



HAL
open science

Apports des examens immunobiologiques dans les surdités auto-immunes

Jean-Michel Lejeune

► **To cite this version:**

Jean-Michel Lejeune. Apports des examens immunobiologiques dans les surdités auto-immunes. Médecine humaine et pathologie. 1989. dumas-00781741

HAL Id: dumas-00781741

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00781741>

Submitted on 28 Jan 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

1^{er} exemplaire
1 Supp EX/2001

UNIVERSITE Joseph FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

ANNEE : 1989

N° D'ordre 5107

**APPORTS
DES EXAMENS IMMUNOBIOLOGIQUES
DANS
LES SURDITES AUTO-IMMUNES**

THESE

PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

Par



LEJEUNE Jean-Michel

Né le 9 Décembre 1960 à Paris (17^{ème})

Thèse soutenue publiquement le 27 Septembre 1989

Devant le Jury composé de

Monsieur le Professeur	R. CHARACHON, Président de Jury
Monsieur le Professeur	C. JUNIEN-LAVILLAUROY
Monsieur le Professeur	J.C. BENZA
Monsieur le Docteur	B. GRATACAP
Monsieur le Docteur	P. CARPENTIER



**UNIVERSITE Joseph FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE**

ANNEE : 1989

N° D'ordre

**APPORTS
DES EXAMENS IMMUNOBIOLOGIQUES
DANS
LES SURDITES AUTO-IMMUNES**

THESE

PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

Par

LEJEUNE Jean-Michel

Né le 9 Décembre 1960 à Paris (17^{ème})

Thèse soutenue publiquement le 27 Septembre 1989

Devant le Jury composé de

Monsieur le Professeur

R. CHARACHON, Président de Jury

Monsieur le Professeur

C. JUNIEN-LAVILLAUROY

Monsieur le Professeur

J.C. Bensa

Monsieur le Docteur

B. GRATACAP

Monsieur le Docteur

P. CARPENTIER



FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté
Assesseurs du DoyenM. le Professeur C. VROUSOS
M. le Professeur R. LATREILLE
M. le Professeur A. FRANCO
M. le Professeur M. COMET

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.			HADJIAN	Arthur	Biochimie
AMBLARD	Pierre	Dermatologie	HALIMI	Serge	Endocrinologie et
AMBROISE-THOMAS	Pierre	Parasitologie			Maladies Métaboliques
BACHELOT	Yvan	Endocrinologie et	HOLLARD	Daniel	Hématologie
		Maladies Métaboliques	HOSTEIN	Jean	Hépto-Gastro-
BARGE	Michel	Neurochirurgie			Entérologie
BAUDAIN	Philippe	Radiologie	HUGONOT	Robert	Médecine Interne
BEAUDOING	André	Pédiatrie	JALBERT	Pierre	Génétique
BENABID	Alim-Louis	Biophysique	JUNEN-LAVILLAUROY	Claude	O.R.L.
BENSA	J. Claude	Immunologie	KOLODIE	Lucien	Hématologie
BERNARD	Pierre	Gynéco et Obstétrique	LATREILLE	René	Chirurgie Thoracique et
BESSARD	Germain	Pharmacologie			Cardio-Vasculaire
		Fondamentale	LEBEAU	Jacques	Stomatologie et
BEZES	Henri	Chirurgie Orthopédique			Chirurgie Maxillo-faciale
		et Traumatologique	LE NOC	Pierre	Bactériologie et Virologie
BOLLA	Michel	Radiothérapie	LETOUBLON	Christian	Chirurgie Générale
BOST	Michel	Pédiatrie	MACHECOURT	Jacques	Cardiologie et Maladies
BOUCHARLAT	Jacques	Psychiatrie Adultes			Vasculaires
BOUCHET	Yves	Anatomie	MAGNIN	Robert	Epidémiologie
BRAMBILLA	Christian	Pneumologie	MALINAS	Yves	Gynécologie et Obstétrique
BUTEL	Jean	Chirurgie Orthopédique	MALLION	J. Michel	Médecine du Travail
		et Traumatologique	MASSOT	Christian	Médecine Interne
CHAMBAZ	Edmond	Biochimie	MICOU	Max	Maladies Infectieuses
CHAMPETIER	Jean	Anatomie	MOUILLON	Michel	Ophthalmologie
CHARACHON	Robert	O.R.L.	MOURIQUAND	Claude	Histologie-Embryologie-
CHIROSEL	J. Paul	Anatomie			Cytogénétique
COLOMB	Maurice	Immunologie	PARAMELLE	Bernard	Pneumologie
COMET	Michel	Biophysique	PELLAT	Jacques	Neurologie
CORDONNIER	Daniel	Néphrologie	PERRET	Jean	Neurologie
COUDERC	Pierre	Anatomie Pathologique	PHELIP	Xavier	Rhumatologie
COULOMB	Max	Radiologie	RACHAIL	Michel	Hépto-Gastro-
CROUZET	Guy	Radiologie			Entérologie
DEBRU	Jean-Luc	Médecine Interne	RACINET	Claude	Gynécologie-Obstétrique
DELORMAS	Pierre	Pneumologie	RAMBAUD	Pierre	Pédiatrie
DEMONGEOT	Jacques	Biostatistiques et	RAMBEAUD	J. Jacques	Urologie
		Informatique Médicale	RAPHAEL	Bernard	Stomatologie et Chirurgie
DENIS	Bernard	Cardiologie et Maladies			Maxillo-faciale
		Vasculaires	ROMANET	J. Paul	Ophthalmologie
DUPRE	Alain	Chirurgie Générale	DE ROUGEMONT	Jacques	Neurochirurgie
DYON	J. François	Chirurgie Infantile	SARRAZIN	Roger	Chirurgie Générale
ETERRADOSSI (Mme)	Jacqueline	Physiologie	SCHAERER	René	Cancérologie
FAURE	Claude	Anatomie	SEIGNEURIN	Daniel	Histologie
FAURE	Gilbert	Urologie	SEIGNEURIN	J. Marie	Bactériologie-Virologie
FOURNET	Jacques	Hépto-Gastro-	SELE	Bernard	Biologie du Développement
		Entérologie			et de la Reproduction
FRANCO	Alain	Médecine Interne	SOTTO	J. Jacques	Hématologie
GAVEND	Michel	Pharmacologie	STAHL	J. Paul	Maladies Infectieuses
		Fondamentale	STIEGLITZ	Paul	Anesthésiologie et
GIRARDET	Pierre	Anesthésiologie et			Réanimation
		Réanimation Chirurg.	STOEBNER	Pierre	Anatomie Pathologique
GOULLIER (Mme)	Andrée	Parasitologie	TANCHE	Maurice	Physiologie
GUIDICELLI	Henri	Chirurgie Vasculaire	VIGNAIS	Pierre	Biochimie
GUIGNIER	Michel	Réanimation Médicale	VROUSOS	Constantin	Radiothérapie

A ma femme Isabelle,
ma fille Claire,
nos futurs enfants.

A mes parents qui ont su m'entourer tout au long de mes études.

A Notre Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur Robert CHARACHON,

Votre dynamisme et votre grande compétence nous entraînent toujours de l'avant.

Nous n'oublierons jamais votre qualité d'enseignant et votre disponibilité malgré votre lourde tâche.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre profonde reconnaissance.

A nos Maîtres et Juges.

A notre maître le Professeur Agrégé C. JUNIEN LAVILLAUROY

Vous avez su transmettre à vos élèves votre précieuse expérience aussi bien théorique que pratique.

La précision de votre diagnostic et de votre geste chirurgical marqueront toute notre vie professionnelle.

Votre gentillesse et votre calme malgré les situations difficiles vous font honneur.

Soyez assuré de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur J-C BENSA

Vous m'avez accueilli spontanément et ouvert les portes
du laboratoire d'immunologie sans jamais de difficultés.

Vous avez su rester à l'écoute de mon travail et me
conseiller.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Benoît GRATACAP

Dès mes premiers pas en oto-rhino-laryngologie tu as été à mes côtés, toujours disponible et de bonne humeur. Tu m'as donné souvent confiance en moi.

L'oreille interne est un sujet qui t'est cher, trouve ici le témoignage de mon amitié.

A Monsieur le Docteur CARPENTIER,

Vous vous êtes spontanément proposé de m'aider dans la réalisation de ce travail bien que l'oto-rhinolaryngologie soit loin de vos préoccupations quotidiennes.

Trouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur W. ARNOLD,

Vous m'avez reçu à plusieurs reprises dans votre service de l'hôpital cantonal de Lucerne.

Vous m'avez guidé et avez mis à ma disposition votre grande expérience théorique et technique.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur M. VISCHER,

qui m'a toujours accueilli en ami lors de mes séjours à Lucerne. Tu m'as transmis sans aucune réticence tous les détails techniques de l'immunofluorescence.

Reçoit par ce travail l'expression de mon amitié.

A Monsieur le Docteur M. BARTHEZ,

qui m'a fait profiter largement de ses compétences linguistiques et informatiques.

Ta grande disponibilité, ta gentillesse et tes "astuces" ont fait de toi un précieux compagnon.

Sois assuré de mon amitié.

A Mesdames PUECH T., COLOMER A., LEGAL M-C.,

qui m'avez appris à manipuler en laboratoire, à éviter de perdre des minutes précieuses.

Croyez en ma sincère reconnaissance.

Aux Docteurs DUMAS G.et HALAMI M.

Vous avez participé au recrutement des patients sur le briançonnais et permis ainsi de donner une plus grande valeur à cette étude.

Croyez ma sincère reconnaissance.

A tous ceux qui ont contribué à cette étude.

INTRODUCTION

I - Rappels sur l'auto-immunité

I - A - Théories pathogéniques

- I - A - 1 - Théorie des clones interdits
- I - A - 2 - Théorie de la rupture de la tolérance
- I - A - 3 - Théorie du déséquilibre des lymphocytes T
- I - A - 4 - Théorie de la perturbation du réseau idiotype-anti-idiotpe
- I - A - 5 - Théorie de l'expression des antigènes HLA de classe II
- I - A - 6 - Facteurs génétiques

I - B - Modes d'expression

- I - B - 1 - L'auto-immunité à médiation humorale : les auto-anticorps
- I - B - 2 - L'auto-immunité à médiation cellulaire

I - C - Traitement des maladies auto-immunes

- I - C - 1 - Les corticoïdes
- I - C - 2 - Les thiopurines
- I - C - 3 - Les agents alkylants
- I - C - 4 - La cyclosporine
- I - C - 5 - Les échanges plasmatiques

II - Immunité de l'oreille interne : connaissances actuelles

II - A - Rappels anatomo-histologiques

- II - A - 1 - Le système endolymphatique
- II - A - 2 - La strie vasculaire

II - B - Connaissances actuelles chez l'animal

- II - B - 1 - L'immunité à médiation cellulaire
- II - B - 2 - L'immunité à médiation humorale

II - C - Connaissances actuelles chez l'homme

- II - C - 1 - L'immunité à médiation cellulaire
- II - C - 2 - L'immunité à médiation humorale

III - Les phénomènes auto-immuns de l'oreille interne : connaissances actuelles

III - A - Hypothèses expérimentales chez l'animal

III - B - Les atteintes de l'oreille interne au cours des maladies auto-immunes chez l'homme

III - B - 1 - Polychondrite atrophiante

III - B - 2 - Syndrome de Cogan

III - B - 3 - Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

III - C - Autres maladies auto-immunes connues ou dysimmunes touchant l'oreille interne

III - C - 1 - Périartérite noueuse

III - C - 2 - Lupus érythémateux disséminé

III - C - 3 - Polyarthrite rhumatoïde et syndrome de Sjögren

III - C - 4 - Granulomatose de Wegener

III - C - 5 - Maladies dysimmunitaires autres

IV - Surdités neurosensorielles : éléments évoquant une origine auto-immune

IV - A - Définition des caractères cliniques

IV - B - Arguments biologiques

IV - B - 1 - Tests biologiques non spécifiques

IV - B - 2 - Tests immunobiologiques spécifiques de l'oreille interne

IV - C - Arguments histologiques

IV - C - 1 - La maladie de Ménière

IV - C - 2 - Les surdités brusques

IV - D - Arguments thérapeutiques

IV - D - 1 - Paramètres à prendre en compte

IV - D - 2 - Résultats des principales études

IV - E - Conclusion

V - Etude immunobiologique des surdités neurosensorielles idiopathiques

V - A - Populations étudiées et méthodologie

V - A - 1 - Bilans clinique et paraclinique

V - A - 2 - Techniques des tests immunobiologiques spécifiques de l'oreille interne

V - B - Résultats préliminaires

V - B - 1 - Tests immunobiologiques non spécifiques

V - B - 2 - Tests immunobiologiques spécifiques de l'oreille interne

V - B - 3 - Résultats thérapeutiques

V - B - 4 - Corrélations entre les tests immunobiologiques et les paramètres cliniques

V - B - 5 - Corrélations entre résultats thérapeutiques et paramètres cliniques

V - B - 6 - Corrélations entre les tests immunobiologiques spécifiques et non spécifiques de l'oreille interne

V - B - 7 - Corrélations entre les tests immunobiologiques et l'efficacité thérapeutique

V - C - Discussion

V - C - 1 - Autocritique de la méthodologie

V - C - 2 - Essai d'interprétation de la valeur des tests immunobiologiques

V - C - 3 - Proposition d'un schéma thérapeutique

CONCLUSION

RESUME

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La plupart des maladies de Ménière, des surdités progressives ou des surdités brusques restent sans étiologie précise. Les causes anatomiques, vasculaires ou virales sont souvent suspectées mais exceptionnellement prouvées. Les traitements, très nombreux, sont difficiles à adapter en raison des incertitudes pathogéniques.

Lehnhardt (162) évoque pour la première fois en 1958 une cause immunologique possible dans le cadre des surdités brusques bilatérales. Il suggère un mécanisme apparenté à celui des "focal infections" où un foyer microbien chronique amygdalien ou dentaire vient perturber l'équilibre immunologique général.

Beckert (22) en 1961, puis Terrayama (250) en 1964 induisent des altérations de l'audition et des lésions cochléaires en administrant à des cobayes des extraits de labyrinthes homologues. Ils rapprochent de leur expérimentation l'ophtalmie sympathique, connue pour constituer un modèle d'iso-immunisation.

Il faut attendre Mc Cabe (176) en 1979 pour voir réapparaître l'hypothèse d'une cause auto-immune dans les surdités rapidement progressives bilatérales. L'auteur met au point une technique réalisable en clinique humaine au moyen de tests d'inhibition de migration des leucocytes contre un pool d'antigènes d'oreilles internes humaines.

Devant l'intérêt des premières investigations biologiques spécifiques de l'oreille interne et des résultats spectaculaires de la corticothérapie associée ou non à des immunosuppresseurs, la discussion d'une cause auto-immune face à certains troubles cochléovestibulaires est relancée.

Nous rappellerons tout d'abord les bases théoriques sur lesquelles repose l'auto-immunité.

A travers différentes études expérimentales animales ou en clinique humaine, nous montrerons que l'oreille interne possède son propre système immunitaire et que des perturbations de celui-ci peuvent conduire à des altérations fonctionnelles et/ou morphologiques du labyrinthe.

Nous rechercherons à travers la littérature internationale les arguments biologiques, histologiques et thérapeutiques qui évoquent une cause immunologique dans les maladies de Ménière, les surdités brusques ou progressives.

A partir des constatations effectuées sur ces travaux, nous exposerons notre propre étude prospective qui porte sur quarante-cinq patients atteints d'un des syndromes précédemment cités.

Cette étude aura pour but de mieux cerner les populations à risque, suspectes d'une cause immunologique et de préciser l'intérêt des différents tests immunobiologiques spécifiques ou non de l'oreille interne actuellement disponibles.

Ces derniers pourraient nous aider à mieux conserver l'audition des malades grâce à un traitement agressif à visée immunologique qui ne peut être proposé qu'en présence d'arguments diagnostiques précis.

La valeur des tests immunobiologiques nécessite tout d'abord la connaissance des mécanismes pathogènes de l'auto-immunité que nous allons maintenant aborder.

RAPPEL SUR L'AUTO-IMMUNITE

I - RAPPELS SUR L'AUTO-IMMUNITE

L'auto-immunité se définit comme la capacité d'un organisme à s'immuniser contre ses propres constituants (16,66). Ceci conduit à la notion de reconnaissance du "soi" et du "non soi" grâce à de nombreux mécanismes complexes dont les anomalies peuvent déclencher une auto-réactivité. Celle-ci s'exprime par l'intermédiaire d'auto-anticorps et/ou de lymphocytes T auto-réactifs, dirigés contre certaines structures moléculaires antigéniques, appelées plus précisément auto-épitopes.

On propose plusieurs théories pour expliquer ces dysrégulations du système immunitaire, mais aucune d'entre elles ne peut rendre compte, seule, de l'ensemble des maladies auto-immunes connues.

I - A - THEORIES PATHOGENIQUES

I - A - 1 Théorie des "clônes interdits"

Les lymphocytes qui ont la possibilité de se sensibiliser contre les antigènes du "soi" sont détruits dès les premiers contacts avec l'auto-antigène. L'auto-immunité résulte alors de l'apparition de tels clônes normalement absents.

Cette théorie a été réfutée car il existe, chez tout sujet sain, des lymphocytes T ou B qui ont la capacité de s'activer contre des antigènes autologues. Ces lymphocytes restent quiescents. Des circonstances telles qu'une infection virale ou l'exposition à un agent mitogène peuvent rompre cet état.

I - A - 2 - Théorie de la rupture de la tolérance

L'inondation de l'organisme par ses propres antigènes dès l'éclosion du système immunitaire induit une tolérance des lymphocytes contre eux. Ils ne peuvent exprimer leur "agressivité" contre des antigènes autologues. Cette théorie est essentiellement basée sur les différences existant entre les conditions d'induction de tolérance des lymphocytes T, facilement tolérants, et les lymphocytes B, beaucoup plus résistants.

Cette tolérance peut se rompre dans deux principales circonstances (93) :

- Il existe une réaction croisée entre un antigène exogène (bactérien, viral, chimique) et un antigène autologue.
- Ce dernier est modifié de façon partielle par l'action d'un agent chimique, physique ou viral. L'antigène du "soi" devient alors immunisant et déclenche des phénomènes d'auto-immunisation.

Dans ces deux cas, des lymphocytes T activés par les nouveaux épitopes non tolérés activent les lymphocytes B spécifiques d'épitopes autologues.

Cette hypothèse permet de comprendre l'intérêt de rechercher un facteur déclenchant, en particulier infectieux, devant une maladie supposée auto-immune. C'est le cas de la relation entre le syndrome de Cogan et *Chlamydia Psittaci* (72).

I - A - 3 - Théorie du déséquilibre des lymphocytes T

Plusieurs maladies auto-immunes, concomitantes chez un même individu, peuvent s'expliquer par la diminution du nombre ou de la fonction des lymphocytes T suppresseurs (suppressor) ; ou bien par une augmentation du nombre ou de la fonction des lymphocytes T auxiliaires (helper).

Un emballement polyclonal des lymphocytes B par anomalie intrinsèque indépendante des lymphocytes T est une autre hypothèse. Certaines bactéries ou virus ont un rôle activateur non spécifique sur les lymphocytes B (16).

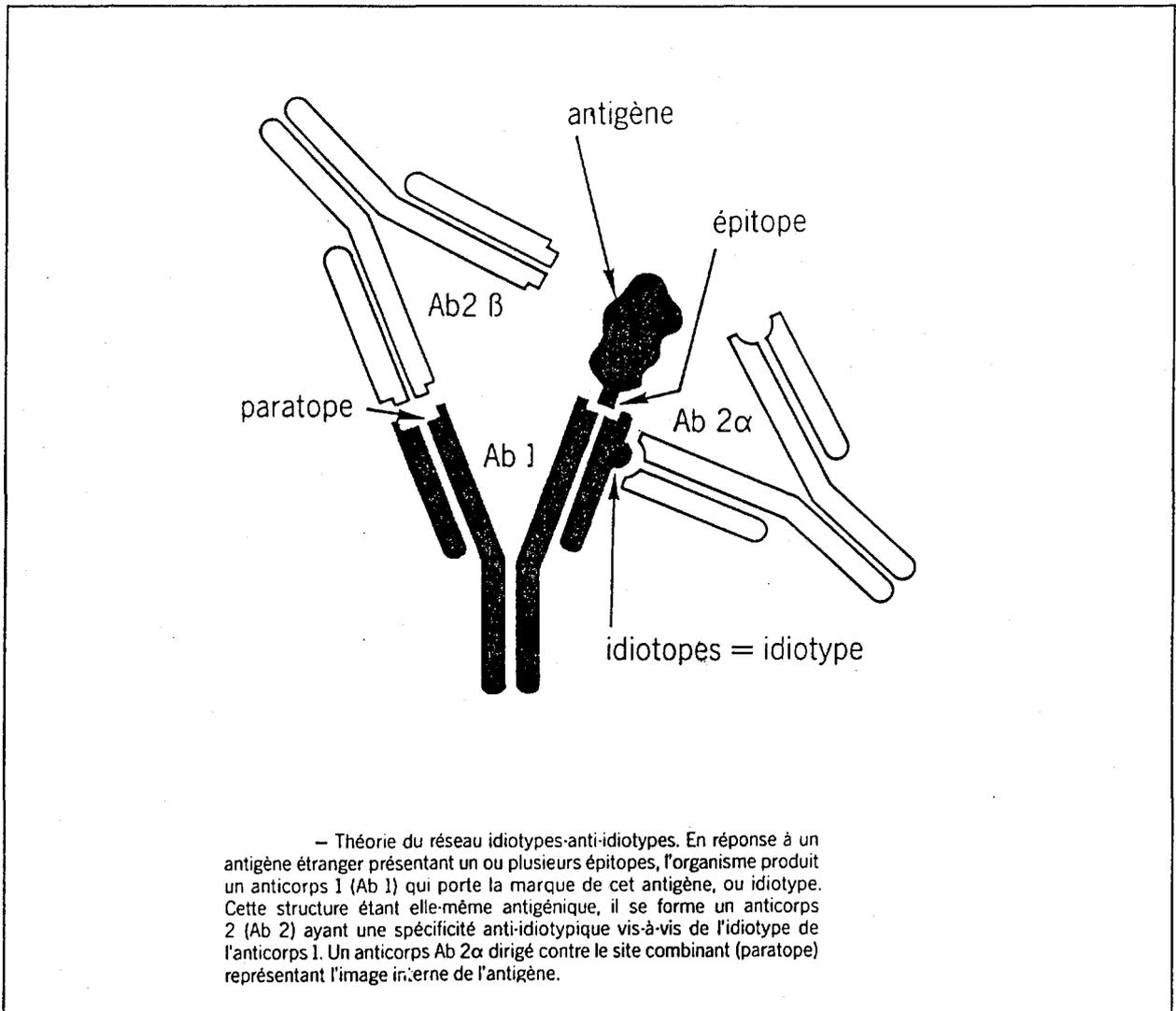
Une anomalie du rapport T auxiliaires/T suppresseurs (T4/T8) dans les maladies supposées auto-immunes est un argument étiologique supplémentaire. Cependant, seul l'aspect quantitatif est pris en considération dans ce rapport.

Les anomalies constituées dans les maladies humaines, en particulier le lupus érythémateux disséminé, semblent plus la conséquence que la cause de la maladie.

I - A - 4 - Théorie de la perturbation du réseau idiotype-anti-idiotype

Chaque antigène présente une structure moléculaire particulière qui lui confère une antigénicité propre. Les déterminants antigéniques des régions variables des immunoglobulines sont appelés idiotypes. Une immunoglobuline présente plusieurs idiotopes. Certains lui sont spécifiques, d'autres ubiquitaires (16,30,48,216,234).

Dans l'organisme, chaque idiotype a un anti-idiotype complémentaire.
L'ensemble constitue un réseau d'interactions fonctionnelles



D'après J. Clot dans "la réponse immunitaire chez l'homme" (61)

Un antigène stimulant fait apparaître un anticorps portant des idiotypes qui induisent des anticorps anti-idiotypes. Ils déclenchent eux-mêmes l'apparition d'anticorps anti/anti-idiotypes. Ces derniers ont la particularité de ressembler aux premiers anticorps quant à leurs idiotypes. Un circuit est ainsi clos.

Les récepteurs membranaires des cellules B et T possèdent des idiotypes. La fixation d'un anticorps anti-idiotype sur un lymphocyte donné va l'activer ou l'inhiber.

Certains idiotypes ont des caractéristiques structurales qui ressemblent à celles de l'antigène immunisant. C'est le cas du diabète insulino-dépendant de type I, où les anticorps anti-anticorps anti-insuline peuvent se fixer sur les récepteurs à l'insuline.

De ce fait les lymphocytes T ou B auto-réactifs, présents chez tout sujet sain, peuvent être stimulés par l'intermédiaire d'un anti-idiotype. Ce dernier, produit en même temps que des anticorps à idiotype croisé avec les récepteurs membranaires des lymphocytes, déclenchera l'auto-réactivité.

La recherche d'anticorps anti-tissu dans les maladies auto-immunes reste parfois négative. Leurs paratopes, sites de fixation sur l'antigène, peuvent être masqués par l'antigène lié (cas des anticorps anti DNA). Les tests habituellement utilisés ne permettent pas de les révéler. L'utilisation d'immunoglobulines dirigées contre l'idiotype des auto-anticorps est un nouveau procédé pour les doser.

L'administration de ces immunoglobulines à des patients atteints d'une maladie auto-immune est une nouvelle approche thérapeutique.

I - A - 5 - La théorie de l'expression des antigènes HLA de classe II dans les maladies auto-immunes spécifiques d'organe.

Les antigènes HLA de classe II (DR, DQ, DP) sont habituellement exprimés à la surface des lymphocytes B, des monocytes, des macrophages, des cellules thymiques, des lymphocytes T activés et des cellules endothéliales (38,62,251).

Une réponse immunitaire contre un antigène étranger n'est possible que si celui-ci est présenté aux cellules immuno-compétentes sous une forme immunogène. Les antigènes HLA de classe II constituent la clef de son déclenchement.

De façon anormale, ces antigènes s'expriment à la surface des cellules épithéliales. Des auto-antigènes de surface, jusqu'ici ignorés par le système immunitaire, deviennent immunogènes. Ce mécanisme est proposé dans la thyroïdite de Hashimoto, le diabète insulino-dépendant de type I, la cirrhose biliaire primitive, les maladies de Crohn et de Sjögren.

Certaines infections virales induisent la production d'interféron gamma. Ce dernier est capable d'augmenter l'expression des antigènes HLA de classe II au niveau des cellules épithéliales. Un auto-antigène peut alors être présenté aux cellules immuno-compétentes.

I - A - 6 - Facteurs génétiques

Dans tous les modèles proposés précédemment, les facteurs génétiques jouent un rôle essentiel (234). Le risque de développer une maladie auto-immune est beaucoup plus important si l'un des membres immédiats de la parenté en est porteur.

Cependant, chez les jumeaux homozygotes la concordance n'atteint pas 100 %. Les facteurs génétiques, seuls, n'expliquent donc pas le déclenchement d'une maladie auto-immune. L'environnement y participe nécessairement.

Le bras court du chromosome six contient les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (73). Ils codent pour des polypeptides à la surface des cellules, appelés antigènes HLA de classe I (A, B, C) et de classe II (DR, DP, DQ). Or, ces antigènes sont essentiels dans la reconnaissance du "soi" et du "non-soi".

Plusieurs corrélations entre une maladie auto-immune et un groupage HLA sont connues. C'est le cas du diabète insulino-dépendant de type I et les groupes DR3 ou DR4.

C'est la raison pour laquelle nous déterminerons le groupage HLA dans les surdités neurosensorielles supposées auto-immunes.

Enfin, les gènes interviennent encore dans la qualité des récepteurs des lymphocytes T ou B, de leurs idiotypes et dans la qualité des protéines du système complémentaire.

On ne peut oublier de rappeler la prépondérance du sexe féminin par rapport au sexe masculin dans les maladies auto-immunes. Celle-ci s'explique en partie par des facteurs hormonaux. On sait que les androgènes diminuent la réactivité des lymphocytes alors que les oestrogènes l'augmentent (249).

I - B - MODES D'EXPRESSION

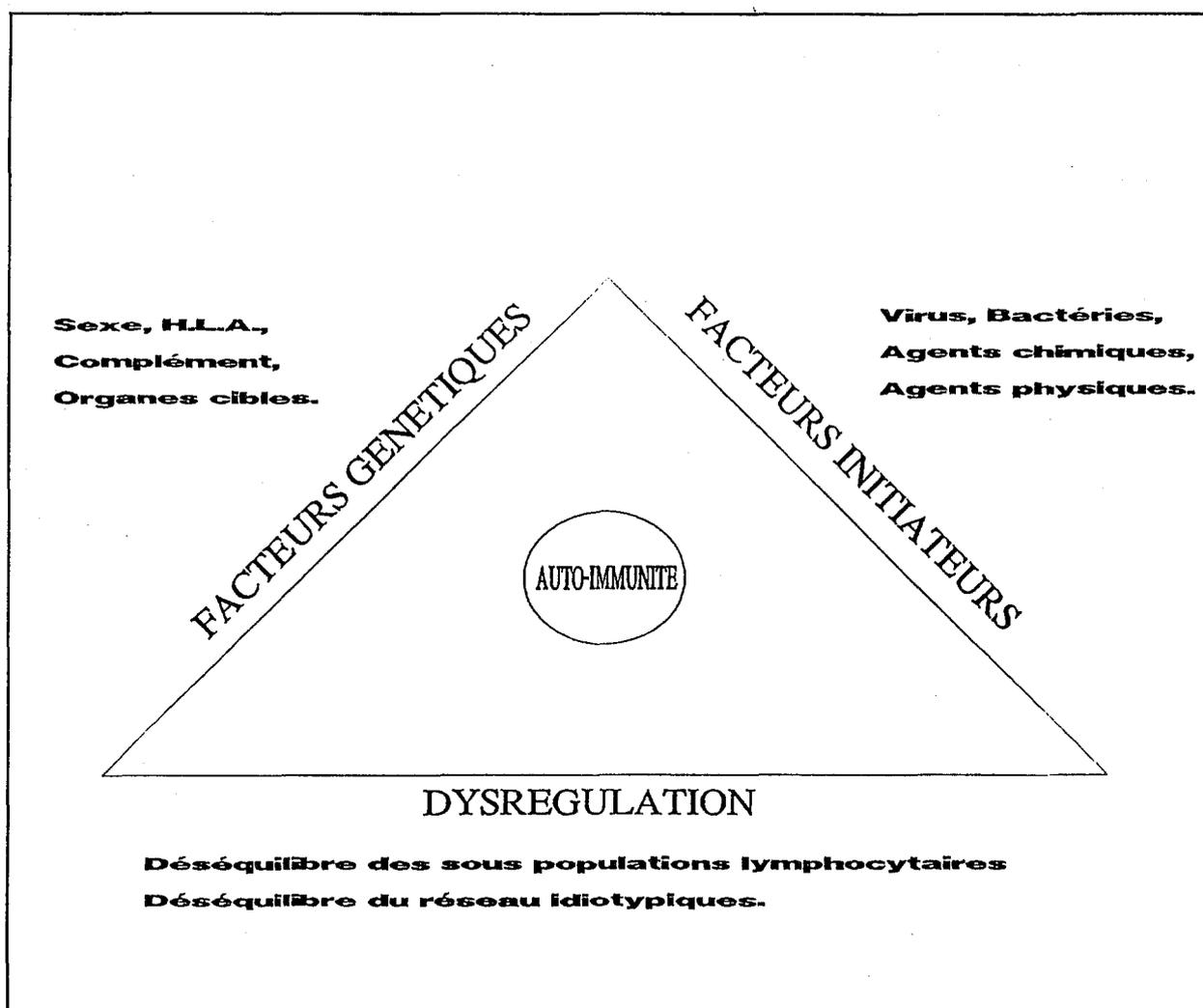
Les perturbations fondamentales proposées précédemment s'expriment de façon différente en fonction des maladies auto-immunes considérées. Elles mettent en jeu l'immunité à médiation cellulaire ou humorale dans des proportions variables (15).

I - B - 1 - L'auto-immunité à médiation humorale : les auto-anticorps.

Ces auto-anticorps agissent sur les tissus par différents mécanismes :

- ils conduisent à une cytolyse directe des cellules sur lesquelles ils sont fixés, grâce à l'activation du complément jusqu'au C9 ou bien des cellules "killer".

- ils favorisent les phénomènes d'opsonisation qui permettent une meilleure phagocytose.
- ils conduisent à la formation de complexes immuns détectés dans le sang. Une autre partie se dépose dans les petits vaisseaux, responsable des lésions de vascularites. Celles-ci sont révélées par l'examen anatomopathologique des tissus atteints, à l'aide d'anticorps marqués et dirigés contre les immunoglobines ou certains composés du complément.
- ils peuvent jouer le rôle d'un médiateur chimique à la place d'une molécule physiologique, comme c'est le cas dans la myasthénie et dans la maladie de Basedow.



D'après Mackay dans "CIBA found symposium 1987" (170)

Dans certaines maladies auto-immunes, l'absence d'auto-anticorps peut être due à leur fixation sur une cible. Leur faible concentration sérique ne permet pas de les mettre en évidence.

Certains auto-anticorps peuvent n' être produits qu'in situ, sans diffusion systémique.

Cette notion est importante pour l'oreille interne dont le système immunitaire est limité aux sac et canal endolymphatiques.

I - B - 2 - L'auto-immunité à médiation cellulaire.

Il est fréquent, lors d'une maladie auto-immune, de rencontrer une infiltration lymphoplasmocytaire abondante au sein des tissus atteints.

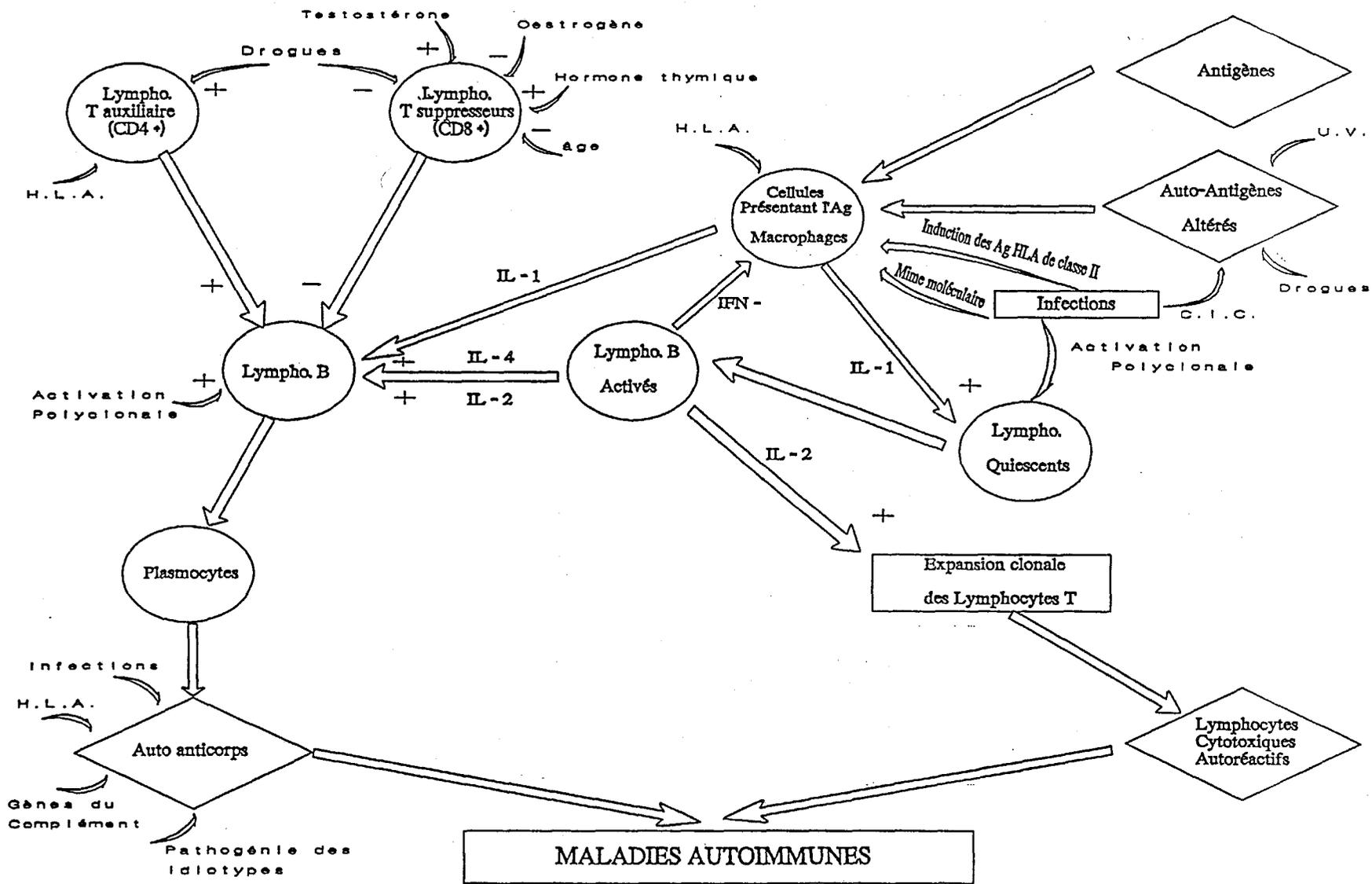
Les lymphocytes T jouent un rôle fondamental en agissant soit indirectement par les lymphocytes B qu'ils stimulent, soit directement par production de lymphokines ou par cytotoxicité directe.

Les tests de transformation lymphoblastique mesurent la capacité des lymphocytes à se transformer en cellules lymphoblastiques après contact avec l'antigène supposé responsable de la maladie.

De même, les tests d'inhibition de migration des leucocytes mesurent la production d'une lymphokine, le LIF (leucocyte inhibitor factor) qui empêche la migration spontanée des leucocytes en milieu de culture.

La recherche de lymphocytes sensibilisés contre des antigènes d'oreille interne sera développée ultérieurement.

Malgré de nombreux travaux sur les maladies auto-immunes, il est souvent difficile de savoir si l'existence d'auto-anticorps ou de lymphocytes sensibilisés contre un auto-antigène est primitive ou secondaire à des lésions tissulaires par un agent sans rapport avec le système immunitaire.



D'après Shoenfeld Y. et Isenberg DA. dans "Immunology Today" 1989 (235)

I - C - TRAITEMENT DES MALADIES AUTO-IMMUNES

Le traitement des maladies auto-immunes repose essentiellement sur les corticoïdes et certaines drogues immunosuppressives ou immunomodulatrices. Nous ne citerons que leurs modes d'action, sans parler des effets secondaires.

I - C - 1 - Les corticoïdes

Leur mode d'action est à la fois immunosuppresseur et anti-inflammatoire (82).

Ils se lient à un récepteur cytoplasmique de haute affinité pour agir, au sein du noyau, sur l'expression de l'ADN et donc sur la synthèse protéique des cellules cibles. Au niveau du système immunitaire toutes les cellules sont concernées mais d'une façon variable. Les monocytes, les macrophages et les lymphocytes T sont plus sensibles que les lymphocytes B.

Les corticoïdes inhibent la synthèse d'interleukine 1 (IL-1) par les macrophages, ainsi que celle de l'interleukine 2 (IL-2) par les lymphocytes T. Ils agissent aussi sur la distribution des lymphocytes en les séquestrant au sein de la moelle osseuse. L'activité anti-inflammatoire s'exerce par inhibition de la libération des médiateurs de l'inflammation et par effet anti-prostaglandine (149).

Les corticoïdes, d'efficacité souvent remarquable, ont de multiples actions sur le système immunitaire. Mais plusieurs d'entre-elles restent peu connues.

I - C - 2 - Les thiopurines

Elles sont surtout représentées par l'azathioprine. Cette substance agit par l'intermédiaire d'un de ses métabolites sur la synthèse de l'ADN, l'ARN et des protéines.

Les conséquences métaboliques sur les cellules immunes sont réversibles à l'arrêt du traitement. Ces cellules sont bloquées dans leur différenciation, après contact avec l'antigène.

Les cellules immunitaires cibles sont essentiellement les lymphocytes T. Les lymphocytes B restent peu sensibles. Ceci explique l'efficacité plus importante de l'azathioprine sur l'immunité à médiation cellulaire.

I - C - 3 - Les agents alkylants

Le cyclophosphamide est très utilisé dans les maladies auto-immunes. Ce puissant immunosuppresseur agit plutôt sur l'immunité humorale que cellulaire. Le métabolite de cette molécule induit une alkylation de l'ADN proportionnelle à la dose utilisée et de façon irréversible. L'activité cytolytique est d'autant plus efficace que la cellule est au stade de différenciation et de prolifération, donc après contact antigénique.

Ce sont les plus puissants des inhibiteurs de la production d'anticorps thymo-dépendants ou indépendants. Ils semblent plus efficaces dans la lutte contre l'apparition d'auto-anticorps lorsqu'ils sont utilisés en bolus.

Le chloraminophène a pu donner aussi de bons résultats (24).

I - C - 4 - La cyclosporine

La cyclosporine est un métabolite fongique qui inhibe de façon réversible l'immunité à médiation cellulaire et humorale. Elle est aussi efficace sur la réaction inflammatoire chronique (16,37).

Cette substance empêche l'expression du message cellulaire déclenché par la reconnaissance de l'antigène. Elle n'agit que sur l'ARN messenger codant pour les lymphokines. Elle empêche en particulier la production d'interleukine 2 responsable de la stimulation d'autres lymphocytes T, et des lymphocytes B dans leur transformation en plasmocytes producteurs d'immunoglobulines (86).

