ces deux pathologies naissent d'altération du labyrinthe de l'oreille interne, dont l'étiologie exacte reste aujourd'hui méconnue. Plusieurs hypothèses ont cependant été formulées. Parmi les plus discutées, on retient celle d'une atteinte virale, celle d'une altération de la vascularisation cochléaire ou encore celle d'une affection auto-immune.

La méconnaissance des mécanismes physiopathologiques et l'importance clinique d'un traitement efficace contribuent à multiplier les études, malheureusement celles-ci manquent souvent de rigueur pour être exploitées. Ainsi, plus de 1700 publications sur le sujet sont disponibles dans la littérature médicale. Malgré cette abondance, la pertinence du traitement médicamenteux reste controversée.

Il s'est donc agi ici de faire une revue de la littérature, afin de tenter d'établir l'efficacité éventuelle des traitements selon les critères de l'Evidence-Based-Medicine (EBM). Etant donné le nombre de publications, nous nous sommes limités aux méta-analyses et aux revues systématisées.

Nous avons sélectionné trois méta-analyses et quatre revues de littérature pour notre recherche. Elles évaluaient l'efficacité des traitements médicamenteux suivants ; corticostéroïdes, antithrombotiques, vasodilatateurs, agents hémodiluant, antiviraux, anesthésiques locaux. Aucun de ceux-ci n'a démontré de preuves suffisantes, aussi bien pour les surdités brusques que pour les déficits vestibulaires brusques. Aussi, une abstention médicamenteuse se justifie à ce jour. Par contre, parmi les thérapies non médicamenteuses, la réhabilitation vestibulaire est conseillée après déficit vestibulaire brusque et se détache des autres prises en charge par son efficacité et sa sûreté.

Notons que ces résultats se base sur un niveau de preuve faible. De nouvelles études cliniques sont indispensables. Nous avons tenté d'élaborer quelques pistes pour celles à venir, afin qu'elles soient utilisables dans un second temps par des méta-analyses. Cela permettrait une amélioration du niveau de preuve actuel.

Table des matières

1	Introduction	1
1.1	Définition et Etiologie de la Surdité Brusque	1
1.1.1	Surdité brusque	1
1.1.2	Etiologies possibles des surdité brusques	1
1.1.3	Surdité brusques idiopathiques	2
1.2	Définition et Etiologie du Déficit Vestibulaire Brusque Unilatéral	3
1.2.1	Etiologies possibles du Déficit Vestibulaire Brusque Unilatéral	3
1.2.2	Déficit Vestibulaire Brusque Idiopathique	3
1.3	Epidémiologie et Facteurs de Risque des SBI et des NV	3
1.4	Evolution naturelle de la maladie	4
1.5	Présentation et Prise en Charge	4
2	Etat actuel de la recherche	5
2.1	Historique	5
2.2	Etudes disponibles actuellement	5
2.3	Difficulté d’une médecine EBM	5
3	Matériel et Méthode	7
3.1	Stratégie de recherche	7
3.2	Sélection des études	7
3.3	Etudes identifiées	8
3.4	Mesure statistique utilisée dans les résultats	9
3.4.1	Rapport de cotes ou “odd ratio”	9
3.4.2	La déviation standard	10
4	Résultats	11
4.1	Résultats de l’efficacité des traitements selon les méta-analyses	11
4.1.1	Méta-analyse I par J. Labus, sur la SBI : <i>Meta-analysis for the effect of Medical Therapy Vs. Placebo on Recovery of Idiopathic Sudden Hearing Loss</i>	11
4.1.2	Méta-analyse II par A. Conlin, sur la SBI : <i>Treatment of Sudden Sensorineural Hearing Loss : A Systematic Review and A Meta-analysis</i>	11
4.1.3	Méta-analyse IV par J. Goudakos, sur la NV : <i>Corticosteroids in the Treatment of Vestibular Neuritis : A Systematic Review and A Meta-analysis</i>	12
4.1.4	Résumé des résultats selon les méta-analyses	12
4.2	Résultats de l’efficacité des traitements selon les revues de littérature.	12
4.2.1	Revue de la littérature disponibles sur la SBI	13
4.2.2	Revue de la littérature disponibles sur la NV	14
5	Discussion	17
5.1	A améliorer pour un meilleur niveau de preuve	17
5.1.1	Points nécessaires dans les études individuelles	17
5.1.2	Nécessité de définition commune	18
5.2	Les risques de biais	18

5.2.1 Biais à craindre dans les études sur les SBI et NV :	18
6 Conclusions et perspectives	21
Bibliographie	23

Chapitre 1

Introduction

1.1 Définition et Etiologie de la Surdité Brusque

1.1.1 Surdités brusque

On définit en général la surdité Brusque (SB) comme une surdité neurosensorielle unilatérale survenant en quelques minutes voir en quelques heures, sans cause déclenchante reconnue et dont la g ne est suffisante pour être ressentie par le patient [57]. Cependant, il n'y a pas de définition acceptée internationalement. Ainsi, la National Institute on Deafness and Communication Disorder (NIDCD) définit la SB comme une perte de minimum 30 dB sur 3 tests de fréquence différentes effectués en moins de 72 heures [6]. Certaines définitions élargissent la durée d'apparition de la surdité jusqu'à 48 heures [10, 67]. D'autres ne retiennent pas le caractère unilatéral comme nécessaire [99]. Parfois, on précise que l'atteinte provient forcément de l'oreille interne [88], ailleurs on admet une origine rétro-cochléaire comme possible [99]. D'autres fluctuations proviennent du fait que les symptômes de tinnitus, de vertiges et de pression dans l'oreille sont parfois incorporés dans la définition de la SB [28].

1.1.2 Etiologies possibles des surdités brusques

Etiologie infectieuse

Le fait que certaines affections virales puisse entraîner des surdités neurosensorielles est connu depuis longtemps. En 1960 déjà, les oreillons, la rougeole et la rubéole avaient été identifiés comme pourvoyeurs potentiels de surdité [54]. Le CMV est aussi indubitablement responsable de certaines surdité congénitales [22]. C'est sur cette base que plusieurs équipes de chercheurs [44, 78] ont ensuite évoqué la possibilité d'une atteinte virale comme cause possible de SB. D'autres équipes s'appuient sur des arguments sérologiques, avançant que les taux de séroconversion d'influenza B [103], d'entérovirus [59] ou d'herpès [103] étaient plus élevés que chez des groupes contrôles. Toutefois, un lien causal entre virus et SB n'a jamais été formellement démontré, et les tentatives de reproduire ces études ont toutes échouées [17, 30, 34]. Dans l'hypothèse virale, la réactivation d'un virus neurotrope (varicelle, zona) reste une hypothèse plus vraisemblable qu'une infection systémique [72]. Cela pousse certains auteurs [30] à ne recommander des tests sérologiques qu'en cas d'anamnèse suspecte, en dehors des cas de syphilis.

Etiologie vasculaire

Les arguments d'une altération de la vascularisation cochléaire comme cause de surdité sont connus depuis encore avant l'hypothèse infectieuse. Dans les années 50 déjà, Perlman et al. [71] démontraient l'extrême sensibilité de la cochlée à l'ischémie. Cette sensibilité s'explique par le fait que la vascularisation de la cochlée ne provient que des artères du système labyrinthique. Il a été rapporté certains cas de surdité brusque d  à un ralentissement de la circulation vertébro-basiliaire [104]. On retrouve aussi plus de facteurs de risque vasculaires chez les patients atteints de surdité brusque [65]. Si l'ischémie n'est que transitoire, dans le cas de spasme de l'artère

labyrinthique par exemple, on peut espérer une récupération fonctionnelle [63]. Ces constatations ont été à la base de certaines mesures thérapeutiques visant à diminuer la viscosité sanguine (hémodilution) ou à améliorer l'oxygénation cochléaire (vasodilatateur).

Etiologie auto-immune

L'origine auto-immune de certaines surdités est suspectée depuis de nombreuses années [58, 98]. Ce phénomène est bien connu avec certaines maladies auto-immunes, comme la poly-chondrite atrophiante chronique, la périartérite noueuse, la granulomatose de Wegener, la maladie de Beh cet, le lupus érythémateux disséminé ou la polyarthrite rhumatoïde, qui peuvent toutes s'accompagner d'une surdité. En dehors de ces pathologies bien connues, il est possible que les SB soit d es à un désordre auto-immun aspécifique. Plusieurs études ont mis en évidence des marqueurs allant dans ce sens. Ainsi, il semble qu'un taux de sédimentation érythrocytaire plus élevé que la norme se retrouve chez les patients avec SB [3, 5, 58, 89]. D'autres marqueurs aspécifiques seraient modifiés, comme une diminution des taux de TNF-alpha [89] et une élevation des anticorps antiphosphatidylserine [3]. La pertinence de tels examens n'est pas prouvée, d'ailleurs la plupart des auteurs ne les recommande pas. Ils soulignent le fait que bien que leur étude étayent l'hypothèse d'une participation du système immunitaire dans la SB, le manque de spécificité des marqueurs empêche leur utilisation en clinique.

Etiologie pressionnelle

La diminution brutale de pression endocochléaire peut entraîner une perte de l'audition. Cela a été rapporté après certaines anesthésies locorégionales par ponction lombaire [60]. Ces cas concernent une infime minorité de patients, par contre, on rencontre plus fréquemment des surdités et des vertiges dans le cadre de fistule labyrinthique. Comme celles-ci surviennent soit après traumatisme, soit au cours de l'évolution d'une otite moyenne chronique, elles sont d pistables par une anamnèse bien conduite.

Etiologie rétrocochléaire

Même si la très grande majorité des surdités brusques est due à une altération cochléaire [77], on ne peut négliger la possibilité que les SB soit parfois d es à une altération des voies nerveuses de l'audition, du tronc cérébral ou même, exceptionnellement, du cortex auditif [62]. Pour certains auteurs [66], ces altérations ne font pas partie des SB, considérées comme exclusivement cochléaires. Cependant, la présentation peut être identique, auquel cas les patients bénéficient de la même prise en charge initiale. Le mécanisme délétère est vraisemblablement une compression du nerf acoustique. Le neurinome de l'acoustique fait ainsi partie des diagnostics r trocochl aires à exclure dans toute SB.

