



Étude du comblement osseux dans la chirurgie du cholestéatome par application de modèles multi-états

Christol Fabre

► To cite this version:

Christol Fabre. Étude du comblement osseux dans la chirurgie du cholestéatome par application de modèles multi-états. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02333950

HAL Id: dumas-02333950

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02333950>

Submitted on 25 Oct 2019

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 SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.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/juridique/droit-auteur>



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
UFR DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année : 2019

ETUDE DU COMBLEMENT OSSEUX DANS LA CHIRURGIE DU CHOLESTEATOME
PAR APPLICATION DE MODELES MULTI-ETATS.

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

Christol FABRE

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE
GRENOBLE

Le : 23/10/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Monsieur le Professeur Christian RIGHINI

Membres :

Monsieur le Professeur Sébastien SCHMERBER, Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Eric TRUY

Monsieur le Docteur Georges DUMAS

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **Pr. Patrice MORAND**

Année 2019-2020

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Cancérologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH	LEROY Vincent	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Hygiène hospitalière
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAENG Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
MCF Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérard	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

Remerciements

Aux membres du jury :

Monsieur le Professeur Christian Adrien Righini : toute ma gratitude d'avoir accepté de présider la soutenance de cette thèse.

Monsieur le Professeur Sebastien Schmerber : je vous remercie de m'avoir confié ce travail dont le thème vous est cher. Que celui-ci soit l'humble témoignage de ma reconnaissance envers l'enseignement que vous m'avez accordé.

Monsieur le Professeur Eric Truy : j'ai toujours grandement apprécié vos allocutions en congrès, et vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail de thèse.

Monsieur le Docteur Georges Dumas : j'ai beaucoup aimé travailler à vos côtés dans l'enthousiasme et l'exaltation de la recherche en vestibulologie, j'espère que votre prochaine retraite n'atténuera pas votre optimisme. Un grand merci de jouer le rôle de « *candide* » (comme vous le dites si bien) pour l'évaluation de mon travail.

A mes collègues et amis :

A toute l'équipe du service d'ORL du CHU de Grenoble Alpes : secrétaires, aides-soignantes, infirmières de service et de consultation, IBODEs, cadres, votre travail admirable et votre dévouement nous permet d'exercer pleinement notre profession pour le bien des patients. Soyez remerciés pour la joie et l'entrain dont vous faites preuve, et pour m'avoir soutenu par vos connaissances et votre expérience dans mon exercice d'interne.

A nos assistants et chefs de clinique actuels (Cindy, Anne, Raphaëlle) et passés (pensée particulière pour toi Eléa). Puissé-je vous égaler en compétence, patience et pédagogie pendant mes prochaines années...

Aux Docteurs Ihab Atallah, Joelle Troussier, Anne Rivron, pour votre disponibilité et la formation que vous m'avez apporté.

A tous mes co-internes grenoblois, en commençant par Ashley ; je ne suis toujours pas d'accord avec toi sur Frédéric mais nous en discuterons autour d'une bonne bière. A Ludo, pour ton humour désespéré et ton absence de chance en garde qui nous font probablement tous réaliser à quel point nous avons de la chance... Marie, ton énergie joviale me manquera. A Mathieu, Olivier, Claire et Claire, Noémie, Ilan et Adrien, travailler avec vous est particulièrement enrichissant, continuez dans la bonne voie, pleins de courage.

A mes anciens colocataires et excellents amis, Quentin, Renaud, Manu, David, Bandeira, Paulo, Romain (<1mois mais ça compte quand même), Monsieur Mich', et je n'oublie pas les dames : Laure, Anne So, Floriane, Juju, Valéria, Fanny ainsi qu'à la dream team grenobloise (Pierre Luigi, mon chirurgien : le bon docteur Roudet et Martine, Mr V, Le Dr Morin, Clément, Baptiste, Oualid, FX...) : les godets éclusés, les folles soirées passées ensemble et les sorties sportives skiantes ou roulantes, m'ont permis de tenir toutes ces dures années d'internat. J'espère que nous continuerons à passer d'excellents moments ces prochains temps d'assistanat !

A mes co-internes de l'IGR : Golda, Sara, Jebrane, Kerolos, Leo, Alex, Paul. Grâce à vous, ce dernier semestre d'internat a pu paraître bien moins harassant, et sans votre soutien, je n'aurais pas réussi à accomplir ce mémoire. Je suis fier d'avoir pu travailler à vos côtés.

A mes amis d'enfance, de Montpellier et de Grenoble grâce auxquels je peux (parfois) m'évader du milieu médical (pensée particulière pour nos témoins de mariage et leurs conjoints).

A ma famille : Ce travail est dédié à Oncle Felix, premier ORL et oculiste de Rodez, qui a passé sa spécialité ORL à Paris il y a quasiment 100 ans jour pour jour. Peut être établirons nous une tradition familiale ?

A mes grands-parents maternels qui m'ont poussé dans cette voie, que de bonnes années et de bons souvenirs à vos côtés. J'espère qu'Eulalie pourra avoir la joie d'écouter les histoires palpitantes de vos vies, de la mémoire familiale et le doux son de vos poèmes.

A mes grands-parents paternels sans qui, grâce à leurs attentions et leur affection, je n'en serai pas là aujourd'hui. Chère Bonne Maman et Marraine, je vous remercie pour la foi et toutes les valeurs que vous m'avez transmises et espère leurs être fidèle.

A mes chers parents, voici l'accomplissement de mes et de vos espérances. Bien que je me rappelle encore de vos doutes en première année de médecine, je ne vous remercierai jamais assez de m'avoir soutenu tout au long de ces années, et éduqué depuis ma plus tendre enfance, pour faire de moi un homme accompli et heureux.

A mes beaux-parents : un médecin est entré dans votre famille (ne vous en déplaise) : je vous suis extrêmement reconnaissant de votre chaleureux accueil au sein de celle-ci. J'ai cependant pour idée que cette thèse ne vous plaira probablement pas, cher Père, étant donné votre amour des statistiques...

A ma petite sœur et à mon beau-frère, en espérant rester une famille unie dans la joie...

A Monsieur le Professeur Thierry Lavabre Bertrand : cher cousin, mon admiration sans bornes vous concernant a probablement été le point de départ de ma vocation médicale. Homme de lettres, homme de science, adulé par vos patients, brillant orateur, et gagnant de la faluche orange montpelliéraine grâce à votre délicieux humour, vous représentez pour moi l'idéal médical.

A mes Oncles, Tantes et cousins, vous retrouver est toujours une bouffée d'oxygène. Pour tous les moments passés ensemble, et ceux à venir...

Enfin à toi Maud, ma tendre épouse, pour ton soutien indéfectible et ta patience angélique pendant toutes ces soirées passées à travailler. Nous pourrons enfin profiter ensemble des beautés Parisiennes et/ou de la montagne.

A notre petite et si mignonne Eulalie, merci de m'avoir laissé un peu de temps pour dormir entre la thèse et l'hôpital...

Table des matières

Introduction	11
A propos du cholestéatome :	11
Le cholestéatome et les otites chroniques dans l'histoire	12
Physiopathologie	16
Rappels sur la membrane tympanique	16
Le cholestéatome	17
Le traitement du cholestéatome dans l'ère moderne	20
Cholestéatome de l'oreille moyenne : pratique en routine clinique	20
Classifications et stadifications	22
Procédures chirurgicales actuelles	24
Fondements statistiques :	27
Modèles multi-états	28
Score de propension	29
Applications au cholestéatome	31
Objectifs et problématique	33
Matériel et méthodes	35
Recueil des données et population	35
Variables recherchées	36
Critères de jugement	38
Méthodes d'analyse	39
Résultats	44
Analyses descriptives	44
Cohorte	44
Technique	51
Ossiculoplastie	52
Complications	53
Analyse comparative :	54
Score de propension	54
Premier modèle à 7 états	59
Modèle à 4 états : simplification	64
Cholestéatomes congénitaux et granulomes	73
Résultats fonctionnels	73
Staging EAONO-JOS et ChOLE	75
Discussion	76
Conclusion	81
Appendices	83
Appendice A : modèles multi-états paramétriques semi-Markoviens.	83
Appendice B : score de propension.	85
Références	87

TABLE des FIGURES

Figure 1 : Exemple de modélisation à 7 états de la pathologie cholestéatomateuse	32
Figure 2 : Modèle multi-états initial	40
Figure 3 : Modèle à 4 états	43
Figure 4 : Diagramme de flux.	45
Figure 5 : Répartition par année des tympanoplasties.....	46
Figure 6 : Symptomatologie.....	48
Figure 7 : Graphique d'ajustement des covariables.....	56
Figure 8 : Ajustement à l'aide de la méthode IPW par variable.....	58
Figure 9 : Modèle comportant le nombre de transitions observées.....	59
Figure 10 : Estimateurs de Nelson Aalen par transition SCO	60
Figure 11 : Estimateurs de Nelson Aalen ACO.....	61
Figure 12 : Fonction d'incidence cumulée au cours du temps pour les groupes ACO et SCO par transition.....	62
Figure 13 : Comparaison graphique entre l'estimateur non paramétrique de Aalen Johansen et les valeurs prédites en hypothèse de modèle de sous-distribution à risque proportionnel.	64
Figure 14 : Boxplots des poids stabilisés pour l'état 1 et 2.	66
Figure 15 : Transitions observées pour les groupes SCO/SCO	67
Figure 16 : Risque instantané de transition dans le modèle semi Markovien sans covariable.....	69
Figure 17 : Risque instantané de transitions pour la population SCO (noir) et ACO (rouge) calculé dans le modèle semi Markovien	70
Figure 18 : Modélisation de la survie	71
Figure 19 : Probabilité d'états.....	72
Figure 20 : Boxplots Rinne	74
Figure 21 : Différence de Rinne.....	75

Introduction

A propos du cholestéatome :

L'European Academy of Otolology and Neurootology (EAONO) en collaboration avec la Japan Otological Society (JOS) a donné comme définition au cholestéatome : une masse formée par un épithélium stratifié kératinisé (matrice), le tissu sous épithélial conjonctif (périmatriciel) et l'accumulation de débris de kératine dans la caisse tympanique et/ou la mastoïde avec ou sans réaction inflammatoire associée (1). Ce qui explique sa définition triviale : « de la peau à la mauvaise place ».

Dans cette première partie, nous discuterons de la pathologie de l'oreille moyenne au travers des âges et plus particulièrement de l'otite moyenne chronique et de son évolution redoutable vers l'état cholestéatomateux. La revue ne saurait être exhaustive en raison du nombre important d'écoles et des débats qui ont pu avoir lieu au cours des derniers siècles mais nous relèverons quelques éléments semblant important et peu ou prou relevés dans la littérature.

Dans le règne animal, peu d'animaux semblent être touchés par cette pathologie. La gerbille mongole présente des cas spontanés de cholestéatome (2,3), probablement en raison de la ressemblance histologique épithéliale de leur oreille moyenne avec celle de l'humain (4). De plus, l'évolution cholestéatomateuse et ses caractéristiques destructives se font de la même manière (5,6). Des cas de cholestéatomes spontanés ont aussi été décrits chez le chien et le chat (7–9), et de nombreux modèles animaux ont été créés artificiellement afin d'étudier cette pathologie complexe (10).

Le cholestéatome et les otites chroniques dans l'histoire

Paléontologie et Egypte ancienne

Bien qu'il soit difficile de retrouver d'authentiques cas de cholestéatome dans l'histoire très ancienne de l'humanité, certains arguments plaident pour une potentielle présence ubiquitaire dans les différentes espèces humaines. Ainsi la reconstruction et la modélisation 3d des structures de l'oreille seraient en faveur de pathologies de l'oreille moyenne existant chez l'homme de Néandertal (11).

Les premiers véritables textes médicaux nous proviennent de l'Egypte ancienne (à partir d'environ -1600 ans). Différents papyri (papyrus Ebers, papyrus d'Edwin Smith, papyrus Lyden...) décrivent des écoulements chroniques de l'oreille, probablement dus à des otites chroniques effusives (et l'on connaît leur rapport étroit avec le cholestéatome), et prescrivent des traitements locaux à base de décoctions de plantes et d'alcool (vin), finalement pas si éloignés de nos traitements locaux modernes. La première intervention pour un écoulement du conduit auditif avec « gonflement dans l'oreille » est aussi décrite dans le papyrus Ebers (otite externe nécrosante d'origine diabétique ?)(12). Bien que la membrane tympanique soit connue de cette civilisation en termes anatomiques, il n'a pas été trouvé de traitement spécifique ni de description de la pathologie tympanique, la pathologie se confondant avec les symptômes plutôt qu'une cause étiologique (13–15).

Des cas de séquelles d'otite chronique destructive (probablement d'origine cholestéatomateuse) ont cependant été retrouvés sur des momies égyptiennes (16–18).

Antiquité et période médiévale

Le premier cas clinique rapporté d'un probable cholestéatome est retrouvé dans le *Corpus Hippocraticum* (Epidemies VII, V, 1-9), ensemble de textes datés de -460 à -370 écrits par Hippocrate (considéré comme le père de la médecine), et ses disciples de l'école de Cos. Ce cas rapporté et commenté est en cours de soumission pour publication par nos soins (cf feuillets à part).

Il semblerait qu'Alcmaeon (environ -500) et Aristote (-384 ; -322) aient découvert la structure communément appelée « trompe d'Eustache », ainsi que le labyrinthe (ou oreille interne) en remarquant notamment que les chèvres respiraient par les oreilles (19). La physiologie de l'oreille dans leurs écrits est actuellement considérée comme fantaisiste, cependant leurs idées sont restées jusqu'à l'ère moderne (20).

Galien de Pergame (129-216) incise en arrière de l'oreille (première voie postérieure ?) lorsque les ulcères ont mis à nu l'os du conduit auditif (caries du méat auditif) (21).

Paul d'Egine (625-690) décrit le premier ce qui ressemble à une manœuvre de Valsalva pour l'extraction de corps étrangers auditifs (livre 6 : Traité de chirurgie chapitre 24, p143) (22). Il consacre un chapitre dans son troisième livre (chapitre 13) sur les affections de l'oreille (douleurs, bruits/acouphènes, écoulements purulents...) en constatant l'importance de la saison froide comme élément provoquant, et prescrit des errhins et des médicaments à mastiquer « pour l'apparition d'une perte d'audition causée par des humeurs épaisses apparues brusquement » (traduction du rédacteur) faisant ainsi référence à Galien (23).

Ere moderne

Eustachius (1520-1574) décrit de façon détaillée la trompe auditive (ou trompe d'Eustache, nom donné par Valsalva) et présage l'intérêt futur dans le traitement des pathologies otologiques et souligne ainsi l'importance des traitements à base de substances à mastiquer : « *Erit etiam Medicis hujus Meatus cognitio ad rectum Medicamentorum usum maxime utilis, quod scient posthac ab Auribus, non angustis foraminibus, sed amplissima via posse materias etiam crassas, vel a Natura expelli, vel Medicamentorum ope, quae masticatoria appellantur, commode expurgari.* » (24).

Lazare Rivière (1589-1655), médecin à Montpellier rapporte un cas d'une probable otite séromuqueuse contractée suite à un rhume et ayant duré 10 mois jusqu'à l'apparition d'une otorrhée lui permettant de recouvrer la parole (surdité) (25).

Jean Riolan Le Jeune (1539-1605) est considéré comme le premier à décrire une myringotomie « accidentelle » chez un patient sourd probablement sur un épanchement tympanique qui l'aurait guéri de sa surdité (26).

Black considère que la première incision du tympan a été rapportée par l'école hippocratique (livre 4 des articulations, prescription 40) (26,27), nous pensons cependant qu'il s'agit d'une interprétation erronée du texte hippocratique initial parlant des fractures de l'oreille avec la possibilité d'une abcédation localisée sur le pavillon (28).

Enfin Joseph Duverney (1648-1730) surnommé le père de l'otologie, corrige certaines idées fausses, notamment en montrant le rôle de la trompe auditive dans l'aération de la caisse et est le premier à décrire le cholestéatome en tant qu'entité: « *La carie de l'os arrive quelque fois après ses abcès du conduit, qui s'ouvrent derrière l'oreille, et*

pour lors on a remarqué qu'il s'est fait une fistule au-dessus de l'apophyse mastoïde, qui a pénétré dans les sinuosités, et qui a fait tomber en formes d'écailles les petites feuilles qui les composent. Cette carie est accompagnée d'une très mauvaise odeur, et de très fâcheux accidents, et elle pénètre très facilement dans la caisse par le moyen du conduit ... ce qui détruisant toutes les parties qui y sont enfermées cause une surdité ». (29).

Le 18^e siècle conduit à l'amélioration des spéculums otologiques et nasaux (dont les premiers spécimens remontent à Guy de Chauliac) (30) ainsi qu'à l'apparition du cathétérisme et du lavage des trompes d'Eustache pour en traiter l'obstruction qui serait responsable de surdité et d'inflammation de l'oreille (31,32). Antoine Petit (1718 - 1794) décrit la première mastoïdectomie (tréphination) pour une mastoïdite aigue en 1774, les principes modernes de la mastoïdectomie seront redéfinis par Hermann Schwartze en 1873 (33).

La myringotomie est popularisée en Angleterre par Cheselden (1750), puis Himly (1797) qui en démontre l'innocuité et la facilité de réalisation et particulièrement par Cooper (1800). En France la technique est recommandée par Julien Busson (1746) puis Dienert (années 1760) d'après Jean Itard (aussi connu pour avoir été le tuteur responsable de Victor l'enfant sauvage de l'Aveyron) (34).

Il faut attendre Jean Cruveilhier (1791-1874) pour la description histologique des tumeurs perlées (35) et de façon quasi synchrone et indépendante une autre description de Muller qui lui donne le nom inexact de cholestéatome croyant en l'origine tumorale graisseuse de cette pathologie (36).

Nous renvoyons ensuite à l'article de Soldati et Mudry concernant les querelles passionnées sur l'origine histologique, ainsi que l'existence des cholestéatomes congénitaux qui ont pu faire rage jusqu'au milieu du 20^e siècle (37).

L'otologie est un domaine en perpétuelle évolution, et particulièrement complexe au sein de l'Art médical, en raison notamment de l'anatomie microscopique et particulièrement cachée de l'oreille. L'audition est à la croisée de la philosophie (αἴσθησις : esthésie, étymologiquement venant de αἰεῖν : entendre (38)), de la physique, des mathématiques, des arts et du domaine médical et bien qu'étant l'un des sens les plus communs (et importants), beaucoup d'éléments s'y rapportant ainsi qu'à sa pathologie demeurent encore mystérieux.

Physiopathologie

Rappels sur la membrane tympanique

Le tympan est un diaphragme qui s'est formé pendant la 4^e et 5^e semaine de gestation à partir de l'union de deux couches : ectodermique (partie externe) dérivée de l'épiblaste de la plaque épithéliale, et une couche endodermique (1^{ere} poche endobranchiale). Du tissu mésodermique dérivé des deux premiers arcs brachiaux se développe ensuite entre les deux premières couches vers la 8^e semaine de gestation pour former la lamina propria (39). Il est donc composé de 3 couches : dermique, fibreuse et muqueuse, et l'on peut distinguer deux parties : la pars tensa, majoritaire et inférieure et la pars flaccida partie supérieure qui est la partie la plus touchée par les rétractions et le cholestéatome. Il est à noter que ces deux parties diffèrent par la composition de la lamina propria en collagène. La pars flaccida contrairement aux croyances communes est plus épaisse, est la seule partie qui contient des mastocytes, et sa lamina propria composée principalement de fibres élastiques disposées en 3

dimensions, alors que la lamina propria pars tensa est composée de fibres de collagène de type 2 (présentes dans le cartilage) disposées selon un réseau en 2 dimensions de type radiaire et assurant sa solidité (40,41).

Le cholestéatome

La physiopathologie du cholestéatome demeure encore partiellement méconnue (1).

Il convient tout d'abord de classifier les cholestéatomes en cholestéatomes acquis et congénitaux qui sont deux entités bien différenciées.

Le cholestéatome congénital est une maladie rare touchant quasi exclusivement la population pédiatrique souvent diagnostiquée fortuitement, ou sur l'exploration d'une surdité. Quatre théories tentent d'expliquer sa physiopathologie et sont toutes considérées comme plausibles :

- L'implantation de cellules épidermiques (contenues dans le liquide amniotique) dans l'oreille moyenne durant la gestation (42–45).
- Une métaplasie de l'épithélium muqueux vers un épithélium squameux en réponse à une inflammation (46,47).
- L'invagination par migration anormale de l'épithélium du canal auditif externe vers l'oreille moyenne et qui serait piégé dans la cavité pendant l'embryogénèse (47–50).
- Des restes épidermiques ectopiques (formations épidermoïdes squameuses) dans la caisse qui n'involueraient pas vers la 33^e semaine de gestation et se développeraient en cholestéatome congénital (51–54).
C'est l'hypothèse la plus en vogue actuellement.

Le cholestéatome acquis se décline en cholestéatome primaire ou secondaire, pour ce dernier, l'origine peut être le résultat d'une migration d'épithélium dermique à travers le tympan suite à un traumatisme de celui-ci (perforation) ou d'origine iatrogène suite à une chirurgie otologique par insertion malencontreuse de fragments de derme dans la caisse (55).

Le cholestéatome du conduit auditif externe est une entité à part, rare, à distinguer du keratosis obturans et dont l'origine serait traumatique (cotons-tiges, fractures) et hypoxique (tabagisme) (56).

Pour le cholestéatome primaire, si la préexistence d'une poche de rétraction (état précholestéatomateux) est approuvée par la majorité des otologistes, sa pathogénèse est sujette à débat. Il convient de rappeler que l'immense majorité des cholestéatomes acquis primaires est retrouvée en épitympanique, développée à partir de la pars flaccida, ou en mésotympanique postérieur à partir de la pars tensa.

Sadé et Fuchs déterminent le rôle de la trompe auditive, la diffusion des gaz dans la circulation sanguine, l'élasticité du tympan, le volume de la mastoïde et l'épaisseur de la muqueuse de l'oreille moyenne comme facteurs déterminants de la pression au sein de l'oreille moyenne. Ainsi une pression négative due à une pneumatisation mastoïdienne pauvre et une balance négative de l'azote peut conduire à la formation d'une poche de rétraction puis au cholestéatome (57).

Il existait 4 théories principales (58) :

- L'invagination tympanique causée par un différentiel négatif des pressions, dû à une dysfonction tubaire. L'accumulation des kératinocytes par migration épidermique (attraction par les facteurs pro-

inflammatoires etc...) et leur desquamation, transforme ensuite la poche en cholestéatome. C'est l'hypothèse la plus communément admise.

- La théorie de l'immigration de cellules kératinisées nécessite un défaut ou une perforation tympanique initiale, puis un envahissement de l'oreille moyenne par les cellules dermiques.
- La théorie de la métaplasie muqueuse : transformation de l'épithélium muqueux de l'oreille moyenne en épithélium stratifié kératinisé sur l'inflammation chronique.
- L'hyperplasie des cellules basales de l'épithélial, qui par allongement des pseudopodes, créeraient des microkystes ou des pseudopodes à travers le tympan pour finalement s'éverser dans la caisse. Le prérequis d'une poche de rétraction n'est pas indispensable dans cette théorie.

Pour certains, il n'y a pas une seule explication mais un mélange de ces théories explique la pathogénèse du cholestéatome.

Une théorie récente les a rejointes et est particulièrement séduisante (59):

La poche de rétraction se créerait dans une zone fragile du tympan (pars flaccida) par un accolement (ou rapprochement avec mucus épais interposé) de la couche épithéliale tympanique avec celle d'une structure adjacente (marteau par exemple), puis la migration cellulaire ainsi que la clairance ciliaire invagineraient de façon active la membrane tympanique en une poche qui se transforme ensuite en cholestéatome par prolifération des kératinocytes.

Cette hypothèse est particulièrement intéressante car elle permet de comprendre la survenue de récurrences malgré la pose d'aérateurs tympaniques (régulation des

pressions) ou au contraire l'absence de cholestéatomes chez des patients avec une dyskinésie ciliaire responsable de multiples otites.