Les lymphocytes T auxiliaires semblent les plus sensibles et leur fonction centrale au sein du système immunitaire explique les conséquences à la fois sur l'immunité cellulaire et humorale. Cependant, la cyclosporine ne semble pas efficace sur les maladies auto-immunes uniquement médiées par auto-anticorps.

Ses effets préventifs et curatifs ont été démontrés dans les uvéites (Maladie de Behcet) et dans le diabète insulino-dépendant de type I (43).

La cyclosporine suscite un grand intérêt dans les maladies auto-immunes car elle exerce une immuno-dépression plus spécifique que les drogues précédentes.

I - C - 5 - Les échanges plasmatiques

Les échanges plasmatiques constituent une méthode d'épuration de substances indésirables contenues dans le plasma.

Le sang du malade est prélevé puis traité par centrifugation ou filtration, séparant ainsi le plasma des éléments figurés. Ces derniers sont réadministrés. Le plasma est substitué par un succédané (56).

Différents mécanismes expliquent les effets bénéfiques des échanges plasmatiques :

- extraction des complexes immuns circulants, cryoglobulines, facteurs activés du complément et d'autres médiateurs de l'inflammation (45).
- élimination des auto-antigènes et auto-anticorps circulants.
- modification des rapports antigènes / anticorps qui peut améliorer la "clearance" des complexes immuns par le système réticulo-endothélial.
- modification de la viscosité sanguine et probablement de la microhéologie vasculaire.

Le mode d'action au moins théorique de ces traitements explique l'intérêt de réaliser une exploration biologique et/ou histologique la plus précise possible dans les maladies supposées auto-immunes.

Le résultat de ces tests peut orienter la thérapeutique. L'utilisation de l'azathioprine ou de la cyclosporine semble plus adaptée dans les affections immunes à médiation cellulaire prédominante ; le cyclophosphamide, les corticoïdes dans les affections immunes à médiation humorale prédominante. Ces notions sont bien sûr à confronter avec l'expérience clinique en raison de l'intrication fréquente des deux types d'immunité.

A partir de ces théories pathogéniques, qui ne s'excluent pas les unes des autres, le processus auto-immun est l'expression du déséquilibre d'un système complexe. Son origine multifactorielle est une combinaison d'éléments génétiques, infectieux, physiques et chimiques.

Les tests biologiques proposés dans le diagnostic étiologique détectent soit des facteurs pathogéniques (groupage HLA, rapport T auxiliaires / T suppresseurs, auto-anticorps, lymphocytes sensibilisés) ou bien les conséquences de l'action de ces facteurs (syndrome inflammatoire, complexes immuns).

Les thérapeutiques utilisées s'appuient sur les données précédentes. Mais l'empirisme garde sa place.

IMMUNITE DE L'OREILLE INTERNE

II - IMMUNITE DE L'OREILLE INTERNE : CONNAISSANCES ACTUELLES

II - A - RAPPELS ANATOMO-HISTOLOGIQUES

II - A - 1 - Le système endolymphatique

La connaissance de l'anatomie et de la physiologie du système endolymphatique est un point clé pour comprendre son rôle dans la pathogénie des surdités neurosensorielles d'origine immunitaire.

L'union des canaux utriculaire et sacculaire participe à la formation de l'extrémité proximale du canal endolymphatique dont l'aspect renflé le fait nommer sinus (284).

Le canal endolymphatique est contenu dans l'aqueduc vestibulaire, auquel il est rattaché par un tissu conjonctif lâche comprenant de nombreux vaisseaux sanguins. Il est probable que les espaces péricanalaires sont baignés en tout ou partie par la périlymphe. Au niveau de son extrémité distale, l'épithélium, qui était alors lisse et cuboïde, devient irrégulier avec des formations villositaires.

Le sac endolymphatique naît alors et en raison de l'aspect papillé cylindrique de l'épithélium, cette région prend le nom de pars rugosa. C'est la portion la plus différenciée du sac. Deux principaux types de cellules tapissent ses parois. On attribue aux cellules claires qui contiennent de nombreuses mitochondries, des vacuoles, des corps lysosomiaux intracytoplasmiques et de longs microvilli, une fonction de transport liquidien. Les cellules sombres, plus petites montrent un cytoplasme dense et ne possèdent que quelques courts microvilli. Les débris cellulaires contenus dans le liquide endolymphatique, et qui adhèrent à leur membrane cytoplasmique, suggèrent qu'elles possèdent une fonction de phagocytose (169). Des particules métalliques introduites dans l'endolymphe et retrouvées dans le cytoplasme des cellules sombres confirment cette hypothèse.

D'autres types cellulaires ont été mis en évidence chez l'homme (212). Certaines représentent différents stades de maturation des cellules précédentes. D'autres ont des fonctions plus spécifiques dans le transport des ions ou de l'eau.

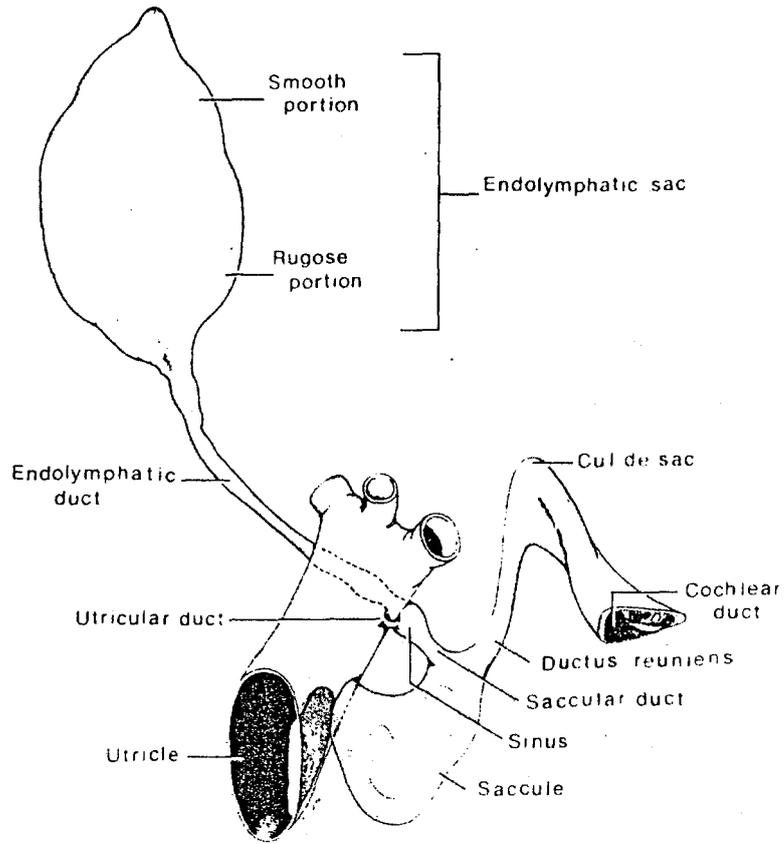


Schéma du système endolymphatique du lapin. : D'après Nancy Sally (165')

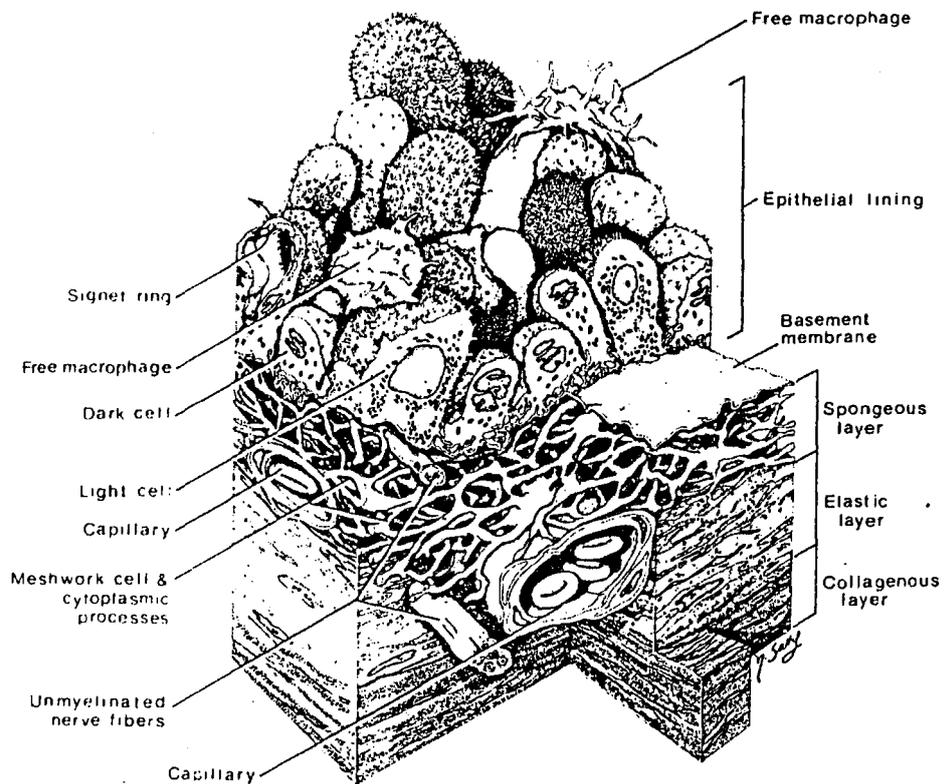


Schéma d'une coupe histologique de sac endolymphatique : D'après Nancy Sally (165')

En raison de matériel homogène de type glycoprotéique retrouvé dans les cellules et les espaces endolymphatiques, certains auteurs (2) suggèrent l'existence d'une fonction sécrétoire de l'épithélium du sac. Cette production locale favoriserait les phénomènes de résorption de liquide.

Dans la partie distale du sac, portion contenue dans un dédoublement dural de la fosse cérébrale postérieure, un épithélium lisse constitué de cellules endolymphatiques proche des cellules sombres fait suite à la pars rugosa. Cette région du sac joue le rôle de réservoir.

Les fonctions différentes entre cellules de la pars rugosa et de la portion lisse, s'appuient sur la morphologie du tissu conjonctif sous-épithélial. On trouve, dans la première partie, une couche de tissu spongieux caractérisé par un réseau de fibrilles, d'expansions cytoplasmiques de fibrocytes, de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques. Les espaces délimités par les mailles cellulaires et fibrillaires sont baignés de périlymphe. Chaque villosité est centrée sur un axe conjonctif richement vascularisé. Des échanges liquidiens peuvent donc facilement s'effectuer entre les trois compartiments endolymphatique, périlymphatique et sanguin à travers la paroi de la pars rugosa.

Au niveau de la zone lisse du sac, on ne retrouve plus la couche spongieuse mais essentiellement des fibres élastiques et de collagène qui confère au sac une capacité de distention, à la manière d'un vase d'expansion.

La vascularisation artérielle du sac provient de l'artère méningée postérieure, branche de la carotide externe. Il existe une petite suppléance non constante par l'artère vestibulaire postérieure (211). Cela explique en partie les constatations histopathologiques dissociées, fréquemment retrouvées entre le système endolymphatique et l'appareil cochléo-vestibulaire.

A la différence des capillaires du système cochléo-vestibulaire, ceux du réseau périssacculaire sont caractérisés par de nombreux micropores et fenestrations au niveau des parois endothéliales. De tels aspects sont retrouvés au niveau des tubules rénaux, là où s'effectuent des transports de liquide et de molécules (152). Il existe un riche réseau veineux dans l'aqueduc vestibulaire qui entoure en particulier la pars rugosa. Ce système veineux est supposé jouer un rôle important dans le drainage de l'endolymphe (109).

La notion de barrière hémolabyrinthique repose sur l'étude des variations de concentration de molécules traceuses ou ions, dans les compartiments sanguin, périlymphatique et endolymphatique.

Cette barrière semble jouer un rôle primordial dans le maintien des compositions biochimiques des liquides de l'oreille interne (142). Des perturbations nées des liquides de l'oreille interne peuvent-elles diffuser au compartiment sérique, à travers la barrière ? Nous verrons dans le paragraphe II-B que cela est possible.

A partir des constatations précédentes, on comprend qu'une perturbation des phénomènes de résorption, de sécrétion, d'épuration et de mise en réserve de l'endolymphe a pour conséquence l'apparition d'un hydrops endolymphatique ou d'anomalies dans la composition des liquides labyrinthiques. L'hydrops se traduit par une distention du canal cochléaire, liée à une augmentation du volume de l'endolymphe (228). L'altération de l'épithélium ou du tissu conjonctif sous-jacent du sac et du canal endolymphatique peut en être l'origine.

Dans les processus pathogènes immunitaires de l'oreille interne, la strie vasculaire joue aussi un rôle important.

II - A - 2 - La strie vasculaire

La strie vasculaire se compose de trois couches cellulaires différentes.

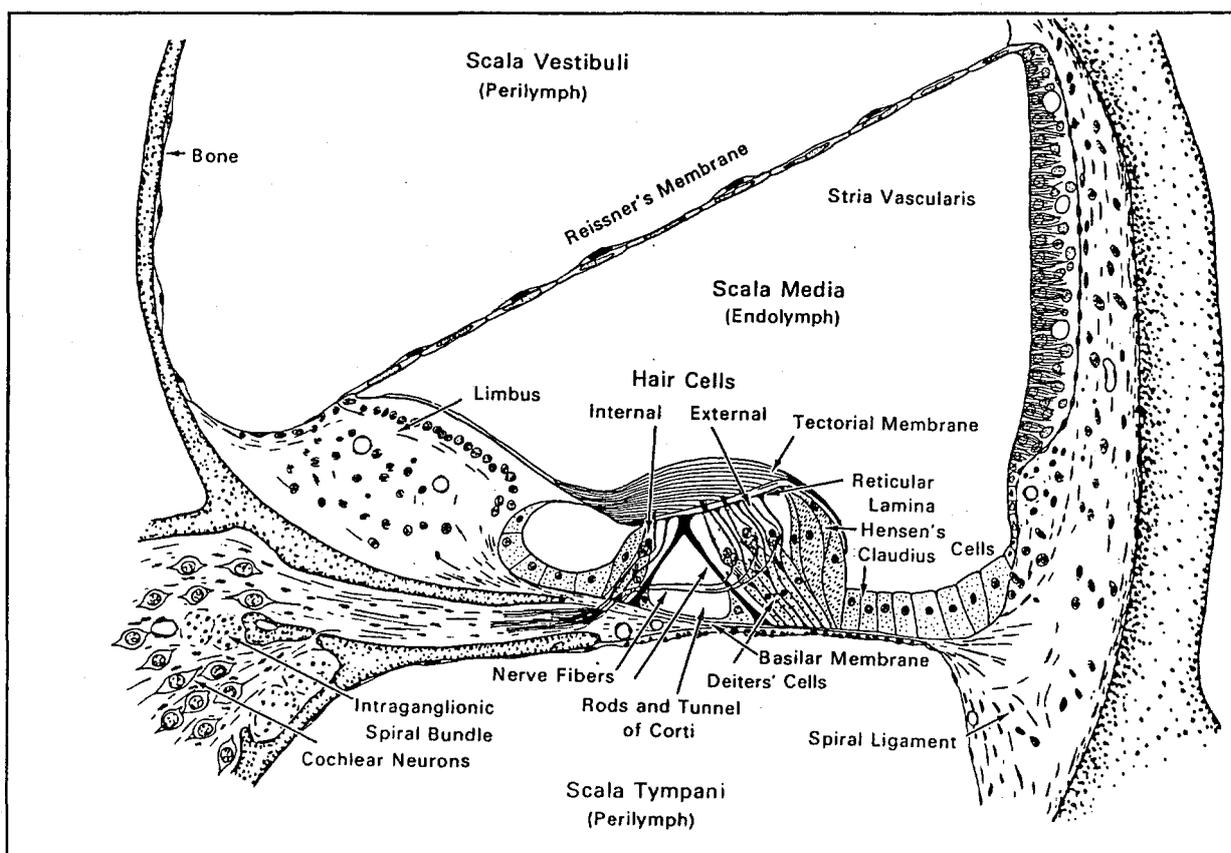
Sur le versant endolymphatique les cellules marginales de coloration sombre sont jointes les unes aux autres par des "tight junctions". Ces dernières présentent une très faible perméabilité aux ions et aux macromolécules. Le pôle basal des cellules est très riche en mitochondries, le pôle apical présente des digitations. Ces constatations sont caractéristiques d'un épithélium sécrétoire avec forte consommation d'énergie.

La deuxième couche est représentée par plusieurs assises de cellules intermédiaires dont les fonctions restent à établir. Il est probable que certaines d'entre elles dérivent de la crête neurale et produisent des pigments mélaniques dont on verra l'intérêt immunopathologique au chapitre III-B (226)

La troisième couche fait face au ligament spiral baigné de périlymphe et est constituée de cellules basales. Elles sont jointes par des "tight junctions".

80 % de la vascularisation cochléaire a une destination striale (120,256). Elle naît des artérioles radiales externes issues de l'artère modiolaire. Ces artérioles se divisent en un réseau complexe de capillaires aux parois très fines et aux contacts étroits avec les cellules marginales et intermédiaires. L'absence de lame basale interposée en fait un épithélium unique dans l'organisme.

L'ensemble de ces caractères histologiques et les nombreux travaux électrophysiologiques sur la strie ont conduit à lui faire jouer un rôle primordial dans la production d'endolymphe à partir de la périlymphe. Elle permet de maintenir un potentiel endocochléaire stable indispensable au fonctionnement des cellules neurosensorielles.



Coupe du canal cochléaire de Davis 1962 dans "Pathology of the Ear" (227)

Plusieurs auteurs montrent une forte similitude des caractéristiques histophysiologiques de la strie vasculaire avec celles du glomérule rénal (6,206,120). Ses structures ont toutes les deux des fonctions de transport ionique contre un gradient électronique qui nécessite une pompe NA-K ATP ase dépendante (244). On connaît bien

la toxicité commune de nombreuses drogues, comme les aminosides. Il existe une antigénicité croisée entre les deux tissus. Des anticorps anti membrane basale glomérulaire réagissent avec les vaisseaux de la strie vasculaire et des anticorps dirigés contre des extraits de strie se fixent sur l'épithélium tubulaire du rein en immunofluorescence indirecte (207). C'est ainsi que la surdité rencontrée dans le syndrome d'Alport pourrait être d'origine auto-immune (6). L'atteinte rénale, génétiquement déterminée, induirait des lésions cochléaires, en raison de l'immunité croisée des deux organes. Ces similitudes, comme nous le verrons au chapitre IV, montrent l'intérêt de rechercher des anticorps circulants dirigés contre le rein, dans certaines affections neurosensorielles de l'oreille interne.

En raison de la richesse vasculaire de la strie et de ses fonctions, toute vascularite locale peut engendrer rapidement des troubles fonctionnels, puis anatomiques, au sein de la cochlée.

II - B - CONNAISSANCES ACTUELLES CHEZ L'ANIMAL

En raison des difficultés d'abord de l'oreille interne chez l'homme, des lésions qu'elles engendrent, et donc de son étude anatomopathologique, beaucoup d'auteurs l'ont étudiée chez l'animal. Les cobayes sont le plus souvent utilisés car ils présentent un appareil cochléovestibulaire proche de celui de l'homme et d'abord facile.

Deux systèmes immunitaires, à médiation cellulaire et humorale, se retrouvent au sein de l'oreille interne. Ils sont en fait largement intriqués, mais pour la clarté de l'exposé, nous les avons distingués .

II - B - 1 - L'immunité à médiation cellulaire.

Le sac et le canal endolymphatiques représentent la plaque tournante du système immunitaire à l'état de base, ou lors d'une stimulation antigénique (114,165,252).

Dans la lumière du sac, à l'état de repos, on retrouve en suspension des macrophages et quelques lymphocytes (213). Leur origine est incertaine mais ils proviennent probablement des capillaires périsacculaires. Ces macrophages peuvent s'agglutiner pour former des "clusters". Ces derniers vont adhérer aux parois des cryptes de la pars rugosa pour y être détruits par des monocytes et par les cellules sombres.

Des liaisons étroites entre macrophages et lymphocytes suggèrent une coopération intercellulaire dans le sac endolymphatique. La plupart des lymphocytes sont thymo-dépendants (265). Au niveau du tissu périculaire de nombreux macrophages et lymphocytes migrent et infiltrent la région de la pars rugosa. Dans un contexte non pathologique, ce système semble voué à l'épuration du liquide endolymphatique, comme en témoigne l'absence de lymphocytes B, de plasmocytes et de polynucléaires.

Le rôle du sac endolymphatique dans la genèse d'une réponse immune a été étudié par plusieurs auteurs (115,253,275). Après administration d'une macromolécule, l'hémocyanine, dans l'espace périlymphatique, les auteurs observent une importante infiltration du tissu périculaire par des lymphocytes, des macrophages et des plasmocytes. Cette réaction est plus accentuée chez les cobayes, initialement préimmunisés à l'hémocyanine par voie systémique. Les altérations fonctionnelles et histologiques de la cochlée sont proportionnelles à l'importance de la réaction immune locale (275). Elles ne s'observent pas lorsque le sac endolymphatique est détruit au préalable (253).

Il est possible d'induire une immunisation systémique après introduction d'hémocyanine dans l'espace périlymphatique. On note alors une positivité des tests de transformation lymphoblastique contre l'hémocyanine, au bout de trois semaines environ.

Le sac endolymphatique est le lieu où sont présentés les antigènes (macromolécules, virus, bactéries) aux cellules immuno-compétentes. Celles-ci activent les phénomènes de phagocytose et protègent l'oreille interne contre des agressions, aussi bien particulières que microbiennes. Cette notion est illustrée par les deux faits expérimentaux suivants.

On retrouve la peroxydase de Raifort dans la lumière, l'épithélium du sac endolymphatique et le tissu conjonctif périculaire, en regard de la pars rugosa, après son inoculation dans l'oreille moyenne ou dans la rampe tympanique (217). Lorsqu'il y a blocage du canal, on ne l'observe plus.

Lors d'une otite aigüe, l'épithélium qui recouvre la fenêtre ronde se modifie. Les espaces intercellulaires s'élargissent. La perméabilité des vaisseaux sanguins et lymphatiques s'accroît. Des macromolécules, virus ou bactéries peuvent passer vers la périlymphe. Ils atteignent le sac, soit par l'endolymphe, soit par les espaces périculaires (25,105).

Des phénomènes immunologiques, initialement locaux, peuvent donc être responsables d'une sensibilisation systémique. Ceci a une implication primordiale car la recherche de stigmates biologiques sériques, témoins d'un processus pathologique de l'oreille interne est alors possible.

II - B - 2 - L'immunité à médiation humorale

L'évolution des techniques de dosage des immunoglobulines sur des petites quantités de liquide, de l'ordre du microlitre, permet d'évaluer les productions locales d'anticorps dans la périlymphe.

La comparaison des taux d'immunoglobuline G et d'albumine dans la périlymphe, le sang et le liquide céphalo-rachidien, après stimulation antigénique systémique à l'ovalbumine, montre que la production d'immunoglobuline labyrinthique est indépendante de celle du liquide céphalo-rachidien (184).

D'autres travaux confirment cette hypothèse. On retrouve, en abondance dans la périlymphe, des anticorps anti-hémocyanine après son introduction dans les espaces périlymphatiques ou les cavités de l'oreille moyenne (114,115). Cette production est indépendante d'une augmentation de perméabilité vasculaire qui aurait pu favoriser le passage d'immunoglobulines sériques vers la périlymphe (253,254). La destruction du sac entraîne l'absence d'anticorps anti-hémocyanine, à la fois dans la périlymphe, l'endolymphe et le sérum.

L'immunisation par voie systémique permet une production d'anticorps labyrinthiques plus ample et une protection contre une agression virale, comme le cytomégalovirus (274). Une réaction inflammatoire, résultat du conflit immunitaire au niveau du sac, peut conduire à un hydrocs, mais sans dommage pour l'organe de Corti (95).

A partir de résultats obtenus expérimentalement, on peut apprécier l'importance des phénomènes d'échange immunitaire entre l'oreille interne et la circulation systémique par l'intermédiaire du sac endolympatique et son tissu conjonctif environnant.

Il représente un lieu privilégié pour assurer une fonction immune car il est la seule structure de l'oreille interne à contenir les vaisseaux lymphatiques, des cellules lymphoïdes et des macrophages.

Toutes ces études ne concernent que l'animal et l'extrapolation à l'homme, bien que possible, reste à nuancer comme nous allons le développer.

II - C - CONNAISSANCES ACTUELLES CHEZ L'HOMME

La connaissance du système immunitaire de l'oreille interne reste partielle. La raison principale réside dans l'impossibilité de prélever les liquides ou tissus *in vivo* chez des sujets sains. Les analyses sont alors réalisées en *post-mortem* immédiat. Cela conduit à des modifications dont l'interprétation est difficile (59,237). L'autre moyen d'étude s'effectue à partir de prélèvements *per opératoires*. Dans ce cas il s'agit de labyrinthes pathologiques qui ne peuvent rendre compte de l'immunité locale à l'état basal.

Enfin, l'immunité de l'oreille interne reste un sujet très récent.

Nous envisagerons les principales données tout d'abord sur l'immunité à médiation cellulaire puis sur l'immunité humorale.

II - C - 1 - L'immunité à médiation cellulaire

On retrouve de nombreux vaisseaux lymphatiques aussi bien dans la portion distale que proximale du tissu conjonctif entourant le canal endolymphatique (213). Ils disparaissent à l'approche du sac endolymphatique. Ils sont en contact étroit avec le plexus veineux périductal. On leur attribue une fonction de drainage de l'endolymphe.

Des macrophages s'insinuent au sein de l'épithélium du sac et flottent dans la lumière. Ils phagocytent les débris cellulaires et précipitats protéiques (169). Ce sont les agents effecteurs de l'immunité à médiation cellulaire. Les monocytes ne sont présents que dans les vaisseaux du sac (265). Les lymphocytes se localisent dans l'épithélium et le tissu conjonctif sous épithélial. Il n'existe pas de polynucléaires basophiles ou éosinophiles ni de plasmocytes.

La technique d'immunoperoxydase, appliquée au sac endolymphatique, révèle plusieurs sous populations de lymphocytes T mais aucun lymphocyte B n'est présent. Les proportions de T auxiliaires, T cytotoxiques ou T suppresseurs varient de façon importante d'un sujet à l'autre.

Bien qu'aucun contact direct ne soit visualisé entre macrophages et lymphocytes T chez l'homme, leur présence simultanée au sein du sac endolymphatique suggère fortement un mécanisme de coopération.

II - C - 2 - L'immunité humorale

En post-mortem, la concentration en protéines de la périlymphe varie entre 100 et 400 mg/100 ml selon les auteurs (58,74,199).

L'analyse électrophorétique des protéines montre cinq fractions: l'albumine, les alpha 1, les alpha 2, les bêta et gamma globulines (59).

La zone des gamma contient les immunoglobulines en particulier G et A (10). In vivo, le contenu en protéines de la périlymphe est de 223 mg pour 100 ml sur des prélèvements effectués au cours de platinotomie pour otospongiose, et de 215 mg pour 100 ml lors de labyrinthectomie pour maladie de Ménière (227). L'électrophorèse ne permet de retrouver que l'albumine et la zone des gamma globulines (59,172).

On sait aussi que la concentration protidique s'élève dans la périlymphe au cours des labyrinthites, de tumeurs de l'angle pontocérébelleux (238). Mais nous n'avons pas retrouvé d'étude sur leur aspect qualitatif.

Les études en immunofluorescence et en immunoperoxydase des sacs prélevés pendant une intervention ou bien en post-mortem immédiat, montrent la présence d'Immunoglobuline A, G ou M, ainsi que le composant sécrétoire (9). Ce dernier est retrouvé au sein des cellules épithéliales de la pars rugosa. Les immunoglobulines A et G sont situées dans la lumière du sac et dans les plasmocytes proches de son épithélium. Les immunoglobulines M, très éparses, semblent plus nombreuses dans les processus inflammatoires locaux. Par contre, il faut signaler l'absence totale d'immunoglobulines au sein même des structures neurosensorielles.

Le sac endolymphatique est donc le seul site de l'oreille interne où un épithélium et son tissu conjonctif contiennent des plasmocytes, des immunoglobulines et le composant sécrétoire.

A partir des données morphologiques et physiologiques précédentes, on peut affirmer qu'il existe un système immunitaire propre à l'oreille interne. Celui-ci est capable aussi bien de produire des immunoglobulines que d'activer les phénomènes de phagocytose, médiés par les lymphocytes T. Son organisation histologique, son mode de fonctionnement peuvent s'altérer et déclencher des désordres cochléo-vestibulaires. Un mécanisme d'auto-immunisation peut alors être envisagé.

**LES PHENOMENES AUTO-IMMUNS DE
L'OREILLE INTERNE**

III - LES PHENOMENES AUTO-IMMUNS DE L'OREILLE INTERNE : **CONNAISSANCES ACTUELLES.**

III - A - HYPOTHESES EXPERIMENTALES CHEZ L'ANIMAL

Plusieurs auteurs ont essayé d'induire des modifications fonctionnelles audio-vestibulaires, au moyen de différents mécanismes immunopathogènes. Ils ont alors tenté d'établir une corrélation avec l'atteinte histologique concomitante.

Dans les différents travaux développés, l'antigène immunisant correspond soit à l'ensemble du labyrinthe membraneux hétérologue ou homologue, soit à des extraits d'une partie de la cochlée, soit à une protéine contenue dans le labyrinthe.

Harris et al. (119) s'attachent à établir un modèle expérimental de surdité à médiation immunologique. Les auteurs sensibilisent des cobayes par voie générale, contre un pool d'antigènes d'oreille interne d'origine bovine. Bien que tous les animaux développent des anticorps anti-oreille interne dans leur sérum et leur périlymphe, seuls huit sur dix-neuf présentent une surdité, dont quatre sont bilatérales. Il n'existe pas de corrélation entre les taux d'auto-anticorps et l'importance des signes fonctionnels. Les tests de transformation lymphoblastique restent négatifs, bien que des réactions intradermiques contre des antigènes d'oreille interne se positivent parfois. L'analyse histologique des labyrinthes, issus de cobayes sourds, montre des degrés très variables de destruction des neurones. Ils sont en nombre quasi normaux ou disparaissent complètement. La strie vasculaire, l'organe de Corti, le ligament spiral restent normaux. Il n'existe pas d'hydrops endolymphatique.

Ces constatations peuvent rendre compte de la réversibilité de surdités, même importantes, lorsqu'une cochlée est histologiquement normale ; inversement, de profondes pertes neuronales expliquent des évolutions vers une cophose définitive, quel que soit le traitement instauré.

Au niveau du modiolus, une infiltration périvasculaire de cellules mononucléées s'accompagne d'une extravasation érythrocytaire. Ces lésions sont le témoin d'un conflit immunitaire.

Le modèle ainsi établi permet d'une part d'observer des similitudes entre les données cliniques humaines et les données expérimentales animales mais, d'autre part, impose une certaine prudence dans l'interprétation d'une corrélation entre examens immunobiologiques et surdités.

Terayama et al. (250) immunisent des cobayes par voie systémique à l'aide d'un pool d'antigènes d'oreilles internes homologues associé à l'adjuvant complet de Freund. Ils obtiennent huit surdités sur quatorze animaux. La strie vasculaire est le plus souvent touchée sous forme d'une atrophie. Les cellules du ganglion spiral présentent des degrés variables de dégénérescence et s'associent à une infiltration de fibroblastes et de monocytes. Il n'existe pas d'hydrops. Aucun anticorps anti-cochlée circulant n'est détecté.

Selon le même principe Soliman (242) immunise des cobayes à l'aide d'extrait de labyrinthe membraneux complet homologue. Il obtient une perte auditive au moins supérieure à 10 db dans 20 % des cas, et un hydrops dans 36 % des cas. Presque tous les labyrinthes montrent une infiltration de cellules mononucléées à prédominance lymphoïde autour des vaisseaux du modiolus. Des macrophages, lymphocytes et plasmocytes sont retrouvés aussi bien dans la lumière que dans le tissu conjonctif du sac endolymphatique. De telles modifications ne sont pas visualisées dans d'autres tissus (rein, foie, coeur).

L'étude des cochlées pathologiques en immunofluorescence directe montre une fluorescence nette des espaces périvasculaires du modiolus et du sac endolymphatique dans presque tous les cas, et de la membrane basilaire dans la moitié des cas. Cette dernière localisation se retrouve lorsque l'auteur réalise des tests d'immunofluorescence indirecte à partir du sérum de certains patients présentant une surdité neurosensorielle (8 %).

Sur onze cobayes, quatre hydrops se développent après immunisation systémique par des extraits de strie vasculaire de lapin (112). Une augmentation des immunoglobines G et de l'activité du système complémentaire endolymphatique s'observent dans les cas d'hydrops. L'absence d'hydrops lors d'un déficit congénital en C4, montre que le complément est essentiel dans la genèse des lésions tissulaires . Cette notion se confirme avec l'expérience de Sawada et al. (220).

Ils provoquent un hydrops endolymphatique en administrant de la peroxydase de Raifort dans le sac de cobayes, préalablement sensibilisés à cet antigène par voie systémique. Il existe alors une relation étroite entre le degré de l'hydrops et l'intensité du tissu de granulation développé dans le sac. Ce tissu contient des dépôts d'immunoglobulines et de complément.

Yoo et al. (279) obtiennent une surdité neurosensorielle associée à une atteinte vestibulaire, chez des rats ou des cobayes, en les immunisant de façon systémique à l'aide de collagène II natif. Une infiltration de cellules mononucléées autour des vaisseaux labyrinthiques s'associe à des degrés divers de fibrose (279). En immunofluorescence, à l'aide d'anticorps anti-immunoglobuline G et anti C3, on retrouve des dépôts dans la paroi des vaisseaux, dans le tissu fibreux périssacculaire, et le long de l'épithélium du sac endolymphatique. On rencontre un hydrops chez plusieurs cobayes.

On sait que la cochlée contient du collagène II, en particulier au niveau du ligament spiral et du canal endolymphatique. Par hyper immunisation systémique, des anticorps anti-collagène II se développent et se fixent probablement au niveau des parois vasculaires. Ils activent alors le système complémentaire, pour aboutir à une réaction de type III (Gell et Coombs), responsable d'une vascularite.

On trouve également des anticorps anti-collagène II dans la périlymphe. Leur taux est corrélé à l'importance de l'atrophie de l'organe de Corti, du ganglion spiral et de la strie vasculaire.

Ces auteurs provoquent des altérations histologiques comparables, en transférant les lymphocytes ou le sérum d'animaux hyper immunisés à des rats sains. L'efficacité de la méthylprednisolone, lors d'une surdité auto-immune induite, est démontrée chez le rat (246). Les lésions histologiques et les dépôts d'immunoglobulines et de C3 sont nettement moins importants chez les animaux traités, comparés aux témoins.

Un autre auteur (205), selon la même méthodologie réalise une étude fonctionnelle et histologique chez le cobaye.

Il observe, chez trois animaux sur huit, des modifications électrophysiologiques, sans hydrops. L'importance des taux d'anticorps sériques et périlymphatiques anticollagène II semble corrélée à l'élévation des seuils auditifs.

D'autres auteurs (118) tentent la même expérience sans résultat. La seule différence technique réside dans l'utilisation d'une autre race de rats. Ils suggèrent alors que les quantités et/ou la qualité des anticorps anti collagène II, liées en partie à des facteurs génétiques, peuvent intervenir dans la formation des complexes immuns. L'absence de ces derniers expliquerait les résultats négatifs. Ces constatations évoquent donc un mécanisme immunopathogène de type III plutôt que l'existence d'anticorps dirigés contre des structures précises de l'oreille interne.

A la lumière des travaux expérimentaux, dont seuls les plus démonstratifs ont été développés, on peut dire que des manifestations fonctionnelles et parfois histologiques, proches de celles rencontrées dans les maladies de Ménière, peuvent être induites par des conflits immunitaires. On ne sait pas encore si ces derniers mettent en jeu des complexes immuns circulants seuls ou bien s'il s'agit d'anticorps dirigés de façon spécifique contre des structures labyrinthiques. Dans tous les cas, le complément semble jouer un rôle important. La strie vasculaire et les cellules du ganglion spiral sont les deux éléments les plus fréquemment atteints.

III - B - LES ATTEINTES DE L'OREILLE INTERNE AU COURS DES MALADIES AUTO-IMMUNES CHEZ L'HOMME

III - B - 1 - La polychondrite atrophiante.

Le premier cas individualisé de polychondrite atrophiante est rapporté par Jaksch-Waterhorst en 1923 (139) mais ce n'est qu'en 1960 que Pearson donna le nom de "relapsing polychondritis" à cette maladie (200). Bien que rare, cette maladie constitue un modèle clinique de maladie auto-immune où le labyrinthe est l'une des cibles. Certains caractères immunobiologiques sont communs avec des maladies de Ménière idiopathiques.

III - B - 1 - a - Etude clinique :

La maladie débute le plus souvent dans la quatrième décade. Elle touche de façon égale les deux sexes ; il ne semble pas exister de facteurs héréditaires (63).

Mc Adam et al.(175) proposent d'évoquer le diagnostic devant l'association d'au moins trois des signes suivant :

- Une chondrite aseptique récurrente des deux pavillons.
- Une polyarthrite non érosive touchant surtout les articulations des membres supérieurs, les hanches, genoux, articulations chondrocostales, sternomanubriales et sternoclaviculaires.

Ces deux premières localisations se rencontrent dans 88% à 100 % des cas.

- Une chondrite des cartilages du nez qui conduit à leur fonte plus ou moins complète (58 % des cas).
- Des manifestations oculaires de type conjonctivite, kératite, sclérite, épisclérite, uvéite. Elles n'ont aucun caractère spécifique à la maladie et se rencontrent dans 45 % à 65 % des cas.
- Une chondrite de l'arbre laryngo-trachéo-bronchique qui conduit dans 56 % des cas au décès du patient.
- Des manifestations cochléo-vestibulaires présentes dans 28 % à 50 % des cas (63,175). Elles se traduisent par une surdité neurosensorielle d'installation brusque ou rapidement progressive, parfois par étapes successives, uni ou bilatérale.(71) Des acouphènes et un syndrome vestibulaire aigu s'y associent dans 22 % des cas (143). Ces manifestations s'installent en moyenne deux ans après le début de la maladie mais inaugurent celle-ci dans 4 % à 6 % des cas (19,143). Il s'agit habituellement d'une atteinte endocochléaire. Certains auteurs (175) signalent une atteinte de la huitième paire crânienne.

La symptomatologie vestibulaire disparaît assez rapidement alors que la surdité persiste fréquemment (143).

Damiani et al.(71) proposent encore les critères suivants pour affirmer le diagnostic.

- Soit un ou plus des paramètres cliniques précédents avec confirmation histologique de chondrite.
- Soit l'existence d'une chondrite à deux endroits différents et améliorée par un traitement corticoïde.

Il faut ajouter à ces différents paramètres cliniques trois sites supplémentaires qui peuvent être touchés au début de la maladie.

- L'atteinte cardio-vasculaire, présente dans 25 % des cas, se traduit par une valvulopathie aortique, des anévrismes artériels, une aortite, et une vascularite dont le profil histologique ressemble à celui de la maladie de Takayasu ou de la périartérite noueuse (175).
- L'atteinte rénale, rarement au premier plan, se traduit par une glomérulonéphrite nécrosante segmentaire ou une glomérulonéphrite proliférative mésangiale avec dépôts d'immunoglobuline G, M et de C3 en immunofluorescence (53).
- Enfin, l'atteinte cutanée est généralement le témoin d'une vascularite systémique (175).

La polychondrite atrophiante est associée à une maladie autoimmune dans 25 % à 35 % des cas environ (175). Ces dernières sont représentées le plus souvent par une thyroïdite de Hashimoto ou une maladie de Basedow, une rectocolite ulcéro-hémorragique, un diabète primitif insulino-dépendant, parfois une polyarthrite rhumatoïde, un lupus érythémateux disséminé ou un syndrome de Sjögren. D'autres auteurs retrouvent l'association d'une vascularite de Churg et Strauss à une polychondrite atrophiante (68,101).

III - B - 1 - b - Etude paraclinique :

Les examens biologiques et histopathologiques jouent un rôle dans le diagnostic différentiel en éliminant des affections proches comme la maladie de Wegener, la polyarthrite rhumatoïde, la périartérite noueuse ou d'autres vascularites systémiques (175).

L'examen histologique d'une biopsie de cartilage touché cliniquement révèle une perte de basophilie liée à la disparition progressive des mucopolysaccharides acides de la matrice cartilagineuse, une destruction de celle-ci remplacée par un tissu fibreux, une infiltration lymphoplasmocytaire autour des capillaires périchondraux, des chondrocytes pycnotiques et vacuolés, parfois phagocytés par les macrophages (71).

Les examens biologiques à visée inflammatoire sans aucune valeur spécifique (VS, NFS, électrophorèse, complément, immunoglobulines) sont souvent perturbés à la phase aigüe (71). Il n'existe pas de liaison avec un antigène HLA connu (262).

La recherche d'anticorps anti-tissu spécifique d'organe peut se révéler positive (25 % à 66 % des cas), que le sujet présente ou non la maladie auto-immune associée (80).

Les investigations immunitaires spécifiques d'une polychondrite atrophiante restent encore dans le domaine expérimental et seront développées dans la discussion étiologique.

III - B - 1 - c - Etude thérapeutique :

La corticothérapie s'utilise habituellement comme traitement de base (71,175,192). En fonction de son efficacité et de sa tolérance, on introduit des immunosuppresseurs. Les plus fréquents sont le cyclophosphamide, le méthotrexate et l'azathioprine.

Globalement on peut dire que :

- Les doses de corticoïdes habituellement utilisées sont de 1/2 mg/kg/j environ.
- Ils diminuent la phase aigüe de la maladie, la fréquence et la sévérité des épisodes récurrents.