1.1.3 Surdités brusques idiopathiques

Lorsque l'anamnèse et le status ne permettent de confirmer aucune des étiologies citées ci-dessus, alors la surdité est dite idiopathique, et l'on parle donc de surdité Brusque Idiopathique (SBI). On suppose, dans la majorité des cas, que l'origine est inflammatoire ou virale.

1.2 Définition et Etiologie du Déficit Vestibulaire Brusque Unilatéral

Le déficit vestibulaire Brusque Unilatéral (DVBU) fait partie du grand groupe des désordres vestibulaires. Ce dernier comprend aussi les Vertiges Paroxystiques Positionnels Bénins (VPPB), les labyrinthites, la maladie de Ménière et diverses affections vestibulaires post-traumatiques.

Le DVBU se manifeste par des vertiges rotatoires intenses prolongés (≥ 24 h), une instabilité posturale et des nausées. Cliniquement, il existe un nystagmus spontané horizontal battant du côté opposé à la lésion [8]. La présentation est aiguë, et les symptômes s'atténuent dans la plupart des cas en quelques jours [38]. Il n'y a pas de symptômes centraux associés.

1.2.1 Etiologies possibles du Déficit Vestibulaire Brusque Unilatéral

Les hypothèses concernant les DVBU sont moins étayées que celles des SBI. On suppose cependant qu'une lésion du nerf vestibulaire supérieur par vulnérabilité anatomique est une cause probable [31]. La perte du nerf vestibulaire inférieur serait moins probable et engendrerait alors principalement des symptômes de type non nauséux [46]. La réactivation d'un virus herpétique dormant fait aussi partie des hypothèses en vogue [29]. Cette hypothèse virale devance actuellement celles d'ischémie labyrinthique ou d'inflammation nerveuse proposées dans le passé [8]. Elle se base principalement sur la découverte, pendant l'autopsie, d'ADN d'herpès simplex dans les ganglions vestibulaires [1, 80, 92]. La présence de lymphocytes T CD8, de cytokines et de chimiokines dans les mêmes ganglions corrobore cette théorie [91]. Un désordre auto-immun est aussi une possibilité, et repose sur les mêmes preuves que celles citées plus haut dans le cadre des SBI.

1.2.2 Déficit Vestibulaire Brusque Idiopathique

On applique ici la même démarche que celle décrite plus haut pour les SBI; en l'absence d'étiologie confirmée, le déficit vestibulaire est qualifié d'idiopathique. Celui-ci peut être associé à une perte auditive, auquel cas il s'agit d'un déficit cochléo-vestibulaire. Dans le cas bien précis d'un déficit vestibulaire brusque idiopathique sans atteinte auditive associée, le terme de Névrite vestibulaire est fréquemment utilisé.

Dans ce travail, nous nous concentrerons donc sur la présentation idiopathique des déficits cochléaires et vestibulaires, soit la SBI et la NV. Ces deux pathologies seront traitées dans des groupes distincts, puisque les essais cliniques disponibles dans la littérature sont faits sur l'une ou l'autre des catégories de patients.

1.3 Epidémiologie et Facteurs de Risque des SBI et des NV

L'incidence de la SBI est difficile à estimer car une bonne partie des patients ne consultent pas, considérant peut-être leur perte neurosensorielle comme un aléas de la vieillesse. De plus, beaucoup de cas sont pris en charge en dehors des structures hospitalières, rendant leur dénombrement difficile. Jusque dans les années nonante, on estimait à environ 5 à 20 cas pour 100'000 personnes par an l'incidence des SBI [11]. De récentes investigations tendent à montrer que ce chiffre est largement sous-estimé, avec une incidence probable de 160 cas pour 100'000 [49]. Le pic d'incidence survient dans les 5e et 6e décades de la vie [11]. La SBI est la première cause de surdité aiguë de l'oreille interne [88].

De part sa clinique bruyante, il est probable que l'incidence de la NV soit moins sous-estimée que celle de la SBI. Elle semble moins fréquente, avec environ 3.5 cas pour 100'000 [7, 81]. Il s'agit de la 3e cause de vertiges, derrière les VPPB et la maladie de Ménière.

Les maladies cardiovasculaires et l'hypertension sont des facteurs de risque souvent mis en relation avec la SBI [12, 13, 67, 70]. La littérature est moins abondante sur les facteurs de risque de la NV. On trouve quelques suppositions d'un lien avec les maladies cardio-vasculaires, mais le niveau de preuve est faible.

1.4 Evolution naturelle de la maladie

L'évaluation de l'efficacité des traitements est compliquée par un taux important de rémission naturelle.

Pour la SBI, ce taux de rémission spontanée est estimé à 35% [102] ou à 68% [56, 100] selon les études. L'histoire naturelle est donc largement variable, et cela se comprend si l'on considère sa pathogénicité multifactorielle. Certains facteurs ont cependant été identifiés comme de mauvais pronostic, comme une surdité sévère touchant toutes les fréquences, un âge avancé et la présence des facteurs de risque cardiovasculaires classiques (obésité, hyperlipidémie, tabac, stress,...).

Pour la NV, le pronostic est en général bon, mais le pourcentage de rémission spontanée n'a pas été trouvé dans la littérature. Cela est probablement dû à la différence de prise en charge : vu que des mesures pour stimuler la compensation centrale sont prises assez rapidement, il est difficile d'étudier un pourcentage de guérison dans un groupe de patients qui n'aurait pas été traité.

1.5 Présentation et Prise en Charge

Dans la plupart des cas, la surdité brusque est remarquée au réveil [17]. Certains patients remarquent un bruit décrit comme une éclatement avant la perte d'audition. La surdité est fréquemment associée à la perception d'un acouphène, lequel est parfois le seul motif de consultation. Dans certains cas, la cause de la surdité peut être identifiée et un traitement spécifique est alors proposé. Toutefois, dans une large proportion des cas, aucune étiologie n'est trouvée. Les stéroïdes sont alors largement prescrits car leur effet anti-inflammatoire et anti-oedémateux est supposé accélérer le processus de guérison. Comme tous les autres traitements proposés, ils sont basés sur les hypothèses de la physiopathologie et non sur des preuves. On trouve ainsi une foison de traitements, souvent spécifiques à certaines régions géographiques. Parmi les plus courants, les vasodilatateurs, les antiviraux, l'oxygénothérapie hyperbare et l'hémodilution sont assez fréquemment prescrits.

Il n'y a pas de recommandations sur les examens complémentaires à faire, mais une recherche de maladie auto-immune systémique et de troubles de l'hémostase semble largement répandue. La recherche de toxoplasmose et de syphilis doit être entreprise en présence de syndrome inflammatoire. La recherche d'un neurinome de l'acoustique doit se faire activement, et l'IRM reste l'examen de choix pour l'exclure [17].

La NV se présente typiquement de manière aiguë, avec des vertiges sévères, des nausées et des vomissements. Le traitement est alors en premier lieu symptomatique, avec des anti-émétiques [39, 85] et souvent des stéroïdes [33]. Cependant, tous les traitements anti-émétiques ne devraient être prescrits que pour une durée de 5 jours tout au plus, car ils retardent la compensation centrale naturelle du vertige.

Chapitre 2

Etat actuel de la recherche

2.1 Historique

Les investigations sur les désordres cochléo-vestibulaires idiopathiques ne datent pas d’hier. En 1887 déjà, Politzer donnait une description détaillée de ce désordre, qu’il nommait “angioneurotische Oktavuskrisis” (crise angioneurotique du 8e nerf). Ensuite, les études sur le sujet furent publiées de manière exponentielle, si bien qu’aujourd’hui, plus de 1700 publications sont disponibles sur la question [53]. Les découvertes sur l’histoire naturelle de la SBI menèrent rapidement à des controverses sur la question de la traiter ou non. En effet, le taux de rémission spontanée élevé rendait l’utilisation des stéroïdes discutables. Ainsi, Mattox et Simon [56] furent les premiers à examiner le pourcentage exact de guérison spontanée. Malgré leur recherche et toutes celles qui suivirent, un consensus de prise en charge n’a encore pas été établi. Il n’existe donc pas de guideline reconnu, hormis les recommandations de *Scientific Medical Societies in Germany (AWMF)*, sorties en janvier 2009 [88], lesquelles ne sont toujours pas disponibles sur le net.

2.2 Etudes disponibles actuellement

Nous l’avons dit à plusieurs reprises, ce n’est pas la quantité d’études qui fait défaut, mais bien la qualité de celles-ci. Beaucoup de revues de littérature les recensent [11, 15, 37, 50], mais elles ont souvent l’inconvénient d’être purement narratives, ce qui leur a valu des critiques [74] sur leur manque de rigueur scientifique, leur conclusions hâtives et leur caractère non EBM. Parmi les essais cliniques randomisés disponibles sur la SBI, les études de Cinamon [18] et de Wilson [102] sont quasiment systématiquement utilisées par les méta-analyses [21, 99]. Elles font partie des rares comparant un traitement stéroïdien à un placebo avec une méthodologie suffisante pour être exploitées.

Parmi les revues de la dernière décennie, les auteurs [17, 28, 88, 99] s’accordent sur un point ; des essais cliniques randomisés supplémentaires sont nécessaires. L’ironie veut que malheureusement, si la nécessité de nouveaux essais cliniques est reconnue par tous, peu entreprennent des études de telle envergure. Cela se comprend facilement, étant donné les infrastructures et la logistique nécessaire pour mener à bien une étude prospective, particulièrement quand l’incidence est relativement faible.

Il n’existe donc à ce jour aucune étude de cohorte prospective [53] (niveau d’évidence 1b), ni aucune étude contrôlée randomisée investiguant un groupe non traité [53] (niveau d’évidence 1b).

2.3 Difficulté d’une médecine EBM

L’hétérogénéité des études, l’absence de définition universelle des pathologies, la relativement faible incidence et le taux élevé de rémission spontanée sont tous des facteurs qui rendent difficile une approche EBM des déficits cochléaires et vestibulaires. De plus, certaines études [102]

se disent randomisées alors que le processus de randomisation n'est pas décrit. Elles sont cependant incluses dans certaines méta-analyses, parce que leur valeur historique augmentent leur nombre de référencement. Pourtant, les conséquences de la non-randomisation sont bien connues, avec une surévaluation très fréquente de l'efficacité des traitements [14].