Durant la formation du cholestéatome, un grand nombre de facteurs de croissance, pro-inflammatoires, angiogéniques ainsi qu'une dérégulation des kératinocytes et des cellules souches au niveau protéomique, entrent en jeu et expliquent l'agressivité locale et la croissance de cette pathologie (58,60–63) .

Le cholestéatome, par de nombreux mécanismes entraîne alors une résorption osseuse à son pourtour (64), puis des complications locales, régionales ou générales peuvent survenir selon son évolution, les structures adjacentes touchées (nerf facial, labyrinthe, sinus veineux...), et d'éventuels épisodes infectieux.

Le traitement du cholestéatome dans l'ère moderne

Cholestéatome de l'oreille moyenne : pratique en routine clinique

On retrouve souvent des antécédents otologiques tels que dysfonctionnement des trompes d'Eustache avec otites à répétition, otite séromuqueuse non traitée, surtout en population pédiatrique.

La symptomatologie est souvent insidieuse et évolue sur un délai plus ou moins long : otorrhée fétide, hypoacousie d'installation progressive, sont les symptômes les plus fréquents. Dans de rares cas, la présentation est brutale sur une complication d'emblée du cholestéatome : fistule labyrinthique, paralysie faciale périphérique, complication cérébrale (méningite, thrombose du sinus latéral, abcès cérébraux...).

L'otoscopie permet d'affirmer le diagnostic dans les présentations classiques, et sera confirmée pendant la chirurgie. Elle retrouve classiquement (cholestéatome acquis)

une perforation/poche de rétraction tympanique avec coulée épidermique ou des débris kératinisés. Dans le cholestéatome congénital sera vue une masse blanchâtre rétro tympanique sur un tympan sain (classiquement).

Le cholestéatome peut être masqué par un polype (dit « polype sentinelle ») ou bien des croutelles épidermiques imposant un bon nettoyage du conduit auditif externe pour le diagnostic.

Le bilan clinique consiste particulièrement à rechercher les complications loco-régionales (surinfection, atteinte du VII et VIII, signe de la fistule, surdité de transmission/perception à l'audiométrie), d'éventuelles prédispositions (antécédents familiaux et personnels otologiques, examen complet des fosses nasales, tabagisme).

Un scanner des rochers préopératoire en première intention permettra d'apprécier l'extension, et la recherche d'éventuelles complications et de préparer la chirurgie : difficultés anatomiques, état ossiculaire prévisible, canal facial, proximité avec les canaux semicirculaires et le tegmen... Le cholestéatome se présente comme une opacité plus ou moins nodulaire dans la caisse tympanique avec érosion osseuse (mur logette, osselets, parois).

L'IRM est principalement réalisée en cas de doute diagnostique (principalement avec un méningoencéphalocèle), en cas de complication (labyrinthique/cérébrale) et dans le suivi (permettant d'éviter une chirurgie de second look). La lésion est en hypersignal en séquence T2, isosignal T1 non réhaussé tardivement après injection de gadolinium et hypersignal en séquence de diffusion non EPI avec baisse du coefficient de l'ADC (65–67).

Classifications et stadifications

Nous devons définir les cholestéatomes résiduels et récurrents (ou récidivants) qui sont deux formes post opératoires distinctes :

- Le cholestéatome résiduel apparaît à partir des reliquats épidermiques si la matrice n'a pas été totalement enlevée en per-opératoire, il n'y a donc pas de récurrence de rétraction tympanique, il se développe à la manière d'une perle dans la caisse.
- Le cholestéatome récidivant ou récurrent est un nouveau cholestéatome qui apparaît sur une récurrence de la rétraction tympanique après un geste chirurgical complet.

La difficulté de classer la maladie cholestéatomateuse est due à la multitude des objectifs perçus par les otologistes et consorts (standardisation des procédures, intérêt chirurgical ou radiologique, présentation initiale, caractérisation de l'agressivité du cholestéatome ou de son extension, pronostic fonctionnel ou de récurrence, complications...) tout en essayant de garantir une facilité d'utilisation et une application en clinique.

Un certain nombre de classifications et stadifications des cholestéatomes existent mais sont peu utilisées et non validées pour la plupart, nous nous concentrerons sur 2 grandes classifications actuelles (1,58,68–78).

La classification EAONO-JOS (1):

Elle est la suite directe des différentes classifications de la Japan Otological Society et a été créée pour un consensus international (75), avec un abandon des critères de statut ossiculaire et de pneumatisation de la mastoïde.

Présentée en 2016 à la 10th International Conference on Cholesteatoma and Ear Surgery, la classification des cholestéatomes a été approuvée quasi unanimement (98%), mais le staging n'a été adopté qu'à 75%, les détracteurs voulaient plus de facteurs pronostiques ou une stadification plus complexe (détails des stades, classification « TNM-like »), de même des critiques s'élèvent concernant l'absence du statut de la chaîne ossiculaire (77,79).

Les auteurs de cette classification répondent aux critiques de réaliser un maximum d'études avec une proposition de base de données type afin d'évaluer la pertinence des variables dans la classification, notamment celles qui sont proposées par leurs détracteurs afin de faire évoluer leur classification.

La classification ChOLE (77):

Créée par Thomas Linder, elle permet de déterminer le stade du cholestéatome en fonction d'un score numérique calculé à partir de l'extension, les complications, le statut ossiculaire en fin d'intervention, et le statut de ventilation mastoïdienne.

En dehors des deux derniers critères et de la méthodologie de scoring, les principales différences entre les deux classifications concernent les extensions anatomiques atticales limitée ou totale dans la classification de Linder, indépendantes de l'extension au sinus tympani, en effet une extension antérieure ou postérieure

épitympanique peut nécessiter un changement de stratégie chirurgicale (canal down, mastoïdectomie). Enfin, l'EAONO-JOS staging est divisé en quatre stades, contre trois pour le ChOLE staging.

Procédures chirurgicales actuelles

La chirurgie est le seul traitement du cholestéatome qui reste une maladie dont l'évolution peut être fatale (cf ci-dessous). Les avancées sur la biologie moléculaire dans la pathologie cholestéatomateuse conduiront peut-être à de nouvelles prises en charge dans les cas complexes de récurrences, mais actuellement un seul cas récent décrit une involution de la maladie sous anti TNFa (80).

Nous décrivons ici les différentes possibilités chirurgicales utilisées dans le traitement du cholestéatome. Les principes fondamentaux consistent en l'exérèse complète du cholestéatome et de sa matrice limitant le risque de résiduel, de limiter le risque de récurrence à partir d'une nouvelle poche grâce à une reconstruction de qualité, et si possible la préservation voire l'amélioration de l'audition par une ossiculoplastie.

Chirurgie par voie du conduit

Le développement récent de l'endoscopie dans le domaine otologique a permis l'utilisation de cette technique pour l'exérèse des cholestéatomes limités et facilement accessibles par voie du conduit (81–83). L'endoscopie peut aussi être utilisée de façon combinée avec la microchirurgie classique de l'oreille (voie postérieure par exemple) notamment pour la visualisation ou le traitement de structures difficilement accessibles autrement (sinus tympani par exemple). Le matériel n'est cependant pas forcément accessible à toutes les structures et l'endoscopie nécessite une certaine formation du chirurgien.

La voie du conduit sous microscope opératoire permet aussi le plus souvent le traitement des perles résiduelles mésotympaniques.

Tympanoplasties avec mastoïdectomie (84)

On distingue classiquement deux techniques de tympanoplastie : technique ouverte et fermée. La réalisation d'une ou l'autre de ces techniques dépend principalement de facteurs tels que l'extension du cholestéatome, l'oreille controlatérale, la ventilation de l'oreille moyenne, le nombre de récurrences, l'audition résiduelle, les constatations per-opératoires, les complications préopératoires, et les préférences du chirurgien. Elles sont conduites par voie endaurale élargie ou par voie rétroauriculaire.

Le débat est encore ouvert entre les différentes écoles d'otologie, chacune des procédures ayant ses propres avantages et inconvénients.

Technique ouverte (non conservatrice)

La mastoïdectomie est réalisée avec un fraisage ou une dépose du conduit auditif externe faisant communiquer les cavités antro-attico-mastoïdiennes avec la caisse du tympan réalisant une cavité d'évidement qui doit être régularisée au maximum. L'ossiculoplastie peut être réalisée d'emblée ou dans un deuxième temps, une méatoplastie est nécessaire pour un bon nettoyage de la cavité. L'objectif est la surveillance complète de l'oreille moyenne, et d'éviter tout récessus pouvant entretenir une zone de rétention épidermique et en per-opératoire un meilleur contrôle de certaines zones (sinus tympani, épitympanum lateral entre autres...). Cependant les cavités d'évidement sont sujettes à des otorrhées chroniques, des colonisations fongiques et surinfections fréquentes nécessitant une bonne hygiène auriculaire et des

soins réguliers. La réhabilitation auditive par prothèse est aussi plus complexe en raison du volume de la cavité et du méat.

Technique fermée (conservatrice)

Une exploration de la caisse par voie du conduit est tout d'abord réalisée, puis une antro-atticotomie (plus ou moins masto-antro-atticotomie) sera faite permettant l'accès au cholestéatome qui est déposé petit à petit et poursuivie par une tympanotomie postérieure qui permettra l'accès au récessus facial. Souvent une désarticulation est nécessaire pour un bon contrôle de l'attique. Le cadre tympanique est soigneusement réparé ainsi que le tympan, la reconstruction ossiculaire peut être réalisée dans le même temps si les conditions le permettent.

Il y aurait plus de récurrences avec cette technique mais moins d'oreille humide (otorrhée), une moindre difficulté à l'appareillage et de meilleurs résultats auditifs par rapport à la technique ouverte (85). Le suivi en otoscopie permet de contrôler l'absence de récurrence mais pour les cholestéatomes résiduels, une intervention de second-look à quelques mois de délai était nécessaire et est actuellement remplacée par un suivi en imagerie par TDM et/ou IRM.

Comblement mastoïdien

Le comblement est proposé dès 1911 par Mosher qui propose un lambeau auriculaire postérieur (86). De nombreux matériaux ont été utilisés depuis les années 1950 (lambeau musculaire, chips d'os, « bone pâte », hydroxyapatite, bioverres, silicone, phosphate de calcium...). Il n'y a pas de consensus quant au choix du matériau, chacun ayant ses avantages (biocompatibilité, ostéogénèse, antiinfectieux...), et ses

inconvenients (coût, problèmes de tolérance, colonisation, manque de matériel...) (87–98).

Initialement utilisés sur une technique ouverte pour combler la cavité d'évidement ou pour la reconstruction du conduit auditif externe après dépose de celui-ci (88,91,99,100), les bons résultats fonctionnels ainsi qu'en terme de récurrence et l'apparition de l'IRM pour le suivi d'un éventuel cholestéatome résiduel, ont conduit à étendre les indications du comblement mastoïdien dans les techniques fermées (101–106).

La réduction du volume mastoïdien permettrait une meilleure régulation de la pression par diminution d'absorption gazeuse au niveau de la muqueuse, qui de toute façon est moins fonctionnelle en post opératoire, et diminuerait le risque de récurrence de la rétraction dans les cas de dysfonctionnement de la trompe d'Eustache (107–109).

De plus, la reconstruction tympanique actuelle par du cartilage ou du périost diminue la flexibilité au niveau des zones à risque du tympan.

Enfin, la diminution du taux de cholestéatome résiduel si le comblement est réalisé, pourrait s'expliquer par l'inflammation et la granulation provoquée par le comblement ainsi que la diminution du volume libre appelé parfois « effet Hinohara » (110). Cette étude réalisée sur un modèle animal avec un comblement au plâtre pose cependant la question d'une généralisation aux matériaux autologues ou dont la biocompatibilité est meilleure.

Fondements statistiques :

Les méthodes statistiques les plus utilisées en analyse de survie sont les modèles de type Kaplan Meyer, ou des modèles à risques proportionnels de Cox. Cependant ces

modèles étudient le délai d'apparition d'un unique évènement et supposent une censure non informative (hypothèse particulièrement peu pertinente en chirurgie otologique : une nouvelle intervention peut être considérée comme censurante mais ne renseigne pas sur les états suivants). Ces méthodes ne donnent donc qu'une réponse partielle au problème posé. Nous expliquons ici les principes de base des méthodes utilisées. La formulation mathématique des notions exposées ici sont données dans l'appendice.

Modèles multi-états

Les modèles multi-états bénéficient d'une abondante littérature depuis une quarantaine d'années, mais dépassent rarement le cadre des études de biostatistiques pour entrer dans l'application clinique (111–116).

Le modèle multi-état est caractérisé par un processus stochastique (fonction dépendante du temps et du hasard) de succession des états : un état initial (entrée), un ou des états transitoires (intermédiaires), un ou des états terminaux (absorbants) qui sont des points d'arrêt soit car définitifs (ex : décès), soit car ce qu'il se passe ensuite ne présente pas d'intérêt.

Les modèles de type Markovien sont très utiles car ils supposent que l'information sur les états précédents est résumée par l'état présent, l'hypothèse semi-Markovienne ajoute que le futur du processus dépend aussi du temps d'entrée dans l'état (durée de séjour) (117).

Les modèles multi états à temps continu sont utiles quand les ensembles de temps de consultation (par exemple) ne sont pas dénombrables et variables.

Enfin les hypothèses sur l'évolution du processus de façon constante ou non au long du suivi permettent de distinguer les modèles homogènes ou non homogènes, mais l'hypothèse d'homogénéité peut être très restrictive dans certaines maladies et en présence de certaines covariables dépendantes du temps (âge par exemple).

L'avantage d'un modèle multi-état par rapport à un modèle de survie classique est la possibilité d'intégrer des états dits compétitifs (ou concurrents) dans l'analyse statistique et permet d'étudier des processus plus complexes qu'avec une analyse de survie traditionnelle en représentant l'évolution du sujet à travers des états successifs.

L'approche cause-spécifique permet de ne plus considérer les sujets ayant fait un évènement concurrent comme à risque de réaliser un évènement d'intérêt, cela permet ainsi de quantifier directement les hazard ratio (HR) à partir des coefficients de régression parmi les sujets encore à risque de réaliser l'évènement d'intérêt (118). Il s'agit donc d'une recherche étiologique, à la différence des modèles à risque de sous-répartition dont l'intérêt est principalement pronostique (119).

Score de propension

Afin de diminuer les biais de confusion et pour garantir la comparabilité de deux cohortes, il serait nécessaire de réaliser un appariement sur chacune des variables étant donné l'absence de randomisation. Or, ce procédé n'est pas réalisable sur des cohortes de petite taille ou si le nombre de variables est trop grand par rapport à la taille de la population étudiée.

Le score de propension a été développé par Rosembaum en 1983 (120). Il correspond à une variable qui résumerait les caractéristiques initiales liées à l'indication du traitement dans des études contrôlées non randomisées. Pour un individu, c'est la

probabilité de recevoir le traitement étudié étant donné ses caractéristiques initiales : les sujets traités et contrôles auront donc en moyenne les mêmes caractéristiques initiales pour un même score.

Le score de propension est calculé à partir d'une régression logistique sur les variables explicatives cherchant à déterminer le type de traitement (variable dépendante).

La stratégie du choix et de l'inclusion des variables explicatives dans le score de propension est sujette à discussion et il n'y a pas de consensus sur ce choix.

De même il n'y a pas de stratégie recommandée pour la technique d'ajustement (appariement, plus proche voisin, plus proche voisin dans une marge, stratification, pondération par des poids inversement proportionnels au déséquilibre observé ou méthode Inverse Probability Weight IPW) bien que l'appariement, le plus proche voisin dans une marge, et la méthode IPW (quand la prévalence du traitement est élevée) semblent plus robustes (121–123).

La comparaison des variables après ajustement permet un équilibre de celles-ci entre les groupes, correspondant à une « pseudo randomisation », ce qui permet une alternative intéressante lorsqu'un essai clinique avec randomisation n'est pas possible.

L'utilisation du score de propension soutient la validation des hypothèses :

_ de positivité : il doit y avoir la présence de patients exposés ou non à chaque niveau de facteur de confusion

_ l'équilibre après ajustement doit être vérifié sur chacun des facteurs

_conservation de la taille de l'échantillon d'origine dans le pseudo-échantillon pondéré : la somme des poids stabilisés doit être proche de la taille de l'échantillon dans les méthodes de pondération.

Applications au cholestéatome

La pathologie cholestéatomateuse est une pathologie chronique, donc évolutive, et caractérisée par une succession plus ou moins prévisible et rapide de différents états.

Le modèle semi-markovien (modèle SM) semble ainsi tout à fait adapté :

Dans notre étude, notre objectif est l'évaluation du comblement osseux dans la prévention des récurrences ou des cholestéatomes résiduels. Cependant les interventions avec reconstruction columellaire dans le même temps ont parfois des résultats fonctionnels médiocres nécessitant une nouvelle chirurgie pour ossiculoplastie. Habituellement, les études portant sur le cholestéatome ne parlent pas de cette catégorie et nous ne savons pas si les patients sont exclus ou censurés des cohortes. Il nous semble pourtant intéressant d'analyser les résultats de ces patients puisque l'on retouche à la reconstruction avec un risque de fragilisation du tympan, ainsi qu'un risque d'apporter de l'épiderme dans la caisse. Ces patients ne peuvent donc être considérés comme étant dans l'état initial.

De plus résiduels et récurrences ne sont parfois pas distingués dans les publications alors que les causes sont différentes, et sont deux états différents et l'on pourrait dire exclusifs.

De même le risque de nouvelle récurrence n'est pas forcément identique pour tous les patients à l'état initial, et l'état de première récurrence peut peut-être sélectionner des patients ayant une tendance (de par leurs caractéristiques/pathologies) à récidiver

dans le futur, comparée aux patients opérés une première fois et pour lesquels le risque de base n'est pas modifié. Cette disjonction n'est jamais faite ou clairement explicitée dans les études portant sur la pathologie cholestéatomateuse.

Nous allons équilibrer nos échantillons sur les covariables grâce au score de propension ce qui nous permettra d'accepter l'hypothèse d'homogénéité.

L'avantage d'un modèle SM homogène avec violation de l'hypothèse Markovienne (donc dépendant du temps d'entrée dans l'état et non dans le modèle) est la possibilité d'ajouter des patients dans les différents états sans avoir d'information sur leurs états précédents. Nous pouvons donc par exemple ajouter des patients en état de première récurrence afin d'augmenter notre cohorte et d'améliorer notre modèle sans prendre en compte la censure à gauche (les opérations antérieures par d'autres opérateurs et/ou à des dates non précisées ne nous intéressent pas).

Nous pourrions ainsi envisager un exemple de modèle présenté en Figure 1.

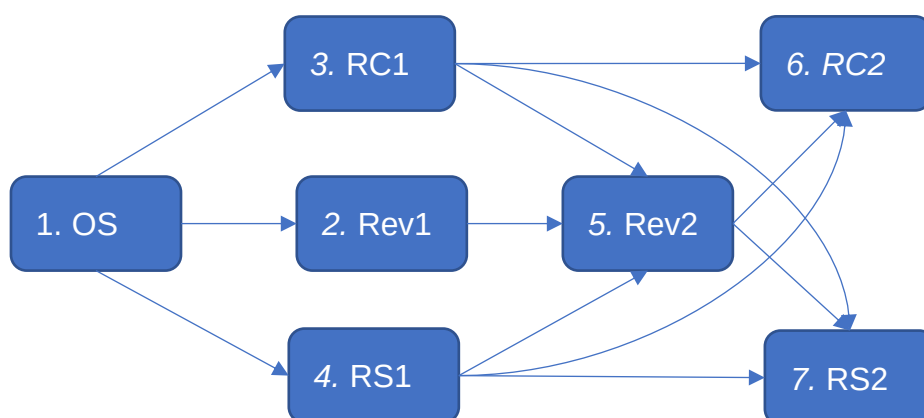


Figure 1 : Exemple de modélisation à 7 états de la pathologie cholestéatomateuse en post après chirurgie de cholestéatome acquis primaire. OS : oreille saine en post opératoire Rc : récurrence (1ère ou 2ème), Rs : Résiduel (1ère ou 2e), Rev : oreille saine mais ayant eu intervention de chirurgie autre que pour cholestéatome (révision fonctionnelle par exemple)

Il s'agit d'un modèle acyclique (il n'est pas possible de retourner à un état antérieur pendant l'évolution. Nous considérons ici comme états terminaux la deuxième récurrence, la deuxième révision et l'état de deuxième résiduel.

Par exemple : un patient ayant été opéré d'un cholestéatome acquis primaire ayant eu une révision fonctionnelle à 6 mois puis une première récurrence à 5 ans (60 mois). Son évolution serait état initial : $E0=1$ à $T0=0$, première transition : $E1=2$ à $T1=6$, deuxième transition : $E2=3$ à $T2=60$.

Objectifs et problématique

De nombreuses études concluent à l'intérêt du comblement osseux dans la chirurgie du cholestéatome, particulièrement en technique ouverte pour diminuer les problèmes inhérents aux cavités d'évidement, ou en reconstruction de technique ouverte (124), mais peu d'études sont relativement fiables sur le plan méthodologique :

_ Ce sont souvent des études de cohortes simples, une comparaison des résultats se fait avec les chiffres de la littérature dont les bornes sont particulièrement larges, ou avec les résultats du lieu de la cohorte avant le comblement, mais sans vérifier la comparabilité des cohortes.

_ Nous avons vu que le cholestéatome est une maladie dont la gravité est extrêmement diverse selon les patients et les extensions/complications ne sont que très rarement décrites, entraînant des difficultés pour conclure sur la réalité des résultats.

_ un certain nombre d'études ne distinguent pas en préopératoire les cholestéatomes acquis primaires des récurrences ou des récurrences alors que la difficulté opératoire et les résultats sont grandement modifiés. De même sur les résultats en termes de

résiduels ou de récidives qui ne sont pas forcément distingués alors que l'étiologie est différente.

_ Les résultats sont liés au stade initial de la maladie, mais aussi à l'âge du patient, à la qualité de l'expérimentateur... Peu d'études permettent d'éviter ces biais et la comparabilité n'est pas forcément respectée entre les centres et les écoles.

_ Le « comblement osseux » est considéré comme une technique chirurgicale uniforme bien que les matériaux puissent être différents avec des propriétés particulièrement diverses et les résultats à partir d'un matériau sont généralisés à tous les autres, voire même nous trouvons des cohortes avec différents substituts avec généralisation des résultats au « comblement ».

_ la méthodologie statistique est rarement explicitée correctement et pourtant peut complètement changer les résultats comme l'a montré Stangerup (125).

Nous avons donc réalisé une étude monocentrique rétrospective de cohorte sur tous les patients ayant bénéficié de tympanoplasties par technique fermée avec et sans comblement osseux par bone pâte de 2007 à 2018, réalisées par un seul et même opérateur expérimenté sur cette période.

L'objectif principal de cette étude était de vérifier si le comblement osseux attical est bien une technique diminuant le taux de récurrence ou de résiduels de la pathologie cholestéatomateuse dans les tympanoplasties en technique fermée pour cholestéatome acquis primaire.

Les objectifs secondaires étaient :

- _ Les résultats du comblement dans les prises en charge par tympanoplasties secondaires (récidive ou résiduels ou secondaires).
- _ Les résultats du comblement dans le cholestéatome congénital.
- _ l'étude des résultats fonctionnels par la comparaison entre les cohortes ayant eu ou non comblement osseux.
- _ La comparaison des stadifications EAONO-JOS et ChOLE en termes de stadifications pronostiques.

Matériel et méthodes

Recueil des données et population

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique de cohorte sur des données historiques.

La technique de comblement attical dans les tympanoplasties a démarré au CHU de Grenoble vers 2012.

Les patients ont été retrouvés à partir des programmes de bloc opératoire informatisés sur une période allant de janvier 2007 à janvier 2018, les comptes rendus ont tous été visualisés pour retenir tous les patients ayant bénéficié d'une tympanoplastie avec ouverture de la mastoïde en technique ouverte ou fermée par un unique opérateur expérimenté. Nous avons inclus dans nos analyses principales les patients un cholestéatome acquis diagnostiqué en pré ou per-opératoire, les autres pathologies sont analysées à part.