- Les thérapeutiques ne stoppent que partiellement l'évolution de la maladie et restent assez peu efficaces sur les lésions de vascularite systémique à potentialité léthale.
- L'amélioration de l'audition est meilleure si le traitement est instauré précocément (63). L'efficacité sur l'audition, tous cas confondus, est d'environ 30 %.
- Il est nécessaire d'instaurer un traitement au long cours. Les posologies sont modulées en fonction des symptômes cliniques, biologiques et des effets indésirables.

Certains auteurs (18) utilisent l'association de corticoïdes et de "Dapsone" (4, 4' diamino-diphényl sulfone), employée avec succès dans le traitement de différentes vascularites, de la polyarthrite rhumatoïde et de la maladie de Crohn. La "Dapsone" inhiberait les enzymes lysosomiales des macrophages, et de ce fait la destruction cartilagineuse. De même, l'indométhacine et des immunosuppresseurs (méthotrexate) ont pu donner quelques bons résultats sur l'évolution de la maladie (175).

III - B - 2 - d- Discussion étiologique :

L'étiologie de la polychondrite atrophiante reste encore incertaine.

En 1966, pour la première fois, Dolan et ses collaborateurs mettent en évidence des anticorps sériques dirigés contre la matrice cartilagineuse.

D'autres auteurs montrent des dépôts granuleux d'immunoglobuline A, G, et de C3 à la jonction fibrocartilagineuse, durant la phase active de la maladie (27,80,101,258). Par immunofluorescence indirecte sur cartilages humains ou de cobayes, les auteurs montrent des anticorps anti-cartilage chez six malades sur neuf présentant une polychondrite atrophiante. En 1971, Cody et ses collaborateurs (63) attribuent l'origine des manifestations cochléo-vestibulaires à une vascularite des branches de l'artère auditive interne.

Dans la polychondrite atrophiante, plusieurs travaux révèlent des anticorps anticollagène II natif (80,90,192)). On peut résumer leurs constatations de la façon suivante:

- ils sont présents dans 37 % des cas environ (182).
- les techniques d'immunofluorescence indirecte et immunoenzymatiques montrent deux types d'anticorps anticollagène II ce qui marque leur hétérogénéité chez un même patient.
- l'aspect diffus de l'immunofluorescence cartilagineuse sur tissu foetal humain, en présence des sérums pathologiques, semble assez spécifique de la polychondrite atrophiante. Dans la polyarthrite rhumatoïde, qui touche le même type de cartilage, elle se situe dans les zones périlacunaires.
- le taux d'anticorps anticollagène II est d'autant plus élevé que la maladie est à la phase aigüe et les signes cliniques accentués.
- des complexes immuns circulants s'y associent souvent (90).
- ces auto-anticorps jouent un rôle primordial dans le déclenchement de la maladie, à la différence de la polyarthrite rhumatoïde où ils se forment après destruction initiale du cartilage (182).
- il est possible d'induire chez le rat des lésions auriculaires identiques à celles de l'homme, par immunisation au collagène II natif (69).

Certains auteurs rapportent le cas d'une mère, atteinte d'une polychondrite atrophiante. Son enfant présente, dès la naissance, les mêmes symptômes cliniques. Il semble très possible que les auto-anticorps aient pu passer la barrière placentaire pour provoquer la maladie chez le nouveau-né (11).

Des tests de transformation lymphoblastique et d'inhibition de migration des leucocytes montrent une sensibilisation des lymphocytes contre des protéoglycanes de la matrice cartilagineuse. Par contre, aucun anticorps anti-protéoglycane n'est détecté chez les mêmes patients (209).

Hoshino (127) réalise une étude en microscopie électronique et optique sur les rochers d'un sujet porteur d'une polychondrite atrophiante, avec atteinte cochléaire bilatérale survenue un an auparavant. Les altérations cochléaires portent sur la membrane tectoriale et l'organe de Corti où les cellules ciliées externes, disparues, sont remplacées par une prolifération des cellules de soutien.

Ces modifications s'apparentent aux caractéristiques d'une affection virale. Cependant, la strie vasculaire, le système endolymphatique et les vaisseaux ne sont pas étudiés, ce qui rend difficile l'interprétation étiopathogénique des résultats.

Le petit nombre de patients et leur dispersion (300 environ répartis dans la littérature internationale) n'ont pas permis de réaliser des études approfondies sur l'étiopathogénie de cette maladie. Cependant, à partir des constatations précédentes on peut dire que :

- *il existe de nombreux arguments en faveur d'une origine auto-immune, en raison des associations fréquentes avec d'autres maladies auto-immunes ou d'une vascularite systémique, d'une activation anormale de l'immunité à médiation cellulaire et humorale contre le cartilage humain.*
- *l'origine de l'atteinte labyrinthique reste assez obscure. On sait que plusieurs structures de soutien de l'organe cochléo-vestibulaire contiennent du collagène II. Certains auteurs montrent des anticorps anti-collagène II, chez des patients présentant un maladie de Ménière idiopathique, tout comme chez les malades avec une polychondrite atrophiante. De ce fait, la symptomathologie labyrinthique pourrait bien être liée à la présence d'anticorps anti-collagène II.*

LA POLYCHONDRITE ATROPHIANTE

Clinique

- Chondrites aseptiques récurrentes (pavillon auriculaire, nez)
- Polyarthrite non érosive.
- Uvéite antérieure (50 % des cas).
- Surdité neurosensorielle uni ou bilatérale (30 à 50 % des cas).

Paraclinique

- Syndrome inflammatoire non spécifique.
- Auto anticorps spécifiques d'organes positifs dans 50 % des cas.
- Dépôts d'immunoglobulines et de complément à la jonction fibrocartilagineuse.
- Anticorps sériques anti-collagène II natif.
- Test de transformation lymphoblastique et d'inhibition de migration des leucocytes positifs contre des protéoglycanes cartilagineux.

Traitement

- Corticothérapie : Efficacité sur l'audition dans 30 % des cas, tous cas confondus.
- Immunosuppresseurs en cas d'inefficacité.

III - B - 2 - Le syndrome de Cogan.

Mogan et Baumgartner (183) en 1934 décrivent l'association d'une kératite interstitielle et d'une atteinte cochléo-vestibulaire. Cogan en 1945 individualise ce syndrome à la suite d'une publication regroupant quatre cas, en insistant sur l'origine non syphilitique des symptômes.

III - B - 2 - a - Etude clinique :

L'âge du début des signes correspond en moyenne à la troisième décennie. Les deux sexes sont touchés indifféremment. Il n'existe pas de facteurs héréditaires connus (121,210,264).

Ce syndrome est qualifié de typique lorsque les signes oculaires se traduisent par une kératite interstitielle, une iritis, une hémorragie conjonctivale ou sous conjonctivale associée à un syndrome de Ménière. Ce dernier apparaît dans les semaines qui précèdent ou succèdent aux signes oculaires (208).

Le syndrome de Cogan est qualifié d'atypique (30 % des cas) lorsque la kératite interstitielle s'accompagne d'une sclérite ou épisclérite, d'une occlusion de l'artère centrale de la rétine, d'une choroïdite, d'un oedème de la papille, d'une hémorragie rétinienne ou bien quand les signes audiovestibulaires apparaissent au delà de deux ans après le début de l'atteinte oculaire. L'importance du décalage chronologique entre les symptômes auditifs et oculaires rend parfois difficile le diagnostic (264).

L'atteinte cochléo-vestibulaire se traduit par une surdité neurosensorielle fluctuante, uni ou bilatérale, rapidement progressive, confinant le malade à un état cophotique dans environ 80 % des cas en l'absence de traitement (64 bis). Sur soixante-dix-huit patients, Vollertsen retrouve 43 % de cophose bilatérale. L'atteinte est endococlaire et les épreuves caloriques montrent progressivement une aréflexie vestibulaire bilatérale (129,76).

En ce qui concerne l'atteinte systémique, il semble exister une distinction clinique assez nette entre les syndromes de Cogan typique et atypique (121). Dans le premier cas, il apparaît une aortite chez 10 % des patients, alors qu'elle n'existe que

chez 3 % d'entre eux dans le second cas. A l'inverse, les manifestations cliniques, témoins d'une vascularite nécrosante prouvée histologiquement et évoquant une périartérite noueuse, sont le plus souvent rencontrées dans les syndromes de Cogan atypiques. Certains auteurs (264) retrouvent jusqu'à 86 % d'atteinte systémique. Les manifestations le plus souvent rencontrées sont l'état subfébrile, une baisse de l'état général, des arthralgies, des céphalées, des douleurs abdominales avec parfois melaena et une polyadénopathie. Enfin une autre maladie auto-immune peut y être associée, telle que la maladie de Crohn ou un diabète insulino-dépendant (46,81,201).

III - B - 2 - b - Etude paraclinique :

A la phase aigüe de la maladie et lors des épisodes évolutifs, on note un syndrome inflammatoire avec une augmentation de la vitesse de sédimentation, une hypergammaglobulinémie (54,164,264). On retrouve des cryoglobulines (121) dans 23 % des cas ainsi que des complexes immuns circulants avec des signes de consommation du complément. Le facteur rhumatoïde ou les anticorps anti-nucléaires sont rarement présents (264).

On observe une corrélation avec certains groupes HLA : A9, BW 17 (54,77), BW 35, CW4 (70,144).

Au niveau de la cornée il existe une infiltration lympho-plasmocytaire dans sa couche profonde, avec des signes de néo-vascularisation (121).

Au niveau de la cochlée, cet infiltrat touche le ligament spiral. Une atrophie de l'organe de Corti et une démyélinisation du nerf auditif s'associent à un hydrops (89).

III - B - 2 - c - Etude thérapeutique :

Le test au glycérol améliore parfois l'audition. Ceci pourrait s'expliquer par la présence d'un hydrops (76,122).

Le traitement habituel associe l'administration d'atropine et de stéroïdes oculaires ainsi qu'une corticothérapie systémique, instaurée le plus rapidement possible dès le début des signes (164,179). La posologie des corticoïdes est de 1 à 1,5 mg / kg / j en moyenne. Des bolus de 1 g ont pu réhabiliter l'audition (123).

Les résultats, bien que différents selon les auteurs (122,159,164,201,179,264), montrent environ 55 % d'amélioration auditive nette, lorsque le traitement est instauré dans les deux premières semaines, contre 8 % s'il est débuté au delà.

50 % des patients ont une amélioration auditive dès la première semaine de traitement lorsque la surdité n'était pas complète d'emblée. L'audition semble stable après arrêt des stéroïdes, dans 50 % des cas environ (264). Les suivis clinique et thérapeutique réguliers sont indispensables pour déceler rapidement toute reprise évolutive ou complication vasculaire à potentialité léthale.

Les immunosuppresseurs ont pu être utilisés, en particulier l'azathioprine (57) ou le cyclophosphamide (177), mais toujours en association avec les corticoïdes. Employés seuls, leur efficacité reste à prouver.

Les autres thérapeutiques semblent totalement inefficaces (histaminiques, vitamines, diurétiques, anti-histaminiques, acide nicotinique (264).

III - B - 2 - d - Discussion étiologique :

L'existence dans plus de la moitié des cas d'une infection du tractus respiratoire supérieur dans les dix jours précédents les premiers symptômes, conduit plusieurs auteurs à rechercher une origine bactérienne ou virale. Deux auteurs rapportent l'ascension d'anticorps anti-polio I, et d'anticorps anti-ourliens (35,70). Plus intéressantes sont les découvertes de chlamydia psittaci et d'une élévation des anticorps anti-chlamydia (72,104). De plus, certains patients sont nettement améliorés par un traitement prolongé aux tétracyclines (104).

Malgré ces constatations, aucun élément pathogène n'a pu être isolé de façon répétée pour conclure à une étiologie microbienne précise (264).

Une baisse de l'immunité à médiation cellulaire pendant la phase aigüe d'un syndrome de Cogan, apparu quelques jours après un épisode grippal, permet d'évoquer une immunodépression comme l'un des facteurs déclenchant de la maladie (81).

Les arguments en faveur d'une origine auto-immune spécifique d'organe, touchant à la fois des antigènes communs à l'oeil et à l'oreille interne, sont les suivants :

- certains auteurs mettent en évidence des anticorps sériques anti-oreille interne et anti-cornée par immunofluorescence indirecte dans un syndrome de Cogan typique (6). Ils utilisent pour cela des coupes de cochlée et de cornée humaines. Les sérums des patients sains restent tous négatifs.

- d'autres auteurs mettent en évidence une activation de l'immunité à médiation cellulaire par des tests d'inhibition de migration des leucocytes contre un pool d'antigènes de cornée (54) ou de labyrinthe humain (129), ou bien par des tests de transformation lymphoblastique contre ce dernier pool. Ils sont positifs chez deux malades avec un syndrome de Cogan atypique. Par contre aucune présence d'anticorps anti-cornée n'est retrouvée par immunofluorescence.
- La kératite interstitielle peut récidiver après transplantation de cornée, alors que le patient semble guéri. Il existe donc un facteur systémique dont l'action pathogène est spécifique de la cornée, comme cela peut se produire avec des anticorps anti-cornée (193).

Les arguments en faveur d'une origine dysimmunitaire systémique dont l'oeil et l'oreille interne ne seraient qu'un des pôles de la maladie sont les suivants :

- on rencontre des manifestations cliniques témoins d'une vascularite systémique, dans 20 %, 73 % et 86 % des cas, selon les auteurs (32,57,121).
- on retrouve fréquemment une consommation du complément, des complexes immuns circulants dans le cadre d'un syndrome inflammatoire non spécifique qui évoquent une réaction immunologique de type III, comme on l'observe au cours des vascularites nécrosantes.
- dans une étude à propos de dix-huit syndromes de Cogan, dix d'entre eux présentent des images histologiques, sur des biopsies neuromusculaires, en faveur d'une périartérite noueuse (57).
- inversement, une surdité neurosensorielle ou une atteinte oculaire peuvent apparaître, soit comme premier symptôme, soit au cours d'une périartérite noueuse (13,140,160,202).

- l'examen histologique des rochers de ces patients (89,210,271,284) montre une destruction plus ou moins complète de l'organe de Corti, du ganglion spiral et des fibres nerveuses endocochléaires du VIII, un oedème et parfois une infiltration lymphoplasmocytaire du ligament spiral, un hydrops et des néoformations osseuses dans les rampes tympaniques et vestibulaires. Ces constatations concernent aussi des patients décédés d'une périartérite noueuse avec surdité de perception (107,140). L'origine de ces modifications fait évoquer une atteinte vasculaire. On retrouve des lésions très proches après occlusion expérimentale rapide et durable des vaisseaux labyrinthiques chez l'animal (153). Chez l'homme, on note des modifications identiques après section du VIII et de l'artère auditive interne (219). Cependant, aucune atteinte de type vascularite n'est mise en évidence dans la cochlée. Seule la présence de kystes colloïdes dans la strie vasculaire semble relativement spécifique dans le syndrome de Cogan. La strie vasculaire aurait-elle un rôle dans la genèse de l'hydrops par hypersécrétion d'endolymphe ? On sait par expérimentation animale que l'hydrops peut être induit par dysfonctionnement de la strie (154).

Le syndrome de Cogan constitue donc un modèle de maladie auto-immune touchant plus particulièrement l'oeil et l'oreille interne. Les mécanismes pathogènes restent inconnus malgré les travaux précédemment cités. Il existe bien une auto-immunisation des malades sous forme d'auto-anticorps ou de lymphocytes sensibilisés contre des antigènes cornéens et labyrinthiques. Comme la plupart des autres maladies auto-immunes on ne sait pas si les troubles immunobiologiques sont primitifs ou secondaires à un autre agent pathogène.

LE SYNDROME DE COGAN

Clinique :

- Kératite interstitielle non syphilitique.
- Surdité progressive bilatérale associée à des vertiges.
- Vascularite systémique souvent associée.

Paraclinique :

- Syndrome inflammatoire non spécifique.
- Complexes immuns circulants et cryoglobulines.
- Fréquence du groupe HLA, A9, BW17, BW35, CW4.
- Sérologie chlamydia parfois positive.
- Anticorps sériques anti-cornée et anti-oreille interne.
- Test de transformation lymphoblastique et inhibition de migration des leucocytes positifs contre un pool d'antigènes cornéens ou d'oreille interne.
- Biopsie neuromusculaire évoquant fréquemment une périartérite noueuse.

Traitement :

- St ro ides oculaires.
- Corticothérapie générale précoce.
- Amélioration dans 55 % des cas si traitement dans les deux premières semaines.
- Association possible à un immunosuppresseur.

III - B - 3 - Le syndrome de Vogt Koyanagi Harada

La première description du syndrome par Vogt remonte à 1906 (263). Ses caractéristiques sont mieux établies en 1929 où il prend sa dénomination actuelle (156).

III - B - 3 - a - Etude clinique :

La maladie peut s'observer partout dans le monde mais est plus fréquente en Asie et en Amérique latine (230). Elle touche des sujets jeunes dans leur troisième décennie avec une légère prédominance pour les femmes (166).

La scène clinique est inaugurée par un syndrome méningé, parfois fugace, de type viral. Il constitue la phase primaire (3). Elle est rapidement suivie d'une uvéite bilatérale qui touche surtout la rétine. C'est dans cette phase secondaire qu'apparaissent, dans 50 % à 80 % des cas, des signes cochléo-vestibulaires. Lors de la troisième phase, une alopecie, un vitiligo et une poliose se développent plusieurs mois voire plusieurs années après les phases précédentes.

L'atteinte auditive, d'installation rapide, souvent bilatérale et symétrique, réalise une surdité de perception sans particularité audiométrique, puisque certains auteurs retrouvent une prédominance tantôt sur les aigus (3) tantôt sur les graves (133). L'atteinte vestibulaire est de type périphérique (133). Les troubles audio-vestibulaires régressent le plus souvent en quelques mois (243). Cependant, ils peuvent évoluer sur un mode fluctuant ou s'aggraver progressivement jusqu'à la cophose, suivant alors l'évolution par poussée des signes oculaires (3).

D'autres maladies auto-immunes sont décrites en association comme une sclérodermie (100) ou un syndrome de Gougerot Sjögren (103). Le diagnostic est essentiellement basé sur la symptomatologie clinique. Les examens paracliniques orientent peu et ont surtout un intérêt prospectif.

III - B - 3 - b - Etude paraclinique :

La ponction lombaire montre un liquide clair, une réaction albumino-cytologique avec prédominance de lymphocytes durant la phase primaire (230). Des sérologies virales sont positives dans environ 25 % des cas sur une étude de dix-sept malades ;

les virus concernés sont ceux de la rougeole, de l'hépatite, des oreillons, l'Epstein Barr et le cytomégalo virus (278).

Le groupe HLA BW 22 J, présent uniquement dans la population japonaise, conduit à un risque relatif de 5,4 (248).

D'autres études révèlent une corrélation avec HLA DR4 (risque relatif de 30) et HLA DRW54 (risque relatif de 180) (196,278).

Les taux d'immunoglobuline G, M ou A restent normaux tandis que les immunoglobulines D sont fréquemment élevées lors des phases aiguës.

Parmi les auto-anticorps habituellement recherchés, seul le facteur rhumatoïde est positif dans 24 % des cas. Par contre, des anticorps anti-gangliosides sont présents dans 71 % des cas, témoins possibles d'une action pathogène sur le tissu méningo-rétinien (278).

L'étude des sous-populations lymphocytaires montre une baisse significative des T auxiliaires et une augmentation concomitante des lymphocytes B et des monocytes (197). Ces constatations ne se remarquent pas dans d'autres uvéites. Elles rejoignent l'idée d'une baisse de l'immunité à médiation cellulaire, comme en témoigne la réactivité lymphocytaire amoindrie contre un mitogène, la phytohémagglutinine (20).

III - B - 3 - c - Etude thérapeutique :

La corticothérapie générale améliore la symptomatologie, en particulier rétinienne (166). Dans les cas de cortico-dépendance et surtout de cortico-résistance, les immunosuppresseurs comme le chlorambucil représentent une arme complémentaire (196). La chirurgie est indiquée dans les atteintes oculaires importantes (cataracte, décollement de rétine) qui ne réagissent pas aux traitements médicaux.

Peu d'information concerne l'évolution des troubles cochléo-vestibulaires sous traitement (3). Il semble cependant qu'ils soient réversibles, au moins partiellement, au début de la maladie. Une corticothérapie précoce, dès les signes oculaires, peut éviter une surdité (196).

III - B - 3 - d - Discussion étiologique:

Plusieurs arguments biologiques ou histologiques évoquent une participation majeure de l'immunité dans la pathogénie du syndrome de Vogt Koyanagi Harada.

- L'immunité à médiation cellulaire :

Les lymphocytes des malades semblent sensibilisés à des pigments uvéaux, comme la mélanine (111).

On retrouve une forte activité cytotoxique des lymphocytes des patients contre des mélanocytes (171,248).

Les examens immunopathologiques de globes oculaires à différents stades de la maladie montrent les constatations suivantes :

- * Au stade précoce (vingt premiers jours), une uvéite granulomateuse se constitue d'infiltrats lymphocytaires (52) de cellules épithélioïdes et de macrophages. Ils phagocytent les pigments rétiniens et s'organisent plus ou moins en nodules. Il existe une nette prédominance de lymphocytes T auxiliaires dans l'infiltration du limbe scléral. Ces caractères ressemblent étroitement à ceux constatés dans l'ophtalmie sympathique (168).
- * Au stade tardif, les lésions granulomateuses laissent la place à une gliose rétinienne cicatricielle, une destruction de la couche des photorécepteurs avec un épithélium pigmentaire rétinien tantôt complètement atrophié, tantôt hypertrophié et infiltré de lymphocytes à prédominance T.
- * Au niveau des lésions cutanées, il existe aussi des infiltrats lymphomonocytaires au contact des mélanocytes devenus clairsemés (20,52).
- * Au niveau labyrinthique nous n'avons malheureusement pas retrouvé d'études histologiques.

- L'immunité à médiation humorale :

- * On retrouve des anticorps sériques contre l'antigène S, protéine contenue dans la rétine humaine lors des stades

évolutifs du syndrome. Ils sont absents chez les malades atteints d'une autre uvéite (52).

* Des anticorps anti-mélanine sont mis en évidence dans le sérum de patients atteints du syndrome ou d'une ophtalmie sympathique (111).

* On remarque une infiltration de plasmocytes dans la choroïde, témoin de la sécrétion d'immunoglobulines (52).

Une altération primitive des mélanocytes, suite à une infection virale, peut conduire à une sensibilisation des lymphocytes à la mélanine (20,168,278). Le rôle d'un agent viral repose sur l'existence de particules, mal identifiées en microscopie électronique, dans les lésions de vitiligo s'intégrant dans un syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. On retrouve des sérologies positives à différents virus, tous à potentialité pathogène pour l'oreille interne (278).

On sait que le labyrinthe membraneux contient de la mélanine, au niveau du vestibule (*planum semilunatum*), du sac endolymphatique (12,108,190) et de la strie vasculaire. Il est très possible, en raison des relations étroites qui existent entre les mélanocytes et les cellules chromatiques striales ou vestibulaires, que la mélanine joue un rôle important dans la production d'endolymphe. En effet, les cellules intermédiaires de la strie dérivent de la crête neurale et présentent des activités enzymatiques proches de celles des mélanocytes. Il existe des espèces animales où des troubles de la migration des mélanocytes (226) conduisent à un caractère albinos et à une surdité progressive avec atrophie striale précoce.

On peut donc comprendre qu'une modification du contenu en mélanine de l'oreille interne, suite à un processus immunologique, puisse conduire à des troubles cochléo-vestibulaires. Dans les maladies de Ménière, des anomalies du contenu en mélanine de l'oreille interne sont mises en évidence (109).

Il ne s'agit actuellement que de suppositions en raison de l'absence d'étude histologique sur l'oreille interne. Une atteinte des cellules pigmentées chorio-rétiniennes est présente dans environ 40 % des vitiligos isolés (17). La recherche systématique d'une atteinte audio-vestibulaire, dans ces derniers cas, serait intéressante.

Le labyrinthe a une origine ectodermique et peut donc, comme dans les autres maladies auto-immunes, être la cible du système immunitaire situé dans le tissu conjonctif d'origine mésodermique.

On peut affirmer l'existence d'un trouble immunologique concomitant au développement d'un syndrome de Vogt Koyanagi Harada. Les aspects histologiques, proches de ceux de l'ophtalmie sympathique, évoquent un mécanisme auto-immun, où les auto-antigènes sont les pigments mélaniques.

Plusieurs facteurs étiologiques, embryologiques, génétiques, toxiques ou infectieux sont probablement impliqués. L'auto-immunisation contre des mélanocytes ne peut à elle seule rendre compte des différents caractères du syndrome de Vogt Koyanagi Harada.

SYNDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA

Clinique

- **Syndrome méningé de type viral.**
- **Uvéite bilatérale (rétine)**
- **Surdité neurosensorielle bilatérale dans 50 % à 80 % des cas, le plus souvent symétrique, associée parfois à des vertiges.**
- **Suivis quelques mois à quelques années d'une alopecie, d'une poliose et d'un vitiligo.**

Paraclinique

- **Liquide céphalo-rachidien : réaction albumino-cytologique.**
- **Sérologies virales parfois positives.(CMV, EBV, oreillons, rougeole)**
- **Groupe HLA DR4 (risque relatif de 30) et HLA DRW54 (risque relatif de 180)**
- **Anticorps anti-ganglioside dans 70 % des cas**
- **Lymphocytes sensibilisés contre des pigments uvéaux.**
- **Auto-anticorps sériques contre des protéines de rétine.**
- **Anticorps sériques anti-mélanine**

Traitement

- **Corticothérapie générale**
- **Réversibilité fréquente de la surdité au début de la maladie.**

III - C - AUTRES MALADIES CONNUES IMMUNES OU DYSIMMUNES TOUCHANT L'OREILLE INTERNE

La plupart des maladies auto-immunes que nous avons retrouvées dans la littérature sont de type systémique (cf tableau page 61) et s'intègrent dans le cadre d'une vascularite touchant plusieurs organes à la fois. Le type d'infiltrat et le calibre des vaisseaux touchés conditionnent la symptomatologie clinique et permet une classification (87). D'autres sont élaborées à partir de mécanismes immunopathogènes (243). On distingue alors des maladies auto-immunes avec auto-anticorps et/ou des complexes immuns circulants ou avec une réaction à médiation cellulaire prédominante. Un des intérêts de ces classifications est didactique car les syndromes mixtes sont fréquents. Il existe malheureusement peu d'études histopathologiques de rochers issus de patients qui ont présenté une surdité neuro-sensorielle dans le cadre d'une de ces maladies.

Nous aborderons les aspects cliniques, thérapeutiques et histologiques avant de citer les principaux mécanismes étiopathogéniques proposés dans chacune de ces maladies.

III - C - 1 - La périartérite noueuse

III - C - 1 - a - Aspects cliniques :

Plusieurs auteurs (13,221,231) décrivent une atteinte de l'oreille moyenne sous la forme d'une otite séreuse, mais les lésions de l'appareil cochléo-vestibulaire sont rarement citées. Elles se rencontrent dans 3 % des cas. Une surdité brusque peut être le premier symptôme (28,160,202). Cependant, cette surdité survient le plus souvent au cours de la maladie, soit lors d'une poussée inflammatoire, soit indépendamment d'elle. La bilatéralisation, de règle, est fréquemment asymétrique. Elle s'accompagne d'une otite séreuse dans plus de la moitié des cas. La surdité est de type endocochléaire mais on décrit un type rétrocochléaire par atteinte du VIII (91,141,180).

III - C - 1 - b - Aspects thérapeutiques :

L'audition peut s'améliorer spontanément avant qu'une corticothérapie ou un immunosuppresseur soit instauré. Plusieurs auteurs (160,202,272) décrivent une amélioration des seuils après traitement, mais lorsque la surdité est totale la thérapeutique reste inefficace (34).

III - C - 1 - c - Aspects histologiques :

Au niveau du labyrinthe, plusieurs auteurs (107,140) retrouvent un hydrops endolymphatique, une atrophie de la strie vasculaire, des fibres nerveuses, des cellules ganglionnaires, de l'organe de Corti, et des néoformations osseuses dans les rampes tympanique et vestibulaire. Les petits vaisseaux labyrinthiques ne semblent pas pathologiques. Par contre, les vaisseaux méningés de la fossa subarcuata et l'artère auditive interne présentent un épaississement de leur paroi, sans infiltration lymphocytaire.

Le nerf auditif apparaît démyélinisé et infiltré de cellules mononucléées. Une vascularite touche ses vaisseaux. Malheureusement, aucune étude de dépôts d'immunoglobulines ou de complément n'a été réalisée pour confirmer un processus immunopathologique local.

III - C - 1 - d - Discussion étiopathogénique :

L'hypothèse pathogénique la plus séduisante pour expliquer la symptomatologie est une vascularite systémique. Elle toucherait alors les vaisseaux labyrinthiques. Cependant, cela n'a jamais été confirmé histologiquement.

Une vascularite des vaisseaux à destination du nerf auditif est une possibilité plusieurs fois démontrée. Elle expliquerait la dégénérescence des fibres nerveuses et des cellules du ganglion spiral. Par contre, elle ne rend pas compte de l'atrophie de la strie vasculaire ni des néoformations osseuses.

Ces travaux portent uniquement sur des rochers de patients traités plusieurs mois auparavant par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs. C'est une des raisons essentielles qui relativise les résultats.

III - C - 2 - Le lupus érythémateux disséminé.

Quelques auteurs (41,50,110,257) rapportent l'existence d'une surdité neurosensorielle associée ou non à des troubles vestibulaires chez des sujets porteurs d'un lupus érythémateux disséminé.

III - C - 2 - a - Aspects cliniques :

Dans deux cas cités (50,110) il s'agit de femmes proches de la cinquantaine qui ont présenté une surdité bilatérale, d'installation brusque et de type endocochléaire. A l'inverse, les études des fonctions audio-vestibulaires de patients avec un lupus évolutif aboutissent aux constatations suivantes (41,191,257) :

- sur une étude de quinze malades, on trouve une atteinte des fréquences basses de façon significativement plus fréquente comparée à une population témoin (191).
- sur une étude prospective (41) de trente lupus en poussée, 10 % des patients présentent une surdité de perception, alors que dans l'étude rétrospective de Trofimienko 30 % des sujets semblent touchés. Cependant, dans cette dernière les auteurs ne tiennent pas compte de l'ototoxicité possible de certaines drogues utilisées dans le traitement de la maladie.
- on ne trouve aucune corrélation entre l'intensité des symptômes lupiques et l'atteinte audio-vestibulaire. Par contre, les troubles neurologiques induits par le lupus seraient corrélés à une surdité de type rétrocochléaire (257).

III - C - 2 - b - Aspects thérapeutiques :

Les résultats thérapeutiques, peu nombreux, montrent que le traitement corticoïde seul ou associé aux immunosuppresseurs est peu efficace. Par contre, un auteur signale une amélioration spectaculaire de l'audition après échanges plasmatiques effectués à chaque poussée hypoacousique concomitante d'une augmentation des complexes immuns circulants (110).

III - C - 2 - c - Mécanismes pathogènes proposés :

Une étude histologique d'un patient décédé d'une vascularite avec cryoglobulinémie révèle une atrophie importante de la strie vasculaire et une infiltration lymphoïde autour des petits vaisseaux du modiolus (194). Par contre, on ne note aucune anomalie du système endolymphatique.

Connaissant la relative similitude des vaisseaux de la strie vasculaire et du sac endolymphatique, avec ceux du glomérule rénal, ainsi que la fréquence de l'atteinte glomérulaire par dépôts de complexes immuns dans le lupus (207), il semble probable que ces derniers soient à l'origine des troubles. Cette hypothèse est renforcée par l'amélioration des symptômes lors des échanges plasmatiques.

III - C - 3 - Polyarthrite rhumatoïde et syndrome de Sjögren

Ces deux types de maladies s'associent fréquemment. La plupart des atteintes de l'audition sont liées à une otite séro-muqueuse en raison d'un dysfonctionnement tubaire (157,221). Cependant, quelques auteurs remarquent une atteinte neurosensorielle (78,102,107,124,243).

III - C - 3 - a - Aspects cliniques :

La surdité de perception se rencontre de 6,5 % à 30 % des cas selon ces auteurs. L'atteinte est bilatérale dans 2 ou 3 % des cas. Dans ces chiffres ne sont pas inclus les patients pour lesquels une ototoxicité médicamenteuse est soupçonnée ou prouvée.

Elle apparaît au cours de la maladie sans corrélation évidente avec son ancienneté ou une poussée inflammatoire (102). Par contre, l'existence de nodules semble corrélée avec l'importance de la surdité.

L'atteinte neurosensorielle ne semble pas liée au syndrome sec, mais plutôt à la polyarthrite elle même (78).

III - C - 3 - b - Aspects thérapeutiques :

Nous n'avons pas retrouvé d'études signalant une amélioration de la surdité sous thérapeutique à visée immunologique.

Par contre, plusieurs auteurs (78,124) signalent l'ototoxicité évidente des salicylates employés dans le traitement de la maladie. Après son arrêt plusieurs patients retrouvent leur audition initiale.

III - C - 3 - c - Etude histologique :

Seule Gussen R. (107) analyse l'os temporal d'un patient de cinquante-cinq ans, atteint d'une polyarthrite rhumatoïde avec un syndrome sec. Elle remarque une diminution du nombre des cellules du ganglion spiral et des fibres nerveuses du tour basal. Il n'y a aucun signe de processus inflammatoire. Cependant, le long passé de la maladie et les nombreux traitements limitent l'interprétation histologique.

De ce fait, l'origine exacte de la surdité dans la polyarthrite rhumatoïde et/ou dans le syndrome de Sjögren reste indéterminée.

III - C - 4 - Granulomatose de Wegener

Il s'agit d'une vascularite nécrosante granulomateuse qui touche les petits vaisseaux. Elle associe des atteintes pulmonaires, rénales et ORL. Parmi ces dernières, on note une surdité dans 20 % à 40 % des cas (128).

III - C - 4 - a - Aspects cliniques :

Une surdité neurosensorielle apparaît dans 8 % des cas d'une étude de cent-douze patients (178). Elle s'accompagne d'une otite séro-granulomateuse ou d'une mastoïdite subaigüe dans la majorité des cas (155). Les lésions sont en général bilatérales et inaugurent rarement la maladie (167). On rencontre parfois une paralysie faciale (42). Les lésions de l'oreille moyenne se caractérisent par une évolution vers la suppuration chronique avec un tissu granulomateux qui remplit plus ou moins ses cavités.

La vitesse de sédimentation très élevée semble le paramètre biologique le plus fiable pour suspecter une granulomatose de Wegener, lors d'une otite séro-granuleuse récidivante, apparemment isolée (42).

III - C - 4 - b - Aspects thérapeutiques :

Plusieurs auteurs (39,161,155,178,225) signalent l'efficacité remarquable des corticoïdes et immunosuppresseurs (en particulier le cyclophosphamide) sur la surdité aussi bien transmissionnelle que de perception.

III - C - 4 - c - Aspects histologiques :

Quelques auteurs ont examiné le rocher de sujets présentant une surdité dans le cadre d'une granulomatose de Wegener.

La paroi des artéioles du sac endolymphatique est épaissie par des dépôts de collagène réduisant ou obstruant totalement la lumière (163). Par contre, les vaisseaux de la strie, du modiolus ou du conduit auditif interne restent normaux.

On note un oedème du ligament spiral, du neuroépithélium vestibulaire et des dépôts de substance protéique dans la périlymphe (94).

Un tissu de granulation pénètre souvent dans le labyrinthe membraneux à partir de l'oreille moyenne (33).

III - C - 4 - d - Discussion étiopathogénique :

On ne connaît pas la cause exacte de la granulomatose de Wegener (128). On évoque un processus infectieux déclenchant, sans pouvoir toutefois le prouver. La surdité neurosensorielle s'accompagne toujours d'une otite moyenne séro-granulomateuse. On peut penser alors que l'atteinte de l'oreille interne est liée à une labyrinthite, réactionnelle aux lésions de l'oreille moyenne, via la fenêtre ronde.

On n'a en effet jamais mis en évidence de signes de vascularite au niveau des vaisseaux cochléo-vestibulaires.

Le dysfonctionnement du sac endolymphatique par lésion vasculaire est une autre suggestion (163). Ses vaisseaux fenêtrés peuvent s'altérer par des dépôts de complexes immuns circulants. Cependant, aucun auteur, à notre connaissance, ne signale de tels dépôts.

On peut rapprocher de la granulomatose de Wegener le syndrome de Churg et Strauss, qui fait partie des vascularites granulomateuses touchant les petits vaisseaux.

Un auteur rapporte une surdité neurosensorielle totale, au cours de ce syndrome (29). Il s'accompagne de complexes immuns circulants. Malgré la corticothérapie à forte dose, l'hémodilution et l'oxygénothérapie hyperbare, l'audition ne s'améliore pas.

III - C - 5 - Maladies dysimmunitaires autres

III - C - 5 - a - Maladie de Horton et maladie de Takayasu :

Plusieurs auteurs (173,273) rapportent l'existence d'une surdité neurosensorielle, presque toujours bilatérale, au cours d'une maladie de Horton. Les corticoïdes utilisés dès son apparition améliorent les seuils, alors que le carbogène est inefficace (64,92). Dans la série de Malmwall, il est difficile de savoir si l'atteinte auditive n'est pas liée à une simple presbyacousie ce qui expliquerait les mauvais résultats de la corticothérapie.

La cause la plus probable semble une vascularite à cellules géantes de l'artère auditive interne ou de ses premières branches. On explique par le même mécanisme l'atteinte oculaire.

Dans le même groupe on trouve la maladie de Takayasu. Certains auteurs citent une association avec une surdité de perception (75,194,236). Celle ci peut être l'élément clinique central de la maladie. On trouve encore des complexes immuns circulants (75). La corticothérapie permet une nette amélioration de l'audition, dépendante des doses instituées.

L'étude anatomopathologique de la cochlée d'un patient révèle une perte marquée des cellules neurosensorielles du tour basal, compatible avec l'élévation du seuil sur les fréquences aigües (194). Cependant, on ne trouve aucune anomalie des vaisseaux cochléaires ou de l'artère auditive interne.

III - C - 5 - b - Maladie de Behcet :

Elle associe une aphtose bipolaire bucco-génitale et une uvéite antérieure à hypopion (26). D'autres localisations sont décrites, en particulier articulaires et neurologiques.

Une étude sur seize patients (43), montre une surdité neurosensorielle dans 62 % des cas dont la moitié avec vertiges. L'oreille interne est touchée tardivement, parfois plusieurs années après le début de la maladie. La surdité est bilatérale huit fois sur neuf

avec une courbe plate. L'évolution spontanée se traduit par une dégradation progressive.

Sur le plan histologique, la vascularite touche des vaisseaux de différentes tailles où s'associent une infiltration de lymphocytes et de polynucléaires, une prolifération endothéliale et parfois une nécrose fibrinoïde. L'origine des lésions semble en partie liée à l'existence de complexes immuns circulants.

III - C - 5 - c - Sarcoïdose et surdité neurosensorielle :

La sarcoïdose est une maladie de système caractérisée par des lésions granulomateuses non caséuses touchant principalement les ganglions lymphatiques, les poumons, la peau et l'oeil (221). Bien que l'on suggère une origine dysimmunitaire, la cause exacte reste indéterminée.

La surdité et les vertiges constituent les manifestations les plus fréquentes des atteintes neurologiques (14). Elle n'a aucun caractère spécifique et peut être associée à un syndrome vestibulaire (134) ou à une paralysie faciale, être uni ou bilatérale, parfois fluctuante (145). L'atteinte est endo ou rétro-cochléaire (126).

Les corticoïdes ont prouvé leur efficacité partielle sur la surdité et les vertiges (138).

L'origine de l'atteinte labyrinthique est attribuée à un infiltrat granulomateux de la fosse cérébrale postérieure qui touche secondairement le nerf auditif (134). Il envahit le conduit auditif interne, en particulier les aires périvasculaires et périneuronales. Cela explique la dégénérescence du neuroépithélium, des fibres nerveuses et de la strie vasculaire (14).

III - C - 5 - d - La sclérodermie :

Cette maladie systémique est caractérisée par une prolifération vasculaire et des dépôts marqués de collagène. La peau, le poumon, le tube digestif et les reins sont le plus fréquemment touchés. Des perturbations de l'immunité humorale et cellulaire contre des cellules endothéliales l'incluent dans les maladies auto-immunes.

L'atteinte de l'oreille interne semble exceptionnelle. Le cas rapporté présente une surdité mixte progressive bilatérale, réagissant favorablement au cyclophosphamide (1).

L'étude histologique des rochers de ce patient montre une atteinte des vaisseaux de la strie vasculaire, atrophique par endroit, une nette diminution des cellules ciliées et des cellules ganglionnaires. Enfin les vaisseaux du sac endolymphatique et du

conduit auditif interne présentent un épaissement de leur paroi, avec fibrose périvasculaire et hyalinisation. Aucun hydrops ni néoformation osseuse ne sont notés.

III - C - 5 - e - La rectocolite ulcéro-hémorragique :

Des mécanismes immunopathogènes participent à la génèse de cette maladie, dont l'étiologie est incertaine.

Plusieurs auteurs signalent la présence d'une surdité de perception progressive qui se bilatéralise rapidement (125,247,266). Des vertiges peuvent s'y associer. La surdité est concomitante d'un syndrome inflammatoire biologique et de l'évolution de la maladie.