Chapitre 3

Matériel et Méthode

3.1 Stratégie de recherche

La recherche de littérature s'est faite à partir des bases de données *Pubmed*, *embase* et *web of science*. Les termes du groupe 1 servaient à cibler les pathologies étudiées. Les mots clefs du groupe 1 étaient les suivants; "*hearing loss, sensorineural, idiopathic, sudden deafness, vestibular neuritis, cochleo-vestibular loss, viral labyrinthitis, viral neurolabyrinthitis*". Un deuxième groupe devaient sélectionner les modalités thérapeuthiques et leur efficacité. Les mots clefs "*treatment efficiency, efficacy, steroids, effect of medical therapy, evidence-based-medicine, vestibular rehabilitation, medical treatment*" constituaient ce groupe 2. Un terme du groupe 1 était toujours combiné à un terme du groupe 2, afin de n'examiner que des études pertinentes. La recherche s'est aussi effectuée en français, mais les résultats trouvés en cette langue étaient largement moins nombreux. Pour les études utilisées dans la partie *mesure des résultats de l'efficacité des traitements*, nous nous sommes limités aux parutions à partir des années 80 jusqu'à aujourd'hui.

3.2 Sélection des études

Cette première recherche mena à l'obtention de plus de 750 publications, ce qui demandait une sélection. Nous nous sommes alors limités aux études qui consistaient soit en une méta-analyse, soit en revue de littérature. Cela diminuait drastiquement le nombre d'études, puisqu'il n'en restait alors qu'une vingtaine. Une sélection supplémentaire fut effectuée afin de ne garder que les méta-analyses et les revues avec une bonne méthodologie. Les critères d'inclusion pour la méthodologie des méta-analyses étaient les suivants :

- Données explicites du modèle de méta-analyse utilisé (*Mantel/Haenszel model, Cochrane Handbook for systematic reviews of Interventions, DerSimonian and Laird model,...*)
- Données explicites de la méthode utilisée pour la combinaison des résultats (*The Revman Software, The Review Manager...*), et ce autant pour les résultats homogènes qu'hétérogènes.
- Revue de la méthodologie de l'étude par minimum un expert extérieur, à qui le nom du journal ainsi que celui des auteurs n'est pas communiqué.
- Explication des critères d'inclusion et exclusion des études analysées.
- Mesures des résultats en données discrètes (affectation des patients en groupe d'amélioration) et continues (par exemple, données brutes de l'amélioration auditive en dB).
- Explication des critères utilisés pour la mesure des résultats (*rémission clinique et diminution des symptômes, amélioration du test calorique, etc...*)
- Résultats donnés selon un intervalle de confiance de 95%.
- Hétérogénéité suffisante ($P > .05$) de la population étudiée.

Pour les revues de littérature, les critères d'inclusion étaient plus maigres, puisqu'elles ne comportent pas d'analyse statistique mais plutôt une inspection des résultats et de leur valeur. Nous n'avons gardé que les revues de littérature portant sur des essais cliniques randomisés, mais ceux-ci ne sont pas nécessairement en double aveugle.

3.3 Etudes identifiées

La première constatation après cette sélection est la suivante : s'il existe énormément de littérature sur les SBI et les NV, il n'y a que peu d'études sur leur association (les déficits cochléo-vestibulaires), et il n'y a aucune méta-analyses ou revue de littérature disponible sur ce sujet. Cela nous oblige à traiter ces deux sujets à partir de méta-analyses séparées. L'autre constatation est que la littérature est généralement plus abondante sur le sujet des SBI que sur celui des NV. Ainsi, nous exploiterons nos résultats à partir de respectivement deux méta-analyses principales et deux revues de littérature pour les SBI, et une méta-analyse et deux revues de littérature pour les NV. Or, parmi les 3 publications traitant des NV, 2 sont des analyses des dysfonctions vestibulaires dans leur ensemble. Un biais de dilution n'est donc pas exclu, mais le cas de la NV y étant étudié dans des chapitres dédiés, ce biais est probablement négligeable.

Nous avons fait le choix de ne recenser ici que les caractéristiques principales des publications utilisées dans ce travail. Ces publications sélectionnées respectent toutes les critères d'inclusion de méthodologie listés plus haut. Notez que les lignes I à III concernent les SBI, et les lignes IV à VI les NV.

0	Référence	But de l'étude	Traitements comparés	Etudes analysées
I	Méta-analyse par Labus : Méta-analysis for the Effect of Medical Therapy Vs. Placebo on Recovery of Idiopathic Sudden Hearing Loss [53].	Déterminer le pronostic naturel de la SBI et l'efficacité des thérapies actuelles.	Uniquement les traitements rhéologiques vs. placebo (hasard de sélection des études).	Etudes de Desloovere [25], Klemm [48], Michel [61] et Probst [73] pour les données continues, et études de Klemm [48] et Olszewski [69] pour les données discrètes.
IIa	Revue de littérature par Conlin : Treatment of Sudden Sensorineural Hearing Loss ; I. A systematic review, II [21].	Identifier et recenser tous les essais cliniques randomisés contrôllés sur le traitement de la SBI.	Stéroïdes vs. placebo, antiviraux et stérïdes vs. antiviraux et placebo, stéroïdes intratympaniques, hémophilution et thérapies vaso-actives, magnésium, oxygénothérapie hyperbare, carbogène.	21 essais cliniques randomisés contrôllés, dont celles de Cinamon [18] et de Wilson [102].
IIb	Méta-analyse par Conlin : Treatment of Sudden Sensorineural Hearing Loss ; II. A. meta-analysis par Conlin [21].	Analyser l'efficacité des traitements disponibles de la SBI selon les essais cliniques randomisés contrôllés.	Stéroïdes vs. placebo, antiviraux et stérïdes vs. antiviraux et placebo, stéroïdes intratympaniques, hémophilution et thérapies vaso-actives, magnésium, oxygénothérapie hyperbare, carbogène.	21 essais cliniques randomisés contrôllés, dont celles de Cinamon [18] et de Wilson [102].
III	Revue de littérature par Wei : Steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss (Cochrane Review) [99].	Déterminer si les stéroïdes dans le traitement de la SBI a) améliorent l'audition b) diminuent le tinnitus. Déterminer l'incidence d'effets indésirables dû à la médication.	Stéroïdes vs. placebo, stéroïdes vs. absence de traitement.	Etudes de Cinamon [18] et de Wilson [102].
IVa	Revue systématique par Goudakos : Corticosteroids in the Treatment of Vestibular Neuritis : A Systematic Review [33].	Comparaison systématique de tous les essais cliniques randomisés contrôllés comparant les corticostéroïdes au placebo dans le traitement de la NV.	Stéroïdes vs. placebo	Etudes de Strupp [86], Shupak [82], Ariyasu [2] et Kitahara [47].
IVb	Méta-analyse par Goudakos : Corticosteroids in the Treatment of Vestibular Neuritis : Meta-Analysis [33].	Analyse des résultats des traitements de tous les essais cliniques randomisés contrôllés comparant les corticostéroïdes au placebo dans le traitement de la NV.	Stéroïdes vs. placebo	Etudes de Strupp [86], Shupak [82], Ariyasu [2] et Kitahara [47].
V	Revue systématique par Hillier : Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction (Cochrane Review) [42].	Etablir l'efficacité de la réhabilitation vestibulaire chez l'adulte souffrant de dysfonction vestibulaire unilatérale.	Réhabilitation vestibulaire vs. autre traitement (médicamenteux, manoeuvre passive,...)	27 essais cliniques randomisés dont les études de Strupp [84] et Teggi [90] pour la NV

TABLE 3.1: Résumé des publications utilisées pour l'évaluation de l'efficacité des traitements des SBI et des NV et leur caractéristiques principales. Notez qu'une même publication peut contenir à la fois une méta-analyse et une revue de littérature.

Toutes ces publications n'ont pas toujours le même modèle mathématique pour analyser les données. De plus, elles diffèrent parfois dans la mesure des résultats de traitement. La table 3.2

met en évidence leur spécificité, ainsi que leur avantages ou inconvénients.

0	Méthode utilisée	Mesure des résultats	Critique
I	Utilisation de <i>Cochrane Handbook for Systematic Review</i> pour filter 1674 études. Calcul de la différence moyenne et standardisée selon <i>Review manager</i> à partir de 4 études pour les données continues et 2 pour les données dichotomiques	Mesure des résultats selon 1) la différence de gain d'audition en dB, 2) l'effet moyen standardisé, 3) données dichotomiques calculées en odd ratios.	Précieuse méta-analyse avec méthodologie fiable et bien documentée. Limite inhérente aux faible nombre d'études randomisées disponibles, et au postulat discutable que l'effet placebo est nul.
IIa et b	Utilisation des critères de qualité dictés par <i>Users' Guides to the Medical Literature series</i> [36]. Tabulation comparative des 20 essais cliniques randomisés. Donnée de chaque étude combinée par un modèle d'effet aléatoire [24].	La moyenne en dB améliorée PTA est la première variable mesurée, rapportée par toutes les études. Ensuite, par ordre de fréquence dans les études; compréhension du discours, réception du discours, émission auto-acoustiques.	Avantage de contenir une revue de littérature et une méta-analyse. Méthodologie conforme aux recommandations. Modèle d'effet aléatoire [24] non retrouvable sur le net.
III	Collection des données et analyse de celles-ci selon <i>the Cochrane approach</i> . Extraction des données standardisée par 2 auteurs. Méta-analyse abandonnée au profit de la revue de littérature car hétérogénéité trop grande.	La mesure des résultats s'est faite selon les critères; PTA, compréhension du discours, amélioration du tinnitus, effets secondaires et morbidité associée aux stéroïdes.	Recensement complet des études disponibles, mais méthodologie moins détaillée que dans I et II. Moyenne des risques ratios des résultats décrite dans la méthodologie, mais introuvable dans les résultats.
IVa et b	Identification des publications indépendamment par deux experts, selon critères d'inclusion et exclusion déterminées au préalable. Combinaison des données selon le modèle de Mantel/Haenszel pour les données stable et le modèle de DerSimonian/Laird pour les données aléatoires.	Résultats calculés selon <i>The Revman Software</i> , et comprenant; amélioration clinique subjective, persistance des signes vestibulaires à un mois, irrigation calorique à 1 et 12 mois.	Méthodologie parfaitement détaillée et conforme aux recommandations, mesure des résultats selon plusieurs variables, description précise des posologies. Limite inhérente aux faibles nombres d'études randomisées.
V	Sélection d'essais cliniques contrôlés par 2 auteurs indépendants, et limitation du risque de biais selon les critères de <i>The Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions</i> . Méta-analyse abandonnée au profit de la revue de littérature, car hétérogénéité trop grande.	La mesure des résultats comprenaient les critères; amélioration de la symptomatologie originale, amélioration de la qualité de vie, diminution des mesures du statut physiologique si celui-ci était reproductible à la base.	Excellent recensement des dysfonctions vestibulaires, mais dont les NV ne constituent qu'un chapitre. Méthodologie générale à l'ensemble des dysfonctions, donc risque de biais pour le cas particulier de la NV.