Les patients n'ayant eu qu'une chirurgie par voie transcanalaire pour des cholestéatomes très limités en primo-intervention ont été exclus d'emblée.

Les patients ayant eu un comblement osseux autre que par Bone pâte (GlassBone et hydroxyapatite) ont été exclus des analyses.

La cohorte a donc été séparée en 2 groupes : avec comblement osseux (ACO) et sans comblement osseux (SCO).

Les intitulés et prévisions initiales de chirurgie lors de la consultation préopératoire ont été relevées afin de retrouver une éventuelle disjonction en per-opératoire ou un changement d'orientation chirurgicale.

Une lettre d'information et un formulaire pour un éventuel refus de l'utilisation des données médicales ont été envoyés à tous les patients.

Variables recherchées

Les éléments suivants utilisés comme variables explicatives potentielles et/ou confondantes, ont été recherchés dans les dossiers papiers archivés et dans les dossiers informatisés :

Facteurs liés au patient :

Age

Sexe

Antécédents otologiques et dates des interventions précédentes

Existence d'une pathologie tubaire

Coté pathologique

Pathologie unilatérale ou bilatérale (en cas d'antécédents controlatéraux, ou pathologie de l'oreille moyenne controlatérale)

Facteurs liés à la maladie : Type de pathologie (congénital, acquis primaire, secondaire, récidive, résiduel)

Extension initiale (structures touchées et stadification EAONO-JOS et ChOLE)

Mode de présentation

Audition pré-opératoire : seuils en conduction aérienne et osseuse

Facteurs liés à l'intervention : Date d'intervention

Technique de tympanoplastie (ouverte, fermée)

Type d'ossiculoplastie

Type de reconstruction atticotomie

Type de reconstruction tympanique

Présence d'un comblement et localisation

Difficultés per-opératoires mentionnées

Complications éventuelles datées par rapport à l'intervention

Les classifications EAONO-JOS et ChOLE n'ont pas été créées pour la stadification des cholestéatomes résiduels ou récidivants, cependant nous pouvons les adapter à nos données :

_ pour EAONO-JOS, nous avons utilisé la localisation, et les éventuelles apparitions de symptômes/complications extra/intra crâniens non présents à l'intervention précédente,

_ pour ChOLE, la pneumatisation étant modifiée par l'intervention précédente, le score E était de 1 ou 2 (absence de mastoïde éburnée sauf si comblement), le score O était noté x), le but étant de garantir une comparabilité entre les cohortes afin d'étudier le comblement osseux. Pour l'étude des classifications, nous avons évidemment exclus les récurrences ou résiduels.

Critères de jugement

La fin du recueil des données a eu lieu à la date du 31 mai 2019.

Ont été analysés au cours du suivi :

_ Les nouvelles interventions otologiques et leurs causes : ossiculoplasties à but fonctionnel, récurrence, résiduel (et localisation de la pathologie)

_ Les résultats anatomiques otoscopiques

_ les résultats en termes d'imagerie (TDM et IRM)

_ Les résultats fonctionnels (seuils aériens et osseux)

_ Les complications liées à la chirurgie ou la pathologie.

Pour les patients ayant eu une récurrence ou un cholestéatome résiduel (censure à droite), les résultats fonctionnels analysés correspondaient à ceux de la dernière consultation avant la nouvelle intervention. Pour les patients n'ayant pas eu

d'intervention au cours suivi, les résultats fonctionnels sont ceux de la dernière consultation de suivi réalisée avant la date de fin du recueil des données.

Les seuils auditifs de l'oreille pathologique ont été mesurés en conduction aérienne et osseuse à l'aide d'un audiomètre AD229b (Interacoustics A/S, Danemark). La perte auditive a été calculée (moyenne des seuils aux fréquences 500, 1000, 2000, 4000Hz) conformément aux recommandations. Le Rinne audiométrique moyen est défini par la différence entre seuils osseux et aériens.

Le critère de jugement principal était la présence d'une récurrence ou d'un cholestéatome résiduel au cours du suivi. Si la suspicion est otoscopique ou à l'imagerie, la confirmation était faite en per-opératoire lors d'une nouvelle procédure chirurgicale.

Méthodes d'analyse

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Microsoft Excel 2017® et le logiciel R v3.6 (126).

Les données quantitatives ont été analysées à l'aide de tests de Student s'ils suivaient une loi normale ou de Wilcoxon le cas contraire. Pour les données qualitatives, des tests de Chi2 ou des tests exacts de Fisher ont été utilisés.

Nous avons ensuite construit le score de propension à partir d'une régression logistique multivariée pour sélectionner les facteurs répartis différemment selon la présence ou non d'un comblement. Nous avons sélectionné les variables candidates au score à partir des analyses bivariées (p -value < 0.2) puis avons procédé à une procédure de sélection descendante en retenant le meilleur modèle prédictif en nous basant sur le critère d'Akaike (AIC).

Les hypothèses du score de propension (positivité, équilibre et examen des poids) ont été vérifiées.

Les échantillons ont été ajustés avec une stratégie Inverse Pondération Weighting (IPW) stabilisée puisque des patients ont été opérés initialement sans avoir de comblement, puis en ont bénéficié à la deuxième intervention.

Nous avons donc ensuite mis en œuvre le modèle multi-état présenté en Figure 2 pour mesurer l'association entre la présence d'un comblement et les intensités de transition en maximisant la vraisemblance pondérée correspondante. Les dates correspondant aux chirurgies ont été utilisées pour définir les dates de transition et les durées de séjour.

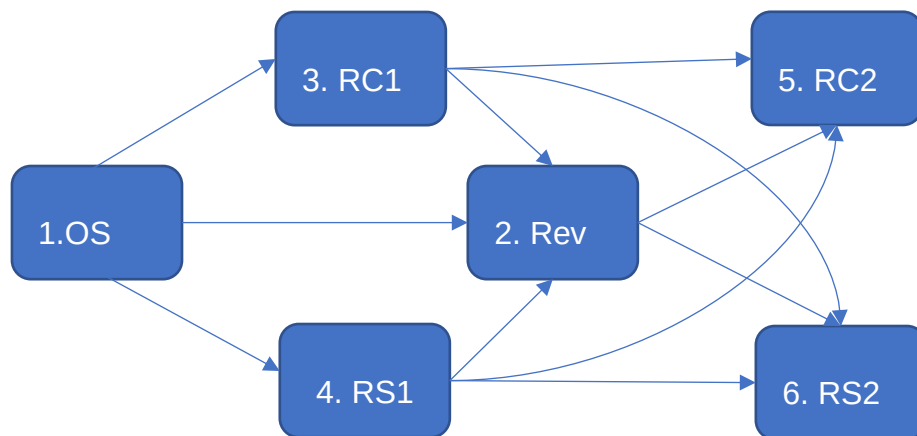


Figure 2 : Modèle multi-états initial utilisé dans nos analyses : OS : oreille saine en post opératoire, RC : récidence (1ere ou 2eme intervention), RS : Résiduel (1ere ou 2eme intervention), Rev : Révision fonctionnelle

L'ensemble des états possible est $\varphi = \{1, 2, 3, 4, 5, 6\}$ et l'ensemble des 11 transitions possibles est $\varepsilon = \{12 ; 13 ; 14 ; 25 ; 26 ; 32 ; 35 ; 36 ; 42 ; 45 ; 46\}$ pouvant aussi être résumé dans une matrice de transition (ici avec type de transition) où 0 correspond à une transition impossible :

à de	OS	Rev	RC1	RS1	RC2	RS2
OS	0	12	13	14	0	0
Rev	0	0	0	0	25	26
RC1	0	32	0	0	35	36
RS1	0	42	0	0	45	46
RC2	0	0	0	0	0	0
RS2	0	0	0	0	0	0

Tableau 1 : Matrice de transition du modèle multi-état présenté en figure 2 dont les éléments (i,j) correspondent aux trajectoires.

Par récurrence seront comprises les récurrences de poches de rétraction (précholestéatomateux) opérées, ainsi que les cholestéatomes vrais. L'état 2 concerne les révisions fonctionnelles ou les second-looks (sur une suspicion clinique ou des arguments d'imagerie) n'ayant pas retrouvé de pathologie cholestéatomateuse.

Etant donné que nos données sont limitées dans le temps, nous avons considéré qu'un patient peut être au maximum dans 3 états possibles avec deux transitions survenant aux temps chronologiques T1 et T2. Aucun retour entre les états n'est cliniquement possible.

La censure à droite est probablement informative pour les perdus de vue : ceux-ci sont en général les patients qui vont bien et dont le suivi sera fait en ville. Des modèles ajoutant un état de censure informative pour les perdus de vue dans les censures à droite pour l'évènement désiré existent mais ceux-ci sont difficiles à manipuler dans le cas des modèles multi-états (127). Nous avons donc considéré qu'un patient était perdu de vue si celui-ci : ne s'était pas présenté aux consultations prévues, ou si le patient n'avait pas été revu dans les 2 dernières années avant la date de fin de recueil

et s'il n'y avait pas de lettre de consultation récente (<2ans) d'un spécialiste ORL concernant son suivi otologique. La lettre de suivi nous permettait d'estimer l'état du patient.

Les patients étaient censurés à la date de fin de recueil dans leur dernier état. Nous n'avons pas mis en place de modèle avec censure par intervalle car ce type de modèle est particulièrement complexe à mettre en œuvre si le nombre d'état augmente.

Comme expliqué précédemment étaient inclus les patients dans des états d'entrée dans le modèle autres que l'état initial 1 puisque le modèle est considéré de type « clock-reset ».

Les cholestéatomes secondaires étaient considérés selon le type/présentation de pathologie : rétraction tympanique ou dépôt épidermique rétrotympanique suite à une intervention en état initial RC1 ou RS1 respectivement.

Les patients ayant eu une suspicion de cholestéatome résiduel à l'imagerie TDM qui finalement n'en était pas en per-opératoire (3 patients : otite chronique avec hypertrophie muqueuse et présence de glue) ont été classés pour cette intervention en révision fonctionnelle.

Le nombre de transitions observées étant finalement peu important, l'utilisation de modèles paramétriques n'est pas adaptée. Nous présentons donc des analyses de type non paramétriques pour le premier modèle.

Nous avons utilisé un deuxième modèle à 4 états (Figure 3) plus adapté à nos données pour l'étude du comblement, bien qu'intellectuellement moins bon puisque nous gommons les potentiels différents effets du comblement sur les différents états et

qu'une partie de l'information disparaît. Toutefois, nous avons pu mettre en place la stratégie de pondération et utiliser un modèle SM.

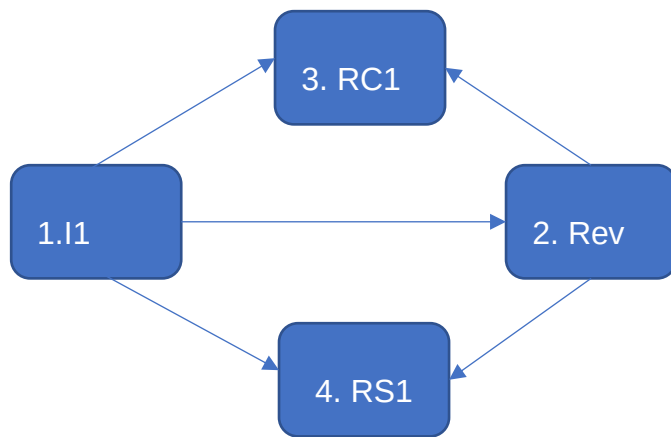


Figure 3 : Modèle à 4 états : I1 correspond à la première intervention à l'entrée dans la cohorte (cholestéatome acquis primaire, secondaire, récurrence ou résiduel), Rev correspond à l'état d'oreille saine ayant eu au moins une révision fonctionnelle, RC1 : première récurrence et RS1 : premier cholestéatome résiduel. Ces deux derniers états sont absorbants.

L'analyse des distributions des temps de séjour dans un état nous ont permis de supposer une distribution de Weibull généralisée pour la fonction de risque (dans un premier modèle sans covariable d'ajustement), qui était simplifiée en distribution de Weibull ou exponentielle s'il n'y avait pas d'évidence de manque d'ajustement selon la statistique du test de rapport de vraisemblance (RV) et les fonctions d'incidence cumulée (CIF). Nous avons ensuite intégré les pondérations et les variables afin d'étudier leurs effets sur les transitions.

Des simulations de trajectoire ont été réalisées à partir des paramètres de notre modèle pour déterminer la probabilité d'être dans un état à un instant t à partir de jeux simulés sur 1000 échantillons. Les IC95% ont été obtenus grâce aux percentiles à 2.5% et 97.5% de la distribution.

Nous avons aussi comparé nos résultats avec des estimateurs non paramétriques de Aalen et Johansen pour tester l'adéquation de nos modèles.(128)

Pour la comparaison des seuils auditifs entre avant et après l'intervention nous avons mis en place un modèle linéaire mixte permettant de prendre en compte le facteur aléatoire du sujet et de son audition préopératoire.

Nous estimons statistiquement significatifs les résultats pour lesquels la p-value bilatérale était inférieure à 0.05.

Résultats

Analyses descriptives

Cohorte :

Nous avons inclus initialement 226 patients différents opérés (première intervention au CHU de Grenoble) d'une intervention de type tympanoplastie par voie rétroauriculaire pour pathologie de l'oreille moyenne de 2007 à 2018. Les patients étaient inclus dans leur état initial à la date de l'intervention : c'est-à-dire par exemple « état 1 » en cas de cholestéatome acquis primaire opéré, « état 3 » si le patient avait déjà un antécédent de tympanoplastie pour cholestéatome et était opéré d'une récurrence pour la première fois au CHU ou censuré à gauche (avant 2007) au CHU.

Dans la cohorte, 115 patients avaient bénéficié initialement d'un comblement osseux (ACO, première utilisation de la technique de comblement le 28/11/2012, *Figure 5*). Nous avons exclu 32 patients des analyses principales car leur pathologie n'était pas un cholestéatome acquis (*Figure 4 : Diagramme de flux correspondant à la cohorte*. GC : granulome à cholestérine, CC : cholestéatome congénital, PR : poche de rétraction.*Figure 4*).

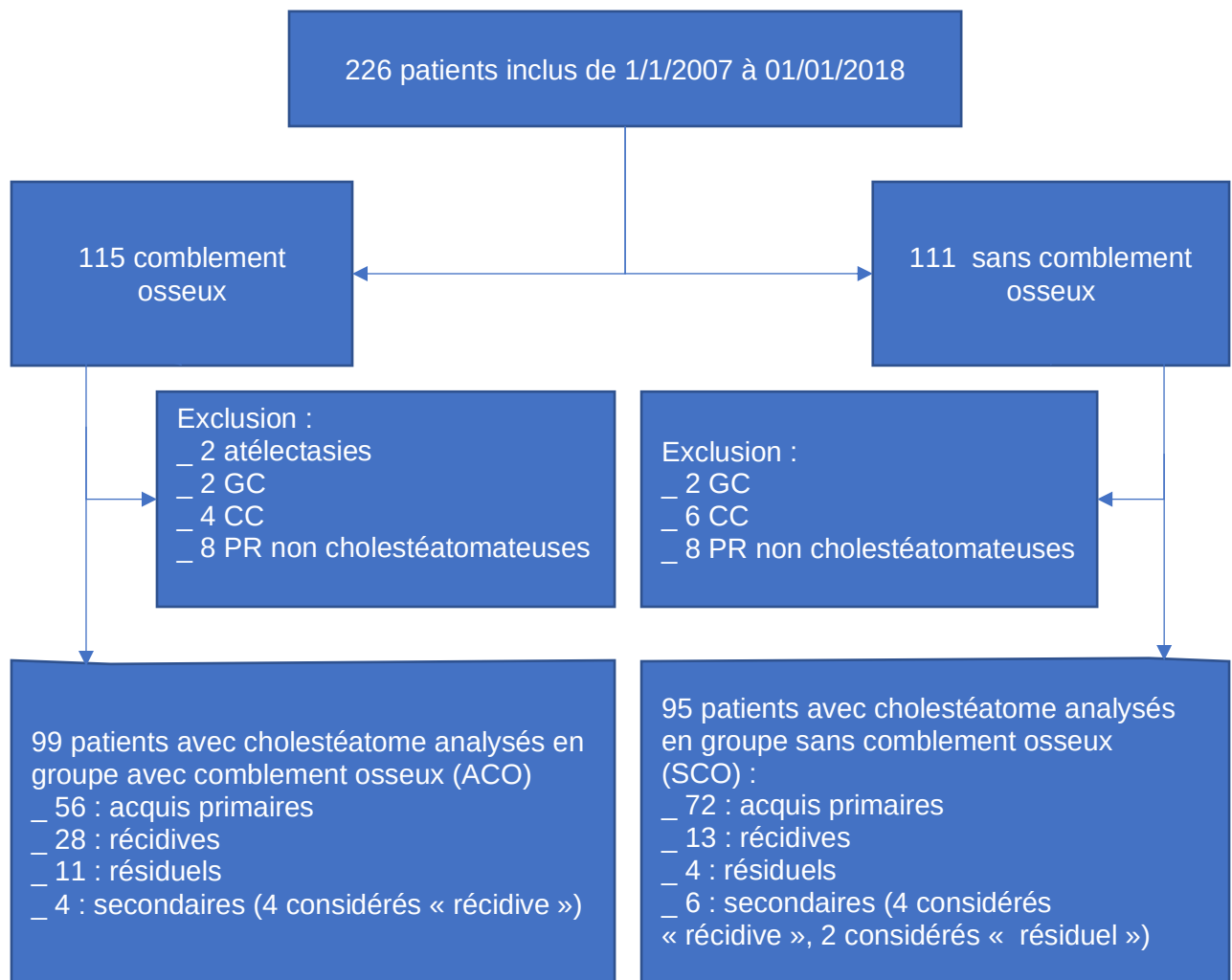


Figure 4 : Diagramme de flux correspondant à la cohorte. GC : granulome à cholestérine, CC : cholestéatome congénital, PR : poche de rétraction.

Tous les patients ont été opérés par le même praticien chirurgien otologiste expérimenté (>20 ans d'expérience). L'intervention initiale était réalisée par voie postérieure trans-mastoïdienne, prévue en préopératoire par technique fermée. Les moyens de reconstruction de l'atticotomie, de la chaîne ossiculaire et de la membrane tympanique ont été relevés et peuvent différer selon les patients, leurs antécédents... Hormis le comblement osseux, les séquences de l'intervention sont bien codifiées et semblables entre les patients (absence de changement majeur de technique au cours du temps). Raison pour laquelle l'année de l'intervention n'apparaît pas en tant que variable pour le calcul du score de propension.

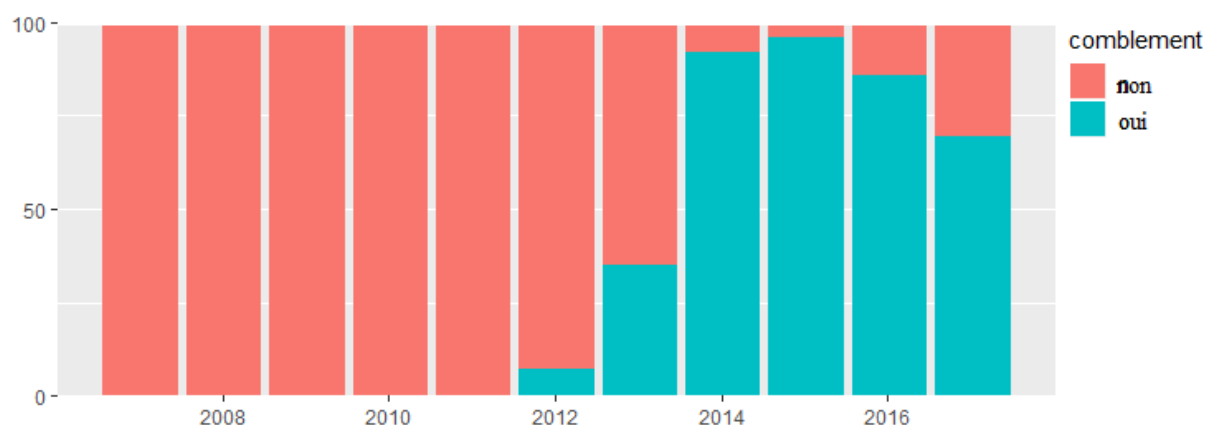


Figure 5 : Répartition en pourcentage par année des tympanoplasties avec technique de comblement au CHU de Grenoble.

Les caractéristiques de l'échantillon ayant un cholestéatome acquis primaire à l'entrée dans le modèle pour les 2 groupes (comblement / sans comblement) sont données dans le Tableau 2.

		SCO (n=72)	ACO (n=56)	p-value
Age moyen (années):		38.04 (+/- 21.7)	47.57 (+/- 19.7)	0.01
Recul de suivi moyen (mois) :		90.3 (+/-32)	46.08 (+/-15)	<0.01
Sexe :	Masculin :	44 (61.1%)	41 (73.2%)	0.21
	Féminin :	28 (38.9%)	15 (26.8%)	
Antécédents otologiques (homo/contro latéraux) :	Non :	66 (91.7%)	47 (83.9%)	0.28
	Oui :	6 (8.3%)	9 (16.1%)	
	Délai moyen depuis la dernière intervention (mois) :	59.3 (+/- 47.8)	143.8 +/- 106.1	<0.01
Pathologie otologique :	Unilatérale :	66 (91.7%)	48 (85.7%)	0.43
	Bilatérale :	6 (8.3%)	8 (14.3%)	
Côté atteint :	Gauche :	34 (47.2%)	23 (41.1%)	0.6
	Droite :	38 (52.8%)	33 (58.9%)	
Stadification EAONO-JOS :	Stade I :	9 (12.5%)	11 (19.6%)	0.01
	Stade II :	53 (73.6%)	27 (48.2%)	
	Stade III :	10 (13.9%)	17 (30.4%)	
	Stade IV :	0 (0%)	1 (1.8%)	
Stadification ChOLE :	Stade I :	7 (9.7%)	1 (1.8%)	0.09
	Stade II :	63 (87.5%)	50 (89.3%)	
	Stade III :	2 (2.8%)	5 (8.9%)	
Seuils auditifs préopératoires moyens (dB) :	Conduction aérienne :	8.2 (+/-5.8)	8.7 (+/-5.6)	0.60
	Conduction osseuse :	4.1 (+/- 3.7)	4.1 (+/-2.9)	0.99

	Rinne :	4.09 (+/- 4.05)	4.6 (+/-3.7)	0.44
Technique :	Technique fermée :	70 (97.2%)	48 (85.7%)	0.02
	Technique ouverte / refermée :	2 (2.8%)	8 (14.3%)	
Ossiculoplastie :	Aucune :	0 (0%)	1 (1.8%)	0.01
	Chaîne préservée :	9 (12.5%)	0 (0%)	
	Type 2 :	47 (65.3%)	43 (76.8%)	
	Type 3 :	16 (22.2%)	12 (21.4%)	
	Type 4 :	0 (0%)	0 (0%)	
Reconstruction atticotomie :	Cartilage tragal :	42 (58.3%)	16 (28.6%)	<0.01
	Cartilage conchal :	8 (11.1%)	22 (39.3%)	
	Lamelle tragopérichondrale :	18 (25%)	15 (26.8%)	
	Fascia temporalis :	4 (5.5%)	3 (5.3%)	
Reconstruction tympanique :	Cartilage :	8 (11.1%)	6 (10.7%)	0.9
	Fascia temporalis :	58 (80.6%)	44 (78.6%)	
	Périchondre :	6 (8.3%)	6 (10.7%)	
Difficultés peropératoires non mentionnées dans la stadification :	Procidence sinus latéral :	2 (2.8%)	1 (1.8%)	0.24
	Facial à nu :	0	2(3.5%)	
	Hémorragique :	0	2 (3.5%)	
	Procidence méninge :	1 (1.4%)	5 (8.9%)	
	Infection :	0	3 (5.4%)	
	Epidermose :	2 (2.8%)	1 (1.8%)	

Tableau 2 Caractéristiques initiales des patients entrés dans le modèle à l'état 1.