La corticothérapie générale apporte une amélioration significative des seuils auditifs dans deux cas sur trois. Lorsque la surdité est profonde elle est inefficace. Le mécanisme pathogène évoqué donne aux complexes immuns circulants un rôle majeur. Les manifestations articulaires, oculaires semblent attribuées à des réactions de type III de la classification de Gell et Coombs. L'oreille interne pourrait être l'une des cibles .

La polychondrite atrophiante, le syndrome de Cogan, le syndrome de Vogt Koyanagi Harada sont des maladies rares, mais ont l'intérêt de représenter des modèles de maladies auto-immunes. Même si les causes primitives restent obscures, elles s'apparentent étroitement à d'autres maladies auto-immunes connues.

Il est évident que des maladies systémiques médiées par des troubles immunitaires peuvent provoquer des lésions du labyrinthe membraneux.

Les mécanismes intimes qui peuvent conduire à de telles lésions sont encore mal élucidés, mais on retrouve fréquemment la présence de complexes immuns circulants. Ils sont le témoins d'un déséquilibre du système immunitaire. Cependant, on remarque la rareté des signes de vascularite au sein de la micro-circulation labyrinthique. Ces éléments semblent donc en contradiction. Mais il faut insister sur l'absence d'études immunopathologiques des rochers issus de patients atteints de telles affections.

Enfin, des lésions du nerf cochléaire par vascularite ne sont pas rares.

Sur le plan pratique, il est indispensable de rechercher une maladie auto-immune, une vascularite ou une maladie du collagène, en présence d'une surdité neurosensorielle, apparemment isolée ou associée à des troubles viscéraux à priori sans rapport. Son

diagnostic permettra d'améliorer à la fois le pronostic de l'audition et de l'affection systémique grâce à un traitement précoce par corticoïdes, immunosuppresseurs et/ou échanges plasmatiques.

L'ensemble de ces données permet de guider les recherches pathogéniques diagnostiques et thérapeutiques dans les atteintes cochléo-vestibulaires, jusqu'alors idiopathiques.

MALADIES AUTO-IMMUNES	AUTEURS	Année	ETUDE ANATOMO- PATHOLOGIQUE
P A N	Mc Neil	1952	+
	Ford	1965	+
	Peitersen Carlsen	1966	
	Jonkey	1975	+
	Gussen	1977	+
	Lake-Bakaar	1978	
	Aupy	1980	
	Jenkins	1981	+
	Wolf	1987	
L E D	Trofimenko	1971	
	Nomura	1982	
	Hamblin	1982	
	Caldarelli	1986	
	Bowman	1986	
	Narula	1987	
P.R. - SJÖGREN	Schatz	1987	
WEGENER	Bourdinière	1973	
	Friedmann	1973	+
	Karmody	1977	
	Legros	1979	
	Mac Caffrey	1980	
	Kornblut	1980	
	Leon	1984	
	Schrader	1986	
	Faden	1987	
SCLERODERMIE	Abou-Taleb	1987	+
Maladie de TAKAYASU	Demeter	1985	
	Nomura	1979	
	Siglock	1987	
Maladie de HORTON	Cody	1971	
	Wolfowitz	1987	
Maladie de CHURG et STRAUSS	Sale	1981	
	Beylot	1986	
Maladie de BEHCET	Brama	1980	
RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE	Summers	1982	
	Weber	1984	
	Hollanders	1986	
SARCOIDOSE	Hooper	1970	
	Kane	1976	
	Hybels	1978	
	Jahrsdoerfer	1981	
	Babin	1984	
	Schatz	1987	+

SURDITES NEUROSENSORIELLES

éléments évoquant une origine auto-immune

IV - SURDITES NEUROSENSORIELLES : ELEMENTS EVOQUANT UNE ORIGINE AUTO-IMMUNE

IV - A - DEFINITION DES CARACTERES CLINIQUES

Dans sa description originale, Mc Cabe insiste sur le caractère bilatéral, fluctuant et progressif de la surdité (176). Elle s'associe parfois à un syndrome vestibulaire périphérique, à des acouphènes ou à une paralysie faciale. Les signes cliniques s'installent en quelques semaines ou mois, plutôt qu'en heures ou années. Les courbes audiométriques sont ascendantes ou descendantes, sans particularité.

L'étude diagnostique des populations dites "à haut risque" élargit les caractéristiques précédentes (131). Une surdité initialement unilatérale peut devenir bilatérale au cours de la maladie. Dans ce cas, elle est généralement asymétrique (243). De même, une surdité brusque peut devenir fluctuante, dans 10 à 30 % des cas (67,85). Elle s'aggrave progressivement dans 30 % des cas (49). On doit donc inclure dans les études prospectives les surdités unilatérales et/ou brusques et les maladies de Ménière (233).

L'amélioration clinique sous corticoïdes est en faveur d'une atteinte dysimmunitaire mais n'a aucun caractère spécifique (177). Cette constatation, toujours rétrospective, intervient secondairement dans le diagnostic.

L'étude des potentiels évoqués auditifs confirme le caractère endocochléaire de la surdité. Cependant, certains auteurs rapportent des atteintes rétrocochléaires sans modification tomodynamométrique (222,261).

Le dysfonctionnement vestibulaire bilatéral montre souvent des réponses réduites aux épreuves caloriques, sans caractère spécifique (130).

Il ne semble pas qu'un sexe prédomine sur l'autre et l'âge moyen du début des signes fonctionnels se situe pendant la quatrième décennie (177). Mais plusieurs cas de huit à soixante-dix ans sont décrits.

Parmi les maladies de Ménière, on retrouve 3 % à 14 % d'antécédents identiques dans la parenté immédiate contre 0,6 % dans une population témoin (31,276). Ceci montre une certaine prédisposition génétique.

Les antécédents familiaux ou personnels de maladie auto-immune gardent une grande importance (195,276). Sur cinquante-six surdités neurosensorielles, Mc Cabe retrouve douze maladies auto-immunes connues, soit 12 % (177). Hughes en note 29 % sur cinquante-deux patients avec des troubles cochléo-vestibulaires idiopathiques (131).

Avant d'envisager le diagnostic de surdité auto-immune, il est indispensable d'éliminer une étiologie connue par les examens cliniques et paracliniques adaptés.

Les principales d'entre elles sont :

- Un processus tumoral de l'angle ponto-cérébelleux.
- Une fistule congénitale ou post-traumatique (148).
- Une ototoxicité médicamenteuse.
- Une surdité professionnelle ou traumatique.
- Une syphilis ou d'autres infections à potentialité otopathogène.
- Une surdité héréditaire ou congénitale.
- Une hypertension artérielle avec vasculopathie.
- Un diabète évolutif avec micro-angiopathie.
- Une hypercholestérolémie ou hypertriglycéridémie familiales.

Le diagnostic clinique et les explorations audio-vestibulaires habituelles d'une maladie de l'oreille interne d'origine auto-immune n'ont donc pas de caractère bien précis. Les critères retenus par Mac Cabe demeurent les plus intéressants : les caractères bilatéral, rapidement progressif, fluctuant, parfois alternatif de l'atteinte auditive. Leurs formes unilatérales méritent par extension d'être étudiées. Nous retiendrons donc trois groupes d'atteinte : les surdités rapidement progressives, les maladies de Ménière, les surdités brusques dans l'étude des tests paracliniques nécessaires pour mettre en évidence les éléments spécifiques d'une origine dysimmune.

IV - B - ARGUMENTS BIOLOGIQUES

IV - B - 1 - Tests biologiques non spécifiques

IV - B - 1 - a - La vitesse de sédimentation (VS) :

Elle peut s'élever pendant la phase aigüe des symptômes, mais n'est pas parallèle à l'évolution de la maladie (195,276).

Muralda et al. retrouvent jusqu'à 40 % de VS accélérée dans les surdités brusques (187). Elle serait alors un facteur de mauvais pronostic (174).

Dans l'étude d'Arnold (8), parmi cent-dix-neuf patients avec une surdité rapidement progressive bilatérale, 19 % ont une VS accélérée. Il n'existe pas de corrélation entre la VS anormale et la présence d'anticorps sériques anti-oreille interne (87).

IV - B - 1 - b - Electrophorèse des protéines et immunoglobulines sériques :

Sur soixante-six maladies de Ménière, Brookes et al. ne montrent aucune élévation des taux d'immunoglobulines (44). D'autres remarquent leur augmentation, soit de façon polyclonale prédominant sur la classe M (269), soit uniquement de classe A (195).

Lorsque des complexes immuns circulants sont détectés, les immunoglobulines M sont le plus souvent concernées.

Seulement deux immuno-électrophorèses sont pathologiques sur quatorze patients avec des anticorps anti-oreille interne dans l'étude d'Arnold (8).

Les immunoglobulines E restent habituellement normales, bien que certaines surdités fluctuantes soient attribuées à des pneumallergènes ou des allergènes alimentaires (60,84).

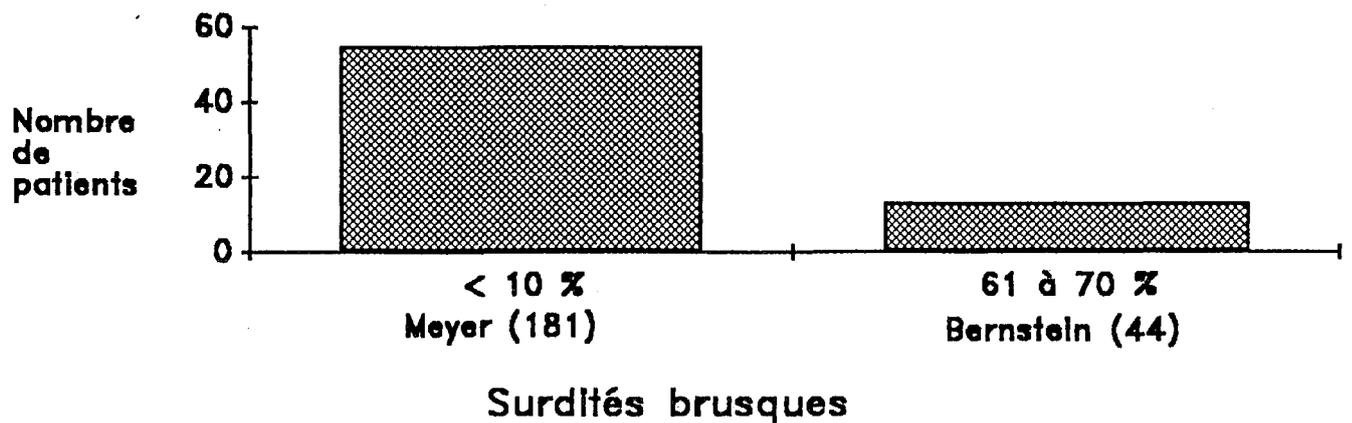
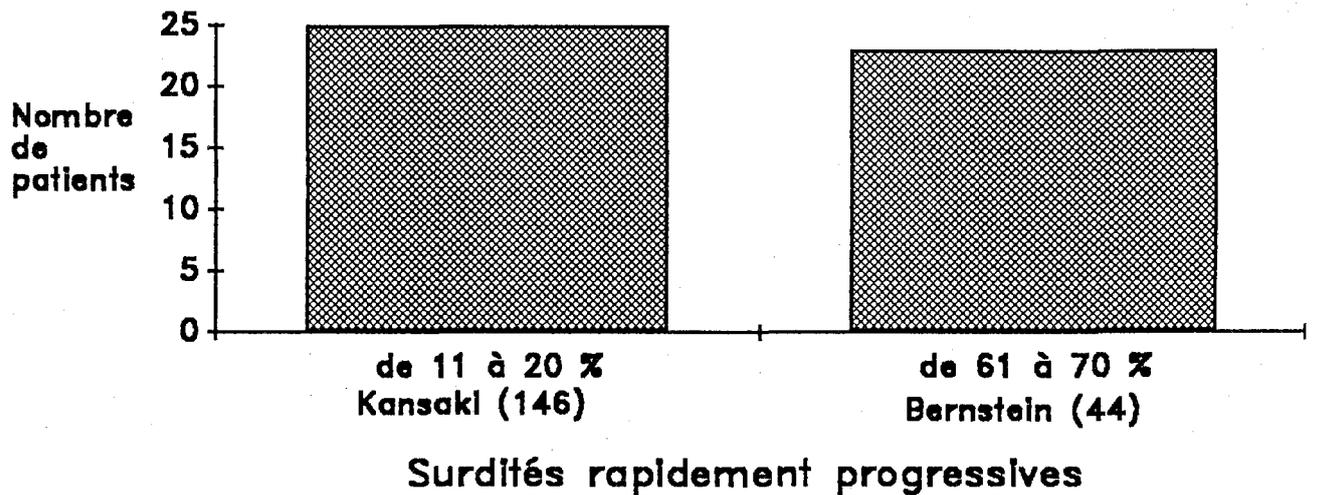
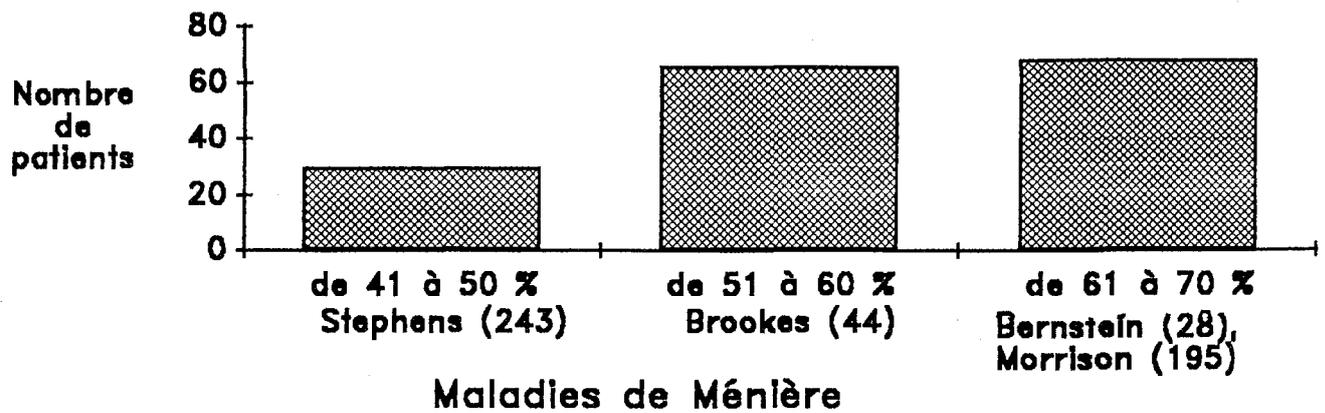
Il ne semble pas exister de corrélation entre le taux des immunoglobulines et l'évolution de la maladie (269).

IV - B - 1 - c - Système complémentaire et complexes immuns circulants :

Meyer et al. remarquent une baisse du C3 et du C4 dans neuf cas sur cinquante-cinq patients avec une surdité brusque (181).

Dans les maladies de Ménière, le C3 et le C1q sont plus élevés quand existent des complexes immuns circulants (CIC) (44). Plusieurs auteurs ont particulièrement étudiés ces derniers (Cf. Histogramme page 66).

Incidence des complexes immuns circulants



Dans quatre études différentes et par des méthodes de mesure variées, les CIC sont retrouvés dans plus de 50 % des maladies de Ménière, plus modérément dans les surdités bilatérales rapidement progressives. Les résultats sont peu significatifs pour les surdités brusques, en raison du faible nombre de patients étudiés.

Certains auteurs proposent plusieurs mécanismes pathogènes par lesquels les CIC conduiraient à une atteinte du labyrinthe (28,44).

Comme nous l'avons vu au chapitre II-A, il existe une grande similitude entre les vaisseaux de la strie vasculaire et ceux du glomérule rénal. On connaît plusieurs glomérulonéphrites liées à des dépôts de CIC. L'activation locale du système complémentaire rend compte des lésions histologiques observées.

Nous avons vu aussi que les maladies de système, accompagnées fréquemment de CIC, conduisent parfois à une atteinte labyrinthique, comme au niveau du rein. La fréquence de l'association entre maladie de Ménière et CIC est comparable à celle observée dans les maladies de système (Lupus, polyarthrite rhumatoïde, vascularites).

Plusieurs auteurs remarquent un parallélisme entre les taux de CIC et l'évolution otologique (259).

Leur dépôt au sein des différents tissus est multifactoriel. L'efficacité de leur élimination dépend de leurs propriétés physico-chimiques et de la qualité du système réticulo-endothélial. Ces facteurs sont eux mêmes liés à des éléments génétiques et exogènes, tels que l'exposition à des toxiques, microbes etc..

IV - B - 1 - d - Etude des sous-populations lymphocytaires :

Une augmentation du rapport T auxiliaires/T suppresseurs se rencontre dans environ 50 % de surdités rapidement progressives bilatérales (281) et 37,5 % des surdités brusques (47). Cette anomalie du rapport n'est constatée que par un auteur, dans 50 % des syndromes de Ménière (47).

Ces constatations restent très ponctuelles et le nombre de patients testés faible. Il n'a pas été rapporté, à notre connaissance, de résultats concernant l'évolution de ce rapport en fonction des signes cochléo-vestibulaires, avec ou sans traitement.

Ce rapport peut varier rapidement et n'augmenter qu'avant les premiers symptômes, ce qui rend difficile son étude.

IV - B - 1 - e - Identification des groupes HLA de classe I et II :

Plusieurs auteurs ont cherché à mettre en évidence une corrélation entre l'incidence d'un groupe HLA et le risque de présenter une atteinte cochléo-vestibulaire isolée (40,195,276).

75 % des maladies de Ménière et 50 % des surdités rapidement progressives s'accompagnent d'un groupe HLA CW7, qu'il y ait ou non des troubles immunologiques associés dans l'étude de Xenellis et al. (276) et Morrison et al. (195). Un sujet porteur du CW7 a donc un risque quatre fois plus grand de présenter une atteinte isolée de l'oreille interne.

Les groupes HLA, A1 et B8 sont aussi remarqués plus souvent, mais avec une signification statistique limite (195).

Xenellis et al. (276) retrouvent, dans deux Cogan, les haplotypes A1, B8, CW7, fréquemment rencontrés dans d'autres maladies auto-immunes.

L'haplotype CW7 s'observe dans les hépatites chroniques actives, antigènes Hbs négatifs qui ont un support immunopathogène.

Seul le groupe HLA DR4 est noté de façon plus fréquente dans les névrites vestibulaires aiguës isolées et les surdités brusques, avec respectivement un risque relatif de 5,2 et de 2,8. Les surdités rapidement progressives ou les maladies de Ménière ne semblent pas liées à un haplotype DR particulier (47).

IV - B - 1 - f - Les auto-anticorps sériques :

Nous ne développerons dans ce paragraphe que les auto-anticorps autres qu'anti-oreille interne.

Comme nous l'avons dit dans le chapitre I, l'association de maladies auto-immunes est fréquente. Des auto-anticorps sériques peuvent être décelés sans manifestation clinique. Ils sont le témoin d'une dysrégulation immunitaire latente. Cela montre l'intérêt de les rechercher de façon systématique, au cours de maladies de l'oreille interne supposées auto-immunes.

On constate à partir des principales études (28, 44, 150, 187, 203, 243) que les anticorps anti-nucléaires puis anti-muscles lisses sont les plus souvent associés à la maladie de Ménière. Parmi les auto-anticorps spécifiques d'organe, les antithyroïdiens, se rencontrent dans 5,5 à 25 % des cas.

Les travaux de Plester et al. révèlent une haute incidence d'anticorps anti-sarcolemme et d'anti-réticulum endoplasmique dans les surdités rapidement progressives, les surdités brusques et les maladies de Ménière, par ordre décroissant (203). Ces derniers auto-anticorps ne sont pas spécifiques d'une maladie auto-immune, puisqu'on les rencontre aussi dans des maladies inflammatoires chroniques. Par contre, ils semblent jouer un rôle pronostique.

L'audition des malades s'aggrave de façon plus rapide et plus intense lorsqu'ils présentent de tels anticorps. Dans ce dernier cas, les corticoïdes permettent une meilleure récupération auditive (283).

2 % à 15,5 % des surdités idiopathiques s'associent à des anticorps anti-endothélium. Ces résultats rejoignent ceux d'Arnold et al. qui révèlent des anticorps dirigés contre les vaisseaux de la strie vasculaire (7).

Dans l'étude de Wei et al., des anticorps anti-microsomiaux sont mis en évidence par immunofluorescence indirecte sur coupes de reins humains, chez les patients avec une surdité rapidement progressive (268). L'antigénicité croisée entre strie vasculaire et épithélium tubulaire rénal, citée au chapitre II, peut expliquer ces résultats. Une étude portant sur un nombre plus élevé de malades est nécessaire pour déterminer les sensibilité et spécificité de cette méthode.

Yoo et al. retrouvent des anticorps anti-collagène II dans 6 % à 40 % des maladies de Ménière (280), 31 % des surdités brusques (281), et 22 % des surdités rapidement progressives (281). L'existence de tels auto-anticorps, à la fois chez des malades et dans le modèle animal de Yoo, suggère un processus d'auto-immunisation contre le collagène II. Celui-ci, à l'occasion d'une affection microbienne ou après chirurgie, pourrait être dévoilé au système immunitaire et devenir immunogène. Le mécanisme évoqué ressemble à celui impliqué dans l'ophtalmie sympathique. Dans une étude sur trois-cent-quatre-vingt voies d'abord translabyrinthiques, Harris et al. notent une surdité neurosensorielle post-opératoire tardive controlatérale dans 1,3 % des cas (118).

IV - B - 2 - Tests immunologiques spécifiques de l'oreille interne

En raison de la faible spécificité des tests précédents, plusieurs auteurs se sont attachés à mettre en évidence des stigmates d'auto-immunisation contre des antigènes d'oreille interne.

IV - B - 2 - a - Auto-immunité à médiation cellulaire :

Dès 1979, Mc Cabe montre une inhibition de migration des leucocytes contre un pool d'antigènes d'oreille interne dans douze surdités rapidement progressives bilatérales sur vingt (60 %) (176).

L'auteur ne précise pas si d'autres tests immunobiologiques sont perturbés, ni l'intervalle de temps entre le début de la surdité et le moment du test. Une forte proportion de malades a développé une autre maladie auto-immune et a réagi favorablement aux corticoïdes et immunosuppresseurs. Cela montre que la population étudiée était bien ciblée et explique le fort pourcentage observé.

Hughes et al., dès 1980, réalisent des tests de transformation lymphoblastique contre un pool d'antigènes d'oreille interne. Entrent dans la population des malades étudiés, les maladies de Ménière typiques, des surdités fluctuantes, des vertiges isolés uni ou bilatéraux. Sur cinq-cent-vingt-huit tests, cinquante deux sont positifs, soit 10 % (131).

Les mêmes auteurs montrent que sur une population mieux ciblée, regroupant des surdités rapidement progressives uni ou bilatérales, le test est positif dans 22 % des cas. Ils accordent à ce test une valeur prédictive positive de 70 %, une sensibilité et une spécificité de 96 % et 93 %, respectivement. L'impossibilité de déterminer les vrais positifs, comme pour d'autres maladies auto-immunes par l'examen histologique, remet en cause les valeurs précédemment citées.

Dans cette étude, les patients avec un test positif présentent une atteinte bilatérale dans 80 % des cas, et une amélioration ou une stabilisation de l'audition, sous corticoïdes, dans plus de 80 % des cas. Ces deux constatations s'intègrent bien dans le cadre d'une maladie auto-immune. La détection précoce de telles maladies explique des atteintes unilatérales avec test positif (132).

D'autres auteurs rapportent des tests de transformation lymphoblastiques positifs, mais sur un faible nombre de malades. Ce qui ne permet pas de comparer les résultats (7).

IV - B - 2 - b - L'auto-immunité à médiation humorale :

Dès 1984, Arnold et al. montrent des anticorps sériques dirigés contre des constituants de la cochlée humaine par immunofluorescence indirecte (7).

64 % des surdités rapidement progressives, 50 % des surdités brusques et 41 % des maladies de Ménière s'associent à de tels auto-anticorps.

Quand ils sont présents, ils se fixent aux parois des vaisseaux de la strie vasculaire dans 75 % des surdités rapidement progressives, 65 % des surdités brusques et 100 % des maladies de Ménière. Ils sont dirigés contre l'organe de Corti dans plus de la moitié des surdités brusques.

Ces auto-anticorps sont, par ordre décroissant de fréquence, des immunoglobulines de classe G, M puis A. Elles peuvent coexister chez un même sujet. Une autre étude, selon la même méthodologie, montre qu'ils sont de classe G dans la plupart des surdités brusques et surtout de classe A dans les surdités rapidement progressives (99). Dans ce dernier cas, les auteurs évoquent un mécanisme pathogène proche de celui de la maladie de Berger, au niveau du rein.

Bien que séduisant, ce test pose plusieurs problèmes. On n'observe pas de corrélation entre une réponse favorable aux corticoïdes et la présence d'anticorps anti-oreille interne. Lorsque le sérum d'un même malade est étudié sur des coupes de cochlées issues de sujets différents, les immunofluorescences sont parfois discordantes. Cette dernière constatation révèle les difficultés de fixation du tissu labyrinthique.

La méthode de référence dans l'étude immunopathologique d'un tissu utilise la congélation. Elle présente le meilleur moyen de conserver son antigénicité. Soliman (240) montre que des coupes fixées et décalcifiées ne réagissent pas toujours avec des anticorps anti-nucléaires alors qu'une immunofluorescence nette s'observe sur des coupes en congélation. Cependant, le rocher congelé est très difficile à couper, en raison des différents tissus qui le composent (os, membranes, liquide). Les structures histologiques deviennent alors ininterprétables. Quelques auteurs ont pu malgré tout obtenir des résultats satisfaisants.

Plester et al. (204) décèlent des anticorps anti-cochlée en immunofluorescence indirecte, sur coupes congelées de labyrinthes de rats ou de hamsters. Ils sont présents dans huit surdités brusques sur douze, six maladies de Ménière sur treize et douze surdités neurosensorielles sur vingt deux. Ils sont dirigés contre la paroi des vaisseaux de la strie. Dans deux cas de surdité brusque d'origine ourlienne, ces anticorps se fixent sur le ganglion spiral et le nerf cochléaire. Il semble donc que dans les surdités brusques idiopathiques, les mécanismes pathogènes soient différents de ceux rencontrés dans les surdités virales.

Des anticorps, dirigés contre les noyaux de l'ensemble des cellules et contre l'endothélium des vaisseaux de la cochlée de cobaye, sont mis en évidence par Soliman (239) dans deux surdités rapidement progressives sur dix. Les cochlées congelées, non décalcifiées, permettent des coupes de quinze micron d'épaisseur et fournissent une bonne qualité histologique. Une étude sur un plus grand nombre de cas reste indispensable pour pouvoir conclure. La spécificité de ce test reste à prouver. En effet, on peut suspecter d'une part une hétéro-antigénicité entre l'animal et l'homme et d'autre part le marquage de presque tous les noyaux se rencontre fréquemment lorsque l'on utilise des sérums non dilués de sujets sains. Wei et al. (267) démontrent selon la même technique une fluorescence de type fibrillaire au niveau du ligament spiral de cochlées de hamsters avec le sérum de patients sourds.

Nous n'avons retrouvé qu'une étude de Wei et al. (268) qui utilisent des coupes de cochlées humaines non fixées et congelées. Des sérums contenant des auto-anticorps connus (anti DNA) produisent une immunofluorescence spécifique, mais les auteurs ne précisent pas les résultats avec les sérums de patients atteints d'une surdité.

Une autre question se pose lorsque l'on espère détecter des auto-anticorps circulants contre un organe aussi petit et compartimenté que le labyrinthe membraneux. Des anticorps anti-cochlée produits localement peuvent-ils passer en quantité suffisante dans la circulation systémique pour y être décelés ?

La réponse est difficile à argumenter chez l'homme. Par contre, Harris et al. (116) ont bien montré que des anticorps anti-hémocyanine pouvaient être retrouvés dans le sérum de cobaye après introduction du marqueur dans le labyrinthe membraneux.

Pour contourner l'obstacle que représente cette question, certains auteurs ont essayé de déceler des anomalies immunitaires au sein même de l'oreille interne.

Profitant d'une décompression du sac endolymphatique chez quatre patients atteints d'une maladie de Ménière, Futaki et al. (96) prélèvent suffisamment d'endolymphe pour y doser plusieurs fractions protéiques. Les taux d'immunoglobuline G sont nettement plus importants chez ces patients comparés à ceux d'un sujet bénéficiant d'une labyrinthectomie pour fracture du rocher. Les taux s'élèvent d'autant plus que le malade se présente en phase aigüe ou a une atteinte bilatérale. Ces constatations, sans toutefois affirmer une auto-immunisation, suggèrent fortement un trouble immunologique au sein du sac endolymphatique. Malheureusement, cette méthode ne peut constituer un moyen de diagnostic étiologique face à des maladies de l'oreille interne jusque là idiopathiques.

Tran Ba Huy (255) analyse l'endolymphe de quatre patients avec une maladie de Ménière invalidante. Sous anesthésie générale, il aborde la fenêtre ronde et le promontoire. Grâce à un orifice d'environ 0,5 millimètre, il obtient de l'endolymphe du tour basal de la cochlée. Il ne retrouve aucune anomalie dans sa composition ionique ou la teneur en protéines. Cette technique conduit dans un premier temps à une surdité totale mais l'audition retourne aux valeurs préopératoires en quatre à six semaines. Il semble donc possible de réaliser de tels prélèvements sans altération définitive de l'audition. Son utilisation courante dans le diagnostic précoce des troubles cochléo-vestibulaires idiopathiques reste encore hypothétique.

Parmi les examens immunobiologiques non spécifiques de l'oreille interne les plus intéressants nous avons retenu :

Les complexes immuns circulants sont présents dans plus de la moitié des cas des maladies de Ménière et dans plus de 40 % des surdités rapidement progressives. L'évolution de leur taux, parallèle à la clinique et les bons résultats auditifs après échanges plasmatiques en font tout l'intérêt.

Le groupe HLA C7 retrouvé dans 75 % des maladies de Ménière et dans 50 % des surdités rapidement progressives montrent le caractère génétique probable de ces atteintes et un possible mécanisme immunopathogène génétiquement dépendant.

La présence d'auto-anticorps en particulier anti-réticulum présente un intérêt pronostique puisqu'elle est corrélée à une meilleure réponse auditive sous corticoïdes.

Les anticorps anti-collagène II dans les trois types d'atteintes étudiées constituent une valeur pathogénique plus que pronostique.

Parmi les examens immunobiologiques spécifiques de l'oreille interne, la positivité des tests d'inhibition de migration des leucocytes et de transformation lymphoblastique semble corrélée à une réponse auditive favorable dans plus de 80 % des cas sous corticoïdes. Cependant leur interprétation reste difficile.

La recherche d'anticorps anti-cochlée par immunofluorescence indirecte est souvent positive dans les trois types d'atteintes étudiées. Leur spécificité reste à prouver. Les méthodes de congélation actuellement en voie de développement devraient permettre une meilleure préservation de l'antigénicité tissulaire.

IV - C - ARGUMENTS HISTOLOGIQUES

Nous avons déjà vu dans le chapitre III que plusieurs auteurs sont capables d'induire, chez l'animal, une surdité neurosensorielle ou l'équivalent d'une maladie de Ménière, par immunisation systémique. Les modifications histopathologiques permettent de comprendre les troubles fonctionnels constatés.

De même, les altérations histologiques du labyrinthe, rencontrées dans les maladies de l'oreille interne supposées auto-immunes, rendent compte des signes audiovestibulaires.

Il s'agit maintenant de savoir s'il existe des modifications histologiques en faveur d'un mécanisme immunopathogène, dans les surdités neurosensorielles ou les maladies de Ménière idiopathiques.

IV - C - 1 - Les maladies de Ménière

Les principales caractéristiques histologiques sont les suivantes (227) :

- une augmentation des volumes endolymphatiques conduit à l'hydrops. Des hernies ou ruptures du labyrinthe membraneux peuvent en résulter.
- une atrophie partielle de l'organe de Corti et des neurones du ganglion spiral prédominant à l'apex.

Plusieurs auteurs rapportent d'autres anomalies :

- une fibrose sous-épithéliale des parois du sac endolymphatique associée à des dépôts de fibrine à la surface endoluminale est constatée fréquemment (4,165,218,223,277). Le degré de fibrose semble proportionnel à l'importance des troubles cochléo-vestibulaires.

- la surface épithéliale du sac présente des zones atrophiques où des cellules mésenchymateuses remplacent les cellules épithéliales (223).
- une diminution nette de la vascularisation s'associe fréquemment aux phénomènes de fibrose du tissu conjonctif entourant la pars rugosa. Ces altérations sont indépendantes de la taille de l'aqueduc vestibulaire (135). Il n'existe pas de corrélation entre l'importance de la fibrose et le degré de perte vasculaire (218).
- certains auteurs notent des inclusions intracytoplasmiques et intranucléaires dans les cellules de l'épithélium du sac (4,277). Leur origine n'est pas déterminée.
- au niveau de la strie, les zones atrophiques sont dispersées le long du canal cochléaire. La localisation sur les tours de spire ne correspond pas systématiquement aux altérations audiométriques (189).
- la dégénérescence de l'organe de Corti et des neurones ganglionnaires, chez des patients ayant un long passé de maladie de Ménière, ne permet pas d'expliquer l'importance de la perte auditive. Par contre, à l'échelle ultrastructurale, Nadol et al. (189) décrivent une altération des corps cuticulaires des cellules ciliées ainsi qu'une diminution du nombre des fibres nerveuses afférentes et efférentes.

Le sac endolymphatique semble donc le plus fréquemment atteint. Mais les caractères de sa fibrose ne sont pas spécifiques. Aucun auteur ne signale la présence de stigmates en faveur d'un processus immunopathogéniques. Sa vascularisation, bien que réduite, ne présente aucun signe de vascularite.

Par contre ces altérations peuvent expliquer la constitution d'un hydrops, par diminution des possibilités de résorption de l'endolymphe (212).

Les anomalies histologiques des rochers issus de tels malades sont beaucoup plus subtiles comparées à celles issues de malades atteints d'une périartérite noueuse avec surdité. Dans ce dernier cas, il existe une atrophie importante de toutes les structures labyrinthiques avec des néoformations osseuses.

Futaki et al. (97)  tudient des sacs endolymphatiques en immunofluorescence. Ils montrent un important contenu en immunoglobulines G, A puis M, par ordre décroissant. Les coupes restent négatives sur un sac prélevé lors de l'exérèse d'un neurinome du nerf accoustique. Chez le sujet normal, Arnold ne retrouve que des immunoglobulines M (7).

L'existence d'un hydrops endolymphatique ne préjuge en rien sur la nature de l'agent causal. Une origine embryologique ou acquise post-inflammatoire ou post-traumatique est démontrée. On ne peut donc écarter la possibilité d'une cause dysimmune locale dans un maladie de Ménière (228).

IV - C - 2 - Les surdités brusques

Schuknecht et al.  tudient douze rochers de patients présentant une surdité brusque (229). Ils comparent leurs résultats avec ceux de la littérature anglosaxonne. Dans la majorité des cas, une atrophie des cellules de l'organe de Corti et de la membrane tectoriale, associée à des degrés variables à une atrophie de la strie vasculaire, font évoquer une origine virale (21).

D'autres auteurs proposent une origine vasculaire, caractérisée par une perte majeure de l'organe de Corti, de la strie et des neurones ganglionnaires, et particulièrement par des néoformations osseuses avec fibrose extensive (23,106). Ces altérations sont constatées chez l'animal au cours d'oblitérations de la vascularisation labyrinthique (153), ou bien chez l'homme après section de l'artère auditive interne et du nerf auditif (219).

Enfin, il reste quelques études histologiques pour lesquelles les résultats ne plaident ni en faveur d'une origine virale, ni en faveur d'une origine vasculaire obstructive pure. Dans ces cas, on retrouve une atteinte importante de l'organe de Corti,

de la strie vasculaire et des neurones ganglionnaires, mais sans néoformation osseuse ou fibrose extensive (21,136,). Parmi ces cas, il est possible que certains aient une origine immunitaire.

A partir des travaux cités, on ne peut conclure à une pathologie inflammatoire dysimmunitaire au sein du labyrinthe, dans les maladies de Ménière ou les surdités brusques. Cependant, plusieurs remarques peuvent être énoncées :

- très peu d'études immunopathologiques sont réalisées pour déceler des signes dysimmunitaires locaux.*
- les examens histologiques sont souvent effectués bien après le début de la maladie. Ceci rend difficile l'interprétation étiologique des lésions alors cicatricielles.*
- si l'on considère le faible pourcentage de maladies de Ménière et de surdités brusques, d'origine réellement dysimmune, on peut penser que trop peu de rochers ont été étudiés pour mettre en évidence des lésions spécifiques.*

IV - D - ARGUMENTS THERAPEUTIQUES

De nombreuses drogues sont utilisées dans le traitement des atteintes idiopathiques de l'oreille interne. Leur efficacité reste difficile à juger, en raison du manque de rigueur dans la définition des populations étudiées.

Il est donc indispensable de dégager les paramètres cliniques qui permettent une analyse correcte des principaux travaux que nous exposerons dans un second temps.

IV - D - 1 - Paramètres à prendre en compte

- l'âge au moment des premiers symptômes joue un rôle important
Peu d'auteurs précisent leurs résultats en fonction de ce paramètre.
- il faut définir l'importance du déficit initial. Une surdité quasi totale ou totale régresse rarement, quelque soit la thérapeutique. Comparer les résultats d'une série de patients subcophotiques avec ceux de sujets dont la perte auditive est modérée, ne permet aucune conclusion. L'aspect de la courbe peut représenter un intérêt.
- l'expérience clinique montre l'importance du délai entre le début des symptômes et le traitement.
- la recherche d'une corrélation entre l'efficacité thérapeutique et la présence de marqueurs immunobiologiques est fondamentale pour le diagnostic étiologique.
- les protocoles sont très différents selon les auteurs et cela rend difficile toute comparaison.
- encore moins aisée est l'étude de l'évolution à long terme des surdités traitées.
- on considère habituellement une amélioration auditive lorsque la différence des seuils avant et après traitement est supérieure à 10 db, sur au moins trois fréquences (245).
- l'amélioration des vertiges est beaucoup plus subjective. Elle repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique.

Toutes ces remarques montrent avec quelle prudence nous analyserons les résultats suivants.

IV - D - 2 - Résultats des principales études thérapeutiques

Dans les tableaux ci-joints (page 79, 80, 81), nous avons regroupé les principales études comportant un traitement à visée immunologique, dans les trois principaux groupes d'atteinte cochléaire idiopathique.

Seules les études quantifiant les gains auditifs obtenus après traitement ont été retenues.

IV - D - 2 - a - Les maladies de Ménière :

Les traitements à visée immunologique concernent des cas bilatéraux, ce qui représente un faible pourcentage parmi l'ensemble des maladies de Ménière. L'âge moyen de cinquante ans au début des symptômes varie peu d'une étude à l'autre.

Les délais thérapeutiques ne sont pas précisés. Ce fait s'explique par la difficulté de retrouver la date des premiers signes, les patients consultant souvent des années après le début de la maladie .

Sur un total de trente-huit patients, l'audition s'améliore de façon significative dans 30 % à 50 % des cas, après corticothérapie (45,83,98,132). Seul un auteur retrouve un gain dans seulement 10 % des cas, mais il ne donne pas de précision sur la population étudiée (233).

Lorsqu'il existe des complexes immuns circulants, les échanges plasmatiques semblent particulièrement efficaces, mais le nombre d'observations rapportées par Kanzaki et al. (147) et Veldman et al. (259) est limité.

Sterkers (245) obtient une amélioration significative de l'audition dans 50 % des cas de Ménière traités par Mannitol. Les résultats semblent nettement moins bons lorsque l'atteinte est bilatérale ou le délai supérieur à un an.

Dans l'étude de Jackson et al. portant de deux-cent-quatre Ménière, l'association d'un régime sans sel et d'un diurétique permet 38 % d'amélioration significative et 37 % de stabilisation de l'audition, contre respectivement 28 % et 26 % avec un traitement vasodilatateur. L'âge moyen de la population explorée est de quarante-six ans et les sujets sont traités dans les deux ans et demi après les premiers symptômes (137).