TABLE 3.2: Résumé des spécificités de chaque publication utilisée pour la mesure des résultats de l'efficacité du traitement des SBI et des NV.

Il est surprenant de constater que les méta-analyses et les revues de littérature se basent presque toujours sur les mêmes études. Cette récurrence s'explique par le fait que seule une petite fraction des études disponibles sont randomisées. Sur ce petit nombre, une deuxième sélection s'impose pour ne garder que celles dont le procédé de randomisation est expliqué. Vu l'importance de ces quelques études, nous allons lister brièvement leurs caractéristiques respectives (Table 3.3).

Notez bien que, contrairement aux tableaux précédents, il s'agit ici des études spécifiques utilisées par les méta-analyses ou revues. Le niveau de preuve par publication est donc plus faible, malgré le fait que chacune soit des essais cliniques contrôlés. Les études 1 à 7 concernent les SBI, et les études 8 à 13 représente les NV.

3.4 Mesure statistique utilisée dans les résultats

3.4.1 Rapport de cotes ou "odd ratio"

Une cote (ou un odd) est le rapport entre la probabilité d'un événement et son complément. Cette notion est fréquemment utilisée par les parieurs : par exemple, on mise sur un cheval à "4 contre 1" si on estime que le cheval en question a 1 chance sur 5 de gagner la course et 4 chances sur 5 de la perdre. Par analogie, une cote donne le rapport entre les chances de maladie et de non-maladie dans chaque groupe d'exposition.

Les résultats des méta-analyses se font donc dans la plupart des cas par ces Odd Ratios. Cette mesure de dépendance entre deux variables est conceptuellement très proche de celle du Risque Relatif; en effet, dans les deux cas, l'odd du groupe traité peut s'exprimer comme un

0	Référence	Population	Intervention	Controle
1	Desloovere et al., 1988 [25].	54 traités vs. 48 gr. contrôle.	Prednisone (1 mg/kg/j) p.o., 5 jours	Placebo oral, 5 jours
2	Klemm et al., 2007 [48]	52 traités vs. 52 gr. contrôle.	Hydroxyethyl 45 gr/j, dans 750 ml de NaCl isotonique, 6 jours.	Glucose 5 %, 750 ml/j, 6 jour.
3	Michel et al., 1991 [61].	10 traités vs. 11 gr. contrôle.	Prostacyclin 25ng/kg/mn dans 3 ml de NaCl 0.9 %, 6h/j, 5 jours.	Mannitol 30 mg dans 3 ml de NaCl 0.9 %, 6h/j, 5 jours.
4	Olszewski et al., 1990 [69].	15 traités vs. 15 gr. contrôle.	Prostacyclin 1.8 mg/kg/mn, 6h/j, 3 jours.	Placebo 6h/j, 3 jours.
5	Probst et al., 1992 [73].	53 traités vs. 67 gr. contrôle.	Dextran 20 ml/j., posologie selon sujets.	NaCl 0.9 %, 20ml/j.
6	Cinamon et al., 2001 [18].	10 traités vs. 11 gr. contrôle.	Prednisone (1 mg/kg/j) p.o., 5 jours	Placebo oral, 5 jours.
7	Wilson et al. 1980 [102].	33 traités vs. 86 gr. contrôle.	Dexamethasone 0.75-4.5 mg 2x/j., 10 jours	Placebo
8	Strupp et al., 2004 [86].	35 traités vs. 38 gr. contrôle	Methylprednisone 10-100mg pdt 1-7 jours	Lactose
9	Shupak et al., 2008 [82]	15 traités vs. 15 gr. contrôle	Prednisone 1 mg/kg, durée indéterminée.	Lactose, durée indéterminée
10	Ariyasu et al., 1990 [2]	10 traités vs. 10 gr. contrôle	Methylprednisolone 32 mg/j pdt 4 jours, puis diminution de dose sur 8 jours.	Lactose, durée indéterminée.
11	Kitahara et al., 2003 [47].	18 traités vs. 18 gr. contrôle.	Methylprednisolone 500 mg, 7 jours	Non disponible
12	Strupp et al., 1998 [84]	39 participants au total	Réhabilitation vestibulaire (exercices d'accoutumance basés sur Cooksey-Cowthorne, substitution sensorielle, entraînement fonctionnel)	Contrôle (pas d'exercice spécifique mais un encouragement oral au mouvement).
13	Teggi et al., 2009 [90]	40 participants hospitalisés pour des vertiges rotatoires aigus.	Réhabilitation vestibulaire	2 gr. contrôle; continuation des activités journalières dans gr. 1, et aucune activité dans gr. 2

TABLE 3.3: Résumé des spécificités de chaque étude utilisée pour la mesure des résultats de l'efficacité du traitement des SBI et des NV. Les études 1 à 7 concernent les SBI, les études 8 à 13 les NV.

multiple du groupe non traité. Par contre, il faut souligner le fait que l'interprétation de l'OR doit se faire prudemment, car il s'agit d'une amplification du RR. Ainsi, pour un $RR < 1$, l'OR va tendre vers 0. Pour un $RR > 1$, l'OR tendra plus vers l'infini que son RR correspondant. Cette surévaluation s'appelle le *biais intrinsèque* de l'OR.

3.4.2 La déviation standard

La déviation standard permet d'évaluer la dispersion des mesures autour de la valeur moyenne. La Déviation standard Moyenne (DMS) pondère la probabilité qu'une nouvelle valeur soit comprise dans cette moyenne.

Chapitre 4

Résultats

4.1 Résultats de l'efficacité des traitements selon les méta-analyses

4.1.1 Méta-analyse I par J. Labus, sur la SBI : *Meta-analysis for the effect of Medical Therapy Vs. Placebo on Recovery of Idiopathic Sudden Hearing Loss*

Les conclusions de cette méta-analyse [53], qui a filtré un total de 1674 études entre 1979 et 2009, sont les suivantes ; il n'y a pas de différence significative entre un traitement médicamenteux et un traitement placebo. Cinq méthodes statistiques différentes ont été effectuées, dont voici le rendu principal ;

- Le gain moyen d'audition, entre traitement médical et placebo est de 0.79 dB, avec un intervalle de confiance de 95%.
- L'effet moyen standardisé (soit pondéré par le nombre de patients dans chaque groupe) est de 0.06
- La moyenne de récupération est de 14.3 dB sous placebo, et 15.8 dB sous traitement médical.
- L'analyse des données dichotomiques suggère un effet du traitement médical statistiquement significatif avec un odd ratio de 2.18 (1.06-4.46).

Notons que la seule valeur statistiquement significative est celle des odd ratios, or nous avons décrit plus haut qu'il s'agit de la mesure statistique la plus faible.

Le premier but de la méta-analyse, qui était d'estimer le pourcentage de rémission spontanée, n'a pas pu être mené à bien, car les auteurs ont estimé que les études sur la question étaient en nombre trop faible pour être exploitées. Les auteurs n'ont pas pu non plus comparer les types de traitement entre eux, car, contrairement à leur attente, toutes les études sélectionnées traitaient de la même thérapie (rhéologique). Ils concluent cependant qu'aucun effet clinique significatif ne justifie l'utilisation d'un traitement médical, et que l'évolution sous placebo ne semble pas avoir de moins bon résultats que celle sous traitement actif.

4.1.2 Méta-analyse II par A. Conlin, sur la SBI : *Treatment of Sudden Sensorineural Hearing Loss : A Systematic Review and A Meta-analysis*

Cette méta-analyse se base sur un total de 2 essais cliniques contrôlés comparant les stéroïdes au placebo et 3 essais cliniques contrôlés comparant les stéroïdes à d'autres traitements. Ses conclusions sont les suivantes ; malgré la tradition en Amérique du Nord de traiter la SBI avec des stéroïdes systémiques, aucune évidence ne supporte cette pratique. Il n'y aucune preuve de différence d'efficacité entre stéroïdes et placebo, et il n'y a non plus aucune évidence en faveur d'un quelconque autre traitement.

Notons que, contrairement à I, les odd ratios sont les seules valeurs statistiques calculées. Voici un bref rapport des odd ratios de cette méta-analyse ;

- Odd ratio entre stéroïdes oraux et placebo, 2,47 (0.89-6.84). Calculé sur un total de 88 patients, provenant de 2 études [18, 102].

- Odd ratio entre antiviral plus stéroïde versus placebo plus stéroïde, 0,92 (0.29-2.92). Calculés sur un total de 138 patients, provenant de 2 études [94, 101].
- Odd ratio entre stéroïdes et autres thérapie, 1,27 (0.64-2.55). Calculée sur un total de 183 patients, provenant de 2 études [18, 52].

Les auteurs déduisent que l'absence de preuve rend l'utilisation des stéroïdes injustifiée, et que la pratique actuelle de les employer comme *gold standard*, en Amérique du Nord en tout cas, est infondée.

4.1.3 Méta-analyse IV par J. Goudakos, sur la nv : *Corticosteroids in the Treatment of Vestibular Neuritis : A Systematic Review and A Meta-analysis*

Les auteurs de cette méta-analyse [33] ont sélectionnés des études prospectives randomisées contrôlées comparant des corticostéroïdes à un traitement placebo chez des patients souffrant de NV. Trois études ont pu être comparées par méta-analyse. Il semble que la récupération calorique soit significativement meilleure dans le groupe traité par stéroïdes, par contre, la récupération clinique est similaire dans les deux groupes.

Des mesures statistiques ont été faites pour les trois paramètres suivants ; 1) diminution des symptômes cliniques, 2) récupération complète au test calorique et 3) latéralisation du test calorique à electronystagmogramme (ENG).