Le mode de découverte n'a été retrouvé que dans 35 cas pour les cholestéatomes acquis primaires, nous n'avons donc pas pu inclure cette variable dans le score de propension. Les symptômes sont détaillés Figure 6.

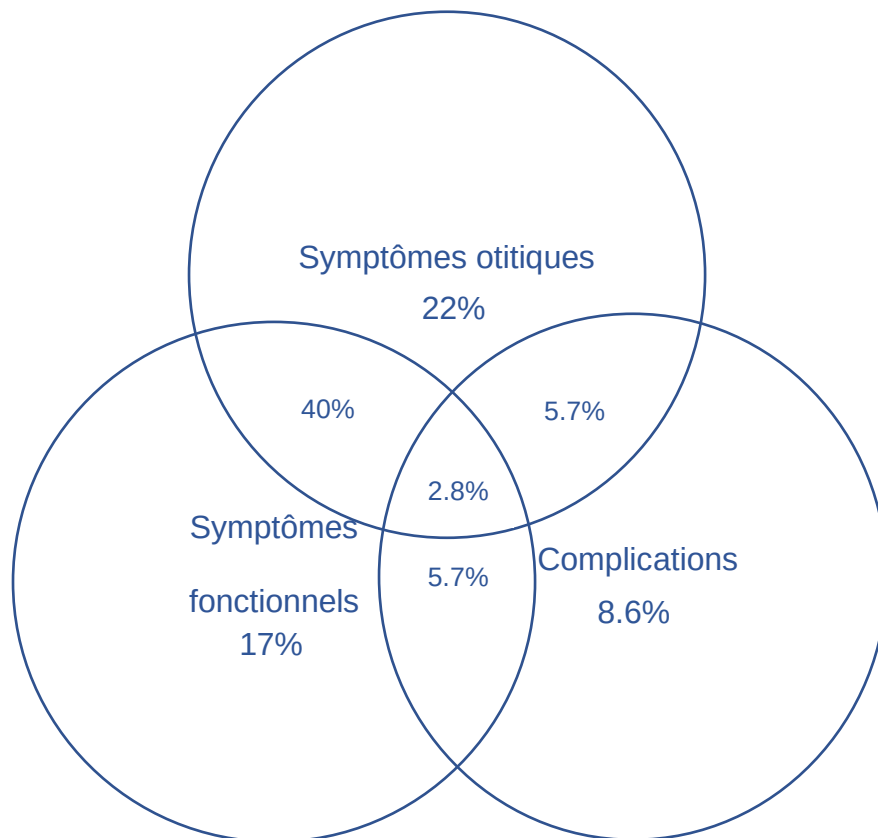


Figure 6 : Symptomatologie ayant motivé la consultation ORL et la découverte de la pathologie d'oreille moyenne chez 35 patients. Symptômes otitiques : otorrhée, otalgie. Symptômes fonctionnels : surdité transmissionnelle, acouphènes. Complications : paralysie faciale, méningite, mastoïdite, thrombose sinus latéral.

Il y a eu au total 20 patients opérés d'un cholestéatome acquis primaire qui ont été opérés d'une récurrence par voie postérieure trans-mastoidienne, 11 autres patients ont présenté un cholestéatome résiduel et ont eux-même été opérés par voie postérieure trans-mastoidienne. Enfin, 18 patients ont bénéficié d'une révision fonctionnelle (moyenne de 30 mois après la première intervention).

Pour les patients entrés en stade de récurrence et résiduels les caractéristiques étaient les suivantes :

		SCO (n=23)	ACO (n=43)	p-value
Pathologie :	Récurrence : Résiduel :	17 (73.9%) 6 (26.1%)	32 (74.4%) 11 (25.6%)	1
Age moyen (années) :		36.47 (+/- 16.38)	41.88 (+/- 19.3)	0.23
Recul de suivi moyen (mois) :		85.96 (+/- 32.8)	46.56 (+/- 13.6)	<0.01
Sexe :	Masculin : Féminin :	13 (56.5%) 10 (43.5%)	31 (72.1%) 12 (27.9%)	0.31
Antécédents otologiques (homo/contro latéraux) :	Nombre moyen d'interventions : Médiane du nombre d'intervention : Délai moyen depuis la dernière intervention homolatérale (mois) :	1.56 1 55.6 (+/- 24)	1.64 2 72.3 (+/-56)	0.4 0.25
Pathologie otologique :	Unilatérale : Bilatérale :	23 (100%) 0	39 (90.7) 4 (9.3%)	0.29
Côté atteint :	Gauche : Droite :	9 (39.1%) 14 (60.9%)	15 (34.9%) 28 (65.1%)	0.94
Stadification EAONO-JOS :	Stade I : Stade II : Stade III : Stade IV :	3 (13%) 15 (65.2%) 5 (21.7%) 0 (0%)	12 (28.6%) 22 (52.4%) 7 (18.5%) 1 (1.5%)	0.45
Stadification ChOLE :	Stade I : Stade II : Stade III :	1 (4.3%) 21 (91.3%) 1 (4.3%)	1 (2.3%) 41 (95.3%) 1 (2.3%)	1
Seuils auditifs préopératoires moyens (dB) :	Conduction aérienne : Conduction osseuse : rinne :	11.39 (+/- 5.89) 5.13 (+/- 4.19) 6.26 (+/- 3.86)	9.07 (+/- 5.34) 4.3 (+/-3.37) 4.77 (+/- 4.42)	0.12 0.41 0.16
Technique :	Technique fermée : Technique ouverte / refermée :	18 (78.3%) 5 (21.7%)	31 (72.1%) 12 (27.9%)	0.8
Ossiculoplastie :	Aucune : Chaîne préservée : Type 2 : Type 3 : Type 4 :	2 (8.6%) 0 (0%) 14 (60.8%) 6 (26.1%) 1 (4.3%)	1 (2.3%) 0 (0%) 23 (53.5%) 18 (41.8%) 1 (2.3%)	0.34
Reconstruction atticotomie :	Cartilage tragal : Cartilage conchal : Lamelle tragopérichondrale :	8 (34.8%) 2 (8.7%) 8 (34.8%)	19 (44.2%) 10 (23.3%) 4 (9.3%)	0.03

	Fascia temporalis :	2 (8.7%)	2 (4.7%)	
	Os :	0 (0%)	2 (4.7%)	
	Galea :	2 (8.7%)	0 (0%)	
	Périchondre :	1 (4.3%)	6 (14%)	
Reconstruction tympanique :	Cartilage :	3 (13%)	7 (16.3%)	0.67
	Fascia temporalis :	15 (16.3%)	29 (67.4%)	
	Galea :	1 (4.3%)	0 (0%)	
	Périchondre :	4 (17.4%)	7 (16.3%)	
Difficultés peropératoires non mentionnées dans la stadification :	Procidence sinus latéral :	0	0	1
	Facial à nu :	0	2 (4.6%)	
	Hémorragique :	0	0	
	Procidence méninge :	2 (8.7%)	4 (9.3%)	
	Infection :	0	2 (4.6%)	
	Épidermose :	0	2 (4.6%)	

Tableau 3 : Caractéristiques initiales des patients entrés directement dans l'état 3 et 4.

La totalité des patients entrés en stade de récidence ou résiduel étaient opérés par voie trans-mastoïdienne.

L'un des patients SCO avait eu la mise en place d'un implant osseux Bone-bridge sans reconstruction ossiculaire dans le même temps opératoire.

Parmi les patients opérés d'un cholestéatome récidivant dans notre cohorte (groupe SCO), un seul a dû être réopéré une troisième fois d'un cholestéatome résiduel à 20 mois de la deuxième intervention. Un autre patient entré en stade de récidence dans le groupe SCO, a bénéficié d'une révision fonctionnelle à 26 mois puis a été opéré d'un cholestéatome résiduel holoattical 25 mois après la révision.

Parmi les patients opérés d'un cholestéatome acquis primaire dans le groupe SCO puis opérés d'une récidence (19 patients/20 récurrences) ou d'un résiduel (10 patients/11 résiduels), 11 patients ont bénéficié d'un comblement osseux lors de la deuxième intervention.

Technique :

Dans la totalité de la cohorte, le comblement osseux était réalisé par du Bone pâte à partir de poudre d'os récoltée sur un fraisage de la corticale temporale saine et mélangée avec de la colle biologique. Il permettait le comblement au minimum de la cavité antro-atticale dans 100% des cas, et le comblement des cavités postérieures mastoïdiennes dans 41% des cas (dont 100% pour les techniques ouvertes refermées).

La conversion non prévue en peropératoire en technique ouverte, ensuite refermée (avec dépose/repose du conduit auditif externe, ou recreation d'un conduit auditif à partir de cartilage reposant sur le comblement osseux) a été faite dans 6% des cas tandis que la conversion non prévue en technique ouverte dans le groupe sans comblement était faite dans 8% des cas. Les causes mentionnées ou suspectées dans le groupe avec comblement étaient : l'inflammation de l'oreille moyenne gênante lors du geste chirurgical (2% et 4% ACO et SCO respectivement), étroitesse de la voie d'abord (2% ACO et 3% SCO), mastoïde éburnée pour un patient dans le groupe ACO (1%), et causes non précisées dans 1% des cas dans les 2 groupes.

Pour 14% des patients ACO, une technique refermée a été prévue et réalisée en raison d'un/des antécédents de technique ouverte ou entrouverte instable avec récurrence (12%), ou amputation importante du canal auditif externe (2%).

Dans le groupe SCO une exclusion d'oreille moyenne non prévue a d'emblée été réalisée chez un patient ayant une cophose ancienne avec extension intralabyrinthique du cholestéatome découverte lors de l'intervention.

Ossiculoplastie :

Différentes reconstructions de chaîne ossiculaire ont été faites selon les conditions locales et les matériaux disponibles (Tableau 4). Il n'y a pas eu d'ossiculoplastie pour un patient car celui-ci avait une cophose préexistante, comme dit précédemment la mise en place d'implants à conduction osseuse a été réalisée pour 2 autres patients.

Le comblement (étant réalisé en attical) nécessite au minimum la section au niveau du col du marteau, ce qui explique la non préservation de la chaîne ossiculaire. De même dans le cas de nos patients opérés initialement puis en état de récurrence, il semble plus probable d'utiliser une prothèse ossiculaire totale qu'en cas de primo-intervention (31% vs 17% $p < 0.01$). Étonnamment, le taux d'utilisation d'un osselet (enclume ou tête de marteau) est sensiblement le même en cas de récurrence pour les patients entrés en stade récurrence, l'on peut se poser la question de la technique utilisée lors des interventions précédentes pour que l'on ait un taux si important de chaîne conservée.

	Type 2		Type 3		Type 4	
	Primaire	Récurrence	Primaire	Récurrence	Primaire	Récurrence
Cartilage :	39 (34%)	8 (18 %)	2 (2%)			
Enclume :	22 (19%)	6 (13%)	1 (1%)	1 (2%)		
Tête de marteau :	11 (10%)	3 (10%)	4 (3%)	1 (2%)		
Os cortical :	5 (4%)	6 (7%)	1 (1%)			

Piston :						1 (1%)
PORP :	11 (10%)	6 (7%)				
TORP			19 (17%)	14 (31%)		

Tableau 4 : Type de matériaux utilisés lors des ossiculoplasties pour les patients à leur entrée dans le modèle en l'état 1 ou 3.

Complications :

Les complications dans un délai court dans le groupe ACO ont été entachées par un décès post opératoire à J1 sur engagement cérébral, l'autopsie a révélé la présence d'un abcès du lobe temporal non présent sur les imageries réalisées avant intervention et asymptomatique en préopératoire.

Une synéchie inférieure du conduit auditif apparue à 1 mois a été signalée pour un patient, ainsi qu'une otorrhée claire apparue quelques jours après l'intervention et finalement résolutive à 3 mois.

Chez un patient chez qui a été découvert une lyse du canal semi-circulaire peropératoire, sont apparus des vertiges post opératoires immédiats résolutifs en quelques jours, et enfin nous avons retrouvé une hémorragie du site de greffon tragal ayant nécessité la mise en place d'un point en salle de réveil. Ces deux dernières complications ne peuvent être rattachées à la technique de comblement.

Il n'a pas été signalé d'infection ou d'extrusion du Bone pâte. Lors des reprises chirurgicales, les comptes-rendus opératoires signalent une bonne prise et une bonne qualité du comblement précédemment réalisé.

Analyse comparative :

Score de propension

Pour le calcul du score de propension nous avons utilisé la régression logistique de la présence de comblement en fonction des variables de reconstruction (tympanique et atticotomie, ossiculoplastie), des difficultés peropératoires signalées (correspondant aux complications extra/intracrâniennes du score ChOLE/EAONO-JOS et aux difficultés décrites ci-dessus), de la localisation et extension pathologique (décomposition du score EAONO-JOS en S1 sus-tubaire, S2 sinus tympani, T caisse du tympan, A attique, M mastoïde, du score ChOLE en O pour le statut ossiculaire, et E pour l'aération mastoïdienne), et des caractéristiques du patient (âge, côté pathologique, et sexe).

En stade initial, en multivarié, après procédure de sélection des variables par sélection descendante, le meilleur modèle à partir de nos variables a retenu comme prédictives du comblement : l'âge ($p=0.02$), le sexe ($p=0.049$), la présence de difficultés peropératoires et/ou de complications extra/intra craniennes ($p=0.029$), la localisation mastoïdienne ($p=0.022$) ou dans le protympanum en sus tubaire (S1) ($p=0.042$), la reconstruction de l'atticotomie (par cartilage tragal ou conchal sont significatives, $p<0.001$).

La pondération inverse permet de retrouver un bon équilibre (moyenne des différences $<10\%$) entre les groupes pour toutes les variables sauf pour l'âge opératoire (moyenne des différences initiales de 50% à 24% après pondération. (Figure 7)

Pour les patients présentant une récurrence ou un cholestéatome résiduel (patients ayant fait la transition 13 ou 14 ou bien entrés dans le modèle en stade 3 ou 4), il n'a pas été

retrouvé de facteur significatif déséquilibré comme prédicteurs d'appartenance aux groupes avec ou sans comblement en régression logistique. Le déséquilibre entre chaque groupe dans les différentes variables de localisation de la pathologie (attique, mastoïde, supratubaire, mésotympanum), de reconstruction, d'ossiculoplastie difficulté peropératoire etc. est inférieur à 30% comme l'on pouvait s'en douter à partir des analyses bivariées (cf Tableau 3) et en présence d'un effectif plus réduit diminuant d'autant la puissance de régression.

Pour les patients en stade 2 (révision fonctionnelle) le modèle multivarié ne permet pas non plus de sélection d'une covariable prédictive d'un groupe.

Nous avons procédé à l'établissement du score de propension selon la méthode IPW à partir des variables sélectionnées pour la population en stade initial OS.

La Figure 7 résume l'effet de la pondération inverse sur les variables initialement déséquilibrées incluses ou non dans le score (dont l'ossiculoplastie, la pneumatisation mastoïdienne...) pour les patients en stade initial. La différence entre les 2 groupes (échantillon) est particulièrement réduite : de 145% initialement non ajustée à 11% après pondération (détails Figure 8). Les groupes sont donc devenus comparables en ayant réduit au maximum les risques de biais de confusion (typiquement ici le type de reconstruction). Le type d'ossiculoplastie est légèrement déséquilibré pour les types 2 et 3 mais restant <10%, l'insertion de cette variable dans la régression logistique ne permet pas de rééquilibrer totalement les groupes. Nous avons donc choisi de garder seulement les 6 variables significatives précédemment incluses.

Nous ne présenterons donc que les résultats de la pondération sur les covariables de l'état 1.

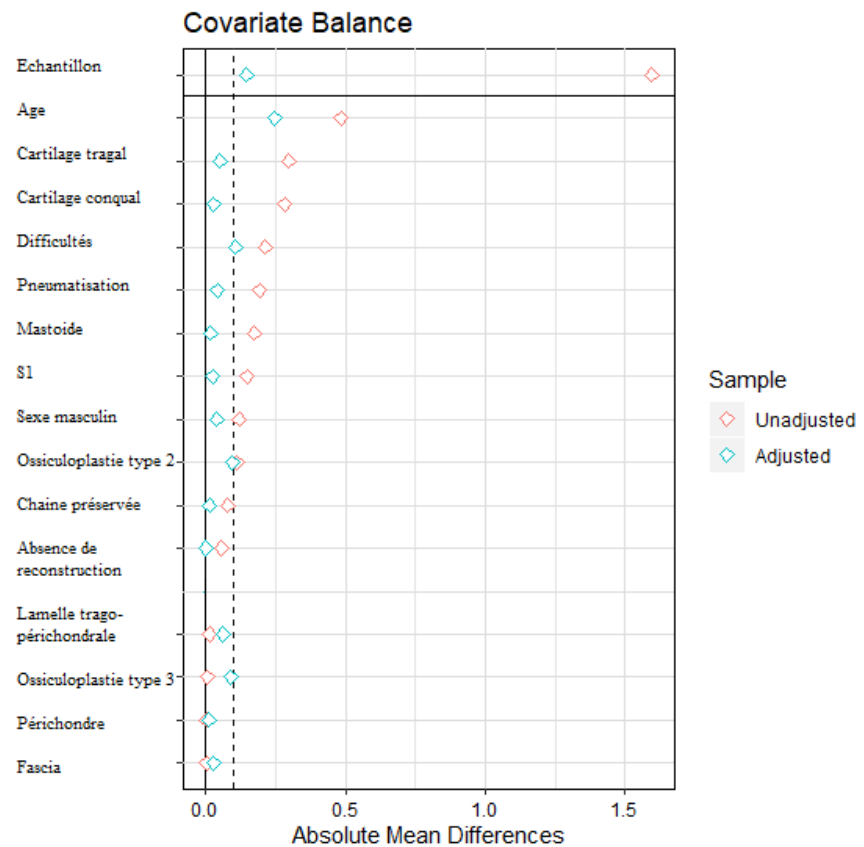
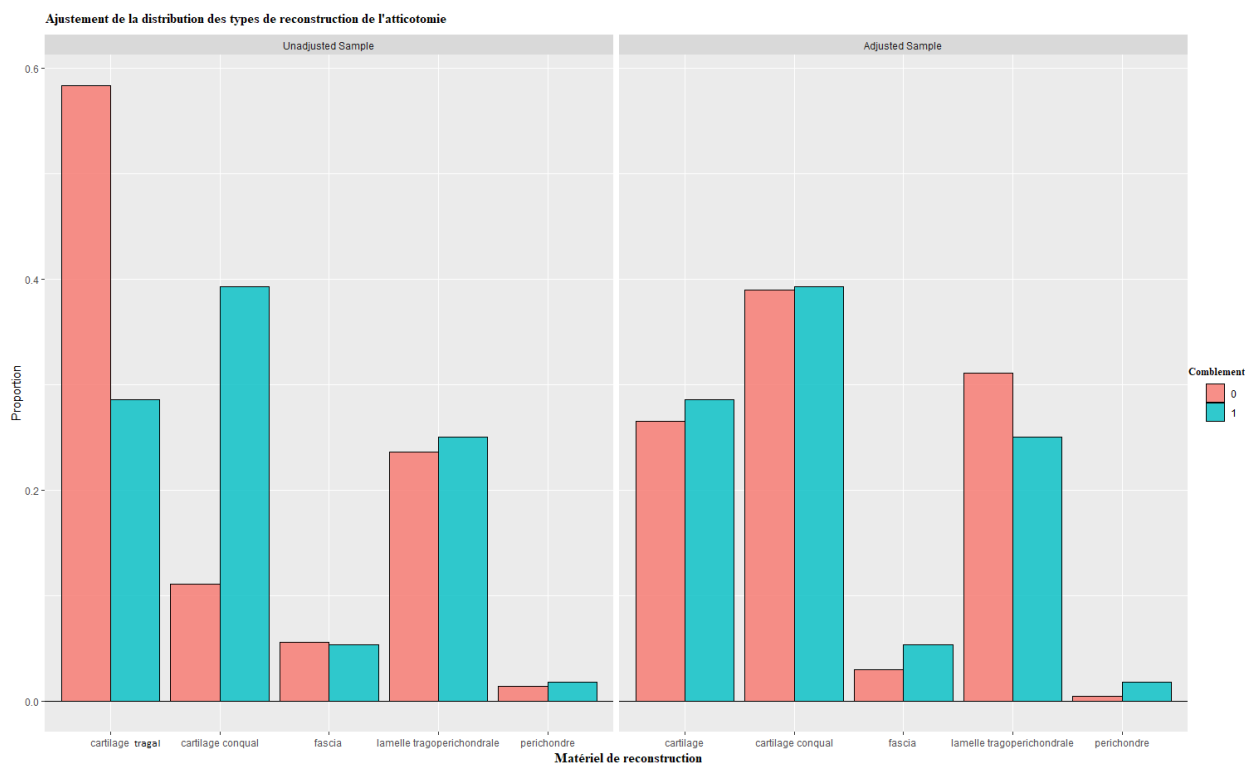
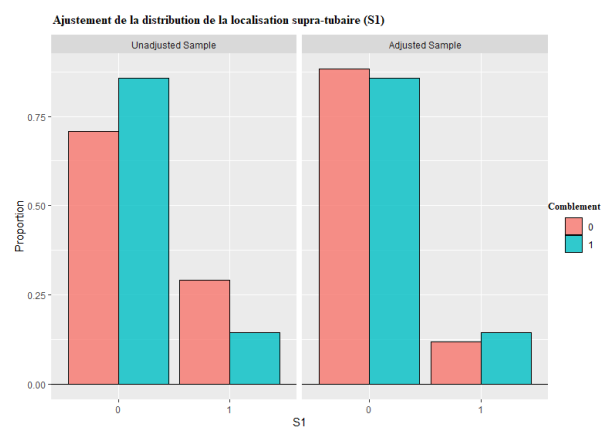
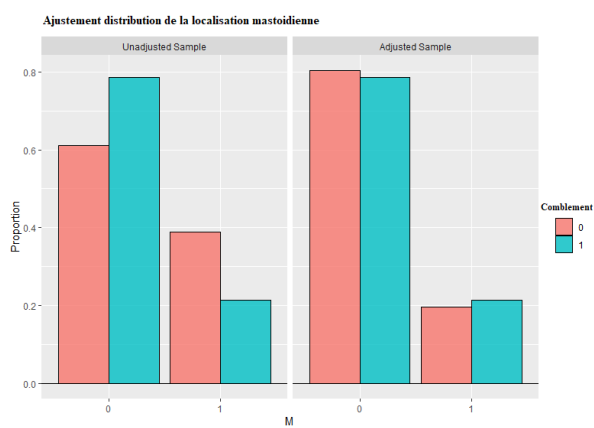
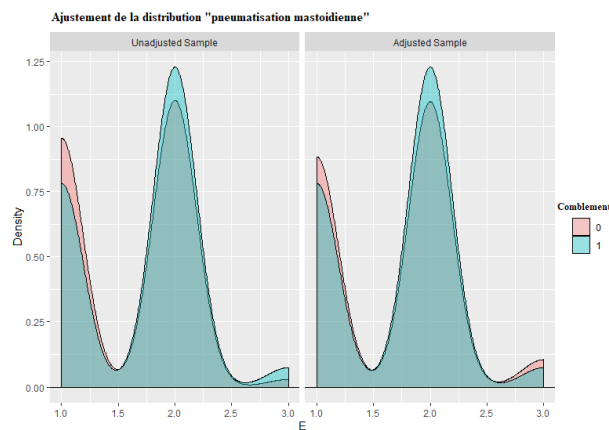
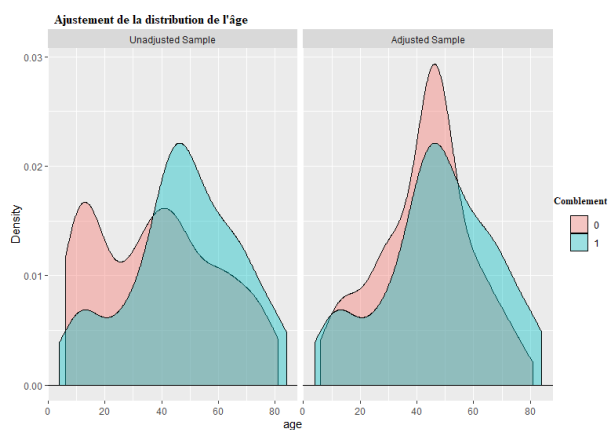


Figure 7 : Graphe d'ajustement des covariables pour l'état 1 à l'aide du score de propension calculé à partir des covariables : âge, sexe, difficultés, localisation mastoïdienne (M) ou protympanum (S1) et reconstruction de l'atticotomie (par cartilage tragal ou cartilage conqual). Ne sont représentées ici que les covariables initialement déséquilibrées. Le reste des variables n'a pas été déséquilibré par l'ajustement.