MALADIES DE MENIERE

Résultats synthétiques des principales études montrant l'efficacité thérapeutique en fonction des tests immunobiologiques

AUTEURS (Réf.) ANNEE	Nb de MALADES	TESTS IMMUNS NON SPECIFIQUES	TESTS SPECIFIQUES OREILLE INTERNE.	TRAITEMENTS	AUDITIONS STABLES	AUDITIONS AMELIOREES
ELIES W. (83) 1985	12	NP	6 Auto-Ac Anti oreil.int.	Dexaméthasone 12 mg/j	6 (50%)	6 (50%)
BROOKES G.B. (45) 1986	2	2 CIC	NP	Echanges plasmatiques 3 fois par semaine	0	2 (100%)
ARNOLD W. (8) 1987	12	NP	5 Auto-Ac Anti-oreil.int.	Prednisolone 80 mg/j 10 j	8 (70%)	4 (30%)
FUTAKI T. (98) 1988	12	NP	NP	Methyl B12 + Gammaglobuline 7 j	5 (40%)	7 (60%)
HUGHES G. (132) 1988	9	NP	9 TTL +	Diurétiques + Prednisolone 80 mg/j 30 j	3 (33%)	3 (33%)

SURDITES NEUROSENSORIELLES RAPIDEMENT PROGRESSIVES

Résultats synthétiques des principales études montrant l'efficacité thérapeutique en fonction des tests immunobiologiques

AUTEURS (Réf.) ANNEE	Nb de MALADES	TESTS IMMUNS NON SPECIFIQUES	TESTS SPECIFIQUES OREILLE INTERNE.	TRAITEMENTS	AUDITIONS STABLES	AUDITIONS AMELIOREES
KANSAKI J. (147) 1983	43 4	25 Hyper Ig 4 CIC	NP NP	Dextran + Ac Nicotinique + Hydrocortisone 200mg/j 7 jours	41 (95%) 1 (5%)	2 (5%) 3 (95 %)
YOO T.J. (282) 1986	14	3 FR +	5 Ac anti-collagène	Dexaméthasone 16 mg/j 12 ours	6 (43 %)	8 (57 %)
Mc CABE B.F. (177) 1987	52	NP	52 I.M.L. / O.I. +	Dexaméthasone 24 mg/j + Cyclophosphamide 2mg/kg/j 14 jours	4 (8 %)	48 (92 %)
KEMPF H.G. (150) 1987	147	9 Auto Ac - 65 Auto Ac - 24 Auto Ac + 49 Auto Ac +	NP NP NP NP	Dexaméthasone 12 mg/j 8 jours Dextran, Naftidrofuryl, xantinol Dexaméthasone 12 mg/j 8 jours Dextran, Naftidrofuryl, xantinol	6 (70 %) 45 (70 %) 15 (62 %) 33 (67%)	2 (22 %) 6 (9 %) 8 (33 %) 9 (16 %)
ARNOLD W. (8) 1987	56	NP	36 ac anti O.I.	Prédnisolone 84 mg/j 10 jours	NP	15 (27 %)

SURDITES BRUSQUES IDIOPATHIQUES

Résultats synthétiques des principales études montrant l'efficacité thérapeutique en fonction des tests immunobiologiques

AUTEURS (Réf.) ANNEE	Nb de MALADES	TESTS IMMUNS NON SPECIFIQUES	TESTS SPECIFIQUES OREILLE INTERNE.	TRAITEMENTS	AUDITIONS STABLES	AUDITIONS AMELIOREES
WILSON W.R.(270) 1980	70 22	NP NP	NP NP	Vasodilatateurs ou placebo Méthylprednisolone 16 mg/j 12 j	NP NP	35 (50%) 16 (73%)
BYL F.M. (49) 1984	225	NP	NP	Prednisone 60 mg/j 10 j	NP	102 (45%)
MOSKOWITZ D. (186) 1984	9 27	NP NP	NP NP	0 Dexaméthasone 3mg/j 12 j	NP NP	4 (44%) 24 (90%)
ELIES W. (83) 1985	11	6 Auto-Ac	NP	Dexaméthasone 12 mg/j 8 j	4 (37%)	7 (63%)
ARNOLD W. (8) 1987	41	NP	20 Auto-Ac Anti-oreil.int.	Prednisolone 80 mg/j 10 j	30 (73%)	11 (27%)
KUBO T. (158) 1988	82 80	NP NP	NP NP	Défibrinogénéation 14 j Bétaméthasone 4 mg/j 8 j	21 (26%) 27 (47%)	61 (74%) 53 (66%)

On constate que la corticothérapie ne donne pas de meilleurs résultats par rapport aux traitements plus conventionnels. Même appliquée à une population ciblée de patients présentant une maladie de Ménière, associée à des anomalies des tests immunologiques spécifiques de l'oreille interne.

L'interprétation étiologique reste cependant difficile, car il s'écoule souvent plus d'un an entre les premiers symptômes et le début du traitement. On peut se demander si une thérapeutique à visée immunologique peut encore agir à ce stade.

IV - D - 2 - b - Les surdités neurosensorielles rapidement progressives idiopathiques :

Dans les différentes études, les populations semblent assez homogènes. L'âge moyen est de quarante ans, l'atteinte est bilatérale dans la quasi totalité des cas. Par contre, peu d'auteurs indiquent le délai entre les premiers signes et le début de la thérapeutique. L'existence d'un état subcophotique est de mauvais pronostic, malgré la corticothérapie.

On note une très forte variation des gains auditifs en fonction de la présence de stigmates dysimmunitaires, spécifiques ou non de l'oreille interne.

Lorsque des complexes immuns circulants ou une sensibilisation des lymphocytes aux antigènes d'oreille interne sont mis en évidence, la corticothérapie, associée ou non aux immunosuppresseurs, permet d'obtenir plus de 90 % de bons résultats (147,177).

Par contre, la corrélation entre l'existence d'anticorps anti-oreille interne ou d'autres auto-anticorps et le gain auditif est moins prononcée. Ce dernier n'est significatif que dans 30 % des cas environ (8).

L'étude de Kempf (150) montre bien que les résultats auditifs sont médiocres avec les thérapeutiques vasodilatatrices et osmotiques habituelles, chez les sujets qui ont des auto-anticorps systémiques.

On remarque aussi que la dose de corticoïdes doit être large pour être efficace. Les résultats modestes obtenus par Kempf et al. pourraient être liés en partie à de trop faibles posologies.

IV - D - 2 - c - Les surdités brusques idiopathiques :

Les paramètres, âge, délais thérapeutiques, importance de la surdité initiale, association ou non à des vertiges, sont mentionnés parmi les différentes études choisies.

Quelque soit la thérapeutique, les meilleurs résultats sont obtenus chez des sujets d'âge moyen, compris entre vingt et cinquante ans. Au delà, les résultats tombent de plus de 50 % à moins de 35 % d'amélioration auditive (49,270). Tous les auteurs s'accordent pour donner un mauvais pronostic, quelque soit la thérapeutique, lorsque la surdité est supérieure à 90 db. L'association à des vertiges n'est pas un facteur de mauvais pronostic en lui-même. Les mauvais résultats souvent retrouvés dans ces cas semblent liés à la plus grande fréquence des atteintes sévères de l'audition (270).

En regroupant quatre cent-six surdités brusques traitées par corticoïdes à partir des différentes études citées, on note 27 % à 90 % d'amélioration significative de l'audition, avec une moyenne de 47 %.

L'existence d'auto-anticorps anti-oreille interne n'est pas corrélée à une meilleure réponse aux corticoïdes.

De même, il n'existe pas de parallélisme entre les doses de corticoïdes et l'efficacité thérapeutique.

Mattox et al. (174) montrent que les taux de rémission auditive spontanée sont compris entre 40 % et 50 %. Les critères pronostic sont en accord avec les précédents. Des taux similaires sont retrouvés par Wilson et al. (270) (50 %) et par Moskowitz et al. (186) (44 %). Par contre, Sterkers obtient un gain significatif des seuils chez 92 % des malades, lorsqu'ils sont traités par Mannitol dans les quinze jours après le début de la surdité (245).

Fisch retrouve environ 60 % d'amélioration sous inhalation de carbogène (88). Shaia et al. montrent une efficacité des vasodilatateurs dans 40 % des cas environ, sur une étude de trois-cent-quatre-vingt surdités brusques (232).

A partir des constatations précédentes, il semble que la corticothérapie ne permette pas d'obtenir de meilleurs résultats que les vasodilatateurs, diurétiques, drogues osmotiques ou rhéologiques, dans le cadre d'une maladie de Ménière ou d'une surdité brusque. Une corrélation entre des stigmates biologiques dysimmunitaires et l'efficacité thérapeutique des stéroïdes et/ou immunosuppresseurs n'a pu être établie dans ces deux types d'atteinte de l'oreille interne. Cependant, peu d'études y ont été consacrées.

Par contre, dans les surdités neurosensorielles d'installation rapidement progressive, la corticothérapie et/ou les drogues immunosuppressives montrent une nette efficacité par rapport à d'autres thérapeutiques. Celle-ci est d'autant plus importante qu'existent des anomalies immunobiologiques spécifiques ou non de l'oreille interne. Il faut noter une nette amélioration de la surdité sous corticoïdes et échanges plasmatiques, lorsque des complexes immuns circulants sont mis en évidence.

Ces notions rejoignent bien celles énoncées par Mc Cabe (). La corticothérapie, associée ou non à un immunosuppresseur, est recommandée le plus tôt possible, lors d'une surdité rapidement progressive bilatérale. L'un des problèmes soulevé est l'existence de telles surdités à début brusque et/ou unilatéral. Dans ces cas, est-il alors licite de proposer une telle thérapeutique avec ses effets iatrogènes aux doses utilisées ? Une meilleure définition des troubles immunitaires associés devrait permettre de répondre à cette question.

IV - E - CONCLUSION

A travers les différentes études concernant les surdités brusques, les surdités neurosensorielles rapidement progressives ou les maladies de Ménière uni ou bilatérales et d'allure idiopathique, plusieurs arguments biologiques plaident en faveur d'une origine dysimmune.

Les éléments les plus frappants sont l'existence d'un groupe HLA C7 dans plus de 50 % des maladies de Ménière et des surdités rapidement progressives, de complexes immuns circulants dans respectivement 42 % et 57 % de ces mêmes maladies, d'altérations du système complémentaire, d'auto-anticorps spécifiques ou non d'organe.

De plus, différents auteurs ont plusieurs fois mis en évidence des anticorps sériques anti-cochlée, par immunofluorescence indirecte sur coupes d'oreilles internes humaines ou animales. Bien que les constatations diffèrent selon les procédés de fixation utilisés, il existe une nette positivité de certains sérums issus de malades alors que ceux des sujets sains restent négatifs.

Les tests explorant l'immunité à médiation cellulaire sont plus difficiles à interpréter et ont été réalisés sur une petite échelle. Il est difficile d'en tirer des conséquences.

Peu d'éléments histologiques évoquent un processus immunitaire comme facteur pathogénique dans les surdités idiopathiques. Cependant, les études anatomopathologiques sont le plus souvent réalisées à distance des épisodes cliniques et n'analysent que le processus cicatriciel.

L'amélioration nette de surdités sous corticoïdes, immunosuppresseurs ou échanges plasmatiques a été démontrée à plusieurs reprises. Cette constatation plaide en faveur d'une origine dysimmune de certaines d'entre elles. Malheureusement, très peu d'études ont cherché à établir une corrélation entre la perturbation de tests explorant l'immunité spécifique ou non de l'oreille interne et les résultats cliniques des thérapeutiques à visée immunologique.

On constate donc qu'établir un diagnostic étiologique précis parmi les surdités neurosensorielles est rendu difficile par des problèmes épidémiologiques et techniques. En tenant compte au mieux des données précédentes, nous avons réalisé une étude prospective que nous allons maintenant développer.

ETUDE IMMUNOBIOLOGIQUE

DES SURDITES NEUROSENSORIELLES IDIOPATHIQUES

V - ETUDE IMMUNOBIOLOGIQUE DES SURDITES NEUROSENSORIELLES IDIOPATHIQUES

Nous avons réalisé une étude prospective sur quarante-cinq patients présentant une atteinte cochléaire ou cochléo-vestibulaire idiopathique ou d'origine dysimmune probable.

La batterie des examens biologiques effectués dans notre protocole est lourde et coûteuse. Tout sujet porteur d'une surdité idiopathique ne peut en bénéficier. A travers ce travail, nous avons essayé de préciser leur intérêt diagnostique, d'une part en cernant mieux les populations à risque et d'autre part en éliminant les tests trop peu fiables.

Pour cela nous avons analysé plusieurs paramètres de la façon suivante.

- Comparaison des examens immunobiologiques spécifiques ou non de l'oreille interne en fonction des différentes populations étudiées. (Maladie de Ménière, surdités brusques, surdités rapidement progressives).
- Recherche d'une corrélation entre les trois différents tests spécifiques de l'oreille interne que sont les tests de transformation lymphoblastique, les tests d'inhibition de migration des leucocytes, les tests d'immunofluorescence indirecte sur coupes de cochlées humaines.
- Comparaison des résultats des tests immunobiologiques, spécifiques ou non de l'oreille interne.
- Mise en évidence d'une relation entre l'efficacité de la corticothérapie et la présence de tests immunobiologiques perturbés.

Après avoir défini les populations de malades et la méthodologie de notre étude, nous exposerons les résultats préliminaires. Nous les analyserons ensuite par une autocritique technique et par une comparaison avec les résultats obtenus par d'autres auteurs. Nous proposerons alors un schéma thérapeutique..

V - A - POPULATIONS ETUDIÉES ET METHODOLOGIE

V - A - 1 - Populations étudiées, bilan clinique et paraclinique.

Notre étude a porté sur trois principales populations :

- 17 maladies de Ménière dont 4 bilatérales
- 16 surdités rapidement progressives dont 12 bilatérales
- 12 surdités brusques dont 2 bilatérales

Nous avons découvert 6 maladies de Ménière au cours de maladies auto-immunes connues regroupant une maladie de Buerger, une polyarthrite rhumatoïde et deux vascularites systémiques, un syndrome de Cogan et une sclérodermie ; 4 surdités progressives regroupant un vitiligo évolutif, une maladie de Crohn, une rectocolite ulcéro-hémorragique et une dermatomyosite ; 2 surdités brusques regroupant une polyarthrite rhumatoïde et une maladie de Basedow.

Chacun d'entre eux bénéficie :

* D'un interrogatoire à la recherche :

- d'antécédents familiaux ou personnels ORL, en particulier otologiques.
- de troubles vasculaires évolutifs (artériopathie oblitérante, diabète insulino-dépendant, dyslipidémies familiales).
- d'une infection en cours.
- de la prise de médicaments ototoxiques, de traumatisme crânien, de traumatisme sonore professionnel ou non.

* D'un examen clinique ORL complet avec audiogramme afin d'éliminer une pathologie de l'oreille moyenne ou une atteinte du système nerveux central. Un électro-nystagmogramme est réalisé lorsque des manifestations vertigineuses existent. L'audiogramme est répété sept jours puis un mois après le début du traitement.

* D'examens paracliniques pour éliminer une cause connue.

- des potentiels évoqués auditifs. Toute suspicion de lésion rétrocochléaire conduit à une tomodensitométrie cérébrale afin d'éliminer une tumeur de l'angle pontocérébelleux.
- une tomodensitométrie focalisée sur l'oreille interne s'il s'agit d'un enfant ou d'un sujet jeune avec surdité évolutive pour éliminer un syndrome malformatif type Mondini.
- un bilan biologique sanguin comprenant glycémie, cholestérolémie, triglycéridémie, créatininémie, permet d'écartier un trouble métabolique important ou un syndrome d'Alport chez un sujet jeune.
- un bilan sérologique pour dépister une syphilis évolutive ou une autre infection à potentialité otopathogène (TPHA, VDRL, cytomégalovirus, Epstein Barr, entérovirus, virus ourlien, grippe, rougeole, rubéole, toxoplasmose).
- un fond d'oeil pour apprécier l'importance d'une vascularopathie dégénérative ou révéler un syndrome d'Usher nécessitant alors un électrorétinogramme.

* D'un bilan immunologique complet comprenant :

- une vitesse de sédimentation (VS).
- une électrophorèse des protéines sériques.
- un dosage pondéral des immunoglobulines sériques (Ig).
- une recherche de complexes immuns circulants (CIC) et de cryoglobulines.
- une étude du système complémentaire (Cp).
- une capillaroscopie péri-unguéale et/ou conjonctivale à la recherche d'une vascularite infraclinique qui signalerait un processus immuno-pathogène sous-jacent, un sludge ou une acrocyanose traduisant des troubles microrhéologiques des microsaccules dont une précédente étude a montré l'incidence élevée au cours des maladies de Ménière.
- une étude du groupage HLA, A, B, C, DR.
- une étude des sous-populations lymphocytaires et des lymphocytes T activés circulants.

- une recherche d'anticorps anti-noyaux globaux, anti-DNA, anti-RNP, anti-mitochondrie, anti-muscle lisse, de facteur rhumatoïde, d'anticorps anti-thyroïde, anti-cellule pariétale gastrique.
- une recherche d'anticorps anti-oreille interne par immunofluorescence indirecte sur coupes de cochlées humaines.
- une recherche de sensibilisation des lymphocytes contre des antigènes labyrinthiques humains par les tests de transformation lymphoblastique et d'inhibition de migration des leucocytes.

Pour des raisons d'organisation et de coût, certains patients n'ont pu bénéficier de tous les examens immunobiologiques cités précédemment. Celles-ci expliqueront les variations numériques lors de l'expression des résultats.

V - A - 2 - Technique des tests immunobiologiques spécifiques de l'oreille interne.

V - A - 2 - a - Réalisation d'un pool d'antigènes d'oreille interne :

Ce pool sera utilisé comme antigène stimulant dans les tests de transformation lymphoblastique et d'inhibition de migration des leucocytes.

Les labyrinthes membraneux du vestibule et des canaux semi-circulaires sont extraits chez l'homme au cours des voies d'abord translabyrinthiques pour neurinome du nerf auditif.

Chaque prélèvement est plongé immédiatement dans du sérum physiologique et congelé. Toutes les manipulations sont effectuées stérilement. Lorsqu'au moins dix prélèvements sont obtenus on réalise un broyat dans du RPMI. On centrifuge l'ensemble à 20 000 g pendant 60 minutes afin de recueillir le surnageant qui est alors filtré par passage sur un disque de 0,45 micron de pores.

On dose la concentration protéique au moyen d'une solution de bleu de Comassie (50 mg de bleu de Comassie, 25 ml d'éthanol absolu, 50 ml d'acide phosphorique et eau distillée pour 500 ml).

Une gamme étalon de sérum albumine bovine est établie et la lecture au spectrophotomètre permet de déterminer la concentration protéique finale.

La préparation antigénique est congelée jusqu'à son utilisation.

Nous emploierons des concentrations de 5 et 10 micro g/ml.

Nous avons remarqué qu'une concentration de 50 micro g/ml pouvait avoir un effet inhibiteur sur l'activité lymphocytaire. C'est la raison pour laquelle nous avons comparé systématiquement les résultats des tests de transformation lymphoblastique en présence d'un mitogène connu, additionné ou non d'antigène labyrintique.

V - A - 2 - b - Réalisation des tests de transformation lymphoblastique :

Le sang des témoins et des malades, recueilli sur héparine, est séparé sur Ficoll pour en extraire les lymphocytes.

Une fois numérés, ils sont resuspendus dans le milieu de culture. Les lymphocytes sont mis en culture soit seuls, soit avec un mitogène, soit avec un antigène spécifique (anatoxine tétanique, tuberculine purifiée, labyrinthe membraneux).

Huit heures avant la fin des cultures, soit au sixième jour pour la stimulation par les antigènes d'oreille interne, la thymidine tritiée est ajoutée.

A l'aide d'un compteur à scintillation, le degré d'incorporation de thymidine est ainsi établi et est proportionnel au degré de transformation lymphoblastique.

V - A - 2 - c - Réalisation des tests d'inhibition de migration des leucocytes :

Toutes les manipulations sont réalisées stérilement.

La première partie est commune aux tests précédents. Au sixième jour de culture, avant d'incorporer la thymidine, les surnageants (phase liquide des puits de culture) sont recueillis et conservés congelés jusqu'à leur utilisation. Ils contiennent les lymphokines des sujets testés.

Le jour des tests, on prélève des polynucléaires d'un donneur sain par centrifugation sur Ficoll. On établit le pourcentage de lymphocytes restant après coloration à l'acridine.

On dépose 8 millions de polynucléaires dans des tubes que l'on centrifuge pour obtenir un culot sec après élimination du surnageant.

Les polynucléaires sont alors prêts à être incubés une heure avec le milieu de culture seul (témoin) ou bien les surnageants des cultures lymphocytaires contenant ou non des lymphokines.

Parallèlement, on coule au fond de boîtes de Pétri une gélose d'agarose. On y réalise plusieurs puits de 2,5mm de diamètre chacun.

On dépose 10 micro litre de suspension cellulaire dans chaque puit. Les polynucléaires vont migrer ou non pendant vingt- quatre heures dans un incubateur.

Les cellules sont ensuite fixées par une solution formolée. La gélose est décollée du fond des boîtes et éliminée.

On colore les aires de migration au cristal violet.

La lecture des plages de migration est réalisée à l'aide d'un microscope optique avec un objectif muni d'un oculaire gradué. On mesure leur épaisseur à partir des berges des puits en quatre rayons diamétralement opposés. On calcule alors un index de migration (IM).

IM = Somme des rayons en présence d'un mitogène ou antigène/Somme des rayons en présence du milieu de culture seul.

V - A - 2 - d - Les tests d'immunofluorescence indirecte :

Ces tests ont pour but de mettre en évidence des anticorps sériques anti-cochlée.

Nous avons confié les sérums des malades au docteur Vischer dans le service du professeur Arnold (Lucerne) pour réaliser des tests sur coupes de cochlées humaines.

Les rochers de sujets sans antécédent otologique sont prélevés dans les six heures après la mort. Ils sont perfusés via les fenêtres ovale et ronde par un fixateur dans lequel on les plonge pendant six à douze heures.

Fixateur : 30 g de chlorure de Mercure, 25 ml d'acide acétique glacial, 50 ml de formaldéhyde 40 %, 425 ml d'eau distillée à pH 7.

Les rochers rincés à l'eau distillée sont décalcifiés dans l'EDTA (éthylène diaminetetracetic acid) durant quatre à huit semaines en fonction de l'épaisseur du labyrinthe osseux.

Solution décalcifiante : 200 g EDTA, 60 g d'acide citrique, 1000 ml d'eau distillée, à pH 7,4. L'EDTA semble être l'agent décalcifiant le plus adapté pour conserver l'antigénicité tissulaire fixée par un dérivé formaldéhyde (188).

On inclut les labyrinthes décalcifiés dans la paraffine ou le paraplast. On peut alors réaliser des coupes de 5 microns d'épaisseur. Leur qualité histologique est appréciée par coloration à l'hématoxyline. Les coupes sont alors déparaffinées par passages successifs dans des bains alcoolisés et iodés afin d'éliminer les cristaux de chlorure de Mercure. On les rince avec un tampon (tris-buffer).

Tampon : 6,1 g de tris (trishydroxyméthyl aminométhane), 37 ml d'acide chlorhydrique à 1N, eau distillée pour 1000 ml de solution à pH 7,6.

Les coupes sont alors prêtes pour être incubées en présence des sérums non dilués des malades et témoins sains pendant toute la nuit, à 4°C.

Après un nouveau rinçage au tampon, elles sont incubées durant une heure avec un antisérum anti IgG, A ou M marqué à la fluorochrome.

Les lames sont encore rincées au tampon et lues au microscope optique en lumière ultra-violette.

Selon les critères du professeur Arnold, on considère une positivité des sérums lorsque les parois des vaisseaux de la strie vasculaire sont fluorescentes. Les autres localisations ne semblent pas spécifiques (8).

Comme témoins négatifs, la technique est effectuée avec des sérums issus de patients sains, ou bien sur des coupes sans sérum ou sans anti-sérum, enfin sur des coupes d'amygdales afin de s'assurer de la qualité des antisérums utilisés.

V - B - RESULTATS PRELIMINAIRES

V - B - 1 - Tests immunobiologiques non spécifiques de l'oreille interne.

V - B - 1 - a - La vitesse de sédimentation (VS) :

Nous considérons la VS comme pathologique lorsqu'elle est supérieure ou égale à 20 mm à la première heure.

Parmi les dix-sept maladies de Ménière, trois VS sont élevées dont une avec une maladie auto-immune associée.

Parmi les seize surdités rapidement progressives, deux VS sont élevées, dont une avec une maladie auto-immune.

Parmi les douze surdités brusques, la seule VS élevée est associée à une maladie auto-immune.

Parmi les six VS élevées, on retrouve trois cas d'atteinte unilatérale et trois cas d'atteinte bilatérale.

V - B - 1 - b - L'électrophorèse des protéines plasmatiques :

Elle est réalisée sur acétate de cellulose.

Nous n'analyserons que les protéines témoins d'un processus inflammatoire (alpha 2, bêta et gammaglobulines).

Les valeurs élevées considérées comme pathologiques sont calculées à une déviation standard.

TABLEAU A	Alpha2 > 9 g/l	Bêta > 10 g/l	Gamma > 15 g/l
Maladies de Ménière (16)	3 (18 %)	9 (56 %)	6 (37,5 %)
Surdités rapidement progressives (16)	2 (12,5 %)	8 (50 %)	5 (31 %)
Surdités brusques (12)	3 (25 %)	5 (41 %)	4 (33 %)

V - B - 1 - c - Dosage des immunoglobulines :

Il est réalisé par néphélométrie sur laser.

Nous considérons les valeurs élevées pathologiques au delà d'une déviation standard.

TABLEAU B	Ig G > 11 g/l	Ig A > 2,6 g/l	Ig M
			Femme > 1,5g/l Homme > 1g/l
Maladies de Ménière (15)	9 (64 %)	5 (33 %)	14 (93 %)
Surdités rapidement progressives (13)	10 (77 %)	10 (77 %)	11 (85 %)
Surdités brusques (7)	1 (14 %)	2 (28,5 %)	6 (86 %)

On remarque que les IgM sont augmentées dans plus de 85 % des cas dans les trois populations, les IgG principalement dans les surdités rapidement progressives et les maladies de Ménière, les IgA essentiellement dans les surdités rapidement progressives.

Leur élévation n'est pas liée à la présence d'une maladie auto-immune associée ni au caractère uni ou bilatéral de la surdité.

V - B - 1 - d - Etude des fractions C3 et C4 du complément :

Elle est réalisée par néphélométrie.

Nous considérons les valeurs pathologiques au delà d'une déviation standard.

Dans les cas testés, le C3 et/ou le C4 sont augmentés pour :

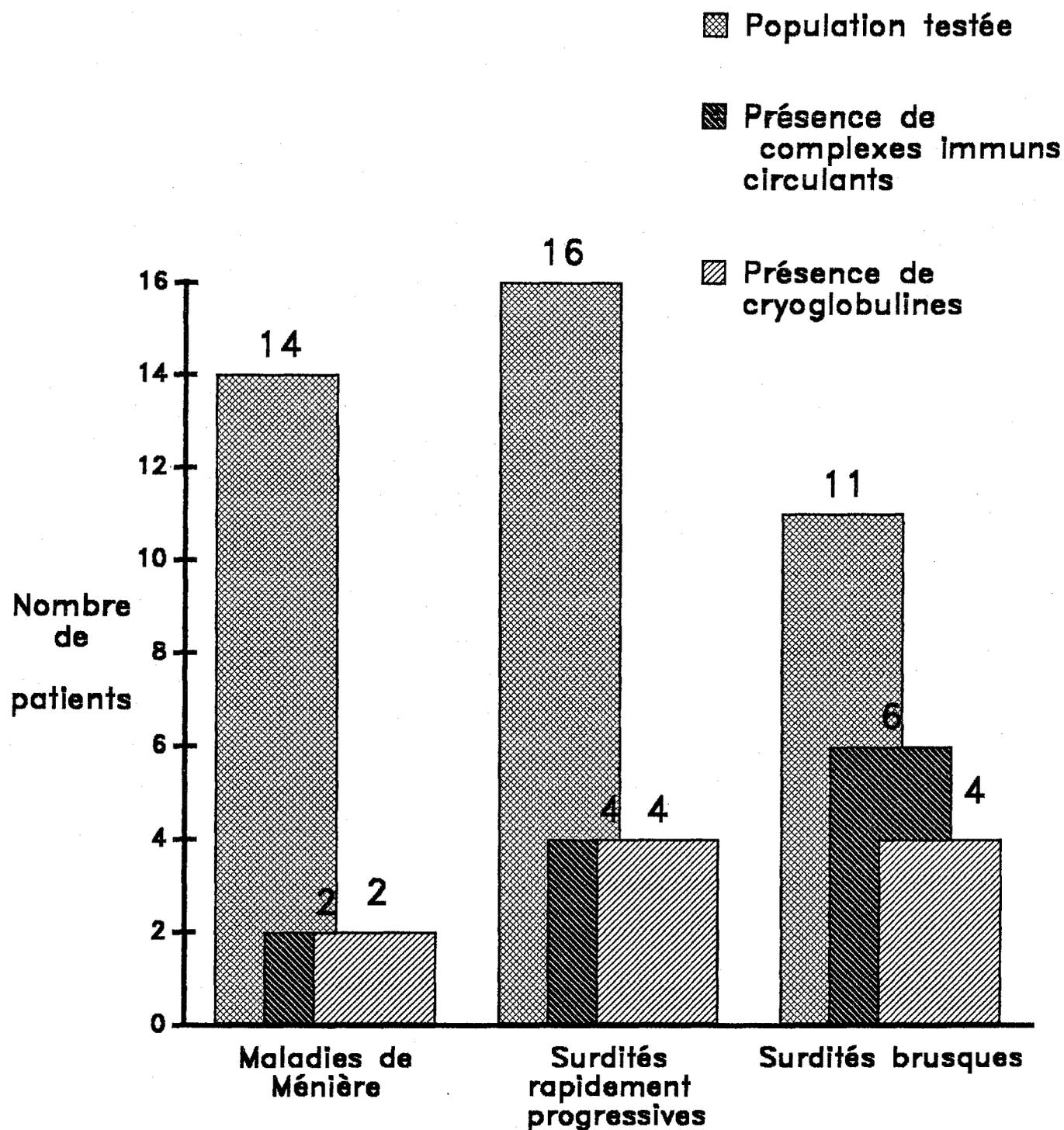
- Maladies de Ménière (12) : 58 %
- Surdités rapidement progressives (16) : 50 %
- Surdités brusques (10) : 10 %

V - B - 1 - e - Complexes immuns circulants et cryoglobulinémies :

Les complexes immuns circulants (CIC) sont détectés par méthode immunoenzymatique utilisant le C1q fixé, ou bien par précipitation au polyéthylène glycol.

Les cryoglobulines après précipitation en milieu froid sont révélées par centrifugation et analysées par immunoélectrophorèse et immunodiffusion radiale. (Cf Histogramme page 97)

REPARTITION DES COMPLEXES IMMUNS CIRCULANTS ET CRYOGLOBULINES



Les complexes immuns et cryoglobulines sont associés chez un même sujet dans 50 % des cas environ.

Les cryoglobulines se constituent essentiellement de fibronectine et d'IgG et/ou M de type polyclonal.

On remarque que ces CIC sont présents dans la moitié des cas de surdités brusques isolées alors qu'ils n'excèdent pas 20 % dans les maladies de Ménière ou les surdités progressives.

V - B - 1 - f - Recherche des auto-anticorps non labyrinthiques :

Celle-ci est effectuée par immunofluorescence indirecte sur tissus congelés (rein, muscle, foie, estomac) provenant de rats ou de lapins. Seules les valeurs au dessus d'une dilution de 1/100e sont considérées comme positives.

TABLEAU C	Auto-Ac non spécifiques d'organe	Auto-Ac Anti-thyroïdiens	Autres auto-Ac
Maladies de Ménière (16)	3 ANG 1 FR	0	0
Surdités rapidement progressives (16)	3 ANG 1 FR	4	1 AML
Surdités brusques (11)	1 AMG 1 FR	2	1 ACG

ANG = Anticorps anti-nucléaires

FR = Facteur rhumatoïde

AML = Anticorps anti-muscles lisses

ACG = Anticorps anti-cellules gastriques

Tous les facteurs rhumatoïdes (FR) découverts s'intègrent dans une polyarthrite rhumatoïde connue.

Parmi les sept cas d'anticorps anti-nucléaires (ANG), six se sont rencontrés dans une atteinte idiopathique de l'oreille interne. Leur présence s'accompagne d'une réaction inflammatoire dans la plupart des cas (au moins cinq paramètres).

Les ANth (anticorps anti-thyroïde) sont les plus fréquemment rencontrés parmi les auto-anticorps spécifiques d'organes. Parmi les six, trois s'accompagnent d'une maladie auto-immune.

La vitesse de sédimentation, les alpha 2, bêta et gammaglobulines, les Ig G, A, M, le C3 et C4, les complexes immuns circulants, les cryoglobulines et les auto-anticorps constitueront les paramètres biologiques dysimmunitaires non spécifiques de l'oreille interne.

V - B - 1 - g - Etude de la microcirculation par capillaroscopie.

Celle-ci est réalisée au niveau des vaisseaux unguéaux et/ou conjonctivaux. Elle a pour but de rechercher des anomalies morphologiques de type microsacculaires ou bien de sludge, ou bien de type vascularite infraclinique. (Cf Schéma page 100)

Les stigmates de vascularite ont été retrouvés lors de maladies auto-immunes associées connues.

Les microsacculaires sont révélés dans plus de la moitié des maladies de Ménière et très souvent (43 %) dans les surdités rapidement progressives.

V - B - 1 - h - Recherche de la fréquence des antigènes HLA :

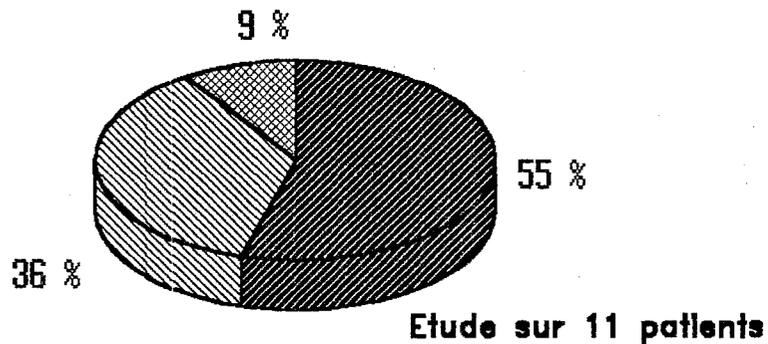
Seul le groupe HLA C7 nous apparaît intéressant.

Sur une étude de cent-vingt-quatre sujets sains, la fréquence du groupe HLA C7 était de 12,9 % dans la région de Lyon. Elle est de 40% environ dans une étude sur l'ensemble des régions de France. (73)

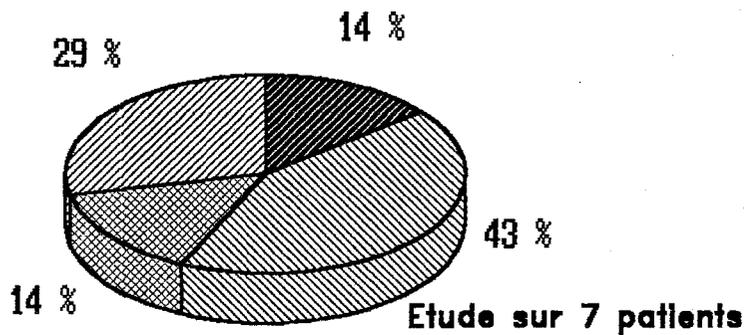
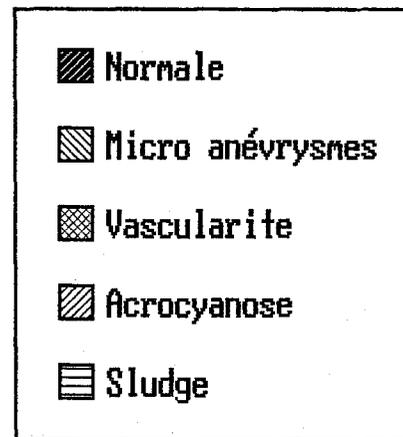
La comparaison des fréquences des antigènes C7 avec celles des antigènes A, B et DR n'a pas montré de déséquilibre de liaison. Le test X2 a permis d'évaluer un risque relatif de 13,5 pour les maladies de Ménière et les surdités progressives. Le risque relatif n'était que de 2,25 pour les surdités brusques mais le faible nombre rend cette valeur non significative. Ces risques relatifs tombent respectivement à 3 et 1 si l'on se réfère aux fréquences de Dausset (73) (Cf Annexe I)



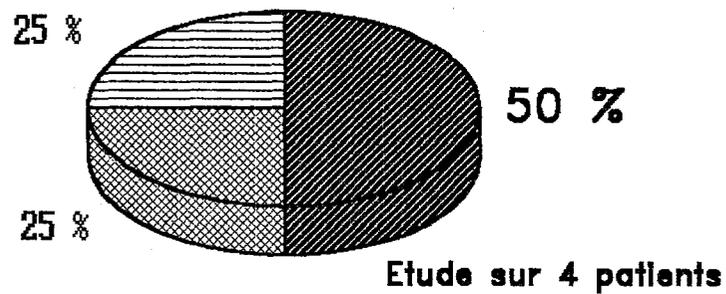
RESULTATS DE LA CAPILLAROSCOPIE



Maladies de Ménière



Surdités rapidement progressives



Surdités brusques

V - B - 1 - i - Recherche d'une anomalie du rapport T auxiliaires/T suppresseurs et des T activés circulants.

Cette étude est réalisée par la technique de cytofluorométrie de flux.

Nous considérons comme pathologique un rapport T auxiliaires/T suppresseurs inférieur à 0,8 ou supérieur à 2, ce qui correspond à 1,5 DS et un nombre de T activés supérieur à 0,245 Giga/litre (+ 1 DS).

Dans ces conditions, nous n'avons retrouvé que trois élévations significatives du rapport dont deux dans le cadre d'une maladie auto-immune associée. Ce rapport n'a été abaissé qu'une fois.

Aucune élévation des T activés circulants n'est remarquée, même dans les surdités brusques ou les délais diagnostiques sont courts.

V - B - 2 - Tests immunobiologiques spécifiques de l'oreille interne

V - B - 2 - a - Résultats des tests de transformation lymphoblastique contre un pool d'antigènes d'oreille interne.

Nous avons testé vingt-et-un patients malades et cinq témoins sains.

$$\text{L'index de prolifération} = \frac{\text{Incorporation de thymidine avec Ag} - \text{Incorporation de thymidine sans Ag}}{\text{Incorporation de thymidine sans antigène.}}$$

Les index moyens de prolifération dans la population témoin sont de 0,29 +/- 0,95 pour 5 microgrammes /ml, de 0,24 +/- 0,75 pour 10 microgrammes.

Chez les sujets malades ces index sont de 0,3 +/- 0,26 et de 0,35 +/- 0,22. Il n'y a donc pas de différence significative entre les deux populations de témoins et de malades. Cependant, l'étude de la répartition de ces index parmi les malades testés montre deux zones, l'une inférieure à 0,3, l'autre supérieure à 2. Nous considérons donc qu'il existe une sensibilisation des lymphocytes vis à vis d'antigènes d'oreille interne lorsque l'index de prolifération est supérieur à deux, avec au moins l'une des deux dilutions (5 ou 10 microgrammes d'antigène/ml).

Dans ces conditions, les résultats sont les suivants : (Cf. Annexe II)

Parmi neuf maladies de Ménière testées, deux sont positives.

Parmi neuf surdités rapidement progressives, deux sont positives.

Parmi trois surdités brusques, une est positive.

V - B - 2 - b - Résultats des inhibitions de migration des leucocytes :

Nous remarquons une nette inhibition de migration en présence de concanavaline A (un mitogène) avec un index de 0,5 de moyenne à +/- 0,12.

Lorsque nous utilisons l'anatoxine tétanique, les index varient en fonction des sujets bien que les tests de transformation lymphoblastique pour ces mêmes sujets et antigènes soient positifs.

Les index de migration en présence d'antigènes d'oreille interne sont de 0,92 à +/- 0,2 et de 0,95 à +/- 0,15 pour des concentrations respectives de 5 et 10 microgrammes d'antigènes d'oreille interne / ml.

En raison du faible nombre de tests pratiqués (dix cas) et de la dispersion des résultats qui ne montrent pas une inhibition nette, aussi bien avec des antigènes connus que d'oreille interne, nous n'avons pas considéré ce test comme valable dans notre étude.

V - B - 2 - c - Résultats des tests d'immunofluorescences indirectes.

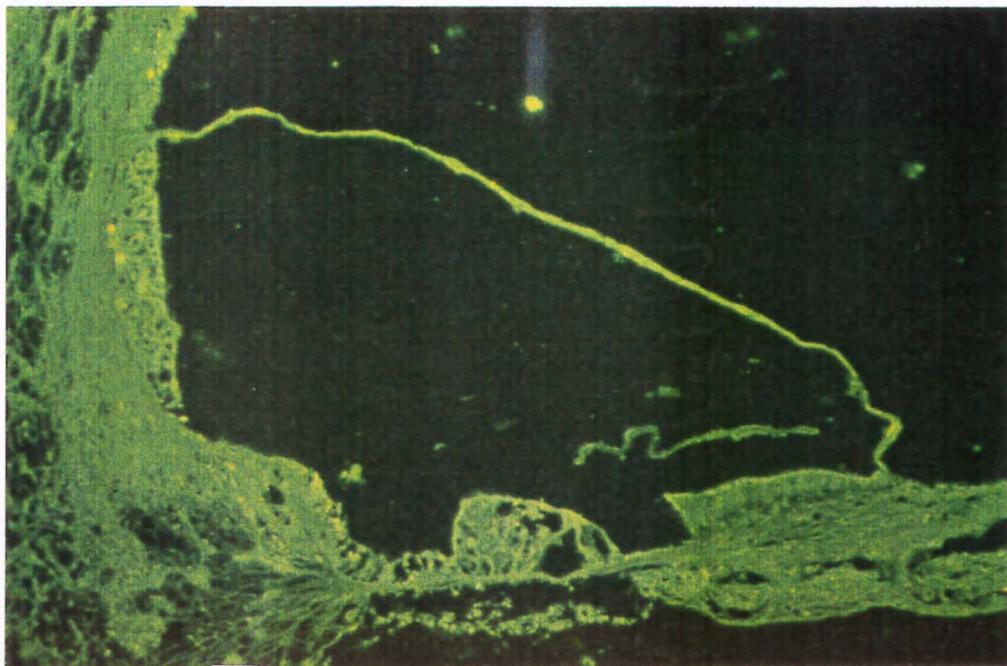
Nous considérons les coupes de cochlées humaines positives seulement si la fluorescence est très nette au niveau des vaisseaux de la strie vasculaire (photos page 103). Sur vingt-six sujets sains, trois ont montré une immunofluorescence positive mais d'intensité faible.

Les résultats chez les malades sont les suivants :

Parmi dix maladies de Ménière testées, cinq sont positives (50 %).