- 1) Odd ratio à un mois après l'initiation de la thérapie ; 1.45 (0.26-8.01), soit non significatif. Aucun changement n'est constaté à 3 mois (OR 1.71), ni à 6 mois (OR 1.75).
- 2) Odd ratio à un mois après l'initiation de la thérapie ; 12.64 (2.6-61.52), soit significativement différent. A 12 mois, OR de 6.35 (2.25-17.39), toujours considéré comme significatif.
- 3) Ici, les calculs sont faits à partir d'une seule étude, donc le niveau de preuve est plus bas, et le calcul d'OR n'est pas faisable. Mesure du poids moyen de différence (*weighted mean difference*) ; -12.15, soit significatif.

L'administration de corticoïdes permet donc une récupération plus rapide au test calorique, mais il s'agit d'un test de laboratoire, qui ne reflète en rien les symptômes subjectifs du patient ni son niveau d'incapacité. Pour ces raisons, les auteurs concluent que leur utilisation n'est pour l'instant pas justifiée dans la NV, et que d'autres essais cliniques randomisés sont nécessaires pour établir ce fait avec plus de certitude.

4.1.4 Résumé des résultats selon les méta-analyses

Le bilan des différentes méta-analyses est donc plutôt défavorable à l'utilisation de thérapies médicamenteuses dans le traitement des déficits vestibulaires et cochléaires idiopathiques. Les méta-analyses constituent un atout précieux pour élever le niveau de preuve par rapport à des études individuelles, mais elles présentent l'inconvénient de ne pouvoir analyser qu'une petite quantité d'études, afin de maintenir une homogénéité suffisante. Les revues de littérature permettent à l'inverse un survol global de publications hétérogènes. C'est ce que nous allons voir dans ce prochain chapitre.

4.2 Résultats de l'efficacité des traitements selon les revues de littérature.

Les résultats que nous allons exposer à présent ne proviennent pas de notre propre analyse. Il s'agit d'un compte rendu des revues systématiques décrites dans la table 3.1, à savoir les publications IIa, III, IVa et V. Ces publications reposent elles-mêmes sur des études individuelles

que vous trouverez en table 3.3. Dans ce chapitre, nous allons décrire les résultats de la littérature actuelle en prenant chacun des traitements comparés.

4.2.1 Revue de la littérature disponibles sur la SBI

Stéroïdes versus placebo

Il n'existe que 2 études cliniques prospectives comparant un traitement stéroïdien à un traitement placebo [21]. Elles ont toutes les deux une qualité de méthodologie basse selon les critères de Cochrane [99] (niveau C). Il s'agit des études de Wilson [102] et de Cinamon [18].

Wilson et al. ont traité un total de 33 patients avec des doses variées de methylprednisone ou de dexaméthasone. L'évolution auditive étaient évalués avec des mesures du PTA à 4 semaines puis à 3 mois post perte auditive. Les fréquences exactes testées au PTA n'ont pas été trouvées. Les résultats étaient catégorisés en "récupération" ou en "non-récupération". Cette dernière était définie comme une récupération de moins de 50% d'audition sur la perte initiale. Un taux significativement plus élevé de récupération dans le groupe traité a été trouvé (61% vs. 32%).

Cinnamon et al. ont administré de la prednisone (1mg/kg/j) au groupe traité. Ils ont ensuite mesuré la PTA, l'audition dans les hautes fréquences et la capacité de discrimination verbale à 6, 14 et 90 jours post-traitement. Les patients étaient catégorisés en "amélioration" ou en "non-amélioration", ce en tenant compte des 4 variables de base listées ci-dessus. Aucun score n'était amélioré sous stéroïdes.

On constate donc que si la première étude seule était favorable au stéroïdes, cette observation n'est plus valable en perspective avec la deuxième. De plus, les données de la première sont à considérer avec prudence, car plusieurs précautions de base ne sont pas respectées; tout d'abord, Wilson et al. ne mentionnent pas sous quelle base la distribution en groupe traité et non traité s'est faite, mais il est probable que les patients eux-mêmes aient pu choisir de quel traitement ils voulaient bénéficier, l'étude n'étant pas faite en aveugle. Il existe donc un risque de biais non négligeable, puisqu'on peut imaginer que les patients souffrant de formes plus sévères étaient plus enclins à prendre le traitement médicamenteux. La randomisation était de ce fait inadéquate, et cela s'observe par une distribution inhomogène entre les 2 groupes. Ainsi, l'âge, la sévérité des symptômes et le type d'audiogramme étaient autant de variables inégales entre les 2 groupes [99].

Antiviraux plus stéroïdes versus placebo plus stéroïdes

Il existe 4 études qui ont comparé un traitement antiviral plus stéroïdien à un traitement placebo plus stéroïdien, mais aucune d'entre elles n'a trouvé de résultat probant [83,94,95,101].

Tucci et al. ont administré du valacyclovir (3 x 1 gr/j pendant 10 jours) plus de la prednisone (80-20 mg/j pendant 12 jours) à 39 patients, et la même dose de prednisone plus un placebo à 29 autres patients. Les résultats étaient mesurés en score de PTA et de discrimination verbale. Aucune différence entre les 2 groupes n'a été constatée. Westerlaken et al. ont traité 37 patients avec de l'acyclovir (3x10mg/kg/j pendant 7 jours) et de la prednisone (1mg/kg/j pendant 7 jours) et 33 patients contrôles avec de la prednisone seule. Les résultats étaient évalués à 12 mois, avec une mesure du PTA et des symptômes subjectifs du patient (sensation de pression, tinnitus, vertige). Aucune différence significative n'a été rapportée. Stochroos et al. ont utilisés le même protocole que leur collègues Westerlaken et al., en comparant 22 patients traités par acyclovir et cortisone contre 31 d'un groupe contrôle. Les mêmes variables de résultats ont été évalués, avec, en plus, une mesure du réflexe stapédien et une tympanométrie à 1, 3 et 12 mois post-traitement. Aucune différence significative n'était objectivable. Uri et al. ont exploré la même question sous forme de représentation graphique, et là encore aucun traitement n'a prouvé son efficacité.

Stéroïdes versus autre thérapie

Cinamon et al. [18] ont comparé 10 patients traités par oxycarbothérapie (inhalation de 5% de dioxyde de carbone et 95% d'oxygène) avec un groupe contrôle de 11 patients traité par de la prednisone. Les résultats tenaient compte de la PTA, de la discrimination du discours et de l'audition dans les hautes fréquences. Ils ne trouvèrent pas de différence significative entre les 2 groupes [18]. Kubo et al. [52] ont comparé les groupes suivants ; dans le premier, 82 patients recevaient un anti-coagulant (batroxobin) en intraveineux (80 U) et un placebo oral sur 13 jours, alors que 80 patients du second groupe recevaient du betamethasone en intraveineux et par oral et un placebo intraveineux. La mesure des résultats se faisait à partir de l'amélioration du PTA. Les patients étaient catégorisés selon leur niveau de récupération ; complète, bonne, acceptable ou absente. Kubo et al. ont reporté un effet positif de la batroxobin. Toutefois, si l'on applique la même définition d'amélioration que celle utilisée par Cinamon et al., la différence constatée entre batroxobin et stéroïdes s'annule [21].

Thérapies vasoactives et hémomodilution

Quatre essais cliniques contrôlés ont étudié l'utilité des thérapies vasoactives et hémomodilutives dans le traitement de la SBI [9, 51, 73, 75]. Les traitements abordés incluaient la pentoxifylline, le dextran, le *Ginkgo biloba* et la nifedipine. Aucune de ces études n'ont rapporté de différence significative entre le groupe traité et le groupe contrôle [21].

Autres thérapies

Cinq essais cliniques contrôlés ont évalués l'efficacité d'autres thérapies [45, 55, 64, 68, 87], dont seulement deux ont rapporté des résultats significatifs. Ainsi, Joachims et al. [45] ont comparé des patients traités à la vitamine E en addition du traitement standard (stéroïde, carbogène, magnésium) à un groupe traité par traitement standard uniquement. Ils ne purent démontrer une différence en terme de PTA, par contre, ils observèrent un taux de récupération amélioré, pour autant que ce taux soit calculé comme suit ; gain en dB après le traitement divisé par la différence en dB entre les deux oreilles avant le traitement, le tout multiplié par 100. Topuz et al. [93] ont comparé un groupe recevant de l'oxygène hyperbare en plus d'un traitement standard (prednisone, rheomacrodex, diadepam et pentoxyfylline) à un groupe contrôle sous traitement standard uniquement. Ils ont rapporté un taux augmenté de récupération dans le groupe traité par oxygène hyperbare, mais le temps après lequel ce résultat était évalué n'a malheureusement pas été précisé. Les trois autres essais cliniques contrôlés, qui étudiaient le fibrinogène, l'activateur du plasminogène et la protaglandine E1, n'ont pas rapporté de résultats positifs.

4.2.2 Revue de la littérature disponibles sur la NV

La récente revue de Cochrane par Hillier et al. [42] permet un survol de 27 essais cliniques randomisés, mais a l'inconvénient de traiter des désordres vestibulaires dans leur ensemble. Leur résultat global est qu'une réhabilitation vestibulaire est un moyen efficace d'améliorer la symptomatologie des dysfonctions vestibulaires, hormis pour le sous-groupe des VPPB.

La réhabilitation vestibulaire est comparée à d'autres formes de prise en charge (placebo, traitement médicamenteux, manoeuvres passives) et apparaît, de manière globale, meilleure que celles-ci. La réhabilitation comprend un ensemble de méthodes ; exercice de coordination entre vision et mouvement de la tête, entraînement à l'équilibre, exercice de marche ou encore manoeuvre de désensibilisation progressive aux symptômes. Il n'y a pas d'évidence qu'une forme

de réhabilitation soit meilleure qu'une autre, mais toutes améliorent l'équilibre, les vertiges et la mobilité générale.

Réhabilitation vestibulaire versus contrôle (placebo, pas d'intervention)

Treize essais cliniques randomisés [19,20,32,40,41,43,76,84,90,97,105–107] ont analysé cette comparaison, et des résultats significatifs en faveur de la réhabilitation ont été trouvés. Voici les valeurs principales calculées ;

- Amélioration subjective des vertiges ; OR de 2.67 (1.85-3.86), basé sur 4 études [43,105–107].
- Amélioration des symptômes de vertiges selon échelle standardisée ; DMS de -0.68 (-0.87 à -0.49), basé sur 3 études [105–107].
- Augmentation des activités quotidiennes ; DMS de -2.71 (-4.17 à -1.25), basé sur 1 étude [76].
- Amélioration du handicap ; DMS de -0.8 (-1 à -0.6), basé sur 4 études [32,90,106,107].