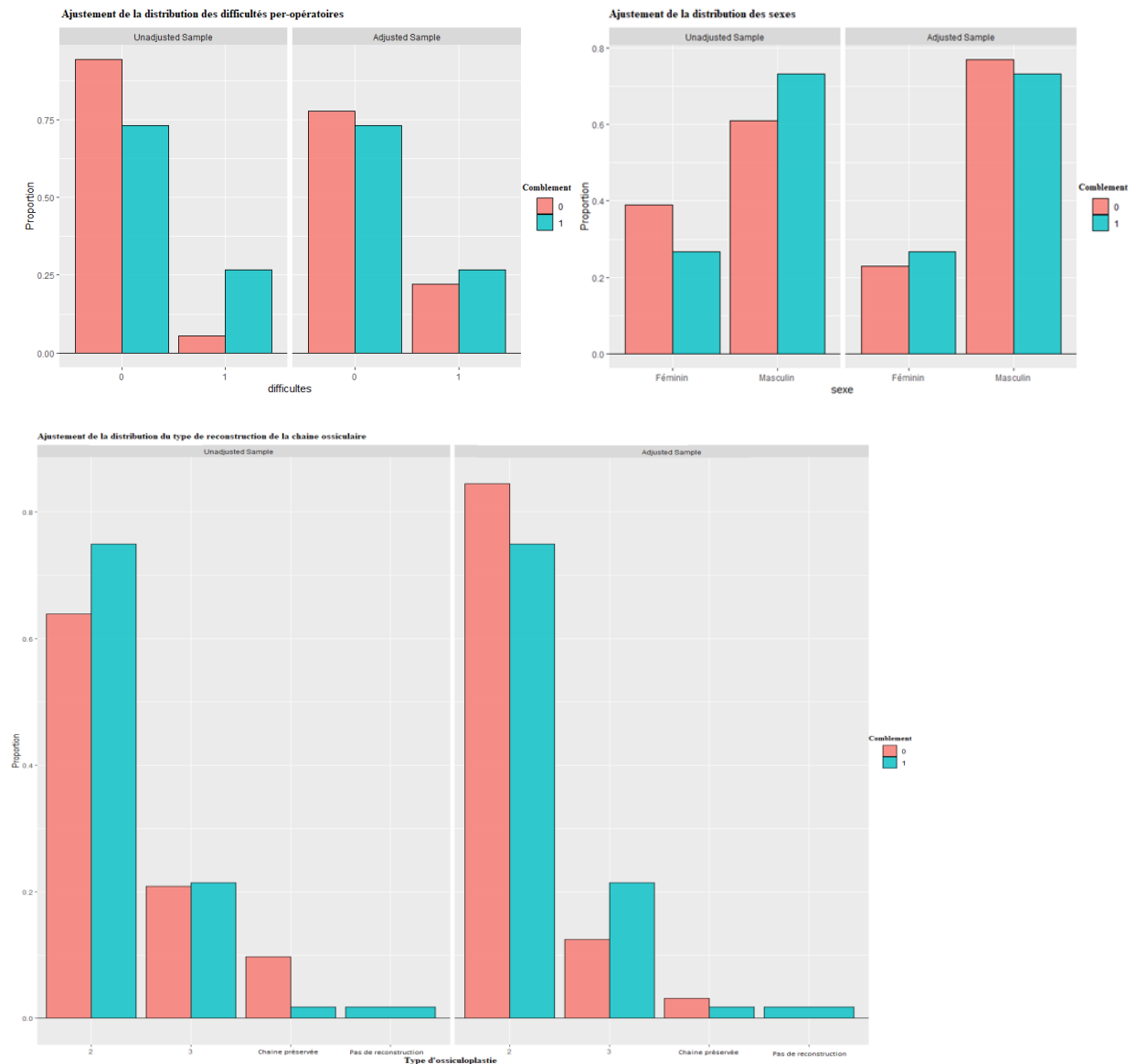


Figure 8 : Ajustement à l'aide de la méthode IPW par variable. Les résultats ici sont ceux de l'état 1, 0 correspondant à non/absence, 1 correspondant à oui/présence. De haut en bas et gauche à droite (partie gauche échantillon non ajusté, partie droite échantillon ajusté) : âge, pneumatisation mastoïdienne, localisation mastoïdienne, localisation supra-tubaire (S1), reconstruction atticotomie, difficultés per-opératoires, sexe, type d'ossiculoplastie.

Premier modèle à 7 états

Nous reportons ici mis le nombre de transitions observées :

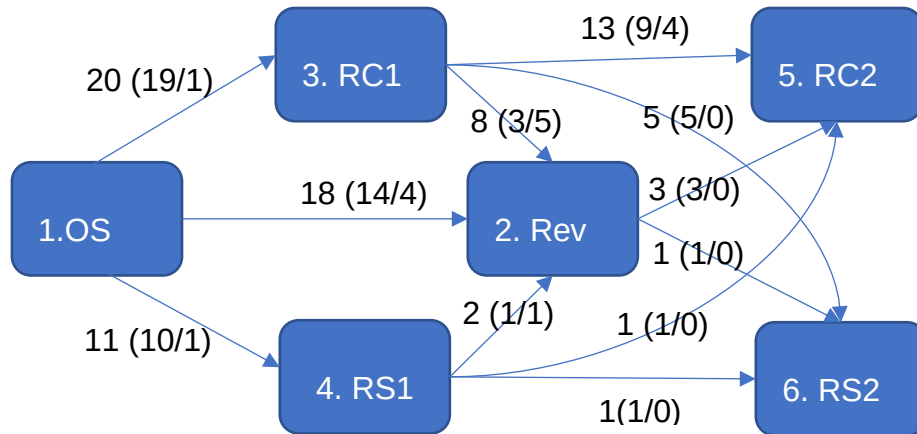


Figure 9 : modèle comportant le nombre de transitions observées, les chiffres entre parenthèses correspondent à (SCO/ACO). OS : oreille saine post-opératoire. RS : cholestéatome résiduel, RC : cholestéatome récidivant, Rev : révision fonctionnelle.

Il est facile de constater que le nombre de transition est faible pour la deuxième partie du modèle. De plus, nous avons très peu d'évènements dans le groupe ACO, ce qui

est gênant pour l'établissement de modèles paramétriques et l'évaluation de l'effet du comblement.

Un modèle non paramétrique multi état a donc été mis en place dont voici les graphes estimateurs de Nelson Aalen selon les transitions :

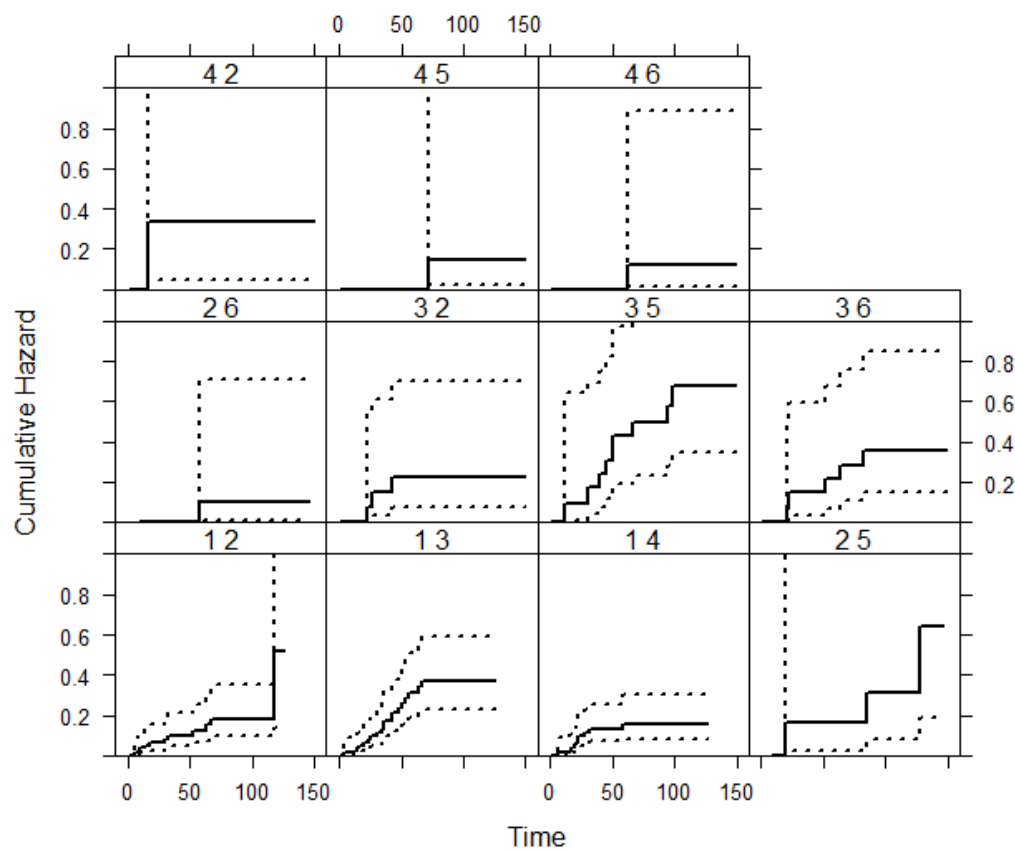


Figure 10 : Estimateurs de Nelson Aalen par transition dans le modèle multi-état 1 pour le groupe SCO avec estimation de l'intervalle de confiance par log-transformation (courbes en pointillés).

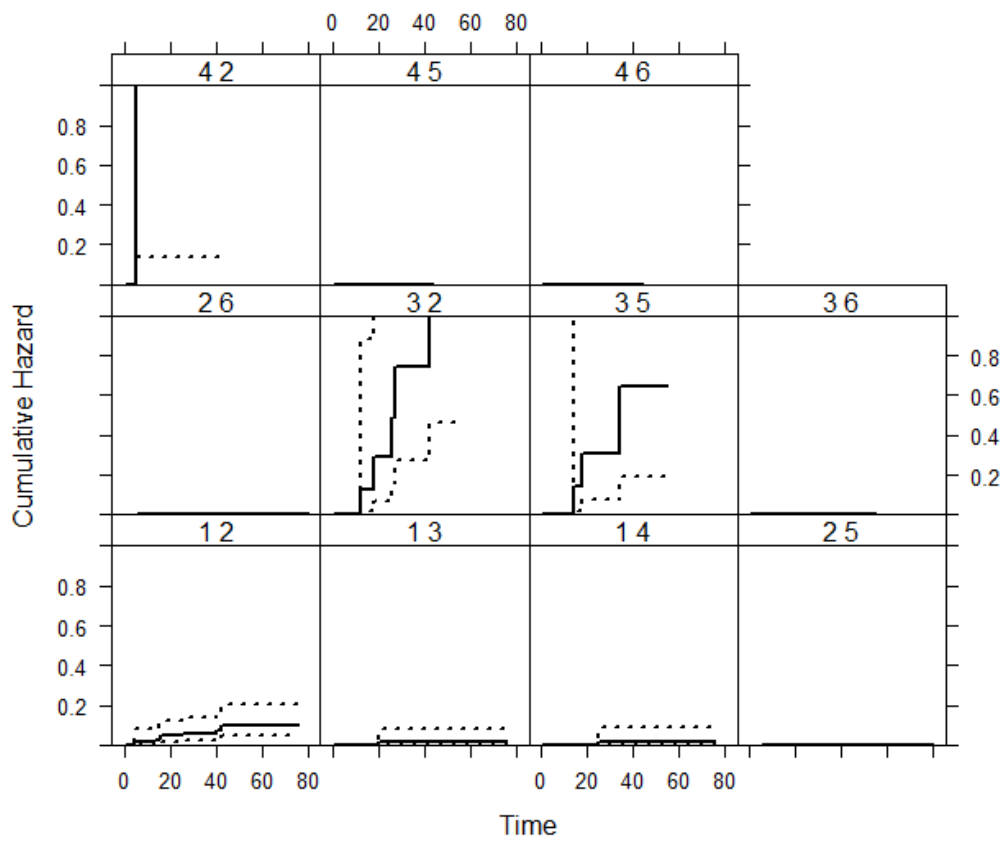


Figure 11 : Estimateurs de Nelson Aalen par transition dans le modèle multi-état 1 pour le groupe ACO avec estimation de l'intervalle de confiance par log-transformation (courbes en pointillés).

L'analyse graphique de la fonction d'incidence cumulée non paramétrique retrouve une différence probable entre les groupes ACO et SCO pour les transitions 13 et 14 :

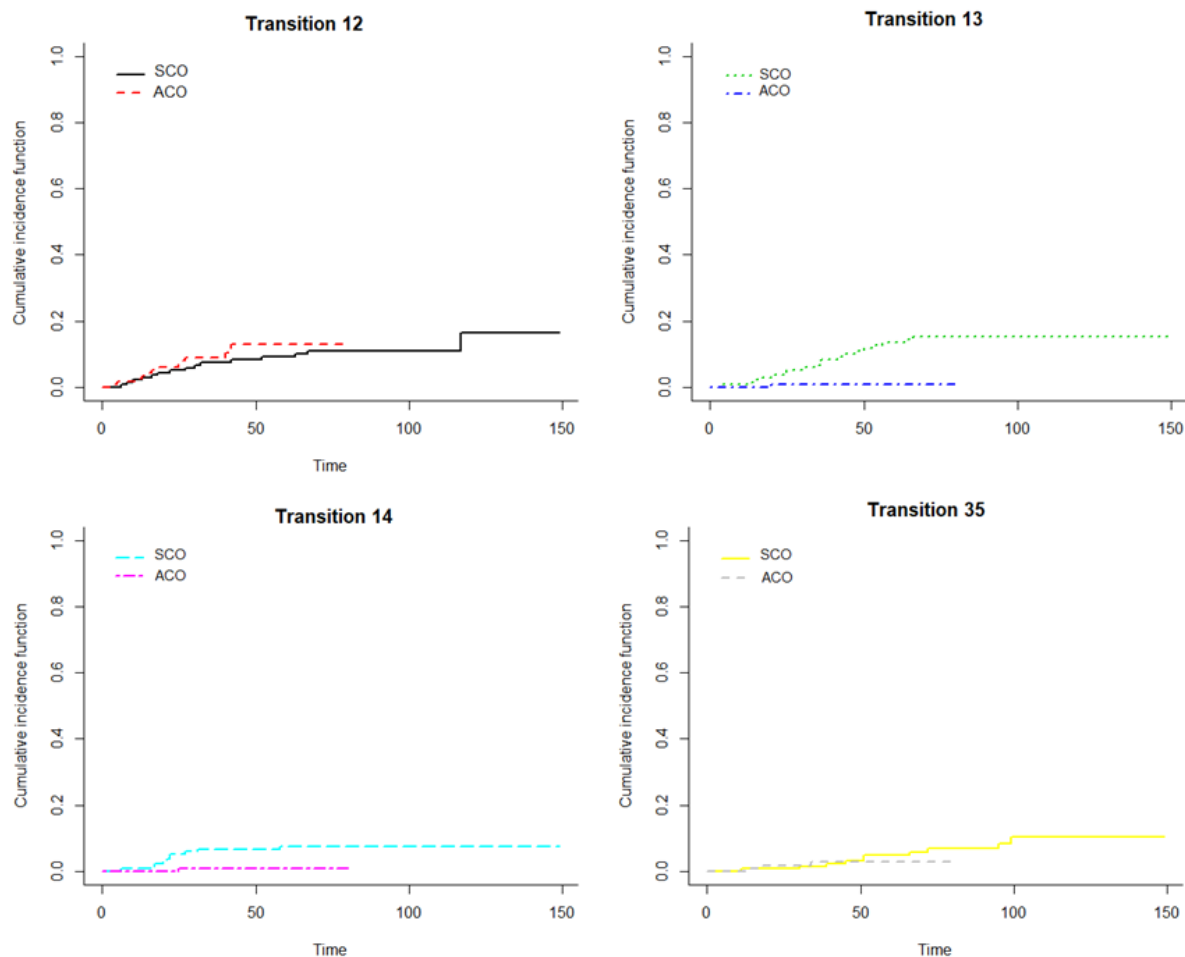


Figure 12 : Fonction d'incidence cumulée (estimateurs d'Aalen Johansen) au cours du temps pour les groupes ACO et SCO par transition (12 13 14 35). Les autres transitions ne sont pas présentées : en effet les transitions 25 26 36 n'ont que des sujets SCO.

Une approche telle que décrite par Fine et Gray(119) étudiant les processus de sous distribution (c'est-à-dire sans censure compétitive) ne montre pas de grande différence entre les valeurs prédites dans ce type de modèle et l'estimateur d'Aalen Johansen (cf Figure 13 : exemple transition 12 sans comblement osseux). Nous avons donc pu utiliser un test de type Log-rank pour comparer l'effet du comblement sur ces transitions en restant dans l'hypothèse d'un modèle de Fine et Gray (Tableau 5). Nous

retrouvons par ce type d'analyse un effet protecteur du comblement dans les transitions vers la récurrence et vers le cholestéatome résiduel (13 et 14 respectivement). Il semble toutefois qu'en cas de récurrence, le comblement est inapte à diminuer le risque de faire une deuxième récurrence (transition 35). Étonnamment la présence d'un comblement en cas de récurrence augmente le risque d'avoir une révision fonctionnelle (transition 32). Pour ces deux transitions (35 et 32) la question peut se poser d'un manque de puissance due au faible effectif, ou bien d'une réelle impuissance du comblement dans le cas de récurrence : une récurrence témoignerait d'une oreille particulièrement malade et le comblement serait insuffisant pour éviter une nouvelle rétraction. Sur les 4 malades avec comblement ayant eu une 2^e récurrence, 3 se trouvent être de jeunes patients (âge moyen : 18.66ans) avec des pathologies bilatérales et récidivant moins de 30 mois après une première intervention.

	Coefficients	ES	p-value
Transition 12	0.313	0.382	0.41
Transition 13	-2.547	1.02	0.013
Transition 14	-2.057	1.042	0.048
Transition 25	-11.07	1.005	0
Transition 26	-10.42	1.083	0
Transition 32	1.979	0.696	0.004
Transition 35	0.287	0.688	0.68
Transition 36	-10.44	0.551	0
Transition 42	2.138	1.263	0.091
Transition 45	-10.12	1.383	<0.001
Transition 46	-10.12	1.383	<0.001

Tableau 5 : coefficients retrouvés en analyse de type modèle de sous-distribution à risque proportionnel. ES : erreur standard

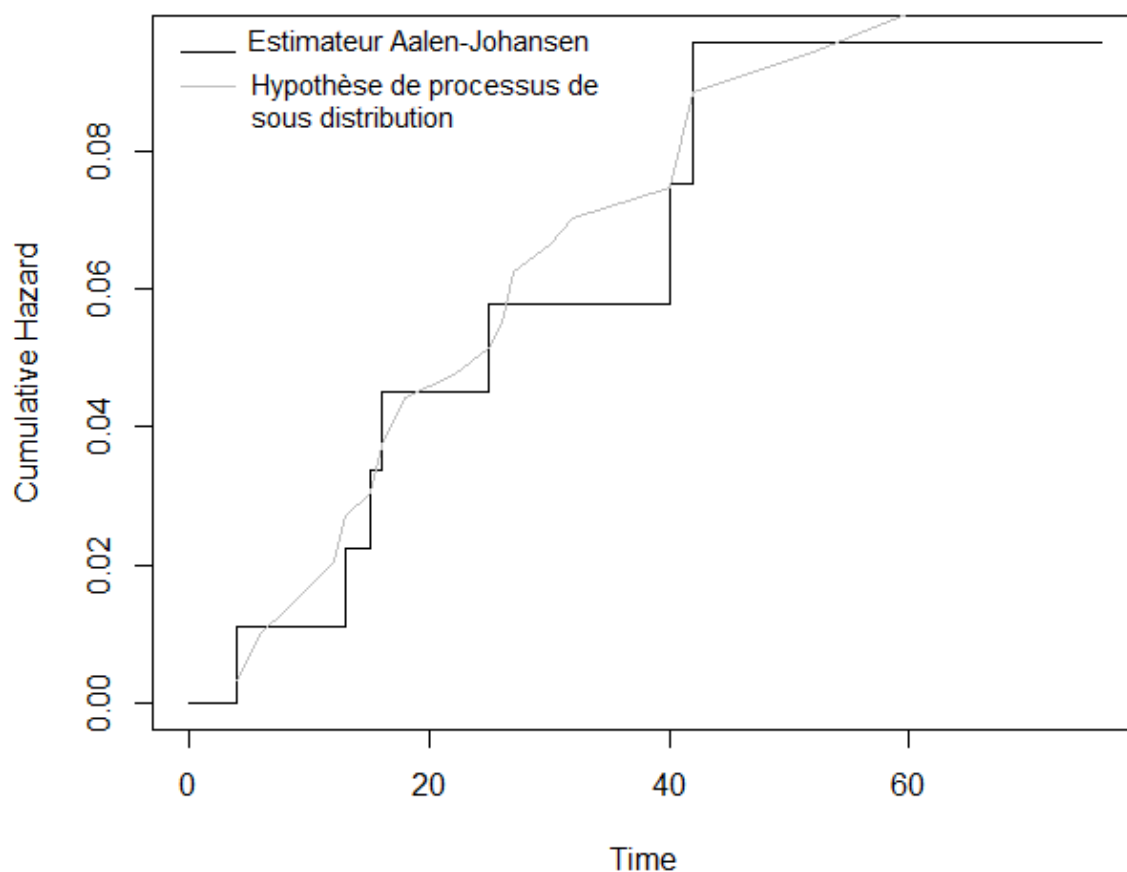


Figure 13 : Exemple de comparaison graphique entre l'estimateur non paramétrique de Aalen Johansen et les valeurs prédites en hypothèse de modèle de sous-distribution à risque proportionnel pour le risque cumulé de transition 12 sans comblement osseux.

Modèle à 4 états : simplification

Afin d'éviter les écueils précédemment rencontrés en raison du faible nombre de transitions, nous avons donc rassemblé tous les patients ayant eu une primo-intervention dans la cohorte : cholestéatome acquis primaire, résiduel, secondaire ou récidive comme entrant dans le stade initial 1 et avons recherché les transitions dans le suivi jusqu'à l'état absorbant « 1^{ère} récidive » ou « 1^{er} résiduel » avec un seul état transitoire de « au moins une révision fonctionnelle » (Figure 3).

Le score de propension a été calculé à partir des variables précédemment citées :

_reconstruction (tympanique et atticotomie, ossiculoplastie),

_difficultés peropératoires signalées (correspondant aux complications extra/intracrâniennes du score ChOLE/EAONO-JOS et aux difficultés décrites ci-dessus),

_localisation et extension pathologique (décomposition du score EAONO-JOS en S1 sus-tubaire, S2 sinus tympani, T caisse du tympan, A attique, M mastoïde, du score ChOLE en O pour le statut ossiculaire, et E pour l'aération mastoïdienne),

_caractéristiques du patient (âge, côté pathologique, et sexe),

_type de pathologie (acquis primaire, récurrence et résiduel).