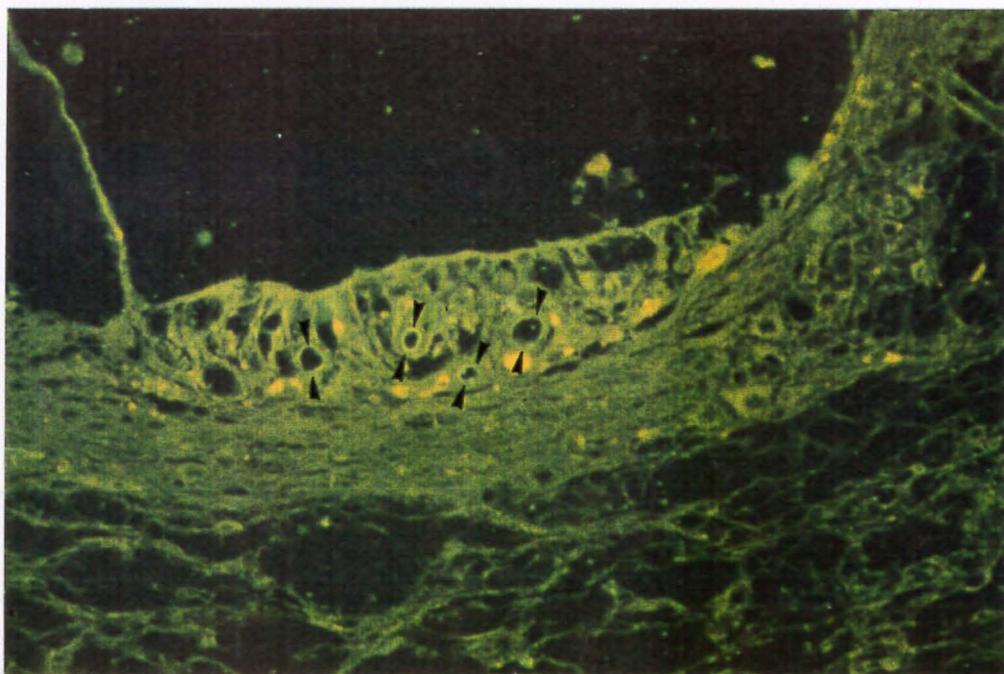
Parmi onze surdités rapidement progressives, quatre sont positives (36 %).

Parmi huit surdités brusques, cinq sont positives (62,5 %).

TESTS D'IMMUNOFLUORESCENCE INDIRECTE

Coupe de cochlée humaine X6

Immunofluorescence Négative



Strie vasculaire X 16

**Immunofluorescence anti Ig A positive
au niveau des parois vasculaires.**

V - B - 3 - Résultats thérapeutiques

Les résultats sont calculés en effectuant les différences entre les seuils (en décibels) sur les 500, 1000, 2000 et 4000 Hz avant et après sept jours de traitement. Nous considérons comme amélioration auditive toute diminution des seuils supérieure ou égale à 30 db, une stabilisation à +/- 30 db, une aggravation dans le cas d'une augmentation des seuils égale ou supérieure à 30 db.

La comptabilisation des résultats s'est effectuée sur le nombre d'oreilles testées, soit quarante-sept.

Tableau :

TABLEAU D		Amélioration	Stabilisation	Dégradation
Maladies de Ménière (15)	Avec corticoïde (5)	3 60 %	1	1
	sans corticoïde (10)	0	9	1
Surdités rapidement progressives (18)	Avec corticoïde (14)	7 50 %	7	0
	sans corticoïde(4)	0	4	0
Surdités brusques (14)	Avec corticoïde (12)	6 50 %	6	0
	sans corticoïde (2)	1	1	0

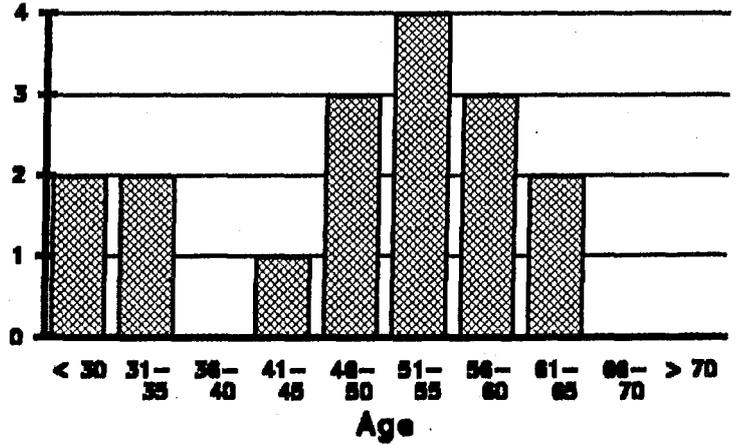
V - B - 4 - Corrélations entre les tests immunobiologiques et les paramètres cliniques.

V - B - 4 - a - Age et sexe :

Nous remarquons une prépondérance féminine dans les différents groupes de surdités. La répartition homme/femme et âge reste équilibrée lorsque l'on évalue le nombre de paramètres biologiques inflammatoires positifs ou bien les tests spécifiques de l'oreille interne.(Cf Histogramme page 105)

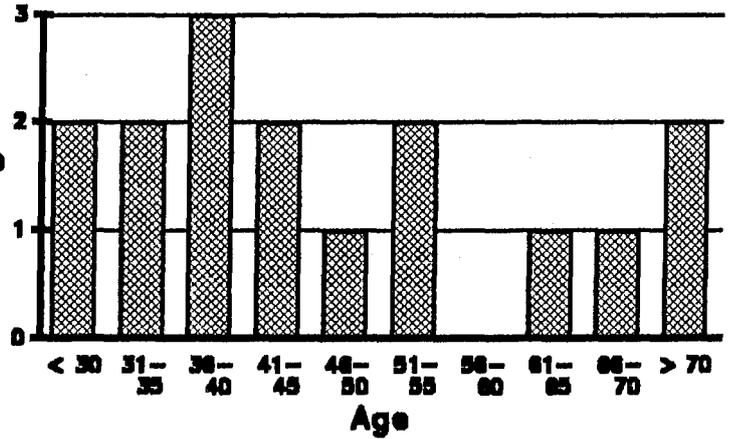
Maladies de Ménière

Nombre de patients
 Sexe ratio: 0,82



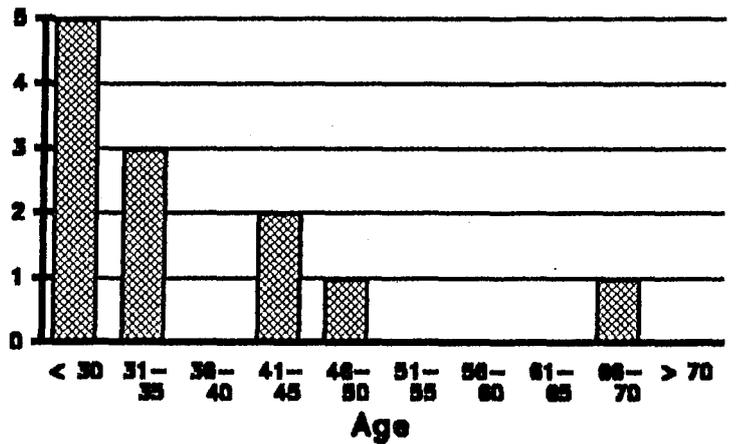
Surdités rapidement progressives

Nombre de patients
 Sexe ratio: 0,77



Surdités brusques

Nombre de patients
 Sexe ratio: 0,71



V - B - 4 - b - Bilatéralité de l'atteinte :

On remarque que, dans l'ensemble, le nombre de paramètres biologiques inflammatoires non spécifiques est d'autant plus important que l'atteinte est bilatérale. (Cf Histogramme 107)

Par contre, on ne retrouve pas de corrélation entre la positivité des tests de transformation lymphoblastique ou d'immunofluorescence indirecte et l'atteinte auditive bilatérale.

Chez les sujets présentant un haplotype HLA C7, l'atteinte cochléovestibulaire est bilatérale sept fois sur treize, soit 54 % des sujets contre 22 % chez les sujets non HLA C7.

L'existence d'une maladie auto-immune associée ne s'accompagne pas obligatoirement d'une atteinte bilatérale puisque cette dernière ne concerne que la moitié des cas.

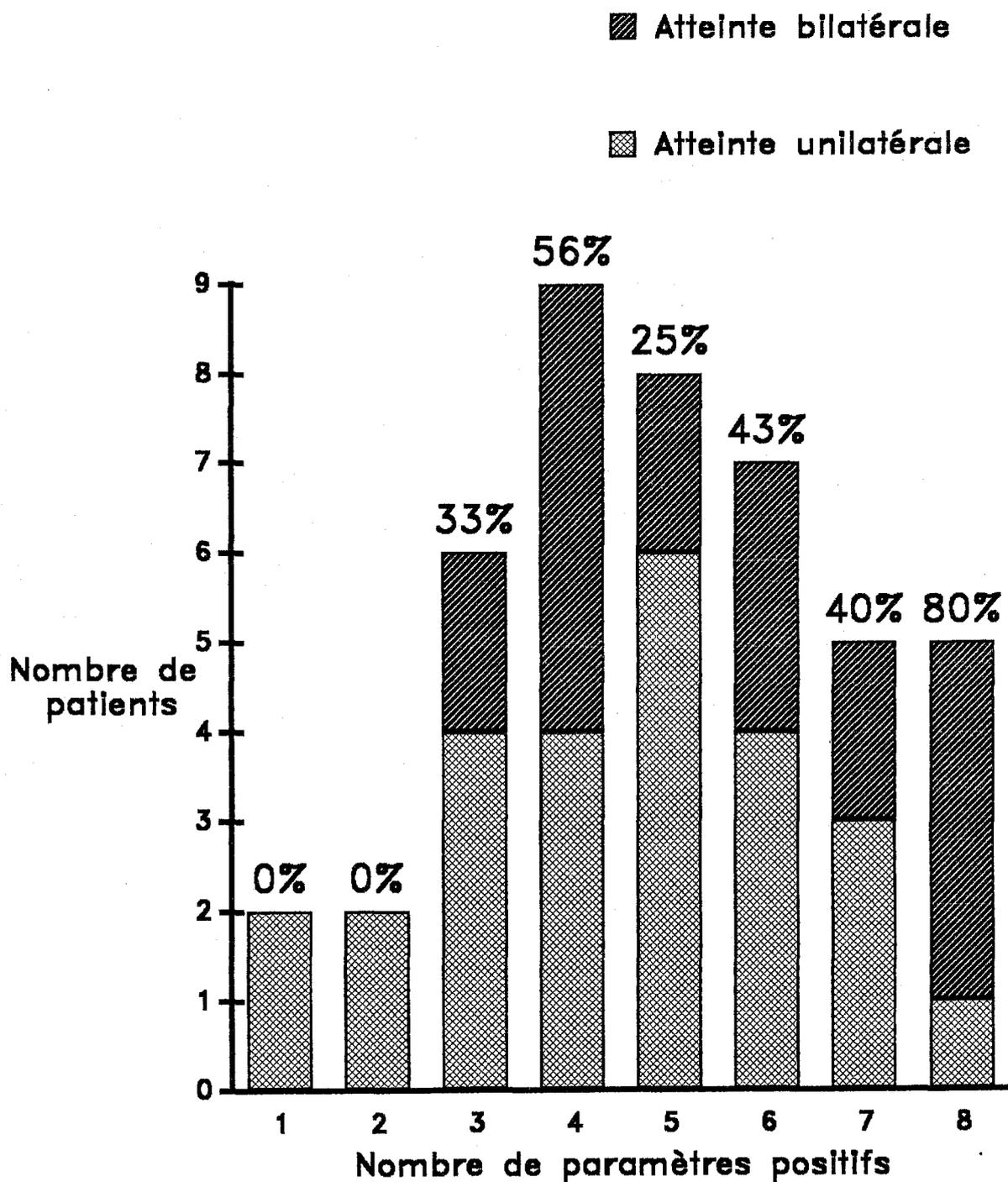
V - B - 4 - c - Délais diagnostiques :

On définit par délais diagnostiques le laps de temps écoulé entre les premiers signes cliniques retrouvés à l'interrogatoire et le moment du diagnostic dans le service.

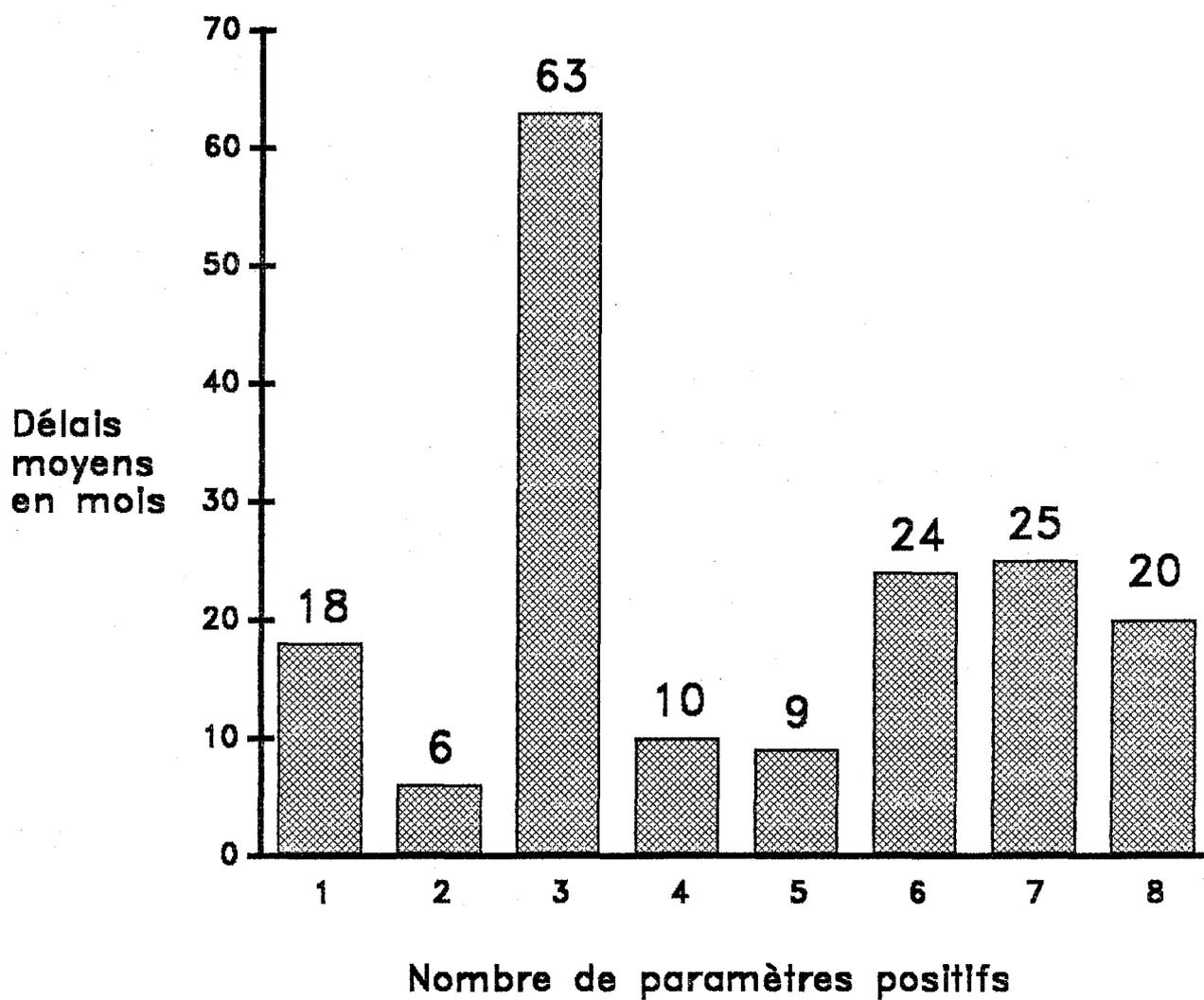
Les délais diagnostiques ne semblent pas intervenir dans la positivité des examens immunobiologiques non spécifiques de l'oreille interne. (Cf Histogrammes 108, 109)

Lorsque les tests de transformation lymphoblastique et d'immunofluorescence sont positifs, les moyennes des délais sont inférieurs de cinq à huit mois à celles retrouvées lors de leur négativité. Ces valeurs sont statistiquement non significatives mais montrent une tendance à la positivité des tests spécifiques de l'oreille interne quand les délais sont plus courts.

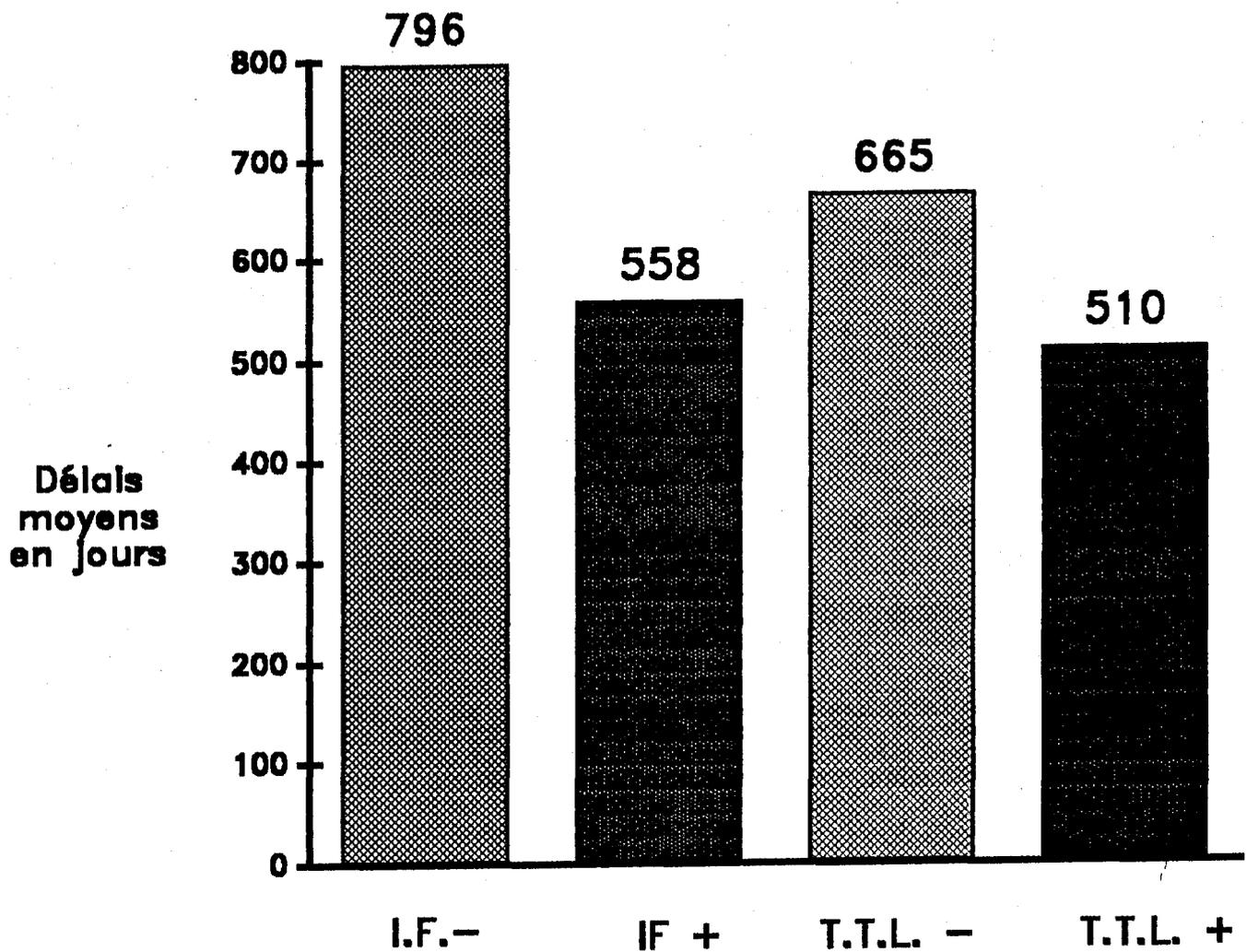
NOMBRE DE PARAMETRES INFLAMMATOIRES NON SPECIFIQUES POSITIFS ET UNI- OU BILATERALITE DE L'ATTEINTE



DELAIS DIAGNOSTIQUES ET NOMBRE DE PARAMETRES INFLAMMATOIRES POSITIFS



**DELAIS DIAGNOSTIQUES ET POSITIVITE
DES TESTS SPECIFIQUES
DE L'OREILLE INTERNE**



V - B - 4 - d - Association à une maladie auto-immune :

Il est rare d'avoir une maladie auto-immune sans signe biologique inflammatoire systémique. Par contre, il n'y a pas de parallélisme entre le nombre de paramètres inflammatoires non spécifiques et la présence d'une maladie auto-immune dans les surdités idiopathiques. Ces dernières, isolées, peuvent donc s'accompagner d'une réaction inflammatoire systémique importante. (Cf Histogramme 111)

Il n'existe pas de corrélation entre la positivité des tests d'immunofluorescence et l'association à une maladie auto-immune connue ($X^2, p=0,5$). Le faible nombre de patients ne permet pas d'étude statistique avec les TTL.

V - B - 5 - Corrélations entre les résultats thérapeutiques et les paramètres cliniques.

V - B - 5 - a - Age :

Si l'on prend arbitrairement l'âge de quarante ans comme limite entre sujets jeunes et sujets plus âgés, dix-huit ont moins de quarante ans et vingt-sept ont plus de quarante ans.

Parmi neuf patients de moins de quarante ans mis sous corticoïdes, sept ont obtenu une amélioration (86 %).

Parmi quinze patients de plus de quarante ans mis sous corticoïdes, six seulement ont eu une amélioration (40 %).

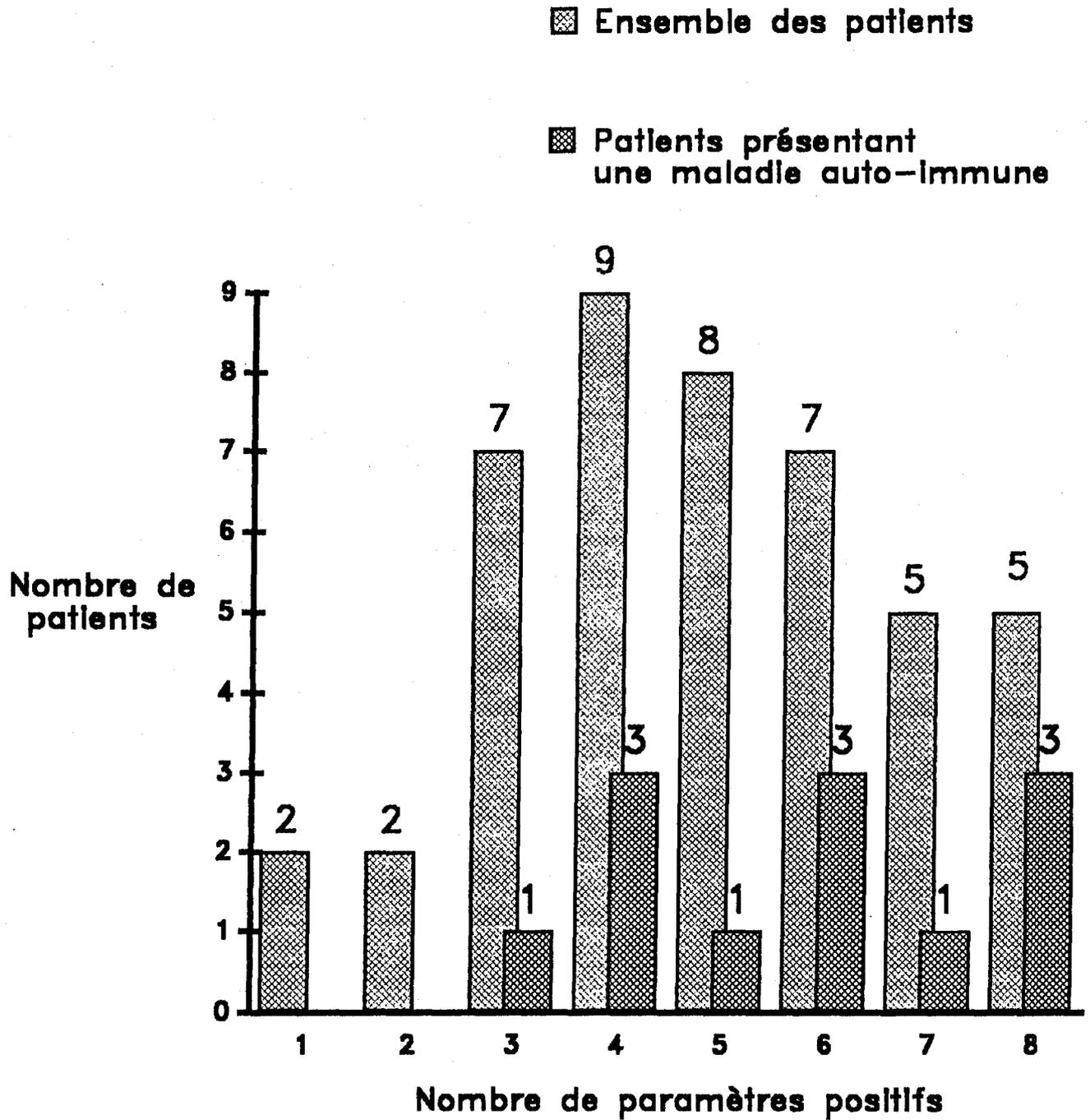
Sachant que les délais thérapeutiques étaient comparables (respectivement 672 et 719 jours), la corticothérapie semble donc donner de meilleurs résultats chez des sujets jeunes.

V - B - 5 - b - Importance de la perte auditive initiale :

La moyenne préthérapeutique des seuils auditifs entre le 500 et 4000 Hz des patients ayant une amélioration auditive sous corticoïdes est de 219 db. Celle des sujets n'ayant pas d'amélioration sous corticoïdes est de 139 db.

La corticothérapie n'a pas été instituée en fonction de l'importance du déficit auditif initial.

NOMBRE DE PARAMETRES INFLAMMATOIRES POSITIFS ET MALADIES AUTO-IMMUNES ASSOCIEES



En dehors des cophoses totales, l'importance du déficit ne préjuge à priori en rien du pronostic auditif sous corticothérapie.

V - B - 5 - c - Délais diagnostiques :

Dès le diagnostic établi, les patients ont bénéficié d'une thérapeutique comprenant ou non des corticoïdes.

EVOLUTION AUDITIVE EN FONCTION DES DELAIS DIAGNOSTIQUES

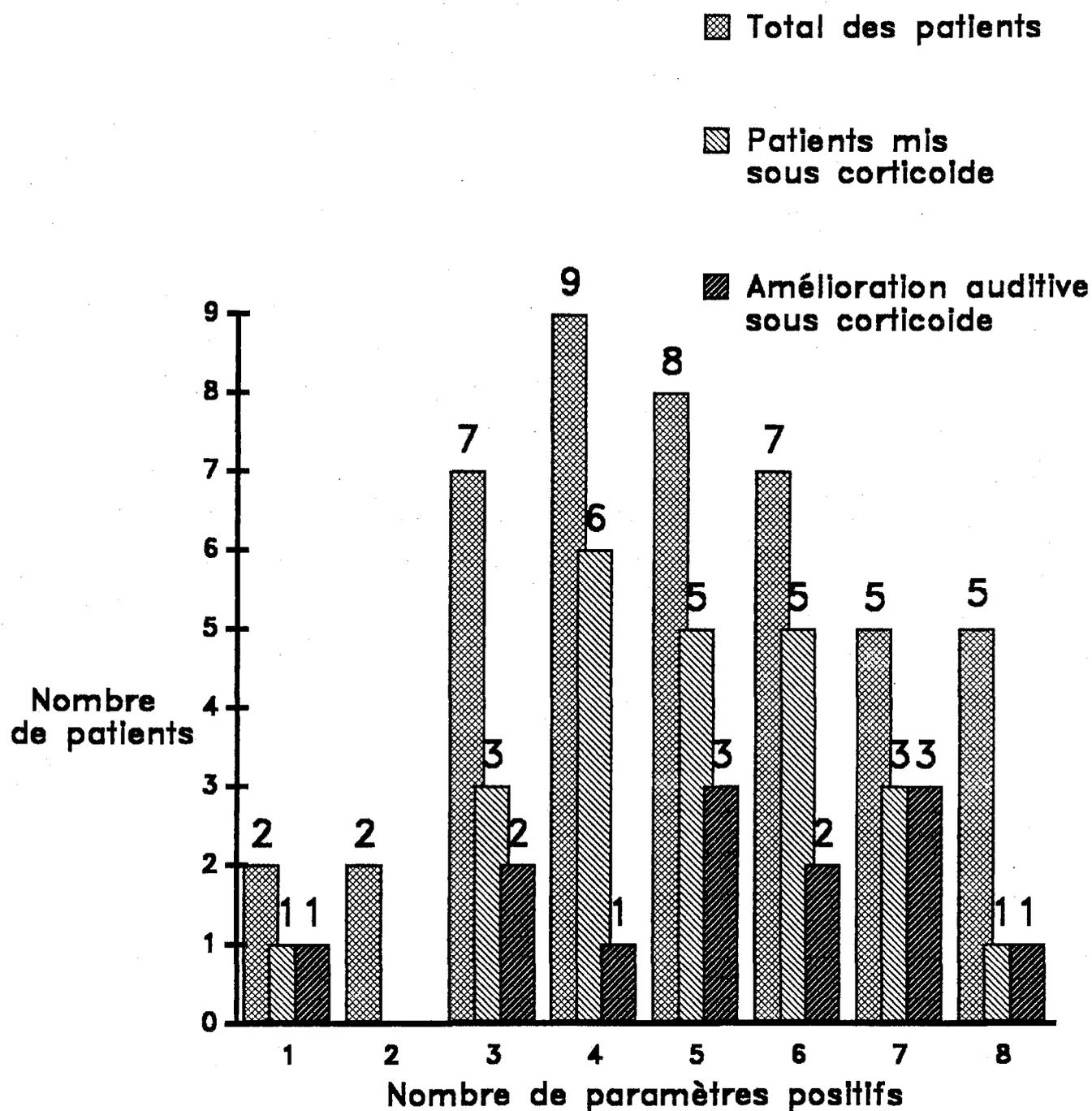
TABLEAU E	Gains auditifs	Stabilisations auditives	Dégradations auditives
Maladies de Ménière	120 Jours	835 Jours	390 Jours
Surdités rapidement progressives	1090 Jours	1634 Jours	-
Surdités brusques	4,5 Jours	6 Jours	-

Les résultats auditifs sont d'autant meilleurs que les délais sont plus courts. Ces valeurs sont en fait biaisées car les sujets avec un gain auditif significatif ont reçu beaucoup plus fréquemment une corticothérapie. Par contre, dans notre étude prospective, l'institution d'une corticothérapie est aléatoire sans tenir compte du délai diagnostique.

V - B - 6 - Corrélations entre les tests immunobiologiques non spécifiques et spécifiques de l'oreille interne.

Nous n'avons pas retrouvé de corrélation statistiquement significative entre le nombre de paramètres inflammatoires anormaux et l'existence de tests de transformation lymphoblastique ou d'immunofluorescence pathologiques. On note cependant une tendance à la positivation des tests d'immunofluorescence lorsqu'il existe plus de six éléments biologiques inflammatoires. (Cf. Histogramme 113)

RESULTATS AUDITIFS SOUS CORTICOÏDE ET PARAMETRES BIOLOGIQUES POSITIFS



Les microanévrismes révélés en capillaroscopie ne sont pas corrélés à la positivité des tests d'immunofluorescence. 50 % des patients avec de telles anomalies microcirculatoires présentent des anticorps anti-oreille interne, valeur retrouvée chez les patients avec une capillaroscopie normale.

L'haplotype HLA C7 ne s'est pas associé à une positivité des tests spécifiques.

V - B - 7 - Corrélations entre les tests biologiques et l'efficacité thérapeutique

V - B - 7 - a - Corrélations entre la positivité des examens immunobiologiques non spécifiques de l'oreille interne et l'efficacité thérapeutique :

Tous les patients (dix) ayant sept ou huit paramètres positifs et mis sous corticoïdes (quatre) ont eu une amélioration significative de l'audition. Histogramme

En dessous de six paramètres positifs, l'efficacité de la corticothérapie oscille de 20 % à 65 % (moyenne à 40 %). (Cf. Histogramme 115)

Ces résultats sont indépendants de l'âge, du délai thérapeutique et de l'importance du déficit auditif initial.

V - B - 7 - b - Corrélations entre la positivité des examens immunobiologiques spécifiques de l'oreille interne et l'efficacité thérapeutique :

Bien qu'il n'y ait pas de corrélation statistiquement significative en raison du faible nombre de patients à la fois testés et mis sous corticoïdes, il existe une nette tendance en faveur de l'efficacité de la corticothérapie lorsque les tests d'immunofluorescence (71 % contre 44 %) ou les tests de transformation lymphoblastique (100 % contre 50 %) sont positifs. (Cf. Histogramme 116)

Notre étude révèle donc le faible intérêt diagnostique et pronostique de la VS et de l'étude des sous-populations lymphocytaires.

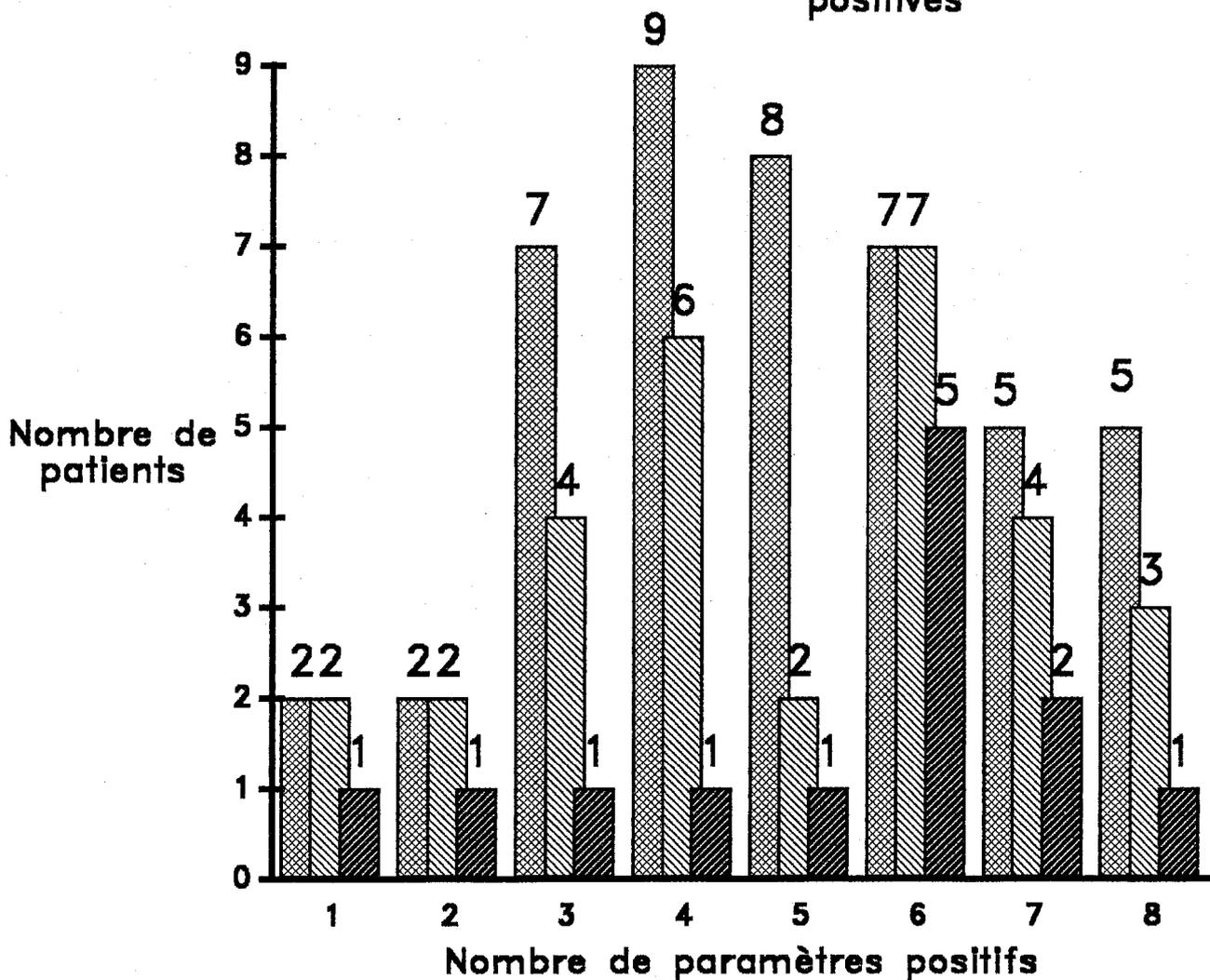
Les anomalies des tests immunobiologiques non spécifiques de l'oreille interne (Immunoglobulines, complément, complexes immuns circulants, cryoglobulines, anticorps anti-nucléaires) ainsi que l'incidence du groupe HLA C7, rencontrés dans plus de la moitié des cas de maladie de Ménière et des surdités rapidement progressives tendent à unir dans un même groupe diagnostique et évolutif ces deux atteintes cliniques.

Les tests immunobiologiques spécifiques de l'oreille interne (TTL et IF) sont le plus souvent perturbés lorsque les examens biologiques précédemment cités sont anormaux.

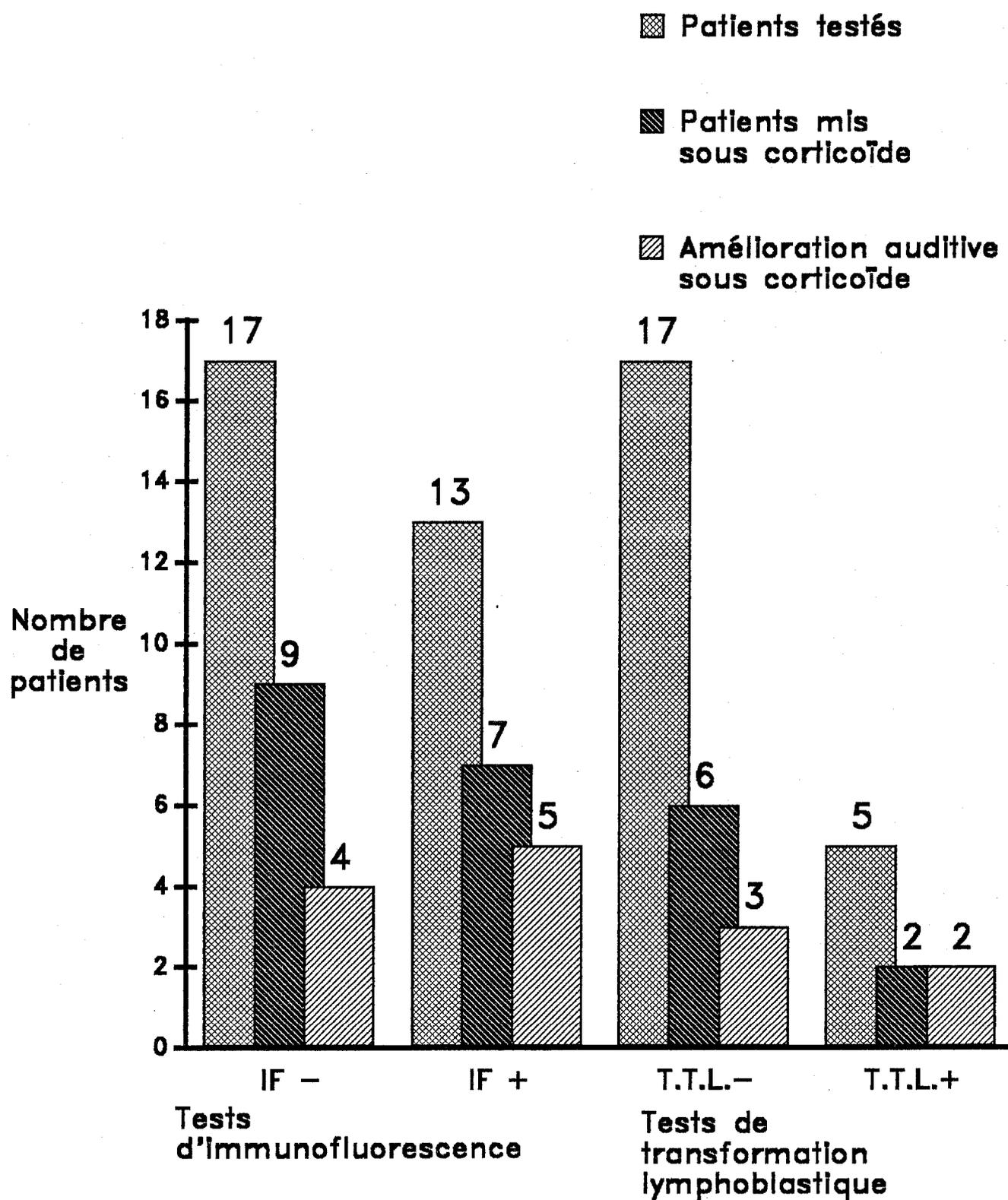
La positivité de ces tests semble corrélée à une meilleure réponse sous corticoïdes.

NOMBRE DE PARAMETRES INFLAMMATOIRES POSITIFS ET TESTS D'IMMUNOFLUORESCENCE

- Ensemble des patients
- Nombre de tests réalisés
- Immunofluorescences positives



RESULTATS AUDITIFS SOUS CORTICOIDE ET TESTS SPECIFIQUES DE L'OREILLE INTERNE



V - C - DISCUSSION

V - C - 1 - Autocritique de la méthodologie :

La difficulté principale de l'exploitation des résultats est liée au faible nombre de patients. Les études multifactorielles nécessitent toujours de grandes séries. Les premiers résultats permettent malgré tout de dégager des tendances qui pourront orienter notre recherche et limiter des examens onéreux.