Ces résultats sont suffisamment significatif statistiquement pour favoriser le groupe traité par réhabilitation. Les seules mesures qui étaient non-significatives entre les 2 groupes étaient celles du test de Romberg et de la posturographie.

Réhabilitation vestibulaire versus autre traitement

Parmi les études sur cette comparaison, six étaient exploitables et avaient des données suffisantes pour permettre une analyse globale [4,16,19,20,43,96]. Les résultats étaient que les autres traitements (et plus spécifiquement les manoeuvres physiques) étaient plus utiles que la réhabilitation pour les VPPB uniquement. La réhabilitation semblait par contre plus efficace pour les autres sous-groupes (dont la NV), surtout selon la mesure de la stabilité lors de la démarche (DMS de -0.87, de -1.69 à -0.06). Par contre, la différence était non-significative pour la mesure des nausées, de l'intensité des vertiges et de l'amélioration du handicap.

Stéroïde versus placebo

Les évidences sur l'efficacité des stéroïdes dans la NV sont controversées. La revue de littérature de Brandt et al. [8] synthétise le peu de littérature existant sur le sujet ; la première étude [86] tend à montrer que la méthylprednisone améliore significativement le pronostic, mais elle est à considérer avec grande prudence car la répartition des patients entre les groupes est très inhomogène, laissant supposer un certain biais de sélection. La seconde étude [82] étaye l'hypothèse d'une certaine utilité des stéroïdes, lesquels favoriseraient une récupération plus précoce de la fonction vestibulaire. Les auteurs précisent cependant que le pronostic au long terme n'est pas modifié.

Chapitre 5

Discussion

Les évidences sur les SBI et sur les NV restent controversées. Dans l'état actuel des connaissances, uniquement des traitements non médicamenteux se révèlent EBM, et ce pour les NV uniquement. Il n'y a donc pas de traitement médicamenteux EBM ni pour les SBI ni pour les NV. Il est probable que l'on bénéficie, dans le futur, d'un niveau de preuve plus élevé sur la question. En effet, si notre manque de connaissance est dû en partie à des facteurs non modifiables (faible incidence, haute proportion de récupération spontanée), il est aussi imputable à une déficience dans la méthodologie et dans le rendu des études disponibles. Aussi, certaines consignes devraient être respectées dans l'élaboration d'études afin d'améliorer leur homogénéité et de permettre, dans un second temps, des méta-analyses de plus grande envergure. Nous allons faire ici quelques suggestions quant aux points qui mériteraient d'être traités dans les publications à venir.

5.1 A améliorer pour un meilleur niveau de preuve

5.1.1 Points nécessaires dans les études individuelles

Pour pouvoir se prévaloir du titre d'étude randomisée, il est nécessaire de décrire explicitement la manière dont la randomisation a été faite. Il existe des critères de méthodologie à suivre pour mener à bien une randomisation sans biais [79]. La méthode d'affectation en groupe constitue par exemple un point qui devrait toujours être décrit. Or, la plupart des études sont brumeuses sur cet aspect [42].

Il serait nécessaire aussi de rapporter les niveaux d'auditions en dB, avec les données concernant les déviations standards et les déviations moyennes, ce pour permettre une analyse statistique plus poussée. En effet, beaucoup d'études actuelles ne citent que l'une de ces deux déviations [21].

Etant donné l'importance de certains facteurs pronostics dans l'évaluation des déficits cochléo-vestibulaires, il faudrait connaître la répartition de ces facteurs dans les différents groupes comparés. Ainsi, une stratification selon l'âge, le genre, la sévérité initiale des symptômes et le type de surdité devrait être systématiquement effectuée.

Il est surprenant de constater le grand nombre d'études randomisées dont la procédure du groupe contrôle diffère largement de celle du groupe traité. Or, pour une comparaison optimale entre deux groupes, il est primordial que le groupe contrôle soit le plus similaire possible au groupe traité, ce pour déterminer l'effet réel du traitement testé, indépendamment des biais extérieurs.

Pour le cas particulier des NV, les résultats devraient comporter des détails sur l'amélioration clinique des patients. Actuellement, un seul essai clinique contrôlé rapporte cette variable, alors qu'il s'agit du facteur le plus important pour déterminer une amélioration globale. La plupart des études ne mesurent les résultats qu'en terme de récupération calorique, laquelle ne reflète pas l'amélioration subjective du patient. De plus, le test calorique évalue seulement la fonction du canal semi-circulaire horizontal. La réponse calorique dépend en outre de la morphologie de l'oreille, de la pneumatisation des cellules mastoïdes et de l'état d'alerte du patient [23, 27, 108].

Finalement, il faut être conscient du fait que le test calorique n'évalue que les basses fréquences du réflexe vestibulo-oculaire (jusqu'à 0.003 Hz).

Toujours concernant les NV, une évaluation de la réhabilitation devrait concerner à la fois les symptômes "statiques" (soit sans mouvement de la tête) et les symptômes "dynamiques". Ces derniers s'observent lors de mouvements rapides de la tête et sont dus à l'insuffisance du réflexe vestibulo-oculaire.

5.1.2 Nécessité de définition commune

Nous l'avons déjà mentionné à plusieurs reprises, le manque de définition commune pour la SBI rend la comparaison entre les études difficile. Aussi, il faudrait un consensus international pour établir une définition unique. En attendant un tel consensus, il faudrait se baser sur la définition proposée par le *US National Institute for Deafness and Communication Disorders* (NICDC) [6] citée dans l'introduction, car il s'agit de la définition la plus employée par les différents auteurs.

Le même problème se pose sur la définition du terme *amélioration de l'audition*, surtout quand celui-ci est traité par des variables dichotomiques. On estime une variabilité I^2 de 29.1% sur cette définition seule [53]. Cela s'explique par des différences de 30% (entre 45% et 75%) quant à l'estimation de l'amélioration des symptômes. Pour diminuer le flou statistique que cela engendre, une définition quantitative, en dB, de *l'amélioration de l'audition* devrait être adoptée. Une solution serait de définir 4 catégories, en fonction du pourcentage de récupération du PTA. Entre 0 et 25% d'amélioration du PTA, la récupération serait "négligeable", entre 25 et 50% "suffisante", entre 50 et 75% "bonne", et entre 75 et 100% "excellente".

Quant à la NV, il faudrait aussi une homogénéité dans la définition de sa rémission. En attendant cela, il serait profitable de mesurer trois variables de résultats, selon les recommandations *Cochrane* [42], à savoir les troubles fonctionnels (vertiges, étourdissement, gêne visuelle), les restrictions d'activité (paramètre d'équilibre et de démarche) et l'impact sur la vie sociale (évaluation de qualité de vie).

5.2 Les risques de biais

Tous les essais cliniques comportent des risques non négligeables de biais, et les essais sur les déficits cochléaires et vestibulaires ne dérogent pas à cette règle. Nous n'allons pas parler ici des risques généraux de biais (biais de sélection, biais de confusion, biais de connaissance), lesquels sont similaires dans chaque étude. Nous traiterons plutôt des biais spécifiques au cas présent.

5.2.1 Biais à craindre dans les études sur les sbi et nv :

- Le fait de calculer le gain d'audition comme une moyenne du gain sur plusieurs fréquences peut mener, selon certains auteurs [48], à une dilution de l'efficacité des traitements respectifs.
- Dans les études comparant les traitements stéroïdes à un autre traitement, les patients susceptibles de mal tolérer le dosage de stéroïdes sont exclus de l'étude. La population étudiée n'est donc pas représentative de la population réelle.
- Vu que dans les SBI, le pourcentage de rémission spontanée est élevé et survient relativement tôt après l'apparition des symptômes [26,35], il est probable que plus les symptômes persistent, plus le pronostic est défavorable. Or, dans les études prospectives, les patients ne sont pas vus au même stade, et le temps de mise en place d'un traitement varie d'un à dix jours dans les études de Wilson [102] et de Cinamon [18].

- Un autre biais peut provenir d'un processus d'auto-sélection ; en effet, ceux qui récupèrent vite ne vont pas chercher d'aide médicale, et donc ne seront pas admis dans les études.

Chapitre 6

Conclusions et perspectives

Aujourd'hui, l'administration d'un traitement médicamenteux pour les SBI et les NV n'est pas justifiable selon l'EBM. Les stéroïdes ne devrait donc pas être prescrits d'emblée. Par contre, la réhabilitation vestibulaire est un traitement sûr et efficace des NV. Elle apparait, de manière globale, meilleure aux autres formes de prise en charge.

Des nouveaux essais cliniques sont nécessaires, mais pour élever le niveau de preuve actuel, leur méthodologie devra être suffisante. Nous espérons que les quelques pistes élaborées dans le chapitre précédant pourront servir de préliminaire dans l'élaboration d'études futures.