Ont été sélectionnées pour l'établissement du score de propension après processus de sélection dans la régression logistique :

Tableau 6 : modèle multivarié présentant les variables déséquilibrées prédictives d'appartenance au groupe ACO par rapport au groupe SCO (avec odds ratio OR). Intercepte du modèle : -2.851 (ES :0.838)

Variable	Estimation	Erreur standard	OR	p-value	Significativité
Localisation Supra-tubaire (S1) (oui vs non)	-1.597	0.524	0.202	0.002293	**
Localisation Mastoïdienne (oui vs non)	-1.533	0.451	0.215	0.000672	***
Ossiculoplastie Type 3 (oui vs non)	1.010	0.471	2.75	0.031971	*
Chaîne préservée (oui vs non)	-2.160	1.071	0.11	0.043751	*
Age (pour une augmentation de 1an)	0.024	0.010	1.02	0.016576	*
Sexe (oui vs non)	1.299	0.418	3.67	0.001901	**
Reconstruction atticotomie par	2.020	0.544	7.54	0.000268	***

cartilage tragal (oui vs non)					
Difficultés peropératoires (oui vs non)	1.621	0.628	5.06	0.009912	**
Etat initial de récidence (oui vs non)	1.298	0.483	3.66	0.007268	**

La méthode IPW est appliquée à partir de ces variables avec une stabilisation sur la présence ou non d'un comblement à la première intervention. Nous voyons Figure 14 la stabilisation entre les états 1 et 2 des poids. Bien qu'il n'y ait un certain nombre d'« outliers » en l'état 1, les poids gravitent autour de 1.

La taille du pseudoéchantillon est de 126 (somme des poids) proche de la taille de la population initiale (128).

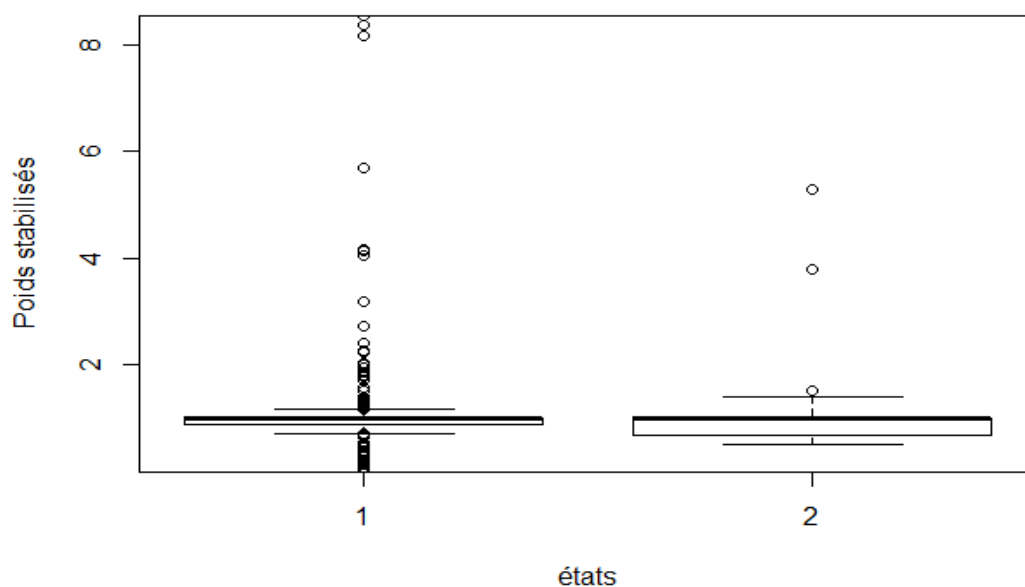


Figure 14 : Boxplots des poids stabilisés pour l'état 1 et 2.

La Figure 15 présente les transitions retrouvées.

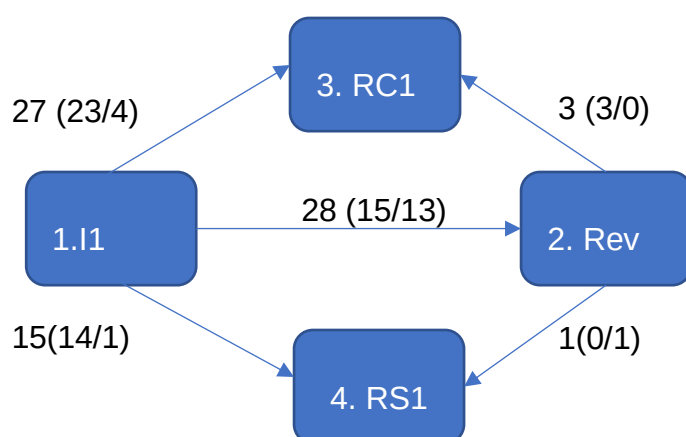


Figure 15 : Transitions observées pour les groupes SCO/SCO

Nous avons choisi de modéliser les transition 23 et 24 par des lois de survie exponentielles (petits effectifs). La transition 12 a été simplifiée en distribution exponentielle car il n'y avait pas d'évidence de manque d'ajustement selon les tests non paramétriques et la statistique du rapport de vraisemblance.

Les paramètres estimés par le modèle SM avec ajustement sur le score de propension sont présentés

Coefficient	Estimation	ES	Wald	[IC 95%]	p-value
<i>Distribution</i>					
σ_{12}	241.621	62.87	14.65	[118.39 364.85]	<0.001
σ_{13}	44.286	6.28	47.51	[22.97 44.08]	<0.001
v_{13}	1.855	0.35	6.03	[1.17 2.54]	<0.001
σ_{14}	33.524	5.38	36.5	[22.97 44.08]	<0.001
v_{14}	1.845	0.38	4.97	[1.1 2.59]	0.0258
σ_{23}	915.367	0	Inf	[915.37 915.37]	<0.001
σ_{24}	601.146	0	Inf	[601.15 601.15]	<0.001
<i>Probabilités de transition</i>					
P_{12}	0.568	0.06			
P_{13}	0.273	0.05			
P_{14}	0.159	0.04			
P_{23}	0.818	0.17			
P_{24}	0.182	0.02			

Coefficients influant les intensités de transition

β_{12}	0.055	0.274	0.20	[-0.493 0.603]	0.840
β_{13}	-1.912	0.474	-4.036	[-2.86 -0.964]	<0.01
β_{14}	-2.889	0.871	-3.315	[-4.631 -1.147]	<0.01
β_{23}	-10.186	118.0			
β_{24}	-9.551	163.7			

Tableau 7 : Modèle semi Markovien avec ajustement par pondération sur le score de propension. Aucun patient n'était exclus. Les coefficients β correspondent à l'effet du comblement osseux sur la transition. Log-likelihood ratio = 500.89. Les intervalles de confiance sont ici dits empiriques car calculés sur les observations.

Les coefficients associés aux transitions 23 et 24 ne semblent pas fiables en raison de l'absence de transitions observées dans le groupe ACO (écart type trop grand). Cependant intuitivement, le fait de ne pas observer de transitions dans le groupe ACO pendant la période fait penser à un effet protecteur.

En revanche le facteur comblement osseux est bien protecteur à la fois dans la transition oreille opérée vers récidive (HR : 0.14 IC95(0.06 0.381)) et vers cholestéatome résiduel (HR : 0.06 IC95(0.01 0.317)) à la différence de la transition vers une révision fonctionnelle non influencée par le comblement (HR : 1.05 IC95(0.61 1.83)).

Les coefficients de régression avec et sans ajustements sont comparés :

	Avec ajustement pondéré		Sans ajustement	
β_{12}	0.055	[-0.493 0.603]	0.33	[-0.47 1.13]
β_{13}	-1.912	[-2.86 -0.964]	-1.90	[-3.13 -0.67]
β_{14}	-2.889	[-4.631 -1.147]	-3.37	[-5.54 -1.20]
β_{23}	-10.186		-17.1	
β_{24}	-9.551		-12.6	

Tableau 8 : Estimation de l'effet marginal du comblement osseux dans un modèle avec et sans ajustement par pondération IPWT. Entre crochets les intervalles de confiance empiriques.

Les coefficients sont relativement proches mais les intervalles de confiance sont plus précis. L'ajustement ne modifie pas l'effet du comblement comme facteur protecteur

de la récurrence ou du cholestéatome résiduel. De même il n'influe pas sur la transition sur la transition vers la révision fonctionnelle.

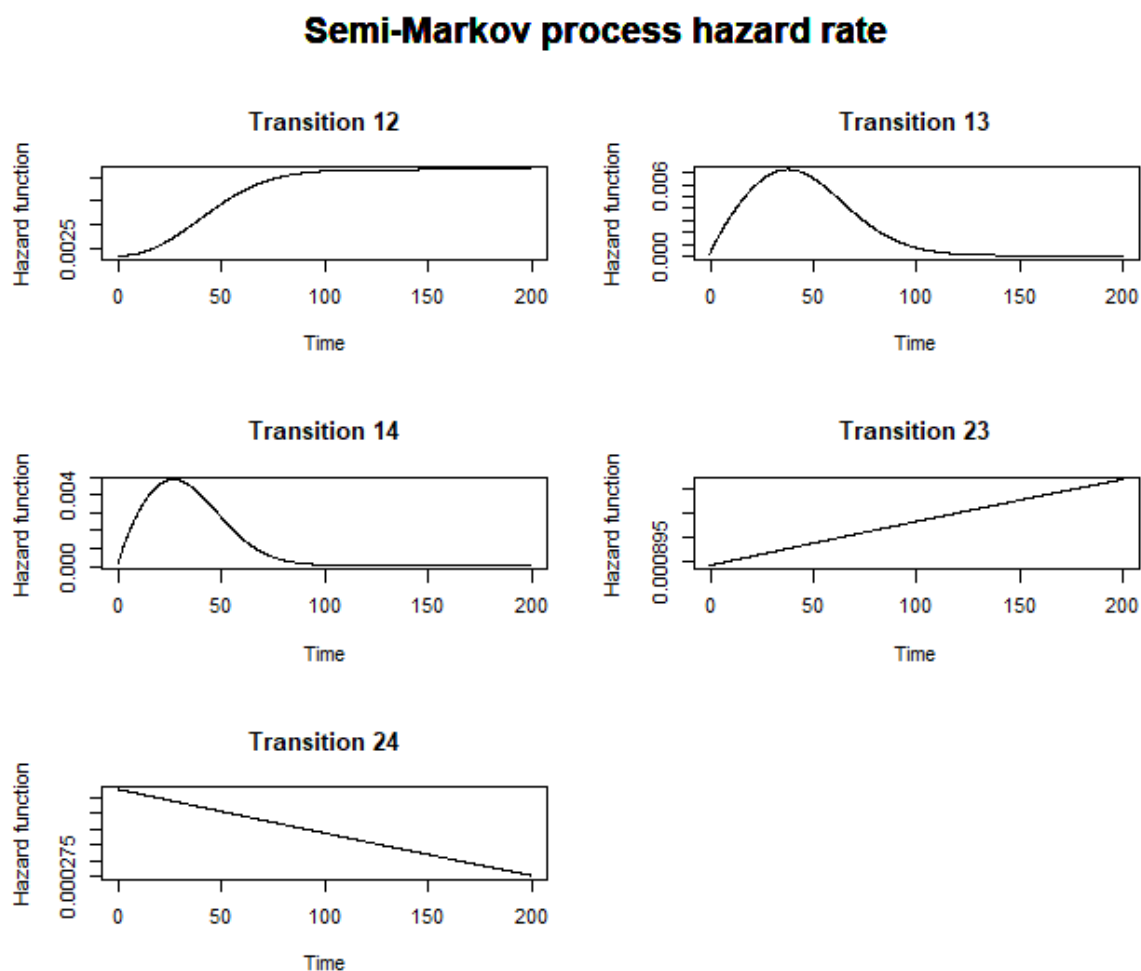


Figure 16 : Risque instantané de transition dans le modèle semi Markovien sans covariable (time = temps en mois). On observe que le risque de récurrence ou de cholestéatome résiduel dépend du temps : après 40 mois le risque instantané diminue.

Semi-Markov process hazard rate

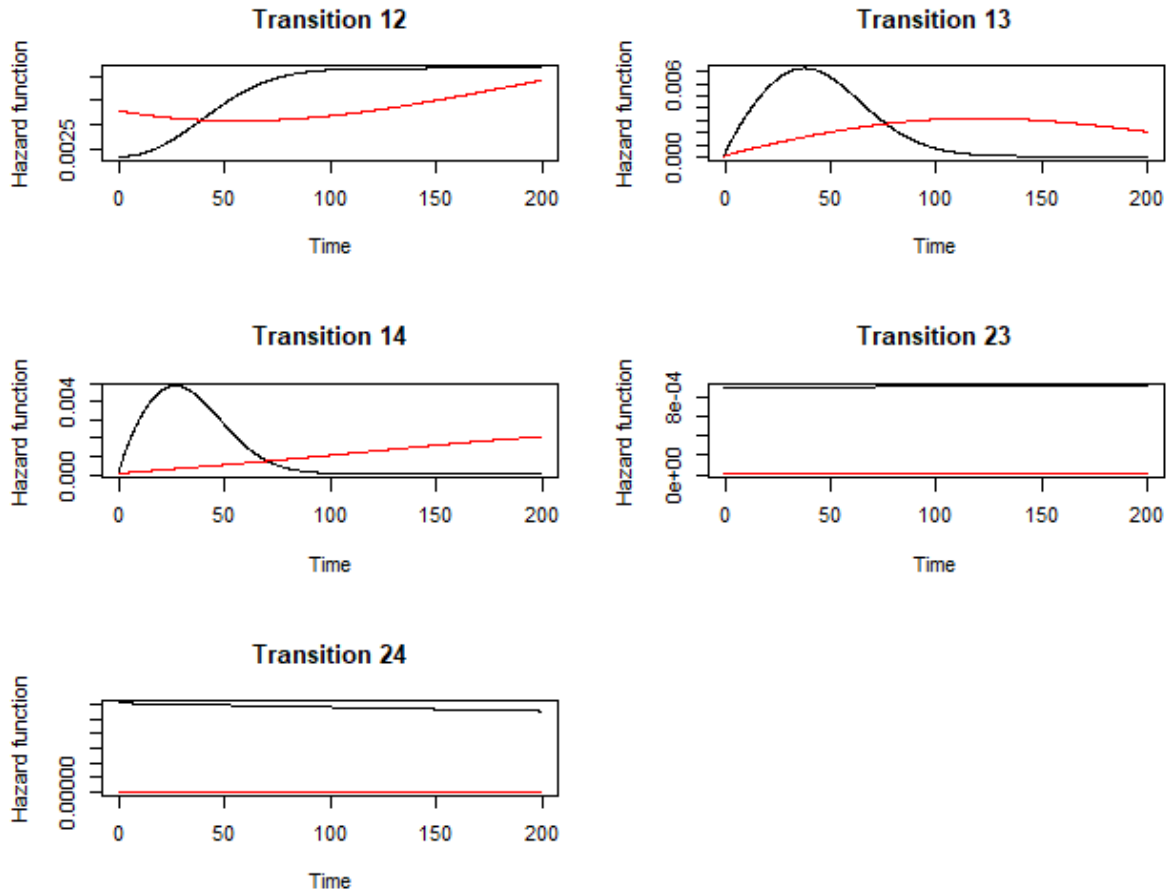


Figure 17 : Risque instantané de transitions pour la population SCO (noir) et ACO (rouge) calculé dans le modèle semi Markovien. Time = temps en mois.

Les graphes 12 et 13 présentent le risque instantané de transition en fonction du temps. Il est évidemment difficile de conjecturer et extrapoler au-delà des données de temps maximales (80 mois pour le groupe ACO et 151 pour le groupe SCO) ce qui peut expliquer la tendance du risque instantané à continuer à augmenter pour la transition 14.

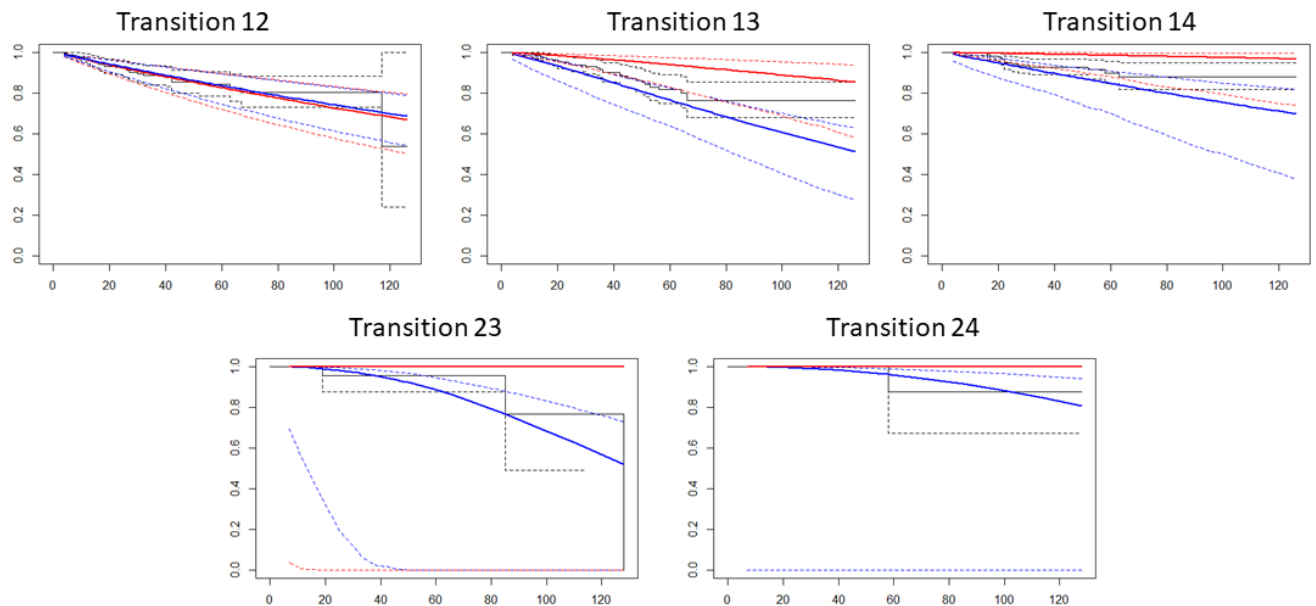


Figure 18 : Modélisation de la survie avec les intervalles de confiance. En noir un modèle non paramétrique de Nelson Aalen sur la population globale, en bleu courbe paramétrique de l'échantillon SCO à partir du modèle SM, en rouge courbe de survie de l'échantillon ACO. En pointillés les intervalles de confiance.

Le modèle présente une relativement bonne adéquation en comparaison graphique avec le modèle non paramétrique (Figure 18).

A partir du risque instantané il est évidemment possible de simuler la trajectoire de patients et la probabilité d'être dans l'état $S(x)$ au temps t avec un profil de covariable donné (ici SCO ou ACO). Etant donné l'absence de coefficients paramétriques concordant pour les transitions 23 et 24, nous avons utilisé un modèle semi paramétrique de Cox à risque proportionné pour simuler la trajectoire d'un patient Figure 19.

Un modèle de bootstrap (rééchantillonnage avec remise) sur 300 échantillons de 100 individus simulant les états absorbants d'un patient à différents temps (définis par les quantiles de temps de survenue d'une récurrence ou d'un résiduel en mois [4 20],[20 28.5], [28.5 50.75], [50.75 128]), redéfinissant ensuite le modèle semi-Markovien sur l'échantillon et puis calculant la statistique de test pour chacun des échantillons a été

comparé avec notre modèle : 224 effectifs calculés avaient une statistique supérieure ou égale à G_0 soit une p-value de 0.75. Cela nous permet ainsi de conclure à une bonne adéquation du modèle SM homogène.

Temps depuis la première intervention en mois	Effectifs :	Etat de récurrence (3)	Etat de résiduel (4)
[4 20]	Observés : Attendus :	7 5.5	3 4
]20 28.5]	Observés : Attendus :	2 3.2	8 6.6
]28.5 50.75]	Observés : Attendus :	10 9.5	10 8.7
]50.75 128]	Observés : Attendus :	6 3.2	8 4.6

Tableau 9 : tableau de contingence des effectifs observés et attendus à partir du modèle semi markovien, statistique de test $G_0=6.59$.

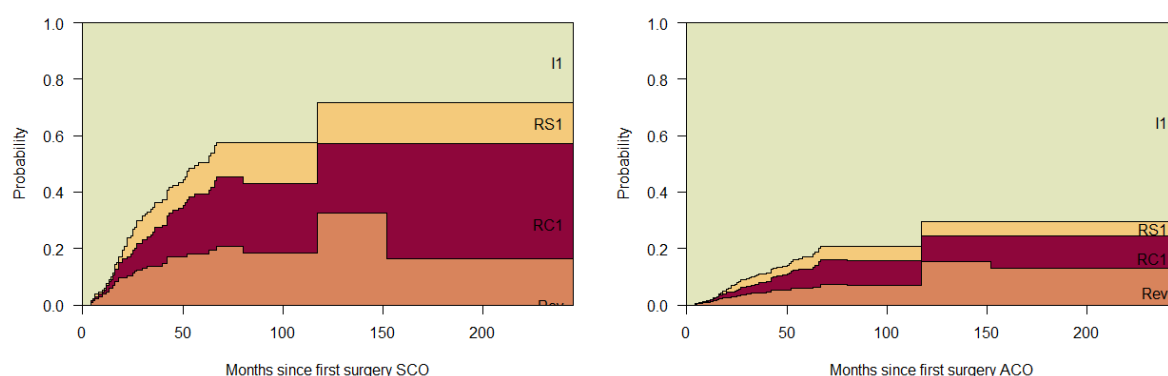


Figure 19 : Probabilité d'être dans l'état $S(x)$ au temps t : la probabilité correspond à l'aire sous la courbe de l'état au temps t (par exemple $t=0 \rightarrow P(S(1)) = 1$; $t=100 \rightarrow P(S(1)) = 0.40$ pour le groupe SCO et environ 0.8 pour le groupe ACO)

A partir de multiples simulations (échantillon de 1000 patients simulés), il apparaît une très forte différence entre un patient du groupe SCO et un patient du groupe ACO dans la probabilité de rester au stade initial : par exemple à 10 ans, SCO : probabilité de 0.27 [0.15 0.39], ACO 0.72 [0.55 0.87]. La probabilité d'être en état de récurrence est

d'environ 45% [0.30 0.55] en SCO passant à seulement 8% [0.04 0.12] dans le groupe ACO. La probabilité de bénéficier d'une révision fonctionnelle ne semble pas être très impactée par le comblement (environ 18% pour les deux groupes), la probabilité de passer à l'état cholestéatome résiduel est diminuée dans le groupe ACO (0.02[0.01 0.03] vs 0.10[0.07 0.13]).

Cholestéatomes congénitaux et granulomes

Sur les 10 patients ayant un cholestéatome congénital (moyenne d'âge 6.7ans) : 4 étaient dans le groupe ACO et 6 dans le groupe SCO.

Quatre patients du groupe SCO ont été opérés une seconde fois (3 récurrences du cholestéatome congénital à 23.25 mois après la première intervention, une poche de rétraction cholestéatomateuse à 18mois) puis 3 ont eu un résiduel à environ 50mois de la deuxième intervention. Un seul enfant du groupe ACO a récidivé à 18 mois.

Tous les patients ont été opérés en technique fermée.

Un test exact de Fisher retrouve une p-value de 0.56 sur la première récurrence. Le comblement ne semble donc pas avoir d'effet sur le risque de récurrence d'un cholestéatome congénital.

Quant aux granulomes aucune récurrence n'est à déplorer dans les deux groupes.

Résultats fonctionnels

Le rinne pré-opératoire moyen était de 4.74 +/- 3.93 tous groupes confondus, 4.62 +/- 4.09 dans le groupe sans comblement et 4.86 +/- 3.79 avec comblement (p=0.66).

Le rinne post-opératoire moyen était de 3.63 +/- 3.64 dans le groupe SCO et 2.94 +/- 3.19 (p=0.16).