Il nous a été difficile de définir avec précision les seuils de positivité ou de négativité des tests de transformation lymphoblastique ou d'inhibition de migration des leucocytes. Ce fait est lié à l'absence de référence clinique, biologique ou surtout histologique qui puisse établir un diagnostic de surdité auto-immune. Nous ne pouvons donc connaître les vrais positifs.

Nous avons préféré abandonner l'exploitation des tests d'inhibition de migration en raison des écarts importants de migration au cours d'une même manipulation et pour un même sujet lorsque l'on teste des antigènes comme la tuberculine (PPD), l'anatoxine tétanique ou l'oreille interne. Cette technique nous semble en fait peu sensible.

Nous avons été surpris de constater qu'il existait de façon statistiquement significative une certaine inhibition de transformation lymphoblastique par les antigènes d'oreille interne, même pour des concentrations de 5 et 10 microgramme/ml chez des sujets témoins sains. Il est possible que notre broyat très hétérogène sur le plan antigénique contienne un facteur inhibant. Une analyse de la composition des extraits labyrinthiques permettrait de réaliser des tests de transformation sur différentes fractions antigéniques.

Dans le cas des tests d'immunofluorescence indirecte, l'utilisation de sérum non dilué conduit probablement à de faux positifs. On sait que dans de telles conditions, on obtient très fréquemment une immunofluorescence des noyaux sur coupes de rats ou de lapins sans qu'il y ait un phénomène pathogène sous-jacent. Il semblerait donc intéressant de réaliser ces mêmes tests avec différentes dilutions.

Un problème de spécificité vient s'ajouter à l'aspect quantitatif.

L'immunofluorescence au niveau des vaisseaux de la strie est-elle spécifique ou bien peut-on la retrouver sur d'autres vaisseaux de l'organisme ? La réalisation de tests d'immunofluorescence indirecte sur d'autres tissus (rein, foie, muscle), selon la même méthode, serait intéressante.

Enfin, la fixation (formaldéhyde), la décalcification prolongée (EDTA), les bains alcoolisés sont des facteurs évidents d'altérations des antigènes tissulaires. Une immunofluorescence négative est-elle le témoin fidèle de l'absence d'auto-anticorps ou bien est-elle liée au masquage ou à la destruction de l'antigène ?

Les techniques de congélation, bien que très délicates à appliquer sur la cochlée, devraient améliorer la préservation antigénique tissulaire.

V - C - 2 - Essai d'interprétation de la valeur des tests immunobiologiques :

La VS, les rapports des sous- populations lymphocytaires et l'évaluation des lymphocytes T activés ne nous apporte pas d'éléments étiologiques ou pronostiques dans les différentes populations de surdités. Lors des rares VS accélérées, le pronostic auditif n'est pas apparu particulièrement mauvais comme dans l'étude de Byl et al.(49).

Un syndrome inflammatoire est mis en évidence de façon plus fréquente à travers l'augmentation des fractions alpha 2, bêta et gammaglobulines, dans des proportions identiques entre les trois types de surdités.

Par contre, l'immunoélectrophorèse révèle une augmentation des Ig G et A, principalement dans les surdités rapidement progressives et les maladies de Ménière. Ceci a été constaté par Morrison et al. (195) à propos des Ig A.

Comme dans l'étude de Williams (269) pour les maladies de Ménière, nous avons retrouvé une élévation des Ig M dans plus de 85 % des cas dans les trois populations étudiées.

L'élévation des fractions C3 et C4 du complément se rencontre dans plus de 50 % des cas de maladie de Ménière et surdités rapidement progressives.

A l'inverse, les complexes immuns circulants ont été surtout présents dans les surdités brusques (plus de 50 % des cas), mais beaucoup moins fréquemment que ne les ont rencontré Bernstein et al. (28) ou Brookes (44). Dans les maladies de Ménière, nos résultats rejoignent ceux de Kanzaki et al. (147).

L'ensemble de ces paramètres inflammatoires systémiques traduisent des perturbations immunobiologiques, mais ne nous renseigne pas sur une étiologie précise. Les cryoglobulines et les complexes immuns circulants peuvent se rencontrer aussi bien dans des affections virales que dans des maladies auto-immunes en particulier la

polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé (215).

Comme dans les études de Plester et al. (203), Stephens et al. (243), Brookes et al. (45) et Bernstein et al. (28), ce sont les anticorps anti-nucléaires que nous rencontrons le plus souvent au cours des maladies de Ménière et des surdités rapidement progressives avec une fréquence de 19 %. Par contre, les anticorps anti-muscles lisses sont rarement présents dans notre étude.

Globalement, se sont les maladies de Ménière et surtout les surdités rapidement progressives qui s'accompagnent le plus fréquemment d'anomalies dysimmunitaires non spécifiques.

La capillaroscopie péri-unguéale ou conjonctivale révèle des microanévrismes sous la forme de plusieurs dilatations sacculaires le long des parois vasculaires, dans 40 % environ des maladies de Ménière ou surdités rapidement progressives. S'agit-il d'anomalies microcirculatoires prédisposant les patients à des accidents de type ischémique dans les territoires distaux irrigués par des capillaires terminaux ? Ces anomalies ont déjà été décrites dans l'étude de Charachon et al. (55).

Comme dans les études de Xenellis et al. (276) et de Morrison et al. (195), nous retrouvons l'haplotype HLA C7 dans près de 70 % des cas de maladies de Ménière ou surdités rapidement progressives.

L'ensemble de ces premières constatations conduisent à réunir dans un même groupe clinique et peut-être étiopathogénique les maladies de Ménière et les surdités rapidement progressives, les unes pouvant constituer une forme évolutive des autres.

Les tests de transformation lymphoblastiques contre des antigènes d'oreille interne se sont révélés positifs dans 22 % des cas de maladies de Ménière et de surdités rapidement progressives, données identiques aux résultats de Hughes et al. (132) sur une population de 58 surdités rapidement progressives associées ou non à des vertiges. Nous avons noté qu'il existait une augmentation de la réponse lymphocytaire contre le pokeweed (mitogène) dans la population des malades par rapport aux témoins de façon statistiquement significative (Mann-Whitney, $p=0,04$). On peut penser alors que dans cette population de malades, certains sujets présentent des lymphocytes plus sensibles à une stimulation antigénique, situation favorable au développement d'une maladie auto-immune.

Les tests d'immunofluorescence indirecte sur coupes de cochlées humaines montrent des résultats comparables à ceux d'Arnold et al. (8) dans une série de cent-dix-neuf patients atteints de façon bilatérale.

Les tests d'immunofluorescence sont le plus souvent positifs lorsque les paramètres inflammatoires dysimmunitaires sont perturbés. Par contre, comme dans l'étude d'Arnold (8), nous ne retrouvons pas de corrélation avec les tests de transformation lymphoblastique positifs. De même, comme l'ont signalé Plester et al. (204), il n'y a pas de corrélation entre la présence d'auto-anticorps non spécifiques (anti-DNA, ...) et celle des anticorps anti-oreille interne.

L'importance du déficit auditif initial n'influence à priori ni les tests biologiques, ni les résultats de la corticothérapie, cophoses mises à part.

Les sujets portant l'haplotype C7 ont de moins bons résultats auditifs sous corticoïdes (20 %) que les sujets sans le C7 (75 %).

Enfin lorsque les tests d'immunofluorescence ou les tests de transformation lymphoblastiques sont positifs, la corticothérapie semble donner de meilleurs résultats que lors de leur négativité. Une étude sur un plus grand nombre de cas est nécessaire pour confirmer ces premières données.

Il semble donc intéressant de continuer l'exploration immunobiologique de ces surdités, en particulier les maladies de Ménière et les surdités rapidement progressives uni ou bilatérales. Même évoluées depuis plusieurs années ou avec un déficit auditif important, il semble possible de déceler des stigmates dysimmunitaires spécifiques ou non de l'oreille interne.

Ce bilan biologique pourra comprendre alors une VS (peu coûteuse), une immunoélectrophorèse des protéines plasmatiques, une étude du complément, la recherche des complexes immuns circulants et de cryoglobulines, un groupage HLA C7 et une capillaroscopie. Pourront y être associés la recherche d'anticorps anti-oreille interne et un test de transformation lymphoblastique.

V - C - 3 - Proposition d'un schéma thérapeutique en fonction des tests immunobiologiques :

De nombreux schémas thérapeutiques ont été proposés dans les trois populations de surdités étudiées. La plupart d'entre eux comprennent une corticothérapie à doses variées. Nous avons vu qu'il était nécessaire d'atteindre une posologie suffisante. La technique des bolus sous forme de 3 mg/kg sur quelques jours peut être intéressante. Les questions les plus difficiles sont celles de la durée du traitement et de l'adjonction d'immunosuppresseurs.

La thérapeutique doit comprendre, en dehors de toute contraindication, une

corticothérapie de 1 mg/kg/jr sur quinze jours à baisser progressivement sur un à deux mois. En fonction de la tolérance clinique et biologique, de l'évolution des seuils auditifs les doses seront maintenues le plus bas possible (inférieures à 10 mg/jr). La durée du traitement sera guidée en fonction de la négativité des tests immunobiologiques initialement pathologiques.

En cas de contrindication à la corticothérapie, des immunosuppresseurs "doux" comme la colchicine peuvent être prescrits. Nous avons eu un bon résultat dans le cas d'un syndrome de Cogan mis sous colchicine.

Lorsque de nombreux stigmates inflammatoires sont présents et si un test de transformation lymphoblastique ou un test d'immunofluorescence sont nettement positifs, l'association à un immunosuppresseur type cyclophosphamide doit être tentée, surtout s'il s'agit d'un sujet jeune avec une surdité bilatérale évolutive. Le cyclophosphamide, comme l'a proposé Mc Cabe (177), peut être utilisé à la dose de 2 à 3 mg/kg/jr pour une durée de 14 jours par voie intraveineuse, suivi d'une deuxième cure aux mêmes doses deux semaines après. Nous avons eu une nette amélioration de l'audition sous cyclophosphamide chez un patient présentant une surdité rapidement progressive bilatérale, avec un test de transformation lymphoblastique positif et des anticorps sériques anti-oreille interne.

La présence des complexes immuns et/ou cryoglobulines en grande quantité doivent faire proposer des échanges plasmatiques associés aux traitements précédents.

L'association d'une surdité dans le cadre d'une maladie auto-immune connue relève généralement du traitement de cette dernière.

CONCLUSION

CONCLUSIONS

L'évocation d'une origine auto-immune ou dysimmune de certaines manifestations cliniques cochléo-vestibulaires repose sur plusieurs données.

Chez l'animal, il est possible d'induire des altérations fonctionnelles et/ou morphologiques au sein de l'oreille interne par des mécanismes immunologiques. Ceux-ci peuvent conduire à la production d'auto-anticorps anti-oreille interne ou bien à des lymphocytes sensibilisés contre des antigènes labyrinthiques. Certains modèles expérimentaux se rapprochent étroitement de manifestations audio-vestibulaires humaines.

Chez l'homme, la polychondrite atrophiante, le syndrome de Cogan, le syndrome de Vogt Koyanagi Harada présentent des stigmates d'auto-immunisation évidents où l'oreille interne est l'une des principales cibles.

La plupart des maladies de Ménière, des surdités neurosensorielles progressives et des surdités brusques restent sans étiologie. Plusieurs arguments biologiques plaident en faveur d'une origine dysimmunitaire pour certains d'entre eux.

Notre étude prospective a portée sur dix-sept maladies de Ménière, seize surdités progressives et douze surdités brusques. Dans douze cas, une maladie auto-immune s'y associait. Tous les sujets ont bénéficié d'un bilan immunobiologique complet.

Parmi les examens immunobiologiques non spécifiques de l'oreille interne, l'immunoélectrophorèse des protéines plasmatiques a montré une élévation du taux des immunoglobulines M dans les trois populations de surdités alors que les immunoglobulines G et A se sont élevées dans les maladies de Ménière et les surdités progressives.

L'étude du système complémentaire a révélé des stigmates inflammatoires concernant ces deux derniers groupes.

A l'inverse, les complexes immuns circulants et les cryoglobulinémies étaient plus fréquents dans les surdités brusques (50 %).

Ces anomalies biologiques ont montré que le système immunitaire était mis en jeu de façon concomitante aux manifestations cochléo-vestibulaires, même en l'absence de maladie auto-immune associée. Elles n'en sont cependant pas obligatoirement l'origine.

La détermination du rapport des sous-populations lymphocytaires et du nombre de lymphocytes T activés ne nous a pas apporté de renseignements étiopathogéniques, diagnostiques ou pronostiques.

Nous avons révélé une forte incidence du groupe HLA C7 sans déséquilibre de liaison avec un autre antigène, au cours des maladies de Ménière et des surdités progressives (66 % des cas contre 13 % des cas dans une population témoin). Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre la bilatéralité des troubles ou bien la positivité des tests immunobiologiques spécifiques ou non d'oreille interne et la présence du HLA C7. Ce dernier nous a semblé lié à une moins bonne réponse à la corticothérapie. Cet haplotype pourrait être un marqueur de fragilité cochléaire.

La capillaroscopie péri-inguéale et/ou conjonctivale n'a révélé des stigmates de vascularite que lors de maladies auto-immunes associées. Par contre, elle a montré des microanévrismes dans la moitié des cas de maladies de Ménière et plus du tiers des cas de surdités progressives. Leur signification reste imprécise.

Parmi les examens immunobiologiques spécifiques de l'oreille interne, les tests d'immunofluorescence indirecte sur coupes de cochlée humaine ont montré des anticorps circulants dirigés contre les parois des vaisseaux de la strie vasculaire dans 50 % des maladies de Ménière, 36 % des surdités progressives et 62 % des surdités brusques.

Les tests de transformation lymphoblastiques ont été positifs dans 22 % des cas des maladies de Ménière et des surdités progressives.

La positivité des tests spécifiques de l'oreille interne n'était corrélée ni à la bilatéralité des signes, ni aux délais diagnostiques, ni à l'importance du déficit auditif initial. Nous n'avons pas non plus retrouvé de liaison statistiquement significative entre les tests eux-mêmes. Par contre, lorsqu'ils ont été mis en évidence, la corticothérapie semblait plus efficace.

La corticothérapie a donné des résultats auditifs d'autant meilleurs que les sujets étaient jeunes et le délai diagnostique court. L'importance du déficit auditif n'a pas influencé les résultats cophoses mises à part.

En raison du faible nombre de patients étudiés, les résultats recueillis dans notre étude ne permettent que de dégager des tendances.

Les tests d'inhibition de migration des leucocytes nous sont apparus trop peu sensibles pour être employés à titre diagnostique.

Les tests de transformation lymphoblastique posent le problème d'une inhibition spontanée en présence d'antigènes d'oreille interne.

La mise en évidence d'anticorps anti-oreille interne par immunofluorescence indirecte nécessite d'en préciser sa spécificité en utilisant de façon comparative d'autres tissus non labyrinthiques et en améliorant la préservation antigénique des coupes. La réalisation de tests avec plusieurs dilutions permettrait d'affiner le diagnostic de surdité auto-immune.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
GRENOBLE, le 18-08-1989

Le Doyen,

C. Vrousos
C. VROUSOS



Le Président de thèse,

R. Charachon
Professeur : R. CHARACHON

RESUME

RESUME

Après avoir rappelé les bases pathogéniques des maladies auto-immunes et les caractéristiques histo-physiologiques du système endolymphatique et de la strie vasculaire, nous montrons leur rôle essentiel dans l'immunité de l'oreille interne et les maladies auto-immunes expérimentalement induites chez l'animal. Certaines d'entre elles s'accompagnent d'altérations histologiques et/ou fonctionnelles proches de maladies auto-immunes humaines connues.

Les maladies de Ménière, les surdités brusques et les surdités rapidement progressives, dans la plupart des cas idiopathiques, s'associent à des stigmates biologiques dysimmunitaires, ou à une évolution favorable sous corticoïdes et/ou immunosuppresseurs évoquant pour certaines de ces atteintes une cause auto-immune.

Nous réalisons une étude prospective sur dix-sept maladies de Ménière, douze surdités brusques et seize surdités rapidement progressives pour lesquelles le bilan immunobiologique montre fréquemment un syndrome inflammatoire non spécifique, des auto-anticorps systémiques. Les tests de transformation lymphoblastique contre des antigènes d'oreille interne et la recherche d'anticorps anti-oreille interne par immunofluorescence indirecte sur cochlée humaine se révèlent positifs dans des proportions identiques à d'autres auteurs. Dans ces cas, nous notons une corrélation avec une bonne réponse auditive sous corticoïdes.

Ces résultats préliminaires seront à confirmer sur un plus grand nombre de patients, en précisant la sensibilité et la spécificité des tests utilisés.

SUMMARY

We expose the pathogenic basis of autoimmune diseases and the histopathological features of the endolymphatic system and the stria vascularis.

They play an important role in the immune system of the inner ear and in the experimental autoimmune inner ear diseases.

Some of them show histological and/or electrophysiological changes as in the known human autoimmune diseases.

Ménière's disease, sudden deafness, rapidly progressive sensorineural hearing loss are generally idiopathic. They are frequently associated with dysimmune biological tests or a good evolution under steroids and/or immunosuppressive drugs. These findings suggest an autoimmune etiology.

We realized a prospective study on 17 cases of Meniere's disease, 12 cases of sudden deafness and 16 cases of rapidly progressive sensorineural hearing loss. All the patients had an immunological screening which often showed a non specific inflammatory syndrome and systemic antibodies.

The lymphoblastic transformation tests against a pool of inner ear antigens and the indirect immunofluorescent tests against human cochlea sections were positive in the same proportion than the results of the literature. In these cases, we found a better audiological response under corticoïds.

These results have to be confirmed by studies on a larger number of patients and by specifying the sensibility and the specificity of the different tests.

ZUSAMMENFASSUNG

Nachdem wir die Pathomechanismen der Autoimmunkrankheiten erläutert haben, beschreiben wir die histophysiologischen Eigenschaften des endolymphatischen Systems und der Stria Vascularis und zeigten ihre entscheidende Rolle bei immunologischen Prozessen des Innenohrs und bei experimentelle erzeugten Autoimmun Krankheiten beim Tier.

Letztere weisen histologische und/oder funktionelle Veränderungen auf, wie man sie auch bei Autoimmun Krankheiten des Menschen findet.

Morbus Meniere, der Hörsturz, die rapid progressive sensorineurale Schwerhörigkeit, in der Mehrzahl der Fälle idiopathisch, sind oft assoziiert mit immunpathologischen Blutwerten und/oder zeigen eine zünstige Entwicklung unter corticoïd oder immunsuppressiver Therapie, was auf eine Autoimmungenese einiger dieser Krankheit hindeutet.

Bei der von uns durchgeführten prospektiven Studie, in der wir 17 Patienten mit Morbus Meniere, 12 Patienten mit Hörsturz und 16 Patienten mit rapid progressive sensorineurale Schwerhörigkeit untersuchten, zeigten die immunologischen Blutparameter sehr häufig unspezifische, entzündliche Veränderungen und das Vorhandensein systemischer Autoantikörper.

Untersuchungen mittels lymphoblastischer Transformation und Identifikation von Anti-Innenöhr Antikörpern an Schnitten menschlicher Cochlea durch indirekte Immunofluoreszenz, zeigten positive in gleiche Häufigkeit wie sie vorher von anderen Autoren beschrieben wurden.

In diesen Fällen fanden wir eine signifikante Verbesserung der Hörleistung unter Corticosteroiden.

Es ist nun notwendig, diese vorläufigen Ergebnisse zu bestätigen, in dem man die Sensibilität und Spezifität der untersuchungen verbessert und die Zahl der untersuchten Patienten erhöht.

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

ANNEXE I

POPULATION	A	A	B	B	BW	BW	C	C	DR	DR	DQ	DQ	DR52	DR55
M	2	11	15	35	6	--	3	4	4	6	1	3	1	1
M	29	30	18	35	6	--	NF		2	3	1	--	1	0
M	1	30	12	13	4	--	NF		7	--	0	--	0	1
M	11	--	5	21	4	6	4	--	5	--	3	--	1	0
M	2	31	5	7	4	6	7	--	5	--	3	--	1	0
M	2	--	16	--	4	6	7	--	2	3	1	--	1	0
M	28	11	35	--	6	--	4	--	1	7	1	--	0	1
M	2	1	18	--	NF		NF		3	6	1	--	1	0
M	2	3	14	27	4	6	1	--	1	--	1	--	0	0
M	1	3	7	27	4	6	2	7	1	2	1	--	0	0
M	1	3	12	21	4	--	7	--	1	4	3	1	0	1
M	2	11	12	18	4	6	7	8	7	--	0	--	0	1
M	2	11	7	22	6	--	7	--	2	5	1	7	1	0
M	29	34	12	--	4	6	4	7	2	--	1	--	1	0
M	1	9	27	--	4	--	7	--	1	7	1	--	0	1
SB	2	9	12	--	4	--	2	5			1	3	0	1
SB	3	10	7	35	6	--	NF		1	6	1	--	1	
SB	2	32	21	22	4	6	3	7	5	--	3	7	1	
SB	2	3	12	40	4	6	NF		NF		NF		NF	NF
SB	9	--	27	35	NF		NF		2	5	NF		1	0
SB	2	28	14	15	6	--	3	8	5	--	0	--	1	0
SB	3	11	35	--	NF		4	--	4	7	3	--	0	1
SB	2	3	14	27	NF		NF		5	6	NF		NF	NF
SB	3	2	5	35	4	6	NF		1	--	1	--	NF	NF
SP	2	28	12	14	NF		5	--	4	5	NF		NF	NF
SP	2	29	35	16	6	--	4	--	2	--	1	--	0	0
SP	2	9	15	--	6	--	7	--	5	7	3	--	1	1
SP	1	--	8	35	6	--	NF		2	4	1	7	0	1
SP	9	10	16	12	4	6	7	--	5	6	3	--	1	0
SP	29	--	12	14	NF		NF		NF		NF		NF	NF
SP	3	30	7	18	6	--	NF		4	8	3	--	1	1
SP	2	--	5	16	NF		NF		NF		NF		NF	NF
SP	3	28	8	15	NF		NF		NF		NF		NF	NF
SP	2	28	18	35	NF		NF		4	0	NF		NF	NF
SP	3	11	35	17	4	6	4	7	2	3	1	--	1	0
SP	2	11	5	22	NF		NF		3	4	NF		1	0
SP	2	3	5	--	NF		NF		NF		NF		NF	NF
SP	2	10	16	14	6	--	4	7	2	3	1	--	1	0
SP	2	--	12	14	4	6	NF		5	7	3	--	1	1

M = Maladie de Ménière
SB = surdité brusque

SP = Surdité neurosensorielle rapidement progressive
NF = Non Fait

ANNEXE II

T.T.L. sans stimulation antigénique					T.T.L. en présence d'antigène d'oreille interne (5ug / ml)					T.T.L. en présence d'antigène d'oreille interne (10ug / ml)				
Population	Témoin 1	Témoin 2	Témoin 3	Moyenne T1 T2 T3	P1	P2	P3	Moyenne P1 P2 P3	Index	P10	P20	P30	Moyenne P10 P20 P30	Index
M	832	1647	NF	1239	NF	NF	NF	NF	NF	171	4726	NF	2448	<1
M	1031	946	1478	1120	246	234	393	291	<1	543	404	594	513	<1
M	87	91	424	200	190	170	166	175	<1	675	407	236	439	1,2
M	145	668	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	944	756	1976	1225	2
M	425	1050	NF	737	NF	NF	NF	NF	NF	247	300	5831	2126	<1
M	826	877	613	772	290	388	330	336	<1	501	484	591	525	<1
M	1586	1394	NF	1490	1542	775	1526	1280	<1	788	1654	680	10470	<1
M	93	119	NF	106	287	251	422	320	2	207	137	225	189	<1
M	643	135	138	305	NF	NF	NF	NF	NF	429	266	365	353	<1
SB	1145	1911	NF	1528	NF	NF	NF	NF	NF	995	767	NF	881	<1
SB	878	1246	NF	1062	1879	900	1116	1298	<1	510	1025	424	653	<1
SB	104	155	NF	129	NF	NF	NF	NF	NF	665	413	881	653	4
SP	1614	848	NF	1230	2572	2718	2719	2719	1	2504	6415	4416	4445	2,6
SP	1246	1897	NF	1570	3416	3370	3393	3393	1	1498	2289	NF	1893	<1
SP	422	559	NF	490	750	434	588	588	<1	285	522	697	501	<1
SP	134	560	NF	347	68	228	128	128	<1	134	256	208	199	<1
SP	502	757	785	681	1906	2173	2228	2228	2	590	769	799	719	<1
SP	222	468	NF	245	NF	NF	NF	NF	NF	111	184	93	129	<1
SP	138	228	NF	183	NF	NF	NF	NF	NF	272	328	178	259	<1
SP	250	152	NF	201	342	192	267	267	<1	NF	NF	NF	NF	NF
SP	428	1276	NF	850	409	457	493	493	<1	597	588	669	618	<1
N	1252	578	NF	915	NF	NF	NF	NF	NF	838	935	NF	886	<1
N	2468	2710	NF	2589	2869	1511	2190	2190	<1	2265	1042	NF	1653	<1
N	1021	884	991	965	660	935	719	719	<1	883	767	818	822	<1
N	6192	4950	NF	5571	NF	NF	NF	NF	NF	3565	5014	NF	4289	<1
N	134	560	NF	347	68	228	182	182	<1	207	137	225	189	<1

M = Maladie de Ménière
SB = surdité brusque

SP = Surdité neurosensorielle rapidement progressive
NF = Non Fait

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ABOU-TALEB A., LINTHICUM F.
Scleroderma and hearing loss : Histopathology of a case.
J. Laryngol. Otol., 1987, 101 : 656-662
- 2 - ADLINGTON P.
The saccus endolymphaticus in the rabbit. Further studies.
J. Laryngol. Otol., 1987, 98 : 855-887
- 3 - AMSALLEM P., ANDRIEU-GUITRANCOURT J., DEHESDIN D.
Surdité et auto-immunité.
Ann. otol. laryngol. (Paris), 1985, 102 : 345-350.
- 4 - ARENBERG K., NORBACK D.H.
Ultrastructural pathology of endolymphatic sac biopsy specimens
in Menière's disease.
Am. J. Otol., 1981, 3 : 123-124.
- 5 - ARNOLD W., GEBBERS J.O.
Serum Antikörper beim Cogan Syndrom.
Laryng. Rhinol. Otol. (Stuttgart), 1984, 63 : 464-467.
- 6 - ARNOLD W.
Inner ear and renal disease.
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.,
1984, 93 supp 112 : 119-123
- 7 - ARNOLD W., PFALTZ R., ALTERMATT H.J.
Evidence of serum antibodies against inner ear tissues in the blood of patients
with certain sensorineural hearing disorders.
Acta. Otolaryngol. (Stockh.), 1985, 99 : 437-444
- 8 - ARNOLD W., PFALTZ R.
Critical evaluation of the immunofluorescence microscopic test for
identification of serum antibodies against human inner ear tissue.
Acta. Otolaryngol. (Stockh.), 1987, 103 : 373-378
- 9 - ARNOLD W.
Immunohistochemical Investigation of the Human
Inner Ear.
Arch. Otolaryngol. (Stockh.), 1988, 105 : 392-397
- 10 - ARRERE E., OBERASCHER G., GIBITZ H.T.
Protein distribution in the human perilymph. A comparative study between
perilymph (post-mortem) CSF and blood serum.
Acta. Otolaryngol. (Stockh.), 1988, 106 : 117-123
- 11 - ARUNDELL F.W., MASERICK J.R.
Familial chronic atrophic polychondritis.
Arch. Dermatol., 1960, 82 : 439-440
- 12 - ATTARD A., GRATACAP B., CHARACHON R., STOEBNER P.,
LAURENT A.
Melanine value in the stria vascularies of pigmented guinea-pigs treated by
Kanamycin.
Acta. Otolaryngol. (Stockh.), 1988, 105 : 507-510

- 13 - AUPY M., ORGOGOZO J.M., LOISEAU P., APARICIO M., VITAL C.L.
Atteinte multiple des nerfs crâniens révélant une périarérite noueuse.
Relation avec le syndrome de Cogan.
Revue neurol., 1980, 136 : 59-65
- 14 - BABIN R.W., LIU C., ASCHENBRENER C.
Histopathology of neurosensory deafness in sarcoïdis.
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 1984, 93 : 389-393
- 15 - BACH M-A., BACH J-F.
The use of monoclonal anti T-cell antibodies to study
T-cell imbalances in human diseases.
Clin. Exp. Immunol., 1981, 45 : 449-Fin
- 16 - BACH J-F.
Immunologie, 1986, 3 ième ed., ed. Flam. Med. Sc., Paris.
- 17 - BARNES L.
Vitiligo and the Vogt-Koyanagi-Harada's syndrome.
Dermatol. Clin., 1988, 6 : 229-239
- 18 - BARRANCO V.P., MINOR D.B., SALOMON H.
Treatment of relapsing polychondritis with dapsone.
Arch. Dermatol., 1976, 112 : 1986-1988
- 19 - BATSAKIS J.G., MANNING J.T.
Relapsing polychondritis.
Ann. Otol. Rhinol., 1989, 98 : 83-84
- 20 - BAZEX A., BALAS O., BAZEX J., BEC P., SOLIER M., SECHEYRON P.
Maladie de Vogt-Koyanagy-Harada. A propos de deux observations.
Ann. Dermatol. Venerol., 1977, 104 : 849-853
- 21 - BEAL D.D., HEMENWAY W.G., LINDSAY J.R.
Inner ear pathology of sudden deafness.
Arch. Otolaryngol., 1967, 85 : 591-598
- 22 - BECKERT P.
Zur Frage der Empfindungschwerhörigkeit und
Auto-Allergie.
Z. Laryngo. Rhinol. Otol., 1961, 40 : 837-
- 23 - BELAL A.
Pathology of vascular sensorineural hearing impairment.
Laryngoscope, 1980, 90 : 1831-1839
- 24 - BELLIA P.
Traitement des maladies auto-immunes sévères ou corticorésistantes par le
chlorambucil. A propos de soixante-huit observations.
Thèse n°5040, 1989, Grenoble
- 25 - BELLUCI R.J., FISCHER E.G., RHODIN J.
Ultrastructure of the round window membrane.
Laryngoscope, 1972, 82 : 1021-1026

- 26 - BENAMOUR S., CHOUNI-BERBICH A., KHAMLIHI A.,
EL OUAHABI A.
Aphthose et maladie de Behcet.
Rapports présentés au XLVI^e Congrès français de Médecins, Marrakech
Ed. Masson, 1987, Paris.
- 27 - BERGFELD W.F.
Relapsing Polychondritis with positive direct immunofluorescence.
Arch. Dermatol., 1978, 114 : p 127.
- 28 - BERNSTEIN J.M.
The immunobiology of autoimmune disease of the inner ear.
Immunology of the ear
Ed. Bernstein J.M., Ogra P.L.
Raven Press, N.Y., 1987 : 419-426
- 29 - BEYLOT J., HOUDEE G., BEYLOT C., DAUMAN M., LACOSTE D.,
DUBROCA J.
Surdités brusques et vascularités nécrosantes.
Semaine des hôpitaux, 1986, 62 : 3748-3750
- 30 - BIGAZZI P.E.
Anti-idiotypic immunity in autoimmunity.
in Autoimmunity Experimental and Clinical Aspects.
Ed. Schwartz R.S., Rose N.R.
Ann. N.Y. Acad. Sc., 1986, 475 : p 66
- 31 - BIGERSON L., GUSTAVSON K.H., STAHL J.
Familial Ménière's disease : a genetic investigation.
Am. J. Otol., 1987, 8 : 323-326
- 32 - BICKNELL J.M., HOLLAND J.V.
Neurologic manifestations of Cogan's syndrome.
Neurology, 1978, 25 : 278-281
- 33 - BLATT I.M., LAWRENCE M.
Otolgic manifestations of fatal granulomatosis.
Arch. Otolaryngol., 1961, 73 : 639-643
- 34 - BOMHOLT A., KNUDSEN J.B., PERMIN H.
Profound sensorineural hearing loss in polyarteritis nodosa. An atypical case
of Cogan's syndrome.
Arch. Otolaryngol., 1982, 236 : 53-58
- 35 - BONAMOUR M., GEHIN M.
A propos du syndrome de Cogan.
Bull. Soc. Ophtalmol., 1961, 5-6 : 382
- 36 - BONFILS P.
Les surdités de perception endocochléaires auto-immunes.
Les cahiers d'ORL, 1987, XXII : 655-661
- 37 - BOREL J.F., GUNN H.C.
Cyclosporin : A new approach to therapy of auto-immune diseases.
In Autoimmunity Experimental and Clinical Aspects.
Ed. Schwartz R.S., Rose N.R.
Ann. N.Y. Acad. Sc., 1986, 475 : 307-319

- 38 - BOTTAZZO G.F., TODD I., MIRAKIAN R., BELFIORE A., PUJOL-BORRELL R
Organ specific autoimmunity : a 1986 overview.
Immunological Reviews, 1986, 94 : 137-168
- 39 - BOURDINIÈRE J., JEZEQUEL J., DE LABARTHE B., RAMEE H.P. BOURGUET J.
Granulomatose de Wegener à forme otologique. Diagnostic et évolution sous traitement immuno-dépresseur.
Ann. Otol. laryngol. (Paris), 1973, 90 : 203-212
- 40 - BOWMAN C.A., NELSON R.A.
Human leukocytic antigens in autoimmune sensorineural hearing loss.
Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg., 1986, 112 : 536-540
- 41 - BOWMAN C.A., LINTHICUM F.H., NELSON R.A., MIKAMI K., QUISMORIO F.
Sensorineural hearing loss associated with systemic lupus erythematosus.
Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg., 1986, 94 : 197-204
- 42 - BRADLEY P.J.
Wegener's granulomatosis of the ear.
J. Laryngol. Otol., 1983, 97 : 623-626
- 43 - BRAMA I., FAINARU M.
Inner ear involvement in Behcet's disease.
Arch. Otolaryngol., 1980, 106 : 215-217
- 44 - BROOKES G.B.
Circulating immune complexes in Meniere's disease.
Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg., 1986, 112 : 536-540
- 45 - BROOKES G.B., NEWLAND A.
Plasma exchange in the treatment of immune complexes associated sensorineural deafness.
J. Laryngol. Otol., 1986, 100 : 25-33
- 46 - BUGE A., CHAMOUARD J.M.
Syndrome de Cogan : a propos d'un cas. Association avec la maladie de Crohn.
Ann. Med. Int., 1986, 137 : 75-78
- 47 - BUMM P., SCHLIMOK G.
Lymphozytensubpopulation und HLA-DR-Bestimmungen bei Erkrankungen des Innenohres und Bellschen Paresen.
H.N.O., 1986, 34 : 525-527
- 48 - BURDETTE S., SCHWARTZ R.S.
Current concepts immunology : Idiotypic and anti-idiotypic networks.
New. Engl. J. Med., 1981, 317 : 219-224
- 49 - BYL F.M.
Sudden hearing loss : eight years' experience and suggested prognostic table.
Laryngoscope, 1984, 94 : 647-661
- 50 - CALDARELLI D.D., REJOWSKI J.E., COREY J.P.
Sensorineural hearing loss in Lupus Erythematosus.
Am. J. Otol., 1986, 7 : 210-212

- 51 - CHAN C.C., PALESTINE A.G., NUSSENBLATT R.B., ROBERGE F.G. BENEZRA D.
Anti-retinal auto-antibodies in Vogt-Koyanagi-Harada's syndrome, Behcet's disease and sympathetic ophthalmia.
Ophthalmol., 1985, 92 : 1025-1028
- 52 - CHAN C.C., PALESTINE A.G., KUWABARA T., NUSSENBLATT R.B.
Immunopathologic study of Vogt-Koyanagi-Harada's syndrome.
Am. J. Ophthalmol., 1988, 105 : 607-611
- 53 - CHANG-MILLER A, OKAMURA M, ETORRES V, MICHEC C, ET AL.
Renal Involvement in Relapsing Polychondritis.
Medicine, 1987, 66 : 202-217
- 54 - CHAR D.H, COGAN D.G, SULLIVAN W.R.
Immunologic study of non syphilitic interstitial keratitis with vestibulo-auditory symptoms.
Am. J. Ophthalmol. 1975, 80 : 491-494
- 55 - CHARACHON R., CARPENTIER P., GRATACAP B., BARTHEZ M.
La capillaroscopie conjonctivale dans les vertiges de Ménière et les surdités brusques.
82 ième congrés français d'ORL. Paris, 1985, 82 : 385-390
- 56 - CHENAIS F., ARVIEUX J., CORDONNIER D.
Echanges plasmatiques.
Alpes Med., 1981, 1 : 424-429
- 57 - CHESON B.D., BLUMING A.Z., ALROY J.
Cogan's syndrome : A systemic vasculitis.
Am. J. Med, 1976, 60 : 549-555.
- 58 - CHEVANCE L.G., GALLI A., JEANMAIRE J.
Immuno-electrophoretic study of human perilymph.
Acta Otolaryngol. (Stockh.), 1960, 52 : 41.
- 59 - CHISIU N., CINCA D.
Etude de quelques fractions protéiques de la périlymphe.
Ann. Otol. Laryngol. (Paris), 1966, 83 : 741-746
- 60 - CLEMIS J.D.
Allergy as a cause of fluctuant hearing loss.
Otolaryngol. Clin. North. Am., 1975, 8 : 375-383
- 61 - CLOT J.
La réponse immunitaire chez l'homme.
Doc. Immunol. Inava, 2ième ed., 1986 : 5-85
- 62 - CLOT J., ELIAOU J-F.
Faits et hypothèses dans la pathogénie des maladies auto-immunes.
Presse Med., 1987, 16 : 1029-1030
- 63 - CODY D., SONES D.A.
Relapsing Polychondritis. Audiovestibular manifestations.
Laryngoscope, 1971, 25 : 1208-1222

- 64 - CODY D.
Rehabilitation for sensorineural hearing loss.
Clin. Otol. Am. Int. Symp.
Ed. Paparella M., Hohmann A., Huff J., Saint Louis, 1971.
- 65 - COGAN D.G., DICKERSIN G.R.
Non syphilitic interstitial keratitis with vestibular auditory symptoms.
Arch. Ophthalmol., 1964, 71 : 172-176
- 66 - COHEN I.R.
Regulation of autoimmune disease. Physiological and therapeutic.
Immunological Reviews, 1986, 94 : 5-21
- 67 - COLE R.R., JAHRSDOERFER R.A.
Sudden hearing loss : an update.
Am. J. Otol., 1988, 9 : 211-215
- 68 - CONN D.L., DICKINSON E.R., CARPENTER H.A.
The association of Churg and Strauss vasculitis with temporal involvement
primary biliary cirrhosis and polychondritis in a single patient.
J. Rheumatol., 1982, 9 : 744-748
- 69 - CREMER M.A., PITCOCK J.A., STUART J.M., KANG A.H., TOWNES A.S.
Auricular chondritis in rats. An experimental model of relapsing
polychondritis.
J. Exp.Med., 1981, 154 : 535-540
- 70 - DA SILVA D.C., CHAUNU M.P., THENINT J.P., ROSSA Y., SCHUPP C.H.,
LECHEVALIER B.
Syndrome de Cogan d'origine ourlienne. A propos d'une observation.
Rev. Otol.Neurol.Ophtalmol., 1982, 54 : 255-260
- 71 - DAMIANI J.M., LEVINE H.L.
Relapsing Polychondritis. Report of ten cases.
Laryngoscope, 1979, 89 : 929-945
- 72 - DAROUGAR S., JOHN C., VISWAHINGAM M., CORNELL L.
Isolation of chlamydia psittaci from a patient with interstitial keratitis and
uveitis, associated with otological and cardiovascular lesions.
Br. J. Ophthalmol., 1978, 62 : 709-714
- 73 - DAUSSET J., MARIKA P.L.A.
HLA complexe majeur d'histocompatibilité de l'homme.
Ed. Flamm. Med. Sc., 1985
- 74 - DAVIES D.G.
Biochemistry of the inner ear fluids. Experimental and clinical observations.
J. Laryngol., 1968, 82 : 301-311
- 75 - DEMETER I., DEMETER E.
Hipoacuzie de perceptie bilaterala, simptom de debut si dominant in Boala
Takayasu.
Otorinolaringologia, 1985, 30 : 145-151
- 76 - DJUPESLAND G., FLOTTORP G., HANSEN E., SJAASTAD O.
Cogan's syndrome. The audiological picture.
Arch. Otolaryngol., 1974, 99 : 218-225