Bibliographie

- [1] V. Arbusow, D. Theil, and M. Strupp. HSV-1 not only in vestibular ganglia but also in the vestibular labyrinth. *Audiol Neurootol*, 6 :259–262, 2000.
- [2] L. Ariyasu, F.M. Byl, and M.S. Sprague. The beneficial effect of methylprednisolone in acute vestibular vertigo. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 116 :700–703, 1990.
- [3] E. Bachor, S. Kremmer, E. Kreuzfelder, K. Jahnke, and S. Seidahmadi. Antiphospholipid antibodies in patients with sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 262 :622–626, 2005.
- [4] S. Barozzi, F. Berardino, E. Arisi, and A. Cesarini. A comparison between oculomotor rehabilitation and vestibular electrical simulation in unilateral peripheral vestibular deficit. *International Tinnitus Journal*, 12 :45–49, 2006.
- [5] J.R. Garcia Berrocal, R. Ramirez-Camacho, J.A. Vargas, and I. Millan. Does the serological testing really play a role in the diagnosis immune-mediated inner ear disease? *Acta Otolaryngol*, 122 :241–246, 2002.
- [6] M. Bethesda. Sudden Deafness. *National Institutes of Health*, pages 4750–4757, 2000.
- [7] T. Brandt. Vertigo : Its Multisensory Syndromes. *Springer*, 2004.
- [8] T. Brandt, A. Zwergal, and M. Strupp. Medical treatment of vestibular disorders. *Expert Opinion*, 10 :1537–1545, 2009.
- [9] M.A. Burschka, H.A.H. Hassan, T. Reineke, L. van Bebbber, D.M. Caird, and R. Mosges. Effect of treatment with *Ginkgo biloba* extract EGb 761 (oral) on unilateral idiopathic sudden hearing loss in a prospective randomized double-blind study of 106 outpatients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 258 :213–219, 2001.
- [10] F.M. Byl. Seventy-six cases of presumed sudden hearing loss occurring in 1973 : prognosis and incidence. *The Laryngoscope*, pages 817–825, 1977.
- [11] F.M. Byl. Sudden hearing loss :eight year’s experience and suggested prognostic table. *Laryngoscope*, 94 :647–661, 1984.
- [12] G. Cadoni, S. Scipione, S. Ippolito, R. Marchese, and G. Paludetti. Sudden sensorineural hearing loss : our experience in diagnosis, treatment and outcome. *J. Otolaryngological*, 34 :395–400, 2005.
- [13] P. Capaccio and F. Ottaviani. Genetic and aquired prothrombotic risk factors and sudden hearing loss. *Laryngoscope*, 117 :547–551, 2007.
- [14] T.C. Chalmers, R.J. Matta, H. Smith, and K.M. Kunzler. Evidence favoring the use of anticoagulants in the hospital phase of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 297 :1091–1096, 1977.
- [15] S.S. Chandrasekhar. Updates on methods to treat sudden hearing loss. *Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg*, 14 :288–292, 2003.
- [16] W. Chang, Y. Yang, L. Hsu, C. Chern, and R. Wang. Balance improvement in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Clinical Rehabilitation*, 22 :338–347, 2008.
- [17] J.K. Chau, J.R.J. Lin, S. Atashband, and R. A. Irvine B. D. Westerberg. Systematic Review of the Evidence for the Etiology of Adult Sudden Sensorineural Hearing Loss. *The Laryngoscope*, 120 :1011–1020, 2009.

- [18] U. Cinamon, E. Bendet, and J. Kronenberg. Steroids, carbogen or placebo for sudden hearing loss : a prospective double-blind study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.*, 258 :477–480, 2001.
- [19] H.S. Cohen and K.T. Kimball. Effectiveness of treatment for benign paroxysmal positional vertigo of the posterior canal. *Otology and Neurology*, 26 :1034–1040, 2005.
- [20] H.S. Cohen, K.T. Kimball, and H.A. Jenkins. Factors affecting recovery after acoustic neuroma resection. *Acta Otolaryngol*, 122 :841–850, 2002.
- [21] A.E. Conlin and L.S. Parnes. Treatment of Sudden Sensorineural Hearing Loss : A Systematic Review and A Meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 133 :573–586, june 2007.
- [22] A.J. Dahle, K.B Fowler, J.D. Wright, S.B. Boppana, J.W. Britt, and R.F. Pass. Longitudinal investigation of hearing disorders in children with citomegalovirus. *Am Acad Audiol*, 11 :283–290, 2000.
- [23] R.I. Davis and R.C. Mann. The effects of alerting tasks on caloric induced vestibular nystagmus. *Ear Hear*, 8 :58–60, 1987.
- [24] R. DerSimonian and N. Larid. Meta-analyses in clinical trials. *Control Clin Trials*, 7 :177–188, 1986.
- [25] C. Desloovere, E. Meyer-Breiting, and C. Von Ilberg. Randomized double-blind study of sudden deafness : initials results [Randomisierte Doppelblindstudie zur Horstutztherapie : Erste Ergebnisse]. *HNO*, 36 :417–422, 1988.
- [26] D.J. Eisenmann and A. Alexander. Effectiveness of treatment for sudden sensorineural hearing loss. *Arch of Otolaryngol Head Neck Surg*, 126 :1161–1164, 2000.
- [27] H. Feldmann, K.B. Huttenbrick, and K.W. Delank. Heat radiation - an essential factor of heat transport in caloric vestibular tests? current experimental findings [in german]. *Laryngorhinootologie*, 70 :521–531, 1991.
- [28] R.P. Finger and A.O. Gostian. Idiopathic sudden hearing loss : contractory clinical evidence, placebo effects and high spontaneous recovery rate - where do we stand in assessing outcomes? *Acta Oto-Laryngologica*, 126 :1124–1127, 2006.
- [29] R.R. Gacek. Evidence for a viral neuropathy in recurrent vertigo. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 70 :6–14, 2008.
- [30] J. Gagnebin and R. Maire. Infection screening in sudden and progressive idiopathic sensorineural hearing loss : a retrospective study of 182 cases. *Otol Neurotol*, 23 :160–162, 2002.
- [31] G. Gianoli, J. Goebel, S. Mowry, and P. Poomipannit. Anatomic differences in the lateral vestibular nerve channels and their implication in vestibular neuritis. *Otol Neurotol*, 26 :489–494, 2005.
- [32] M. Giray, Y. Kirazli, H. Karapolat, N. Celebisoy, C. Bilgen, and T. Kirazli. Short-term effects of vestibular rehabilitation in patients with chronic unilateral vestibular dysfunction : a randomised controlled study. *Arch of Physical Medecine and Rehabilitation*, 90 :1325–1331, 2009.
- [33] J.K. Goudakos, D. Konstantinos, V. Franco-Vidal, V-Vital, M. Tsaligopoulos, and V. Darrouzet. Corticosteroids in the Treatment of Vestibular Neuritis : A Systematic Review and Meta-analysis. *Otology and Neurology*, 31 :183–189, 2010.
- [34] M. Gross, D.G. Wolf, J. Elidan, and R. Eliashar. Enterovirus, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection screening in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Audiol Neurotol*, 12 :179–182, 2007.

- [35] A.J. Gulya. Sudden sensorineural hearing loss : an otologic emergency. *Comprehensive Therapy*, 22 :217–221, 1996.
- [36] G.H. Guyatt, D.L. Sackett, and D.J. Cook. Evidence-Based Medecine Working Group. *Users' guides to the medical literature, II : how to use an article about therapy or prevention, A : are the results of the study valid ?*, 270 :2598–2601, 1993.
- [37] T.J. Haberkamp and H.M. Tanyeri. Management of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *A J Otol*, 20 :587–595, 1999.
- [38] M. Hamid. Medical management of commun peripheral vestibular diseases. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 18 :407–412, 2010.
- [39] M. Hamid and A. Sismanis. Clinical approach to patients with auditory and vestibular disorders. *Medical otology and neurotology*, pages 43–63, 2006.
- [40] S.J. Herdman, R.A. Clendaniel, D.E. Mattox, M.J. Holliday, and J.K. Niparko. Vestibular adaptation exercices and recovery : Acute stage after acoustic neuroma resection. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 113 :77–87, 1995.
- [41] S.J. Herdman, M.C. Schubert, V.E. Das, and T.J. Tusa. Recovery of dynamic visual acuity in unilateral vestibular hypofunction. *Arch of Otolaryngol Head Neck Surg*, 129 :819–824, 2003.
- [42] S.L. Hillier and M. McDonnel. Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction (Review). *The Cochrane Library*, 2, 2011.
- [43] F.B. Horak, C. Jones-Rycewicz, F.O. Black, and A. Shumway-Cook. Effects of vestibular rehabilitation on dizziness and imbalance. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 106 :175–180, 1992.
- [44] T. Ishii and M. Toriyama. Sudden deafness with severe loss of cochlear neurons. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 86 :541–548, 1977.
- [45] H.Z. Joachims, J. Segal, A. Golz, A. Netzer, and D. Goldenberg. Antioxidants in treatment of idiopathic sudden hearing loss. *Otol Neurotol*, 24 :572–575, 2003.
- [46] H.A. Kim, J.H. Kong, and H. Lee. Otolith dysfunction in vestibular neuritis : recovery pattern and a predictor of symptom recovery. *Neurology*, 70 :449–453, 2008.
- [47] T. Kitahara, K. Kondoh, and T. Morihana. Steroid effect on vestibular compensation in human. *Neurol Res*, 25 :287–291, 2003.
- [48] E. Klemm, F. Bepperling, M.A. Burschka, and R. Mosges. Hemodilution therapy with hydroxyethyl starch solution (130/0.4) in unilateral idiopathic sudden sensorineural hearing loss : a dose-finding, double-blind, placebo-controlled, international multicenter trial ith 210 patients. *Otol Neurotol*, 28 :157–170, 2007.
- [49] E. Klemm, A. Deutscher, and R. Mosges. A present investigation of the epidemiology in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngorhinootologie*, 88 :524–527, 2009.
- [50] A KoÃ§ and O. Sanisoglu. Sudden sensorineural hearing loss : literature review on recent studies. *J Otolaryngol*, 32 :308–313, 2003.
- [51] J. Kronenberg, M. Almagor, E. Bendet, and D. Kushnir. Vasoactive therapy versus placebo in the treatment of sudden hearing loss : a double-blind clinical study. *Laryngoscope*, 102 :65–68, 1992.
- [52] T. Kubo, T. Matsunaga, and H. Asai. Efficacy of defibrinogenation and steroid therapies on sudden deafness. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 114 :649–652, 1988.
- [53] J. Labus, J. Breil, H. Stützer, and O. Michel. Meta-Analysis for the Effect of Medical Therapy Vs. Placebo on Recovery of Idiopathic Sudden Hearing Loss. *The Laryngoscope*, pages 1863–1871, 2010.