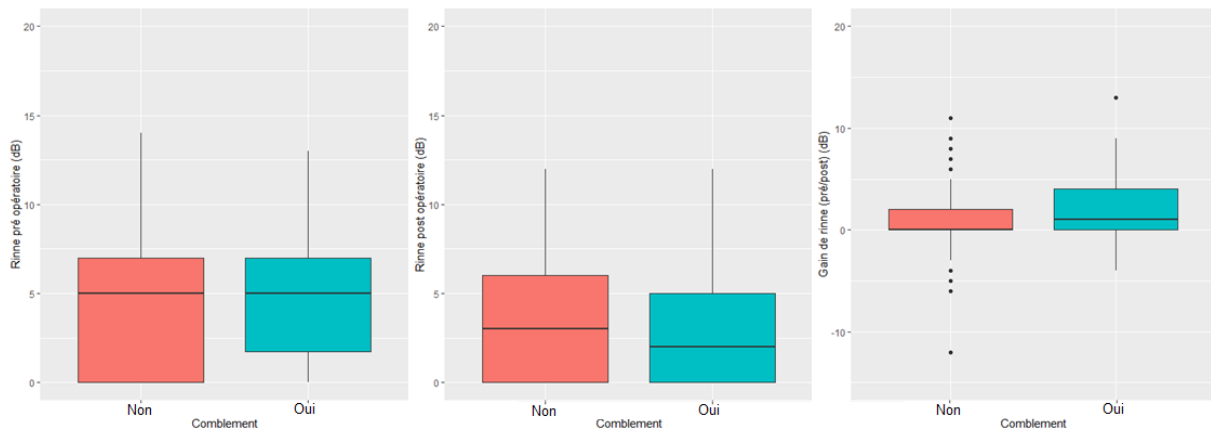


Figure 20 : Boxplots des valeurs de Rinne préopératoire, post opératoire (dernière consultation avant nouvelle intervention ou censure), gain de rinne, en fonction du comblement.

Un modèle linéaire mixte comportant le type d'ossiculoplastie et le comblement osseux comme variable explicative du gain de rinne (rinne postopératoire – rinne préopératoire) avec pour effet aléatoire la conduction osseuse préopératoire ne retrouve pas d'effet du comblement ni du type d'ossiculoplastie (p=0.061 et p=0.84 respectivement) après avoir supprimé les patients n'ayant pas eu de reconstruction (mise en place d'un implant osseux ou cophotiques). Il semblerait ainsi y avoir une tendance du comblement à diminuer le rinne post opératoire (facteur de 0.97 environ) bien que non significative.

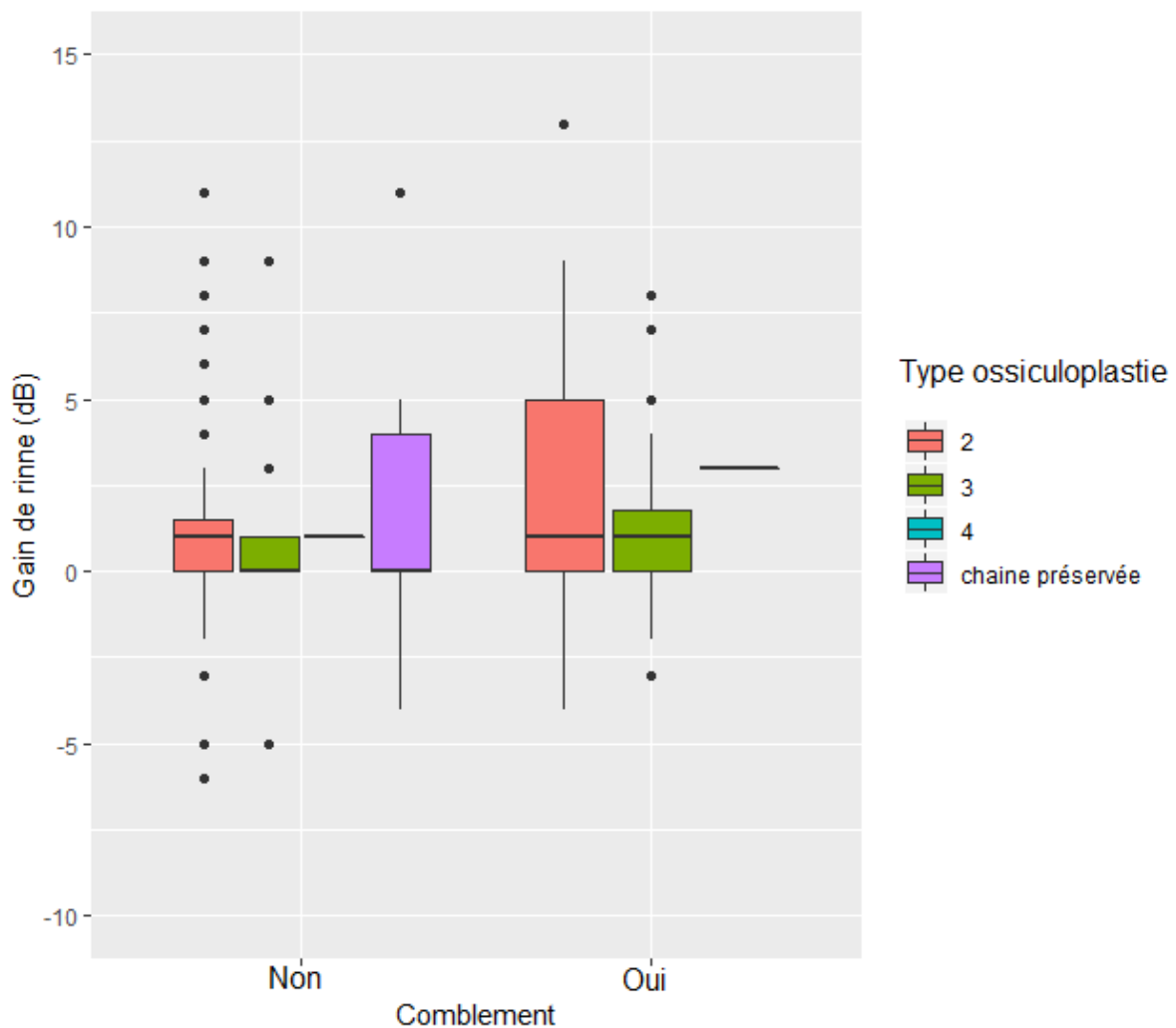


Figure 21 : Gain de rinne selon le type d'ossiculoplastie et selon la présence de comblement.

Staging EAONO-JOS et ChOLE

Une régression logistique a été utilisée à partir des critères des deux classifications (cf ci-dessus) avec une procédure de sélection des variables sur la base du critère d'Akaike afin de déterminer quels critères seraient les plus prédictifs d'une récurrence, ou d'un cholestéatome résiduel.

Pour la récurrence, les variables sélectionnées sont la localisation S2 (sinus tympani : coefficient estimé 1.2692 +/- 0.51, $p = 0.01$), la localisation mastoïdienne (0.911 +/- 0.44, $p = 0.03$).

La sélection de variable trouve comme facteur prédictif d'un cholestéatome résiduel la localisation S1 (supra tubaire : 1.22 +/- 0.57, $p = 0.031$) et la localisation atticale qui est non statistiquement significative (15.73 +/- 1279, $p=0.99$)

Les facteurs prédictifs de révision fonctionnelle sont la classification de la chaîne ossiculaire O du score ChOLE sans toutefois de significativité particulière d'un état de chaîne.

Le test de Cochran Armitage essayant d'expliquer une reprise chirurgicale avec le staging EAONO-JOS ou ChOLE ne permet pas de sélectionner les classifications comme facteurs prédictifs de récurrence ($p=0.55$, $p=0.54$ respectivement par classification) ou de résiduel ($p=0.57$, $p=0.41$ respectivement par classification), ou bien de reprise chirurgicale pour récurrence ou résiduel ($p=0.37$ et $p=0.32$ respectivement).

Discussion

Il s'agit de la première application des modèles multi-état dans la pathologie cholestéatomeuse à notre connaissance. Les modèles multi-états non paramétriques ou paramétriques sont des entités récentes qui peinent à être utilisées à plus grande échelle dans le monde médical. On retrouve cependant quelques articles qui en montrent la complexité et l'intérêt tant d'un point de vue d'analyses de facteurs de risque (comme dans notre travail), que d'un point de vue économique ou encore des applications dans la science des données et de la prise de décision (129–137).

L'analyse de survie traditionnelle bien que facile à appréhender intellectuellement souffre cependant de raccourcis et de potentiels biais méthodologiques importants dans les études longitudinales. Ces potentiels biais dus aux censures, ou encore aux troncations à droite comme à gauche peuvent être corrigés par l'application de modèles multi-états.

Les études d'otologie sur la pathologie cholestéatomateuse ne font pas exception. Ce type de pathologie est difficile à traiter de façon semblable dans tous les centres experts et nécessite un suivi relativement long avant de potentielles récurrences (jusqu'à 15 ans) avec un risque de pertes de vue majeur. La comparaison de cohortes est donc délicate. De plus il s'agit d'une maladie avec différents états indépendants (résiduels, récurrences).

Bien que les sujets de notre étude aient un suivi de relativement courte durée, nous avons pu mettre en évidence que le comblement était bien protecteur vis-à-vis du risque de récurrence ou de cholestéatome résiduel dont les risques semblent maximaux avant 5 ans. Le fait de n'avoir une cohorte opérée que par un seul praticien otologiste expérimenté permet d'éliminer les différences potentielles entre des équipes/praticiens qui auraient pu changer pendant l'établissement de la cohorte et évite ainsi un biais majeur. L'utilisation d'un score de propension nous a permis d'éviter d'éventuels biais de confusion en équilibrant les groupes sur des types de reconstruction et/ou d'atteintes de la pathologie. Evidemment le score de propension ne saurait se substituer à une randomisation car il n'équilibre pas sur les variables non incluses (par exemple ici, le tabagisme n'a pu être évalué or il s'agit d'un facteur important). Bien que les résultats soient proches entre cohorte pondérée ou non, le facteur de régression du comblement est bien mieux cerné par la pondération. La cohorte est de taille plutôt satisfaisante au départ mais le nombre d'évènements de transitions

observées étant faible de base et quasi inexistant avec le comblement, l'application d'un modèle paramétrique ne nous a pas réellement permis d'établir si le comblement mis en place de manière préventive en cas de reprise pour une révision fonctionnelle pouvait réellement avoir un intérêt. L'utilisation d'un modèle multi-états permet d'éviter l'éventuel écueil retrouvé dans l'étude de Trinidad dont le suivi des patients ayant eu une reprise pour « révision fonctionnelle » ou second look s'arrête après l'intervention (138).

De plus l'extrapolation à des dates de suivi non encore atteintes par notre cohorte (particulièrement groupe avec comblement) est toujours un sujet complexe et de discussion entre statisticiens. Seul le suivi à long terme de la cohorte permettra de statuer sur la validité exacte du modèle, cependant au moins sur le groupe SCO, le modèle semble être pertinent. Nos résultats sur des simulations à 10 ans à partir du modèle semblent toutefois en accord avec les études précédentes retrouvant un effet important du comblement osseux sur les récurrences et les résiduels. Nous avons en effet trouvé grâce à la simulation une probabilité à 10ans d'avoir fait une récurrence pour un patient sans comblement d'environ 45% correspondant aux chiffres fréquemment retrouvés dans la littérature (20 à 70%) (139). Le comblement diminue le risque d'environ 86% de faire une récurrence, l'extrapolation du modèle à 10ans retrouve une probabilité inférieure à 10% correspondant aux différentes études sur le comblement osseux (quelques soient les matériaux de comblement) (124). L'effet du comblement pourrait être dû à la réduction de la surface muqueuse permettant une amélioration des échanges gazeux en cas de dysfonction des trompes d'Eustache comme un récent modèle mathématique semble l'expliquer (108).

Le comblement osseux attical et mastoïdien par du Bone pâte semble être une technique sûre, il n'y a pas eu de cas d'extrusion comme cela peut être le cas avec

d'autres substituts bien que certains substituts soient réputés comme anti-infectieux (97,140,141). Roberson signale toutefois une résorption osseuse partielle dans 2 cas et complète pour un patient (98). Une étude concernant la qualité de vie des patients dans les suites de techniques ouvertes retrouve un véritable effet bénéfique et une grande satisfaction des patients concernant le comblement pour la réhabilitation des cavités d'évidement (142).

L'effet du comblement osseux ne se limite pas seulement aux récurrences mais diminue aussi le risque de cholestéatome résiduel. Comme remarqué dans l'introduction, l'effet pourrait être celui d'un entretien de conditions défavorables pour la croissance de la matrice potentiellement non totalement enlevée (110). La localisation supra-tubaire étant prédictive d'un cholestéatome résiduel nous laisse penser que la difficulté d'accès chirurgical à cette partie du protympanum augmente le risque de laisser de la matrice en place. Le fait de réaliser le comblement attical pourrait ainsi « noyer » les quelques dernières cellules dermiques.

Les facteurs prédictifs de récurrence retrouvés sont la localisation dans le sinus tympani, zone délicate d'accès, et dans la mastoïde. L'on peut ainsi comprendre aisément que le comblement osseux attical en séparant la caisse du tympan des cavités postérieures peut ainsi protéger contre les volumineux cholestéatomes.

Le comblement osseux attical nécessite l'interruption de continuité de la chaîne ossiculaire. Or il se pourrait que la proximité des osselets avec l'épithélium tympanique soit un facteur aggravant voir majeur pour le développement de la poche de rétraction, cause princeps du cholestéatome (59). De plus la diminution des volumes atticaux et mastoïdiens pourrait équilibrer les pressions et diminuer le risque de rétraction tympanique initial (57). Il pourrait être intéressant de comparer une grande cohorte

sans comblement mais avec interruption de chaîne (et une sans interruption) avec une cohorte de comblement afin de déterminer la part effective du comblement sur la cause pressionnelle ou finalement si l'hypothèse de la migration épithéliale est la plus prédominante.

Plus étonnant la population ayant eu un comblement semble avoir une réduction du rinne post-opératoire plus importante comparée à celle n'ayant pas eu de comblement. Bien que la différence soit faible, la question de la ventilation de l'oreille moyenne en post opératoire avec de potentielles difficultés à réguler la pression dans les cavités tympano-mastoidiennes en l'absence de comblement se pose et cette différence de quelques dB nécessiterait de plus amples recherches.

Le comblement ne semble pas avoir d'effets sur le risque de récurrence d'un cholestéatome congénital. En tant que pathologie distincte et non reliée à une pathologie tympanique initiale, le comblement ne peut avoir que peu d'effets sur le cholestéatome congénital. Le facteur protecteur du comblement sur le risque de cholestéatome résiduel (d'origine tympanique) que nous avons montré dans ce travail ne semble pas exister pour son équivalent congénital, soit car l'origine dermique est particulièrement différente (métaplasie muqueuse en foyers plutôt que reliquats ?) soit car les cholestéatomes congénitaux sont souvent diagnostiqués particulièrement tard à des stades avancés, dans des mastoïdes de petite taille (enfant le plus souvent) et dont le traitement chirurgical est donc plus complexe avec un risque plus important de laisser de la matrice épidermique (143). Il faut toutefois signaler que l'échantillon est de très faible taille et qu'une étude à plus grande échelle serait probablement plus contributive. De même, tous les patients ayant un cholestéatome congénital avaient été opérés en première intention en technique fermée, or peut être que l'utilisation

d'une technique ouverte avec comblement en première ou deuxième intention pour réfection du canal auditif aurait eu de meilleurs résultats.

Les classifications EAONO-JOS et ChOLE sont deux entités distinctes sur leurs principes de stadification, mais dont le fondement est relativement commun (77,79). Ne trouvant pas d'intérêt purement pronostique aux stades donnés par ces classifications, il doit y avoir un intérêt d'ordre explicatif permettant une harmonisation des pratiques et des discussions entre praticiens. Il nous semble ainsi plus intéressant d'utiliser la classification ChOLE non pas en termes de staging mais avec les différents éléments permettant une excellente reconnaissance de la pathologie et de la planification opératoire par rapport à la classification EAONO-JOS.

Conclusion

Nous avons montré que l'application de modèles multi-états dans le cadre de la pathologie cholestéatomateuse est méthodologiquement correcte à partir d'une cohorte rétrospective de patients opérés de cholestéatomes par voie postérieure sur une période de 10 ans. Grâce à notre méthodologie nous avons ainsi pu vérifier que le comblement osseux attical et mastoïdien par du Bone pâté était bien un facteur protecteur de récurrence ou de cholestéatome résiduel dans le cadre du cholestéatome acquis. L'utilisation d'un score de propension permet de diminuer le risque de facteurs confondants ayant pu influencer sur le choix de réaliser ou non le comblement. Le comblement ne nuit pas aux résultats fonctionnels auditifs et n'entraîne pas plus de reprise chirurgicale pour révision fonctionnelle. La simulation des trajectoires des patients à 10 ans à partir des paramètres de notre modèle semble tout à fait concordante avec le pourcentage de récurrence et de cholestéatomes résiduels donné

de la littérature et confirme l'intérêt des modèles multi-états dans ce type de pathologies.

En somme, le comblement osseux semble petit à petit s'imposer en otologie mais devrait être une technique indispensable pour le traitement de la pathologie cholestéatomateuse car peu difficile à réaliser, sans risque pour le patient et particulièrement efficace dans la prévention de la récurrence de la pathologie ou pour éviter un cholestéatome résiduel.

Appendices

Appendice A : modèles multi-états paramétriques semi-Markoviens.

Nous présentons ici les notions de base concernant les modèles semi-Markoviens. Pour de plus amples informations, nous renvoyons aux travaux de Ouhbi et Limnios (144), ainsi que de Dabrowska et al. (145).

Pour un modèle semi-Markovien (ou de Markov à renouveau) le risque instantané de transition de l'état $E_m=i$ vers $E_{m+1}=j$ après une durée de séjour s sachant les caractéristiques du patient $X_{ij}=x_{ij}$ est défini par :

$$\lambda_{ij}(s|x_{ij}) = \lim_{\Delta s \rightarrow 0+} \frac{P(s \leq T_{m+1} - T_m \leq s + \Delta s, E_{m+1} = j | T_{m+1} - T_m > s, E_m = i, x_{ij})}{\Delta s}$$

Nous avons basé notre modèle sur des survies dites de Weibull à deux paramètres de forme et d'échelle :

$$\lambda_0(t) = v \frac{1}{\sigma} t^{v-1} \quad \text{et} \quad S_0(t) = e^{-\frac{t^v}{\sigma}}$$

et des survies de type exponentielles à un paramètre (cas particulier d'une loi de Weibull avec paramètre $v=1$) :

$$\lambda_0(t) = \frac{1}{\sigma} \quad \text{et} \quad S_0(t) = e^{-\frac{t}{\sigma}}$$

La fonction de risque cumulé correspondante est : $\Lambda_{ij}(s|x_{ij}) = \int_0^s \lambda_{ij}(u|x_{ij}) du$

La fonction de risque global associée à l'état i : λ_i permet d'estimer la probabilité de ne faire aucune transition depuis l'état i avant une durée s : $S_i(s|x) = \prod_{j:ij \in E} S_{ij}(s|x_{ij}) = e^{-\Lambda_i(s|x)}$ qui est aussi la survie brute associée à la transition ij .

Le risque proportionnel avec des variables indépendantes du temps peut être modélisé par : $\lambda_{ij}(s|x_{ij}) = \lambda_{0,ij}(s)e^{\beta_{ij}x_{ij}}$. $\lambda_{0,ij}$ est le risque instantané de base, $e^{\beta_{ij}x_{ij}}$: le hazard ratio pour la transition ij spécifique à cette transition.

La fonction de densité spécifique à la transition ij après durée s : $f_{ij}(s|x) = \lim_{\Delta s \rightarrow 0+} \frac{P(s \leq T_{m+1} - T_m < s + \Delta s, E_{m+1}=j | E_m=i, x)}{\Delta s} = \lambda_{ij}(s|x_{ij})S_i(s|x)$

La probabilité de transition de $E_m=i$ vers $E_{m+1}=j$ après une durée de séjour s est définie par : $F_{ij}(s|x) = \int_0^s f_{ij}(u|x)du$. Elle est aussi appelée Cumulative Incidence Function de la transition et est liée à toutes les transitions en compétition.

La contribution d'un patient à la vraisemblance s'écrit selon le dernier état observé :

Dans un état absorbant au dernier temps de suivi :

$$\prod_{ij \in E} f_{ij}(s_{ij}|x)^{\delta_{ij}} = \prod_{ij \in E} \{\lambda_{ij}(s_{ij}|x_{ij})S_i(s_{ij}|x)\}^{\delta_{ij}}$$

Si la transition ij est observée $\delta_{ij}=1$ sinon $\delta_{ij}=0$.

Pour un patient censuré à droite dans un état transitoire k à son dernier temps de suivi, la contribution individuelle est :

$$\prod_{ij \in E} f_{ij}(s_{ij}|x)^{\delta_{ij}} S_k(s_k|x) = \prod_{ij \in E} \{\lambda_{ij}(s_{ij}|x_{ij})S_i(s_{ij}|x)\}^{\delta_{ij}} S_k(s_k|x)$$

En faisant le produit des contributions individuelles, nous obtenons la fonction de vraisemblance de l'échantillon. Un algorithme de quasi-Newton est utilisé pour maximiser la fonction et pour calculer la hessienne de cette dernière.

Pour le calcul des statistiques afin de mesurer l'adéquation du modèle, nous renvoyons le lecteur à l'article de Foucher et al. qui donne une méthode de type Pearson sur le calcul des effectifs attendus et observés en comparaison avec le bootstrap (146).

Appendice B : score de propension.

Le score de propension est une variable résumant les caractéristiques initiales liées à l'indication du traitement. Pour un individu i , la probabilité de recevoir le traitement étudié $Z = 1$ étant donné ses caractéristiques initiales X_i est $e(x_i) = P(Z_i=1|X_i=x_i)$: c'est à dire que pour une valeur de $e(x_i)$ les sujets traités et contrôles auront en moyenne les mêmes caractéristiques initiales. On peut estimer le score de propension par régression logistique : $\log \frac{e(x_i)}{1-e(x_i)} = \alpha_0 + a_1 x_{i,1} + \dots + a_n x_{i,n}$ avec l'ensemble a des caractéristiques de l'individu.

Pour une étude longitudinale à plusieurs temps (modification traitement par exemple) avec variation des caractéristiques de la population, le poids non stabilisé de l'individu i noté w_i correspond à l'inverse de la probabilité que l'individu appartienne à son groupe : $w_i = \frac{Z_i}{p_i} + \frac{1-Z_i}{1-p_i}$.

Le poids stabilisé inclue au numérateur la probabilité marginale d'appartenir au groupe observé. Ils permettent d'avoir une variance moins grande et une taille de pseudo-échantillon proche de l'échantillon initial $w_i = \frac{Z_i P(Z_i=1)}{p_i} + \frac{(1-Z_i)(1-P(Z_i=1))}{1-p_i}$.

THÈSE SOUTENUE PAR : Christol FABRE

TITRE :

**ETUDE DU COMPLEMENT OSSEUX DANS LA CHIRURGIE DU CHOLESTEATOME
PAR APPLICATION DE MODELES MULTI-ETATS.**

CONCLUSION :

Nous avons montré que l'application de modèles multi-états dans le cadre de la pathologie cholestéatomateuse est méthodologiquement correcte à partir d'une cohorte rétrospective de patients opérés de cholestéatomes par voie postérieure sur une période de 10 ans. Grâce à notre méthodologie nous avons ainsi pu vérifier que le comblement osseux attical et mastoïdien par du Bone pâte était bien un facteur protecteur de récurrence ou de cholestéatome résiduel dans le cadre du cholestéatome acquis. L'utilisation d'un score de propension permet de diminuer le risque de facteurs confondants ayant pu influencer sur le choix de réaliser ou non le comblement. Le comblement ne nuit pas aux résultats fonctionnels auditifs et n'entraîne pas plus de reprise chirurgicale pour révision fonctionnelle. La simulation des trajectoires des patients à 10 ans à partir des paramètres de notre modèle semble tout à fait concordante avec le pourcentage de récurrence et de cholestéatomes résiduels donné de la littérature et confirme l'intérêt des modèles multi-états dans ce type de pathologies.