- 77 - DEL CARPIO J., ESPINOZA I.R., KIRK-OSTERLAND C.
Cogan's syndrome and HLA BW17.
New Engl. J. Med., 1976, 295 : 1262-1263
- 78 - DOIG J.A., WHALEY K., DICK W.C., NUKI G.,
WILLIAMSON J.,BUCHANAM W.W.
Otolaryngological aspects of Sjögren's syndrome.
Br. Med. J., 1971, 4 : 460-463
- 79 - DOLAN D.L., LEMMON G.B., TEITELBAUM S.L.
Relapsing polychondritis analytical literature review and studies on
pathogenesis.
Am. J. Med., 1966, 41 : 285-289
- 80 - EBRINGER R., ROOK G., SWANA G.T., BOTTAZZO G.F., DONIACH D.
Autoantibodies to cartilage and type II collagen in relapsing polychondritis
and other rheumatic diseases.
Ann. Rheum. Diseases, 1981, 40 : 473-479
- 81 - EDSTRÖM S., VAHLNE A.
Immunological findings in a case of Cogan's syndrome.
Acta otolaryngol. (Stockh.), 1976, 82 : 212-215
- 82 - EMILIE D., GALANAUD P.
Glucocorticoïdes et interleukines.
Semaine des hôpitaux, 1988, 64 : 498-500
- 83 - ELIES W., PLESTER D.
Sensorineural hearing loss and immunity.
In Immunobiology, Autoimmunity and Transplantation in Otorhinolaryngol.
Ed. Veldman J.E., Mc Cabe B.F., Huizing E.H et al.
Kugler pub., Amsterdam, 1985 : 111-118
- 84 - ENDICOTT J.N., STUCKER F.J.
Allergy in Ménière's disease related fluctuating hearing loss preliminary
findings in a double-blind crossover clinical study.
Laryngoscope, 1977, 87 : 1650-1657
- 85 - FELDMANN H.
Sudden hearing loss : a clinical survey.
Adv. Otorhinolaryngol., 1981, 27 : 40-69
- 86 - FEUTREN G., BACH J-F .
La cyclosporine et les maladies auto-immunes.
Rev. Med. Int., 1987, 8 : 91-107
- 87 - FINK C.W.
Vasculitis.
Pediat. Clin. North. Am., 1986, 33 : 1203-1219.
- 88 - FISCH U.
Management of sudden deafness.
Otolaryngol. Head. Neck. Surg., 1983, 96 : 57-68
- 89 - FISCHER E.R., HELLSTOM H.R.
Cogan's syndrome and systemic vascular disease. Analysis of pathologic
features with reference to its relationship of trombo-angeitis obliteraris.
Arch. Pathol., 1961, 72 : 572-592

- 90 - FOIDART J.M., ABES H., MARTIN G.R., ZIZIC T.H.
Antibodies to type II collagen in relapsing polychondritis.
New Engl. J. Med., 1978, 299 : 1203-1207
- 91 - FORD R.G., SICKERT R.G.
Central nervous system manifestations of periarteritis nodosa.
Neurol., 1965, 57 : 114-122
- 92 - FRANCIS O.A., BADDIE H.C.
Acute hearing loss in giant cells arteritis.
Post. Grad. Med. J., 1982, 58 : 357-358
- 93 - FRANCOEUR A.M., HEITZMANN J.G.
Auto-antibodies : terms and concepts.
Clin. Immunol. Immunopathol., 1988, 47 : 245-252
- 94 - FRIEDMANN I., BAUER F.
Wegener's granulomatosis causing deafness.
J. Laryngol. Otol., 1973, 87 : 449-464
- 95 - FUKUDA S., KEYTHLEY E.M., HARRIS J.P.
The development of endolymphatic hydrops following CMV inoculation of the endolymphatic sac.
Laryngoscope, 1988, 98 : 435-443
- 96 - FUTAKI T., YAMANE M., SHIRHATA A., OHTA T., HIRAI K.
Immunological analysis of IgG and other protein fractions in endolymph obtained from endolymphatic sac of Meniere's patient and control.
Acta Otolaryngol. Stockh., 1985, supp 419 : 71-78
- 97 - FUTAKI T., NAGAO Y.
Immunohistochemical investigation of the lateral wall of the endolymphatic sac of Ménière's patient and control.
Pract. Otol., 1986, 79 supp 8 : 59-62
- 98 - FUTAKI T., SEMBA T., KUDO Y.
Treatment of hydropic patients by immunoglobulin with methyl B12.
Am. J. Otol., 1988, 9 : 131-135
- 99 - GEBBERS J.O., ALTERMATT H.J., ARNOLD W., LAISSUE J.A., PFALTZ C.R.
Bindung von Serum-Immunglobulinen an menschliches Innenohrgewebe bei Innenohrschwerhörigkeit : Methodische Grenzen.
H.N.O., 1987, 35 : 487-491
- 100 - GIORDANO M., LA MONTAGNA G., CAPELLI L., VATTI M., VALENTINI G.
Rareté de la crise rénale sclérodermique dans la population italienne et caractère exceptionnel du syndrome de Vogt Koyanagi Harada au cours de la sclérose systémique.
Press. Med., 1986, 15 : 892.
- 101 - GIROUX L., PAQUIN F., GUERARD-DESJARDINS M.J., LEFAIVRE A.
Relapsing polychondritis : an autoimmune disease.
Seminars in Arthritis and Rheumatism, 1983, 13 : 182-187

- 102 - GOODWILL C.J., LORD I.J., KNILL J.
Hearing in rheumatoid arthritis.
Ann. rheum. dis., 1972, 31 : 170-173
- 103 - GOUET D., ANQUEZ M., RISSE J-F., BECO-GIRAUDON B.
Association d'une maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, d'un syndrome de Gougerot-Sjögren et d'un érythème noueux.
Presse Med., 1984, 13 : 624.
- 104 - GOW J.A., OSTLER H.B., SCHACHTER J.
Inclusive conjunctivitis with hearing loss.
J.A.M.A. 1974, 229 : 519-520
- 105 - GOYCOOLEA M.V., PAPARELLA M.M., GOLDBERG B.,
CARPENTER A.M.
Permeability of the round window membrane in otitis media.
Arch. Otolaryngol., 1980, 106 : 430-433
- 106 - GUSSEN R.
Sudden deafness of vascular origin : a human temporal bone study.
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 1976, 85 : 94-100
- 107 - GUSSEN R.
Polyarteritis nodosa and deafness . A human temporal bone study.
Arch. Otolaryngol., 1977, 217 : 263-271
- 108 - GUSSEN R.
Melanocyte system of the endolymphatic duct and sac.
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 1978, 87 : 175-179
- 109 - GUSSEN R.
Vascular mechanisms in Ménière's disease.
Arch. Otolaryngol., 1982, 108 : 544-549
- 110 - HAMBLIN T.J., MUFTI G.J., BRACEWELL A.
Severe deafness in systemic lupus erythematosus : its immediate relief by plasma exchange.
Br. Med. J., 1982, 284 : p 1374.
- 111 - HAMMER H.
Cellular hypersensitivity to uveal pigment confirmed by leukocytes migration tests in sympathetic ophthalmic and Vogt-Koyanagi-Harada syndrome.
Br. J. Ophthal., 1974, 58 : 773-776
- 112 - HARADA T., MATSUNAGA T., HONG K., INOVE K.
Endolymphatic hydrops and type III allergic reaction.
Acta. Otolaryngol., 1984, 97 : 450-459
- 113 - HARRIS J.P., RYAN A.F.
Immunobiology of the inner ear.
Am. J. Otolaryngol., 1984, 5 : 418-425
- 114 - HARRIS J.P.
Immunology of the inner ear : evidence of local antibody production.
Ann. Oto. Rhinol. Laryngol., 1984, 93 : 157-162

- 115 - HARRIS J.P., RYAN A.F.
Effect of a middle ear immune response on inner ear antibody levels.
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 1985, 94 : 202-206
- 116 - HARRIS J.P., WOOLF W.K., RYAN A.F.
The elaboration of systemic immunity following inner ear immunization.
Am. J. Otol., 1985, 6 : 148-152
- 117 - HARRIS J.P., LOW N.C., HOUSE W.F.
Contralateral hearing loss following inner ear injury :sympathetic
cochleolabyrinthitis ?
Am. J. Otol., 1985, 6 : 371-377
- 118 - HARRIS J.P., WOOLF W.K., NIGEL K., RYAN A.F.
A reexamination of experimental type II collagen autoimmunity : middle and
inner ear morphology and function.
Ann. Oto. Rhinol. Laryngol., 1986, 95 : 176-180
- 119 - HARRIS J.P.
Experimental autoimmune sensorineural hearing loss.
Laryngoscope, 1987, 97 : 63-76
- 120 - HAWKINS J.E
Microcirculation in the labyrinth.
Arch. Otorhinolaryngol., 1976, 212 : 241-251
- 121 - HAYNES B.F., KAISER-KUPFER M.I., MASON P., FAUCI A.S.
Cogan's syndrome : studies in thirteen patients, long-term follow-up, a review
of literature.
Medicine, 1980, 59 : 426-441
- 122 - HAYNES B.F., PIKUS A., KAISER-KUPFER M.I.
Successful treatment of sudden hearing loss in Cogan's syndrome with
corticosteroids.
Rheumatism, 1981, n°24 : 501-504
- 123 - HEBBAR M., GOSSET D., SAVIWEL P., HATRON P.Y., DEVULDER B.
Efficacité des embols de méthylprednisolone sur l'atteinte auditive du
syndrome de Cogan.
Presse Med., 1989, 18 : 129.
- 124 - HEYWORTH T., LIYANAGE S.P.
A pilot survey of hearing loss in patients with rheumatoïd arthritis.
Scan. J. Rhumatol., 1972, 1 : 81-83
- 125 - HOLLANDERS D.
Sensorineural deafness. A new complication of ulcerative colitis ?
Postgrad. Med. J., 1986, 62 : 753-755
- 126 - HOOPER R., HOLDEN H.
Acoustic and vestibular problems in sarcoïdosis.
Arch. Otolaryngol., 1970, 92 : 386-391
- 127 - HOSHINO T., KATO I., KODAMA A., SUZUKI H.
Sudden deafness in relapsing polychondritis.
Acta. Otolaryngol., 1978, 86 : 418-427

- 128 - HOWARD J.F., PEDRO P.
Wegener's granulomatosis and other granulomatosis diseases of the ear.
In Immunology of the ear.
Ed. Bernstein J.M., Ogra P.L., Raven Press, N.Y, 1987 : 489-499.
- 129 - HUGHES G.B., KINNEY S.E., BARNA B., TOMSAK R.L.,
CALABRESE R.H.
Autoimmune reactivity in Cogan's syndrome : A preliminary report.
Otolaryngol. Head. Neck. surg., 1983, 91 : 24-33
- 130 - HUGHES G.B., KINNEY S.E., BARNA B., TOMSAK R.L.,
CALABRESE R.H.
Autoimmune vestibular dysfunction : preliminary report.
Laryngoscope, 1985, 95 : 893-897
- 131 - HUGHES G.B., KINNEY S.E., BARNA B., TOMSAK R.L.,
CALABRESE R.H.
Predictive value of laboratory tests in autoimmune inner ear diseases :
preliminary report.
Laryngoscope, 1986, 96 : 502-505
- 132 - HUGHES G.B., BARNA B., KINNEY S.E., CALABRESE L., NALEPA N.J.
Clinical diagnosis of immune inner ear disease.
Laryngoscope 1988, 98 : 251-253
- 133 - HULSE M., PARTSCH C.S.
Vogt-Koyanagi-Harada syndrom, uveitis und Schwerhörigkeit.
H.N.O, 1971, 19 : 175-179
- 134 - HYBELS R.L., RICE D.H.
Neuro-otologic manifestations of sarcoïdosis.
Laryngoscope, 1976, 86 : 1873-1878
- 135 - IKEDA M., SANDO I.
Vascularity of endolymphatic sac in Ménière's disease. A histopathological
study.
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 1985, 94 (suppl) : 6-10
- 136 - ISHII T., TOMIYAMA M.
Sudden deafness with severe loss of cochlear neurons.
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 1977, 86 : 541-548
- 137 - JACKSON C.G., GLASSCOCK M.E., DAVIS W.E.
Medical management of Ménière's disease.
Ann. Otol., 1981, 90 : 142-147
- 138 - JAHRSDOERFER R.A., THOMSON E.G., JOHNS M.E.E.,
CANTRELL R.W.
Sarcoïdosis and fluctuating hearing loss.
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 1981, 90 : p 16.
- 139 - JAKSCH-WARTENHORST R.
Polychondropathia.
Wein Arch. Inn. Med., 1923, 6 : 93-100

- 140 - JENKINS H.A., POLLAK A.M., FISCH U.
Polyarteritis nodosa as a cause of sudden deafness. A human temporal bone study.
Am. J. Otol., 1981, 2 : 99-107
- 141 - JONKERS G.H., KWADIJK E.M., TIO L.
Necrotizing polyarteritis and serous otitis media.
North. J. Med., 1975, 18 : 142-144
- 142 - JUHN S.K., RIBAK L.P.
Labyrinth barriers and cochlear homeostasis.
Acta Otolaryngol., 1981, 91 : 529-534
- 143 - KAHN M.F., PELTIER A.P.
Maladies systémiques.
2ième ed., Flamm. Med. Sc., 1985
- 144 - KAISER-KUPFER M.I., MITTAL K.K., HAYNES B.F.
The HLA antigen in Cogan's syndrome.
Am. J. Ophthalmol., 1978, 86 : 314-316
- 145 - KANE K.
Deafness in sarcoidosis.
J. Laryngol. Otol., 1976, 90 : 531-537
- 146 - KANZAKI J., O-UCHI T.
Steroid-responsive bilateral sensorineural hearing loss and immune complexes.
Arch. Otorhinolaryngol., 1981, 230 : 5-9
- 147 - KANZAKI J., O-UCHI T.
Circulating immune complexes in steroid responsive sensorineural hearing loss and the long term observation.
Acta Otolaryngol., 1983, 393 supp : 77-84
- 148 - KANZAKI J.
Idiopathic sudden progressive hearing loss and round window membrane rupture.
Arch. Otorhinolaryngol., 1986, 243 : 158-161
- 149 - KAZATCHKINE M.
Complément et corticostéroïdes.
Semaine des hôpitaux, 1988, 64 : 510-512
- 150 - KEMPF H.G., HORNIG T.
Immunologische Befunde und Therapieergebnisse bei chronisch progredienter Innenohrscherhörigkeit.
H.N.O, 1987, 35 : 38-42
- 151 - KIMURA R.S., LUNDQUIST P.G., WERSALL T.
Ultrastructural organization of epithelial lining in the endolymphatic duct and sac in the guinea pig.
Acta Otolaryngol. (Stockh.), 1964, 57 : 65-80
- 152 - KIMURA R.S., OTA C.Y.
Ultrastructure of the cochlear blood vessels.
Acta otolaryngol., 1974, 77 : 231-250

- 153 - KIMURA R.S.
Animal models of inner ear vascular disturbances.
Am. J. Otol., 1986, 7 : 130-139
- 154 - KITAHARA M., TAKEDA T., YAZAWA Y.
Experimental study on Ménière's disease.
Otolaryngol. Head. Neck. Surg., 1982, 90 : 470-481
- 155 - KORNBLUT A.D., WOLFF S.M., DEFRIES H.O., FAUCI A.S.
Wegener's granulomatosis.
Laryngoscope, 1980, 90 : 1453-1465
- 156 - KOYANAGI Y.
Dysakusis, Alopecia und Poliosis hei Schmerer Uveitis micht traumatischen Ursprungs.
Klin. Monatsbl. Augenheilkd., 1929, 82 : 194- 198
- 157 - KREMER D., HOOD W.E., NUKI G.
Sudden deafness with sero-sanguinous effusion in a patient with reumatoïd arthritis.
Br. J. Clin. Pract., 1975, 29 : 347-348
- 158 - KUBO T., MATSUNAGA T., ASAI H., KAWAMOTO K., KUSAKARI J.,
NOMURA Y., ODA M., YANAGITA N., NIWA H., UEMURA T.,
KOMUNE S.
Efficacy of defibrinogenation and steroid therapies on sudden deafness.
Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg., 1988, 114 : 649-651
- 159 - LAFFIN M.A., WINKELAAR R., DIDUCH L.T.
Vestibuloauditory impairment in Cogan's syndrome : a case report.
J. Otolaryngol., 1987, 16 : 137-139
- 160 - LAKE-BAKAAR G.
Polyarteritis nodosa presenting with bilateral nerve deafness.
J. Roy. Soc. Med., 1978, 71 : 144-147
- 161 - LEGROS M., BLONDEL J-M., LONGUEBRAY A.
Granulomatose de Wegener à début atypique.
Ann. Otol. Laryngol.(Paris), 1979, 62 : 531-536
- 162 - LEHNHARDT E.
Plötzliche-Hörstörungen auf beiden Seiten gleichzeitig oder nacheinander aufgetreten.
Laryngol. Rhinol. Otol., 1958, 37 : 1-16
- 163 - LEONE C.A., FEGHALI J.G., LINTHICUM F.H.
Endolymphatic sac : possible role in autoimmune sensorineural hearing loss.
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 1984, 93 : 208-209
- 164 - LEYS D., DEFOORT S., QUEVAL P., DUJARDIN J-J., PETIT H.
Le syndrome de Cogan. Une observation avec vascularite systémique.
Sem. Hôp., 1986, 62 : 3857-3859

- 165 - LIM D.J., GLASSCOCK M.E.
 Fine morphology of the endolymphatic sac in Ménière's disease.
 In Ménière's disease : pathogenesis, diagnosis and treatment.
 Ed. Vosteen K.H., Schuknecht M., Pfaltz C.R., Wersall J., Kimura R.S.,
 Morgenstern C., Juhn S.K.
 Thieme Stratton, NY, 1980 : 115-127
- 165' - LIM D.J.
 Morphological basis for understanding inner ear immunology.
 In: Immunobiology, histophysiology and tumor immunology in otolaryngology,
 Ed, Veldman J.E.; Kugler pub. 1987: 68-74
- 166 - LIMON S., GIRARD P., BLOCH M-E., GUILLEVIN L., FOREST A.
 Les aspects actuels du syndrome de Vogt Koyanagi Harada.
 J. Fr. Ophthalmol., 1985, 8 : 29-35
- 167 - LINTHICUM F.H., SCHWARTZMAN J.A.
 Wegener granulomatosis appearing initially as otitis media.
 Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol., 1972, 76 : 301-307
- 168 - LUBIN J.R., NI C., ALBERT D.M.
 Clinicopathological study of the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome.
 Int. Ophthalmol. Clin., 1982, 22 : 141-156
- 169 - LUNDQUIST P.G.
 Aspects on endolymphatic sac morphology and function.
 Arch. Otorhinolaryngol., 1976, 212 : 231-241
- 170 - MACKAY I.R.
 The nature of autoimmune disease.
 Ciba Found. Symp., 1987, 129 : 177.
- 171 - MAEZAWA N., YANO A., TANIGUCHI M., KOJIMA S.
 The role of cytotoxic T lymphocytes in the pathogenesis of Vogt-Koyanagi-
 Harada disease.
 Ophthalmologica, 1982, 185 : 179-186
- 172 - MAKIMOTO K., TAKEDA T., SILVERSTEIN H.
 Chemical composition in various compartments of inner ear fluid.
 Arch. Otorhinolaryngol., 1978, 220 : 259-264
- 173 - MALMWALL B., BENGISSON B.A.
 Giant cell arteritis.
 Scand. J. Rheumatol., 1978, 7 : 154-160
- 174 - MATTOX D.E., SIMONS F.B.
 Natural history of sudden sensorineural hearing loss.
 Ann. Otol., 1977, 86 : 463-480
- 175 - Mc ADAM L.P., O'HANLAN M.A., BLUESTONE R., PEARSON C.H.
 Relapsing polychondritis : prospective study of 23 patients and a review of the
 literature.
 Med., 1976, 55 : 193-215
- 176 - Mc CABE B.F.
 Autoimmune sensorineural hearing loss.
 Ann. Otol., 1979, 88 : 585-589

- 177 - Mc CABE B.F.
Autoimmune inner ear disease.
In *Immunology of the ear*
Ed. Bernstein J.M., Ogra P.L., 1987, Raven Press : 427-435
- 178 - Mc CAFFREY T.V., MC DONALD T.J., FACER G.W., DEREMEE R.
Otologic manifestations of Wegener's granulomatosis.
Otolaryngol. Head. Neck. Surg., 1980, 88 : 586-593
- 179 - Mc DONALD T.J., VOLLERTSEN R.S., YOUNGE B.R.
Cogan's syndrome : audiovestibular involvement and prognosis in 18 patients.
Laryngoscope, 1985, 95 : 650-654
- 180 - Mc NEIL N.F., BECKE M., REINGOLD I.M.
Polyarteritis nodosa causing deafness in an adult : report of a case with special reference to concepts.
Ann. Int. Med., 1952, 37 : 1253-1267
- 181 - MEYER B., CHABOLLE R., OMUR M., VERICEL R., KHALIFAT S.,
CHOUARD C-H.
Bilan étiologique et résultats thérapeutiques des surdités brusques.
82 ième Congrès Français d'ORL, ed. Arnette, 1985 : 189-199
- 182 - MEYER O., SEMMACHE M., MITROVIC D., RYCKEWAERT A.
Les anticorps anticollagène. Détection au cours de la polyarthrite rhumatoïde, de la polychondrite chronique atrophiante et de divers rhumatismes inflammatoires chroniques.
Rev. Rhum., 1983, 50 : 493-499
- 183 - MOGAN R.F., BAUMGARTNER C.S.
Ménière's disease complicated by recurrent keratitis : excellent results following cervical ganglionectomy.
West. J. Surg., 1934, 42 : 628-630
- 184 - MOGI G., LIM D.J., WATANABE N.
Immunologic study of the inner ear. Immunoglobulins in perilymph.
Arch. Otolaryngol., 1982, 108 : 270-275
- 185 - MORRISON A.W.
Predictive tests for Ménière's disease.
Am. J. Otol., 1986, 7 : 5-10
- 186 - MOSKOWITZ D., LEE K.J., SMITH H.W.
Steroid use in idiopathic sudden sensorineural hearing loss.
Laryngoscope, 1984, 94 : 664-666
- 187 - MURALDA C., PFALTZ C.R.
Innenohrschwerhörigkeiten unklarer Aetiologie : Klinische Befunde.
In *Aktuelle Probleme der Otorhinolaryngologie*, 1986 : 7-12.
Ed. Kellerhals B., Fisch U., Mann J., Montandon P., De Renier J-P.,
Terrier G.
- 188 - MUKAI K., YOSHIMURA S., ANZAI M.
Effects of decalcification on immunoperoxidase staining.
Am. J. Surg. Pathol., 1986, 10 : 413-419

- 189 - NADOL J.B., THORNTON A.R.
Ultrastructural findings in a case of Ménière's disease.
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 1987, 96 : 449-454
- 190 - NARDUCCI P., GRILL V., ZWEYER M., BAREGGI R., MALLARDI F., FUSAROLI P.
Histochemical study on melanocytes in the inner ear vestibulum of guinea pig.
Z. Mikrosk. Anat. Forsch. Leipzig, 1988, 102 : 213-220
- 191 - NARULA A.A., POWELL R.J.
Audiological profiles in systemic lupus erythematosus.
In immunobiology, histophysiology and tumor immunology in otolaryngology.
Ed. Veldmann J.E. et al., Kugler pub., 1987 : 423-424
- 192 - NASHEF L., DOHERTY M., DIEPPE P.
Relapsing polychondritis : a primary or secondary autoimmune disease ?
Br. J. Rheum., 1986, 25 : 85-86
- 193 - NEGRONI L., TIBURIO G.
La sindrome di Cogan.
Riv. Otoneuro. Oftalmol., 1959, 61 : 695.
- 194 - NOMURA Y., KITAMURA K.
Abrupt (sharp cut) type sensorineural hearing loss : a human temporal study.
Auris Nasus-Larynx, 1979, 6 : 13-21
- 195 - NOMURA Y., MORI S., TSUCHIDA M., SAKURAI T.
Deafness in cryoglobulinemia.
Ann. Otol. Laryngol., 1982, 91 : 250-255
- 196 - OHNO S.
Vogt Koyanagi Harada's disease.
In Saari K.M., uveitis update, Elsevier, Amsterdam, 1984 : 401-405
- 197 - OKUBO K., KURIMOTO S., OKUBO K., MATSUMOTO K., YOKOYAMA M-M.
Surface markers of peripheral blood lymphocytes in Vogt Koyanagi Harada disease.
J. Clin. Lab. Immunol., 1985, 17 : 49-52
- 198 - PALVA T., RAUNIO V.
Disc electrophoretic studies of human perilymph and endolymph.
Acta Otolaryngologica, 1967, 63 : 128-137
- 199 - PALVA T., RAUNIO V.
The total protein of human perilymph.
Acta Otolaryngologica, 1969, 67 : 211-216
- 200 - PEARSON C., KLINE H., NEWCOMER V.
Relapsing polychondritis.
N. Engl. J. Med., 1960, 263 : 51-58
- 201 - PEETERS G.H., PINCKERS A.J., CREMERS C.W., HOEFNAGELS W.H.
Atypical Cogan's syndrome : an autoimmune disease ?
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 1986, 95 : 173-175

- 202 - PEITERSEN E., CARLSEN B.H.
Hearing impairment as the initial sign of polyarteritis nodosa.
Acta. Otolaryngol., 1966, 61 : 189-195
- 203 - PLESTER D., ZANETTI F., BERG P.A., KLEIN R.
Diagnostic tools for immune-mediated sensorineural hearing loss.
In *Immunobiol. Histophysiol. Tumor Immunol. in Otorhinolaryngol.*
Ed. Veldmann J.E., Huizing E.H, Lim D.J., Mc Cabe B.F., et al., Kugler 1987 :
33-37
- 204 - PLESTER D., SOLIMAN A.M.
Autoimmune hearing loss.
Am. J. Otol., 1989, 10 : 188-192
- 205 - PORTMANN D.
Immunisation par le collagène de type II : étude fonctionnelle et
morphologique de l'oreille interne du cobaye.
Mémoire DEA neurosciences. Labo. audiol. exp.
Inserm, U 229, 1988
- 206 - QUICK C.A., FISH A., BROWN C.
The relationship between cochlea and kidney.
Laryngoscope, 1973, 83 : 1469-1482
- 207 - QUICK C.A.
Antigenic causes of hearing loss.
Otolaryngol. Clin. North. Am., 1975, 8 : 385-394
- 208 - RABINOVITCH J., DONNENFELD E.D., LAIBSOW P.R.
Management of Cogan's syndrome.
Am. J. Ophthalmol., 1986, 101 : 494-495
- 209 - RAJAPAKE D.A., BYWATERS E.G.L.
Cell mediated immunity to cartilage proteoglycan in relapsing polychondritis.
Clin. Exp. Immunol., 1974, 16 : 497-502
- 210 - RAREY K.E., BICKWELL J.M., DAVIS L.E.
Intralabyrinthine osteogenesis in Cogan's syndrome.
Am. J. Ophthalmol., 1986, 101 : 387-390
- 211 - RASK-ANDERSEN H.
The vascular supply of the endolymphatic sac.
Acta. Otolaryngol., 1979, 88 : 315-327
- 212 - RASK-ANDERSEN H., BREDBERG G., STAHLÉ J.
Structure and function of the endolymphatic duct.
In *Meniere's disease : Pathogenesis, diagnosis and treatment.*
Ed. Voosteen K.H., Schuknecht M., Pfaltz C.R. et al., Thieme Stratton, N.Y,
1980 : 99-109.
- 213 - RASK-ANDERSEN H., STAHLÉ J.
Immunodefence of the inner ear ? lymphocyte-macrophage interaction in the
endolymphatic sac.
Acta. Otolaryngol., 1980, 89 : 283-294

- 214 - RASK-ANDERSEN H., FRIBERG U., ERWALL C.
Experimental pathology of the endolymphatic sac.
In *Immunobiol. Histophysiol., Tumor Immunol. in Otorhinolaryngol.*
Ed. Veldman J.E., Huizing E.H., Lim D.J., Mc Cabe B.F et al., Kugler, 1987 :
95-99
- 215 - RENVERSEZ J.C.
Détection, analyse et signification des cryoglobulines.
Rev. Prat., 1989, 49 : 39-40
- 216 - ROITT I.M., BROSTOFF J., MALE D.K.
Immunologie fondamentale et appliquée.
In *Medecine et Sciences Internationales.*
Ed. Fridman W.H, 1985 : 1-12
- 217 - SAIJO S., KIMURA R.S.
Distribution of HRP in the inner ear after injection into the middle ear cavity.
Acta. Otolaryngol. Stockh., 1984, 97 : 593-610
- 218 - SAITO H., KITAHARA M., YAZAWA Y., MATSUMOTO M.
Histopathologic findings in surgical specimens of endolymphatic sac in
Ménière's disease.
Acta. Otolaryngol., 1977, 83 : 465-49
- 219 - SANDO I., OGAWA A., JAFEK B.W.
Inner ear pathology. Following injury to the eight cranial nerve and the
labyrinthine artery.
Ann., Otol. Rhinol. laryngol., 1982, 91 : 136-141
- 220 - SAWADA I., KITAHARA M., KITAJIMA K., YAZAWA Y.
Induction of experimental endolymphatic hydrops by immunologic techniques.
Am. J. Otol., 1987, 8 : 189-194
- 221 - SCHATZ M.S., ZEIGER R.S.
Otologic manifestations of systemic immunologic diseases.
In *Immunology of the ear.*
Ed. Bernstein J.M., Ogra P.L., Raven Press, N.Y., 1987 : 481-487
- 222 - SCHIFF M., YOO T.J.
Immunologic aspects of otologic diseases : a overview.
Laryngoscope, 1985, 95 : 259-269
- 223 - SCHINDLER R.A., HORN K.L., LEAKE-JONES P., MAGLIO M.
The ultrastructure of the endolymphatic sac in Ménière's disease.
Laryngoscope, 1979, 89 : 95-107
- 224 - SCHINDLER R.A.
Histopathology of the human endolymphatic sac.
Am. J. Otol., 1981, 3 : 139-143
- 225 - SCHRADER B.
Primary manifestation of Wegener's granulomatosis of the ear with reversible
sensoryneural hearing loss.
Laryngol. Rhinol. Otol. (Stuttgart), 1986, 65 : 29-31
- 226 - SCHROTT A., SPOENDLIN H.
Pigment anomaly associated inner ear deafness.
Acta. Otolaryngol. Stockh., 1987, 103 : 451-457

- 227 - SCHUKNECHT H.F.
Pathology of the ear.
Harvard University Press, Cambridge, MA, 1974 : 1-489
- 228 - SCHUKNECHT H.F., GULYA A.J.
Endolymphatic hydrops : an overview and classification.
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 1983, 92 : 1-20
- 229 - SCHUKNECHT H.F., DONAVAN E.D.
Pathology of idiopathic sudden hearing loss.
Arch. Otol. Rhinol. Laryngol., 1986, 243 : 1-15
- 230 - SEALS R.L., RISE E.N.
Vogt Koyanagi Harada syndrome
Arch. Otolaryngol., 1967, 86 : 419-423
- 231 - SERGENT J.S., CHRISTIAN C.L.
Necrotizing vasculitis after acute serous otitis media.
Ann. Int. Med., 1974, 81 : 195-199
- 232 - SHALIA F.T., SHEEHY J.L.
Sudden sensorineural hearing impairment : a report of 1220 cases.
Laryngoscope, 1976, 86 : 389-398
- 233 - SHEA J.J.
Autoimmune sensorineural hearing loss as an aggravating factor in Ménière's disease.
Adv. Oto. Rhino. Laryngol., 1983, 30 : 254-257
- 234 - SHOENFELD Y., SCHWARTZ R.S.
Immunologic and genetic factors in autoimmune diseases.
New Eng. J. Med., 1984, 311 : 1019-1029
- 235 - SHOENFELD Y., ISENBERG D.A.
The mosaic of autoimmunity.
Immunology today, 1989, 10 : 123-126
- 236 - SIGLOCK T., BROOKES K.H.
Sensorineural hearing loss associated with Takayasu's disease.
Laryngoscope, 1987, 97 : 797-800
- 237 - SILVERSTEIN H., GRIFFIN W.L.
Comparison of inner ear fluids in the antemortem and post mortem state of the cat.
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 1970, 79 : 178-186
- 238 - SILVERSTEIN H., NAUFAL P., BELAL A.
Causes of elevated perilymph protein concentrations.
Laryngoscope, 1973, 6 : 476-487
- 239 - SOLIMAN A.M.
The use of immunofluorescence in the non decalcified frozen guinea pig cochlea to detect antibodies in inner ear disorders.
Arch. Otorhinolaryngol., 1987, 244 : 241-246

- 240 - SOLIMAN A.M.
A comparative immunofluorescent study of fixed decalcified tissue and frozen non decalcified tissue from guinea pig cochlea.
Arch. Otorhinol. Laryngol., 1988, 245 : 337-342
- 241 - SOLIMAN A.M.
An improved technique for the study of immunofluorescence using the frozen non-décalcified guinea pig cochlea.
J. Laryngol.Otol., 1988, 102 : 216-218
- 242 - SOLIMAN A.M.
Experimental autoimmune inner ear disease.
Laryngoscope, 1989, 99 : 188-193
- 243 - STEPHENS S.D., LUXON L., HINCHCLIFFE R.
Immunological disorders and auditory lesions.
Audiology, 1982, 21 : 128-148
- 244 - STERKERS O., FERRARY E., TRAN. BA. HUY. P.
Physiologie des liquides labyrinthiques.
Encycl. Med. Chir., Oto. Rhino. Laryngol., 1986, 20 030 B10, 10 : 4p.
- 245 - STERKERS O., LERICH P., FERRARY E., PAQUELIN F.
Effets du mannitol sur les liquides de l'oreille interne. Application au traitement des surdités.
Ann. Oto. Laryngol. (Paris), 1987 , 104 : 127-135
- 246 - SUDO N., YOO T.J.
Effect of anti-inflammatory drugs on collagen-induced autoimmune inner ear disease.
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 1988, 97 : 153-158
- 247 - SUMMERS R.W., HARKER L.
Ulcerative colitis and sensorineural hearing loss : is there a relationship ?
Clin. Gastroenterol., 1982, 4 : 251-252
- 248 - TAGAWA Y., SUGIURA S., YAKURA H., WAKISAKA A., AIZAWA M., ITAKURA K.
HLA and Vogt Koyanagi Harada syndrome.
Jap. J. Ophthalmol., 1977, 21 : 22-27
- 249 - TALAL N.
L'auto-immunité : prospective et santé.
Immunol. Nouv. Front., 1987, 42 : 75-80
- 250 - TERRAYAMA Y., SASAKI Y.
Studies on experimental allergic (isoimmune) labyrinthitis in guinea pig.
Acta. Otolaryngol. (Stockh.), 1964, 58 : 49-64
- 251 - TODD I., LONDEI M., PUJDL-BORRELL R., MIRAKIAW R., FELDMANN M., BOTTAZZO G.F.
HLA-D/DR expression on epithelial cells. The finger or the trigger ?
In Autoimmunity : Experimental and clinical aspects.
Ed. Schwartz R.S., Rose N.R., Ann. N-Y Acad. Sc., 1986, 475 : 241-250
- 252 - TOMIYAMA S., HARRIS P.J.
The endolymphatic sac : its importance in inner ear immune response.
Laryngoscope, 1986, 96 : 685-691

- 253 - TOMIYAMA S., HARRIS P.J.
The role of the endolymphatic sac in inner ear immunity.
Acta. Otolaryngol. (Stockh.), 1987, 103 : 182-188
- 254 - TOMIYAMA S., KEITHLEY E.M., HARRIS J.P.
Antigen-specific immune response in the inner ear.
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 1989, 98 : 447-450
- 255 - TRAN BA HUY P.
Electrophysiological and biochemical findings in four cases of Ménière's disease.
Acta. Otolaryngol. (Stockh.), 1984, 97 : 571-579
- 256 - TRAN BA HUY P., BRETTE M.D., FERRARY E., STERKERS O.
Microcirculation labyrinthique.
Encycl. Med. Chir. (Paris), Oto-Rhino-Laryngol., 20030 C10, 10-1986 : 4.
- 257 - TROFIMENKO N.P., LEINOV L.E., MAKOVSKAIA T.E., KOVALEV B.M.
Sostoianié sloukha ou bol'nykh krasnoï disseminiravannoï diskoïdnoi volchankoi.
Zh. Usnyh. Nos. Gorl. Bolezn (URSS), 1971, 31 : 51-52
- 258 - VALENZUELA R., COOPERRIDER P.A., COGATE P., DEODHAR S.D., BERGFELD W.F.
Relapsing polychondritis. Immunomicroscopic findings in cartilage of ear biopsy specimen.
Hum. Pathol., 1980, 11 : 19-22
- 259 - VELDMAN J.E., ROORD J.J., O'CONNOR A.F.
Autoimmunity and inner ear disorders : an immune complexe mediated sensorineural hearing loss.
Laryngoscope, 1984, 94 : 501-507
- 260 - VELDMAN J.E.
Pharmacological treatment of immune mediated inner ear disorders. A clinical immunology. An audiology survey.
Scand. Audiol., 1986, 26 : 21-26
- 261 - VELDMAN J.E.
Cochlear and retrocochlear immune mediated inner ear disorders. Pathogenetic mechanisms and diagnostic tools.
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 1986, 95 : 535-540
- 262 - VINCENEUX P.
Polychondrite atrophiante.
Dans *Maladies Systémiques*.
Kahn M.F., Peltier A.P., 2e ed., Flammarion 1985 : 532-543
- 263 - VOGT
Frühzeitiges engrauen der zilien und bemerkungen über den sogenannten plötzlichen eintritt dieser veränderung
Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 1906,44:228.

- 264 - VOLLERTSEN R.S., Mc DONALD T.J., YOUNGE B.R., BANKE P.M.,
et al.
Cogan's syndrome : 18 cases and a review of the literature.
Mayo. Clin. Proc., 1986, 61 : 344-361
- 265 - WACKYM P.A., FRIBERG U., LINTHICUM F. et al.
Human endolymphatic sac : morphologic evidence of immunologic function.
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 1987, 96 : 276-281
- 266 - WEBER R.S., JENKINS H.A., COKER N.J.
Surdité de perception et rectocolite ulcéro-hémorragique.
Arch. Otolaryngol. (Paris), 1985, 4 : 146-148
- 267 - WEI N.R., GIEBEL W., PLESTER D.
Zur Verwendung von Cochleogewebe von Goldhamster und Menschen zur
Aurwertung Brumeraler Antikörper bei Innenohrkrankungen.
Arch. Otorhinolaryngol., 1986, 243 : 165-167
- 268 - WEI N.R., GIEBEL W.
Optimierung des Immunfluoreszentests für Antikörper im Serum von
Patienten mit Innenohrerkrankungen.
Laryngol. Rhinol. Otol., 1987, 66 : 6-10
- 269 - WILLIAMS L.L., LOWERY H.W., SHANNON B.T.
Evidence of persistent viral infection in Ménière's disease.
Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg., 1987, 96 : 276-281
- 270 - WILSON W.R., BYL F.M., LAIRD N.
The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden deafness.
Arch. Otolaryngol., 1980, 106 : 772-776
- 271 - WOLF D., BERNHARD W.G., TSUTSUMI S., ROSS I.S.,
NUSSBAUM H.E.
The pathology of Cogan's syndrome causing profound deafness.
Ann. Otol., 1965, 74 : 507-519
- 272 - WOLF M., KRONENBERG J., ENGELBERG S., LEVENTON G.
Rapidly progressive hearing loss as a symptom of polyarteritis nodosa.
Am. J. Otol., 1987, 8 : 105-108
- 273 - WOLFOVITZ Y., LEVY Y., BAOOK G.
Sudden deafness in a patient with temporalis arteritis.
I. Clin. Otol., Am. Int. Symp., Ed. Paparella M., Hohmann A., Huff J.,
Saint-Louis, 1971.
- 274 - WOOLF N.K., HARRIS J.P., RYAN A.F., BUTLER D.M., RICHMAN D.D.
Hearing loss in experimental cytomegalovirus infection of the guinea pig inner
ear : prevention by systemic immunity.
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 1985, 94 : 350-356
- 275 - WOOLF N.K., HARRIS J.P.
Cochlear pathophysiology associated with inner ear : immune responses.
Acta. Otolaryngol. (Stockh.), 1986, 102 : 353-364
- 276 - XENELLIS M.D., MORRISON A.W., Mc CLOWSKEY D.,
FESTENSTEIN H.
HLA antigens in the pathogenesis of Ménière's disease.
J. Laryngol. Otol., 1986, 100 : 21-24

- 277 - YASAWA Y., KITAHARA M.
Electron microscopic studies of the endolymphatic sac in Ménière's disease.
J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec., 1981, 43 : 121-130
- 278 - YOKOYAMA M.M.
Humoral and cellular immunity studies in patients with Vogt Koyanagi
Harada syndrome and pars planitis.
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1981, 20 : 364-370
- 279 - YOO T.J., TOMODA K., STUART J.M., CREMER M.A., TOWNES A.S.,
KANG A.H.
Type II collagen-induced autoimmune sensorineural hearing loss and
vestibular dysfunction in rats.
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 1983, 92 : 267-271
- 280 - YOO T.J.
Etiopathogenesis of Ménière's disease : a hypothesis.
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 1984, 113 : 6-12
- 281 - YOO T.J., FLOYD R., ISHIBE T., SHEA J.J., BOWMAN C.
Immunologic testing of certain ear diseases.
Am. J. Otol., 1985, 6 : 96-100
- 282 - YOO T.J.
Autoimmune disorders of the cochlea.
In Neurobiology of Hearing : the Cochlea.
Ed. Altschuler R.A., Hoffman D.W., Bobbin R.P., Raven Press N.Y., 1986 :
425-440
- 283 - ZANETTI F., KLEIN R., BERG P.A.
Progressive Innenohrkrankungen. Folge eines sekundären autoimmunem
Prozesses ?
H.N.O., 1987, 35 : 34-37
- 284 - ZECHNER G., ALTMANN F.
Histological studies on the human endolymphatic duct and sac.
Pract. Oto. Rhino. Laryngol., 1969, 31 : 65-83
- 285 - ZECHNER G.
Zum Cogan Syndrom.
Acta. Otolaryngol. (Stuttgart), 1980, 89 : 310-316



S E R M E N T D ' H I P P O C R A T E

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'HIPPOCRATE.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