- [54] J.R. Lindsay, P.R. Davey, and P.H. Ward. Inner ear pathology in deafness due to mumps. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 69 :918–935, 1960.
- [55] W. Mann and C. Beck. Calcium antagonists in the treatment of sudden deafness. *Arch Otorhinolaryngol*, 243 :170–173, 1986.
- [56] D.E. Mattox and F.B. Simmons. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 86 :463–480, 1977.
- [57] D.E. Mattox and C.A. Lyles. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *American Journal of Otology*, pages 242–247, 1989.
- [58] B.F. McCabe. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 88 :585–589, 1979.
- [59] R. Mentel, H. Kaftan, U. Wegner, A. Reimann, and L. Gurtler. Are enterovirus infections a co-factor in sudden hearing loss? *Med Virol*, 72 :625–629, 2004.
- [60] O. Michel and T. Brusis. Hearing loss as a sequel of lumbar puncture. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 101 :390–394, 1992.
- [61] O. Michel and R. Matthias. Placebo-controlled, double-blind study, with a stable prostacyclin analog, on the treatment of sudden hearing loss [Plazebokontrollierte Doppelblindstudie zur Horstutzbehandlung mit einem stabilen Prostacyclinanalog]. *Laryngorhinootologie*, 70 :255–259, 1991.
- [62] T. Mom, P. Avan, and L. Gilain. Les surdités brusques idiopathiques. *Rev Méd Interne*, 23 :292–307, 2002.
- [63] T. Mom, F.F. Telischi, G.K. Martin, B.B. Stagner, and B.L. Lonsbury-Martin. Vasospasm of the internal auditory artery : significance in cerebellopontine-angle surgery. *Am J Otol*, 21 :735–742, 2000.
- [64] R. Mora, M. Barbieri, F. Mora, M. Mora, and T.J. Yoo. Intravenous infusion of recombinant tissue plasminogen activator for the treatment of patients with sudden and/or chronic hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 112 :665–670, 2003.
- [65] I. Mosnier. Surdit   de perception et pathologie vasculaire. *STV*, 12 :351–358, 2000.
- [66] I. Mosnier, D. Bouccara, and O. Sterkers. Les surdit   brusques : hypoth  ses   thiopathog  niques, conduite    tenir, facteurs pronostiques, traitements. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*, 114 :251–266, 1997.
- [67] R. Nosrati-Zarenoe, S. Arlinger, and E. Hulcrantz. Idiopathic sudden hearing loss : results drawn from the Swedish national database. *Acta Otolaryngol*, pages 1168–1175, 2007.
- [68] K. Ogawa, S. Takei, Y. Inoue, and J. Kanzaki. Effect of prostaglandin E1 on idiopathic sudden sensorineural hearing loss : a double-blind clinical study. *Otol Neurotol*, 23 :665–668, 2002.
- [69] E. Olszewski, E. Kostka-Trabka, and E. Reron. Prostacyclin in sudden deafness—the double-blind test [Zastosowanie prostacykliny w naglej gluchocie. Ocena metoda ”podw  jnie s  pej pr  by.”]. *Otolaryngol Pol*, 44 :62–65, 1990.
- [70] N. Penido, H.V.L. Ramos, F.A. Barros, O. Laercio, M. Cruz, and R.N. Toledo. Clinical, etiological and progression factors of hearing in sudden deafness. *Rev Bras Otorrinolaryngological*, 71 :633–638, 2005.
- [71] H.B. Perlman and R. Kimura and C. Fernandez. Experiments on temporary obstruction of the internal auditory artery. *Laryngoscope*, 69 :591–613, 1959.
- [72] A. Pitkaranta and I. Julkunen. Sudden deafness : lack of evidence for systemic viral infection. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 118 :397–399, 1998.

- [73] R. Probst, K. Tschopp, E. Ludin, B. Kellerhals, M. Podvynec, and C.R. Pfaltz. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of dextran/pentoxifylline medication in acute acoustic trauma and sudden hearing loss. *Acta Otolaryngol*, 112 :435–443, 1992.
- [74] S.D. Rauch. Invited comment to : Haberkamp TJ, Tanyeri HM. Management of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol*, 20 :587–592, 1999.
- [75] C.H. Reisser and H. Weidauer. Ginkgo biloba extract EGb 761 or pentoxifylline for the treatment of sudden deafness : a randomized, reference-controlled, double-blind study. *Acta Otolaryngol*, 121 :579–584, 2001.
- [76] C.R. Resende, C.K. Taguchi, J.C. de Almeida, and R.R. Fujita. Vestibular rehabilitation in elderly patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Brazilian Journal of Otolaryngol*, 69 :online, 2003.
- [77] H.F. Schuknecht and E.D. Donovan. The pathology of sudden deafness. *Acta Otolaryng*, 76 :75–97, 1973.
- [78] H.F. Schuknecht and E.D. Donovan. The pathology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Arch Otolaryngol*, 243 :1–15, 1986.
- [79] K.F. Schulz, I. Chalmers, R.J. Hayes, and D.J. Altman. Empirical evidence of bias : dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA*, 273 :408–412, 1995.
- [80] P. Schulz, V. Arbusow, and M. Strupp. Highly variable distribution of HSV-1-specific DNA in human geniculate, vestibular and spinal ganglia. *Neurosci Lett*, 252 :139–142, 1998.
- [81] T. Sekitani, Y. Imate, and T. Noguchi. Vestibular neuronitis : epidemiological survey by questionnaire in Japan. *Acta Otolaryngological Suppl*, 503 :9–12, 1993.
- [82] A. Shupak, A. Issa, and A. Golz. Prednisone treatment for vestibular neuritis. *Otol Neurotol*, 29 :368–374, 2008.
- [83] R.J. Stokroos, F.W.J. Alberts, and E.M. Tenvergert. Antiviral treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss : a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Acta Otolaryngol*, 118 :488–495, 1998.
- [84] M. Strupp, V. Arbusow, K.P. Maag, C. Gall, and T. Brandt. Vestibular exercises improves central vestibulospinal compensation after vestibular neuritis. *Neurology*, 51 :838–844, 1998.
- [85] M. Strupp and T. brandt. Vestibular neuritis. *Semin Neurol*, 29 :509–519, 2009.
- [86] M. Strupp, V.C. Zingler, and V. Arbusow. Methylprednisolone, valacyclovir, or the combination for vestibular neuritis. *N Engl J Med*, 351 :354–361, 2004.
- [87] M. Suckfull. Hearing Loss Study Group. Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss. *Lancet*, 360 :1811–1817, 2002.
- [88] M. Suckfull. Perspectives on the Pathophysiology and Treatment of Sudden Idiopathic Sensorineural Hearing Loss. *Deutsche Arzteblatt International*, 106(41) :669–679, 2009.
- [89] N. Suslu, T. Yilmaz, and B. Gursel. Utility of anti- HSP 70, TNF-alpha, ESR, antinuclear antibody, and antiphospholipid antibodies in the diagnosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*, 119 :341–346, 2009.
- [90] R. Teggy, D. Caldirola, B. Fabiano, P. Pecanati, and M. Bussi. Rehabilitation after acute vestibular disorders. *Journal of Laryngology and Otology*, 123 :397–402, 2009.
- [91] D. Theil, T. Derfuss, and I. Paripovic. Latent herpesvirus infection in human trigeminal ganglia causes chronic immune response. *Am J Pathol*, 351 :354–361, 2003.

- [92] D. Theil, T. Derfuss, and M. Strupp. Cranial nerve palsies : herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus latency. *Ann Neurol*, 51 :273–274, 2002.
- [93] E. Topuz, O. Yigit, U. Cinar, and H. Seven. Should hyperbaric oxygen be added to treatment in idiopathic sudden sensorineural hearing loss? *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 261 :393–396, 2004.
- [94] D.L. Tucci, R.D. Kitch J.C. Farmer, and D.L. Witsell. Treatment of sudden sensorineural hearing loss with systemic steroids and valacyclovir. *Otol Neurotol*, 23 :301–308, 2002.
- [95] N. Uri, I. Doweck, R. Cohen-Kerem, and E. Greenberg. Acyclovir in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 128 :544–549, 2003.
- [96] A. Soto Varela, J. Bartual Magro, S. Santos Perez, M. Velez Regueiro, R. Lechuga Garcia, and A. Perez-Carro Rios. Benign paroxysmal vertigo : a comparative prospective study of the efficacy of Brandt and Daroff exercises, Semont and Epley manoeuvre. *Revue de Laryngol Otol Rhinol*, 122 :179–183, 2001.
- [97] L. Vereeck, F. Wuyts, S. Truijen, C. De Valck, and P. Van de Heyning. The effect of early customised vestibular rehabilitation on balance after acoustic neuroma resection. *Clinical Rehabilitation*, 22 :698–713, 2008.
- [98] P. Vinceneux, V. Couloigner, J. Pouchot, D. Bouccara, and J.M. Sterkers. Les surdités auto-immunes. *Press M d*, 28 :1904–1910, 1999.
- [99] B.P.C. Wei, S. Mubiru, and S. O’Leary. Steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss (Review. *The Cochrane Collaboration*, pages 1–33, 2009.
- [100] P. Weinaug. Spontaneous remission in sudden deafness [die spontanremission beim horsturz]. *HNO*, 32 :346–351, 1984.
- [101] B.O. Westerlaken, R.J. Stokroos, and I.J. Dhooge. Treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss with antiviral therapy : a prospective, randomized, double-blind clinical trials. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 112 :993–1000, 2003.
- [102] W.R. Wilson, F.M. Byl, and N. Laird. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngorhinootologie*, 106 :772–776, 1980.
- [103] W.R. Wilson, R.W. Veltri, N. Laird, and P.M. Sprinkle. Viral and epidemiologic studies of idiopathic sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 91 :653–658, 1983.
- [104] T. Yamasoba, S. Kikushi, R. Higo, T. O’Uchi, and A. Tokumaru. Sudden sensorineural hearing loss associated with slow blood flow of the vertebrobasilar system. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 102 :873–877, 1993.
- [105] L. Yardley, S. Beech, L. Zander, and T. Evans and J. Weinman. A randomised controlled trial of exercise therapy for dizziness and vertigo in primary care. *British Journal of General Practice*, 48 :1136–1140, 1998.
- [106] L. Yardley, M. Donovan-Hall, H.E. Smith, B.M. Walsch, M. Mullee, and A.M. Bronstein. Effectiveness of primary care-based vestibular rehabilitation for chronic dizziness. *Annals of Internal Medicine*, 141 :598–605, 2004.
- [107] L. Yardley and S. Kirby. Evaluation of booklet-based self management of symptoms in Meniere Disease : a randomised controlled trial. *Psychosomatic Medicine*, 68 :762–769, 2006.
- [108] W.H. Zangemeister and O. Bock. The influence of pneumatization of mastoid bone on caloric nystagmus response. a clinical study and a mathematical model. *Acta Otolaryngol*, 88 :105–109, 1979.