En somme, le comblement osseux semble petit à petit s'imposer en otologie mais devrait être une technique indispensable pour le traitement de la pathologie cholestéatomateuse car peu difficile à réaliser, sans risque pour le patient et particulièrement efficace dans la prévention de la récurrence de la pathologie ou pour éviter un cholestéatome résiduel.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 26/09/19

LE DOYEN



Pr. Patrice MORAND

Pour le Président
et par délégation
—
Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Pr. Christian RIGHINI

Références :

1. Yung M, Tono T, Olszewska E, Yamamoto Y, Sudhoff H, Sakagami M, et al. EAONO/JOS Joint Consensus Statements on the Definitions, Classification and Staging of Middle Ear Cholesteatoma. *The Journal of International Advanced Otolaryngology*. 29 mai 2017;13(1):1-8.
2. Chole RA, Henry KR, McGinn MD. Cholesteatoma: spontaneous occurrence in the Mongolian gerbil *Meriones unguiculatus*. *Am J Otol*. janv 1981;2(3):204-10.
3. Henry KR, Chole RA, McGinn MD. Age-related increase of spontaneous aural cholesteatoma in the Mongolian gerbil. *Arch Otolaryngol*. janv 1983;109(1):19-21.
4. Chole RA, Chiu M. Ultrastructure of middle ear mucosa in the Mongolian gerbil, *Meriones unguiculatus*. *Acta Otolaryngol*. oct 1985;100(3-4):273-88.
5. Jackson DG, Lim DJ. Fine morphology of the advancing front of cholesteatoma - experimental and human. *Acta Otolaryngol*. août 1978;86(1-2):71-88.
6. Tinling SP, Chole RA. Gerbilline cholesteatoma development Part I: Epithelial migration pattern and rate on the gerbil tympanic membrane: comparisons with human and guinea pig. *Otolaryngol Head Neck Surg*. mai 2006;134(5):788-93.
7. Greci V, Travetti O, Di Giancamillo M, Lombardo R, Giudice C, Banco B, et al. Middle ear cholesteatoma in 11 dogs. *Can Vet J*. juin 2011;52(6):631-6.
8. Risselada M. Diagnosis and Management of Cholesteatomas in Dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. juill 2016;46(4):623-34.
9. Alexander A, Mahoney P, Scurrrell E, Baines S. Cholesteatoma in a cat. *JFMS Open Rep*. juin 2019;5(1):2055116919848086.
10. Yamamoto-Fukuda T, Takahashi H, Koji T. Animal models of middle ear cholesteatoma. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:394241.
11. Pagano A, Bluestone C, Marquez S, Laitman J. A new hypothesis: Were Neanderthals susceptible to high rates of otitis media? *The FASEB Journal*. 1 avr 2015;29(1_supplement):701.2.
12. Ghalioungui P. The Ebers papyrus: a new English translation, commentaries and glossaries. Cairo: Academy of Scientific Research and Technology; 1987. xv, 298.
13. Pahor AL. Pharaonic ORL. *International Congress Series*. oct 2003;1240:1349-59.
14. Mudry A. Otolaryngology in Medical Papyri in Ancient Egypt. In *Rhodos/Kos, Greece: Fifth Congress of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngology Head and Neck Surgery*; 2004.

15. Pahor A. OtoRhinoLaryngology in Ancient Egypt. Osteoarthritis and Cartilage - OSTEOARTHRITIS CARTILAGE. 1 janv 2006;
16. El-Batrawy A. Report on the Human Remains. Le Caire: Government Press, Bulaq.; 1935. (Service des Antiquités De LEgypte, Mission Archéologique de Nubia 1929- 1934,).
17. Lynn GE, Benitez JT. Temporal bone preservation in a 2600-year-old Egyptian mummy. Science. 18 janv 1974;183(4121):200-2.
18. Leek FF, House M, Aldubry. Cheops' courtiers: their skeletal remains. Science in Egyptology. Manchester University Press; 1986. 183-201 p.
19. Singer CJ. The Evolution of Anatomy: A Short History of Anatomical and Physiological Discovery to Harvey, Being the Substance of the Fitzpatrick Lectures Delivered at The Royal College of Physicians of London in the Years 1923 and 1924. Kegan Paul, Trench, Trubner; 1925. 276 p.
20. Tainmont J. How do you like your labyrinth: straight or mixed? Acta oto-rhino-laryngologica Belgica. 1 janv 2006;2:205-11.
21. Galien, Johann Guenther von A (éd). Claudii Galeni Pergameni De compositione medicamentorum secundum locos, libri tertium. Parisiis : Apud Simonem Colinaeum; 1535. 328 p.
22. Aeginata P., Chirurgie de Paul d'Égine / texte grec... avec traduction française en regard, précédé d'une Introduction par René Briau,... 1855. 800p.
23. Paulus A, Adams F. The seven books of Paulus Aegineta : translated from the Greek : with a commentary embracing a complete view of the knowledge possessed by the Greeks, Romans, and Arabians on all subjects connected with medicine and surgery. London : Printed for the Sydenham Society; 1844. 716p.
24. Eustachius B. Bartholomæi Eustachii [...] Opuscula anatomica. De renum structura [...] De auditus organis. Examen ossium. De motu capitis. De vena [...] & de dentibus. Editio secunda emendata [...] Accedit Leal Lealis περι των σπερματιζοντων οργανων sive de partibus semen conficientibus in viro. Apud Johannem vander Linden P. & F.; 1707. 574 p.
25. Rivière L (1589-1655) A du texte. Les observations de médecine, de Lazare Rivière ,... qui contiennent quatre centuries de guérisons très remarquables, auxquelles on a joint des observations qui luy avaient été communiquées, le tout mis en françois par M. F. Deboze,... 1680.
26. Rimmer J, Giddings CEB, Weir N. History of myringotomy and grommets. The Journal of Laryngology & Otology. oct 2007;121(10):911-6.
27. Black NA. Is glue ear a modern phenomenon? A historical review of the medical literature. Clin Otolaryngol Allied Sci. juin 1984;9(3):155-63.
28. Littré E. Oeuvres complètes d'Hippocrate,: traduction nouvelle avec le texte grec en regard, collationné sur les manuscrits et toutes les éditions; accompagnée

- d'une introduction, de commentaires médicaux, de variantes et de notes philologiques; suivie d'une table générale des matières. Chez J.B. Baillière, libraire de l'Académie royale de médecine, rue de l'École de médecine, 17; 1839. 666 p.
29. Duverney J-G (1648-1730) A du texte. Traité de l'organe de l'ouïe, contenant la structure, les Usages & les Maladies de toutes les parties de l'Oreille. Par M. Du Verney, de l'Académie Royale des Sciences, Conseiller, Medecin Ordinaire du Roy, & Professeur en Anatomie & en Chirurgie au Jardin Royal des Plantes. 1683.
 30. Feldmann H. Die Geschichte der Ohr-Specula. Laryngo-Rhino-Otologie. mai 1996;75(05):311-8.
 31. Cleland A. A Description of Needles Made for Operations on the Eyes, and of Some Instruments for the Ears, by the Same. Philosophical Transactions (1683-1775). 1739;41:847-51.
 32. Wathen J. A Method Proposed to Restore the Hearing, When Injured from an Obstruction of the Tuba Eustachiana. By Mr. Jonathan Wathen, Surgeon, in Devonshire-Square. Philosophical Transactions (1683-1775). 1755;49:213-22.
 33. Legent F. Un siècle d'histoire de la chirurgie d'otite chronique. /data/revues/0003438X/01170004/220/ [Internet]. 16 févr 2008 [cité 13 juill 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/77925>
 34. Itard JMG. Traité des maladies de l'oreille et de l'audition. Méquignon-Marvis; 1821. 538 p.
 35. Cruveilhier J (1791-1874). Anatomie descriptive. Paris: Bechet Jeune; 1829. 530p.
 36. Müller, J. Ueber den feinern Bau und die Formen der krankhaften Geschwülste. 1838;Fortsetzung von Nr. 178:Abt. 1, Lfg. 1-2.
 37. Soldati D, Mudry A. Knowledge about cholesteatoma, from the first description to the modern histopathology. Otol Neurotol. nov 2001;22(6):723-30.
 38. Alexandre Pillon. Synonymes grecs, recueillis dans les écrivains des différents âges de la littérature grecque et expliqués d'après les grammairiens, l'étymologie et l'usage avec des exemples tirés des meilleurs auteurs grecs par M. Alex. Pillon. Maire-Nyon; 1847. 561 p.
 39. Tran Ba Huy P, Teissier N. Embryologie de l'oreille moyenne. EMC - Oto-rhino-laryngologie. 1 janv 2011;6:1-9.
 40. Lim DJ. Tympanic Membrane Part II.: *Pars Flaccida*. Acta Oto-Laryngologica. janv 1968;66(1-6):515-32.
 41. Stenfeldt K, Johansson C, Hellström S. The Collagen Structure of the Tympanic Membrane: Collagen Types I, II, and III in the Healthy Tympanic Membrane,

- During Healing of a Perforation, and During Infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1 mars 2006;132(3):293-8.
42. Friedberg J. Congenital cholesteatoma. *Laryngoscope.* mars 1994;104(3 Pt 2):1-24.
 43. House JW, Sheehy JL. Cholesteatoma with intact tympanic membrane: a report of 41 cases. *Laryngoscope.* janv 1980;90(1):70-6.
 44. Northrop C, Piza J, Eavey RD. Histological observations of amniotic fluid cellular content in the ear of neonates and infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* avr 1986;11(2):113-27.
 45. Herdman R, Wright JLW. Grommets and cholesteatoma in children. *The Journal of Laryngology & Otology.* nov 1988;102(11):1000-2.
 46. Sadé J, Babiacki A, Pinkus G. The Metaplastic and Congenital Origin of Cholesteatoma. *Acta Oto-Laryngologica.* 1 janv 1983;96(1-2):119-29.
 47. Karmody CS, Byahatti SV, Blevins N, Valtonen H, Northrop C. The origin of congenital cholesteatoma. *Am J Otol.* mai 1998;19(3):292-7.
 48. Sobol SM, Stroud MH, Reichert TJ, Spector GJ, Faw KD, Ogura JH. Intramembranous and Mesotympanic Cholesteatomas Associated with an Intact Tympanic Membrane in Children. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1 juill 1980;89(4):312-7.
 49. Tos M. A New Pathogenesis of Mesotympanic (Congenital) Cholesteatoma. *The Laryngoscope.* 2000;110(11):1890-7.
 50. Rüedi L. Cholesteatoma Formation in the Middle Ear in Animal Experiments. *Acta Oto-Laryngologica.* 1 janv 1959;50(3-6):233-42.
 51. Michaels L. An epidermoid formation in the developing middle ear: possible source of cholesteatoma. *J Otolaryngol.* juin 1986;15(3):169-74.
 52. Teed RW. Cholesteatoma verum tympani: its relationship to the first epibranchial placode. *Arch Otolaryngol.* 1 oct 1936;24(4):455-74.
 53. Wang RG, Hawke M, Kwok P. The epidermoid formation (Michaels' structure) in the developing middle ear. *J Otolaryngol.* déc 1987;16(6):327-30.
 54. McGill TJ, Merchant S, Healy GB, Friedman EM. Congenital cholesteatoma of the middle ear in children: A clinical and histopathological report. *The Laryngoscope.* 1991;101(6):606-13.
 55. Pulec JL, Deguine C. Iatrogenic cholesteatoma. *Ear Nose Throat J.* juill 2004;83(7):445.
 56. Owen HH, Rosborg J, Gaihede M. Cholesteatoma of the external ear canal: etiological factors, symptoms and clinical findings in a series of 48 cases. *BMC Ear Nose Throat Disord.* 23 déc 2006;6:16.

57. Sadé J, Fuchs C. Secretory otitis media in adults: II. The role of mastoid pneumatization as a prognostic factor. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* janv 1997;106(1):37-40.
58. Kuo C-L. Etiopathogenesis of acquired cholesteatoma: Prominent theories and recent advances in biomolecular research: Etiopathogenesis of Acquired Cholesteatoma. *The Laryngoscope.* janv 2015;125(1):234-40.
59. Jackler RK, Santa Maria PL, Varsak YK, Nguyen A, Blevins NH. A new theory on the pathogenesis of acquired cholesteatoma: Mucosal traction: A New Theory of Cholesteatoma Pathogenesis. *The Laryngoscope.* août 2015;125:S1-14.
60. Gao J, Tang Q, Zhu X, Wang S, Zhang Y, Liu W, et al. Long noncoding RNAs show differential expression profiles and display ceRNA potential in cholesteatoma pathogenesis. *Oncol Rep.* mai 2018;39(5):2091-100.
61. Si Y, Chen YB, Chen SJ, Zheng YQ, Liu X, Liu Y, et al. TLR4 drives the pathogenesis of acquired cholesteatoma by promoting local inflammation and bone destruction. *Sci Rep.* 7 déc 2015;5:16683.
62. Maniu A, Harabagiu O, Perde Schrepler M, Cătană A, Fănuță B, Mogoantă CA. Molecular biology of cholesteatoma. *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55(1):7-13.
63. Nagel J, Wöllner S, Schürmann M, Brotzmann V, Müller J, Greiner JF, et al. Stem cells in middle ear cholesteatoma contribute to its pathogenesis. *Sci Rep.* 18 avr 2018;8(1):6204.
64. Xie S, Wang X, Ren J, Liu W. The role of bone resorption in the etiopathogenesis of acquired middle ear cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* mai 2017;274(5):2071-8.
65. Ayache D, Darrouzet V, Dubrulle F, Vincent C, Bobin S, Williams M, et al. Imagerie du cholestéatome non opéré. Recommandation pour la pratique clinique. *Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale.* 1 juin 2012;129:177–181.
66. Page C, Chassery G, Biet A, Kolski C, Strunski V. Imagerie médicale versus second look chirurgical pour le diagnostic des récurrences de cholestéatome de l'oreille moyenne. *Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale.* 1 oct 2013;130:A23.
67. Coman M, Coman A, Gheorghe D-C. All about Imagistic Exploration in Cholesteatoma. *Maedica (Buchar).* juin 2015;10(2):178-84.
68. Lien CF. Staging of attic cholesteatoma. *Chinese Medical Journal.* 1984;33: 438-442.
69. Austin DF. Reporting results in tympanoplasty. *Am J Otol.* janv 1985;6(1):85-8.
70. Meyerhoff WL, Truelson J. Cholesteatoma staging. *Laryngoscope.* sept 1986;96(9 Pt 1):935-9.

71. Saleh HA, Mills RP. Classification and staging of cholesteatoma. Clin Otolaryngol Allied Sci. août 1999;24(4):355-9.
72. Maresh A, Martins OF, Victor JD, Selesnick SH. Using surgical observations of ossicular erosion patterns to characterize cholesteatoma growth. Otol Neurotol. oct 2011;32(8):1239-42.
73. Razek AAKA, Ghonim MR, Ashraf B. Computed Tomography Staging of Middle Ear Cholesteatoma. Pol J Radiol. 2015;80:328-33.
74. Black B, Gutteridge I. Acquired cholesteatoma: classification and outcomes. Otol Neurotol. août 2011;32(6):992-5.
75. Tono T, Sakagami M, Kojima H, Yamamoto Y, Matsuda K, Komori M, et al. Staging and classification criteria for middle ear cholesteatoma proposed by the Japan Otological Society. Auris Nasus Larynx. avr 2017;44(2):135-40.
76. Sayed RH, Hamed MA, Nakata S. SOM CLEFT Scoring/Staging System for Tympanomastoid Cholesteatoma. ERO. 1 mai 2018;1(4):1-5.
77. Linder TE, Shah S, Martha AS, Rööslä C, Emmett SD. Introducing the “ChOLE” Classification and Its Comparison to the EAONO/JOS Consensus Classification for Cholesteatoma Staging: Otology & Neurotology. janv 2019;40(1):63-72.
78. Belal A, Reda M, Mehanna A, Belal Y. A New Staging System for Tympanomastoid Cholesteatoma. Journal of International Advanced Otology. 1 janv 2012;8:63-8.
79. Merkus P, Tije FAT, Stam M, Tan FML, Pauw RJ. Implementation of the « EAONO/JOS Definitions and Classification of Middle Ear Cholesteatoma » - from STAM to STAMCO. The journal of international advanced otology. 2017;13(2):272-5.
80. Chao J, Dewyer N, McKenna MJ. Spontaneous Resolution of Cholesteatoma in a Patient on Long-Term Infliximab. Ann Otol Rhinol Laryngol. avr 2019;128(4):365-8.
81. Tarabichi M. Endoscopic management of limited attic cholesteatoma. Laryngoscope. juill 2004;114(7):1157-62.
82. Presutti L, Gioacchini FM, Alicandri-Ciufelli M, Villari D, Marchioni D. Results of endoscopic middle ear surgery for cholesteatoma treatment: a systematic review. Acta Otorhinolaryngol Ital. juin 2014;34(3):153-7.
83. Bernardeschi D, Russo FY, Nguyen Y, Canu G, Mosnier I, De Seta D, et al. Management of epi- and mesotympanic cholesteatomas by one-stage trans-canal atticotomy in adults. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. oct 2016;273(10):2941-6.
84. Bordure P, Robier A, Malard O. Chirurgie otologique et otoneurologique. Elsevier Masson; 2005. 274 p.

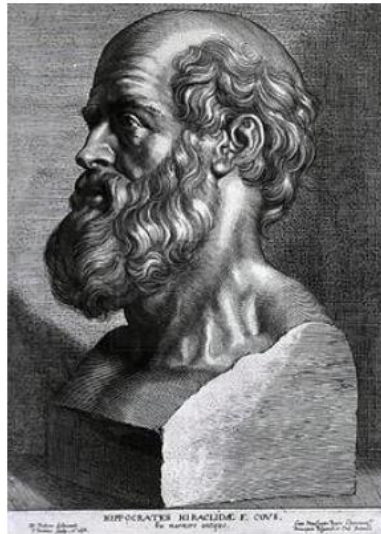
85. Kerckhoffs KGP, Kommer MBJ, van Strien THL, Visscher SJA, Bruijnzeel H, Smit AL, et al. The disease recurrence rate after the canal wall up or canal wall down technique in adults: A Review on Cholesteatoma Recidivism After CWU and CWD. *The Laryngoscope*. avr 2016;126(4):980-7.
86. Mosher HP. A method of filling the excavated mastoid with a flap from the back of the auricle. *The Laryngoscope*. 1911;21(12):1158-63.
87. Palva T, Palva A, Salmivalli A. Radical mastoidectomy with cavity obliteration. *Arch Otolaryngol*. août 1968;88(2):119-23.
88. Moffat DA, Gray RF, Irving RM. Mastoid obliteration using bone pâté. *Clinical Otolaryngology*. avr 1994;19(2):149-57.
89. Bernardeschi D, Nguyen Y, Russo FY, Mosnier I, Ferrary E, Sterkers O. Cutaneous and Labyrinthine Tolerance of Bioactive Glass S53P4 in Mastoid and Epitympanic Obliteration Surgery: Prospective Clinical Study. *BioMed Research International*. 2015;2015:1-6.
90. Alves R, Cabral Junior F, Fonseca A, Bento R. Mastoid Obliteration with Autologous Bone in Mastoidectomy Canal Wall Down Surgery: a Literature Overview. *International Archives of Otorhinolaryngology*. janv 2016;20(01):076-83.
91. Mercke U. The cholesteatomatous ear one year after surgery with obliteration technique. *Am J Otol*. nov 1987;8(6):534-6.
92. Ghiasi S. Mastoid cavity obliteration with combined palva flap and bone pâté. *Iran J Otorhinolaryngol*. janv 2015;27(78):23-8.
93. Ezzat AEM, Eid MI. Evaluation of using Bioglass® in obliteration of mastoid cavity. *Curr Sci Int*. juin 2014;3(2):87-94.
94. Minoda R, Hayashida M, Masuda M, Yumoto E. Preliminary experience with beta-tricalcium phosphate for use in mastoid cavity obliteration after mastoidectomy. *Otol Neurotol*. déc 2007;28(8):1018-21.
95. Lee H-B, Lim HJ, Cho M, Yang S-M, Park K, Park HY, et al. Clinical Significance of β -Tricalcium Phosphate and Polyphosphate for Mastoid Cavity Obliteration during Middle Ear Surgery: Human and Animal Study. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. sept 2013;6(3):127-34.
96. Woo Cho S, Cho Y-B, Cho H. Mastoid Obliteration with Silicone Blocks after Canal Wall Down Mastoidectomy. *Clinical and experimental otorhinolaryngology*. 1 mars 2012;5:23-7.
97. Estrem SA, Highfill G. Hydroxyapatite canal wall reconstruction/mastoid obliteration. *Otolaryngol Head Neck Surg*. mars 1999;120(3):345-9.
98. Roberson JB, Mason TP, Stidham KR. Mastoid obliteration: autogenous cranial bone pAte reconstruction. *Otol Neurotol*. mars 2003;24(2):132-40.

99. Charachon R, Gratacap B, Tixier C. Closed versus obliteration technique in cholesteatoma surgery. *Am J Otol.* juill 1988;9(4):286-92.
100. Gantz BJ, Wilkinson EP, Hansen MR. Canal wall reconstruction tympanomastoidectomy with mastoid obliteration. *Laryngoscope.* oct 2005;115(10):1734-40.
101. Yanagihara N, Komori M, Hinohira Y. Total mastoid obliteration in staged canal-up tympanoplasty for cholesteatoma facilitates tympanic aeration. *Otol Neurotol.* sept 2009;30(6):766-70.
102. van Dinther JJS, Vercruysse J-P, Camp S, De Foer B, Casselman J, Somers T, et al. The Bony Obliteration Tympanoplasty in Pediatric Cholesteatoma: Long-term Safety and Hygienic Results. *Otol Neurotol.* sept 2015;36(9):1504-9.
103. Vercruysse J-P, De Foer B, Somers T, Casselman JW, Offeciers E. Mastoid and Epitympanic Bony Obliteration in Pediatric Cholesteatoma: Otology & Neurotology. *oct 2008;29(7):953-60.*
104. Vercruysse J-PLPW, Cremers CWRJ, Offeciers FE. Contribution to the Bony Obliteration Tympanoplasty Technique and the Diffusion Weighted MR Imaging to Safety and Success in Cholesteatoma Management. [Nederland]: J.-P. Vercruysse; 2016.
105. Westerberg J, Mäki-Torkko E, Harder H. Cholesteatoma surgery with the canal wall up technique combined with mastoid obliteration: results from primary surgery in 230 consecutive cases. *Acta Oto-Laryngologica.* 4 mai 2018;138(5):452-7.
106. Kang M-K, Ahn J-K, Gu T-W, Han C-S. Epitympanoplasty with mastoid obliteration technique: A long-term study of results. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery.* mai 2009;140(5):687-91.
107. Doyle WJ, Alper CM, Banks JM, Swarts JD. Rate of nitrous oxide exchange across the middle ear mucosa in monkeys before and after blockage of the mastoid antrum. *Otolaryngol Head Neck Surg.* mai 2003;128(5):732-41.
108. Csakanyi Z, Katona G, Konya D, Mohos F, Sziklai I. Middle ear gas pressure regulation: the relevance of mastoid obliteration. *Otol Neurotol.* juill 2014;35(6):944-53.
109. Takahashi H, Honjo I, Naito Y, Miura M, Tanabe M, Hasebe S, et al. Gas exchange function through the mastoid mucosa in ears after surgery. *Laryngoscope.* août 1997;107(8):1117-21.
110. Yasuyuki Hinohira, Kiyofumi Gyo, Na. Effects of Mastoid Cavity Obliteration on the Growth of Experimentally Produced Residual Cholesteatoma. *Acta Oto-Laryngologica.* janv 1998;118(1):101-4.
111. Hougaard P. Multi-state models: a review. *Lifetime Data Anal.* sept 1999;5(3):239-64.

112. Huber C, Pons O, Heutte N. Independent competing risks versus a general semi-Markov model. Application to heart transplant data. 1 janv 2004;
113. Andersen PK, Keiding N. Multi-state models for event history analysis. *Stat Methods Med Res.* avr 2002;11(2):91-115.
114. Commenges D. Multi-state models in epidemiology. *Lifetime Data Anal.* déc 1999;5(4):315-27.
115. Meira-Machado L, de Uña-Alvarez J, Cadarso-Suárez C, Andersen PK. Multi-state models for the analysis of time-to-event data. *Stat Methods Med Res.* avr 2009;18(2):195-222.
116. Titman AC, Sharples LD. Model diagnostics for multi-state models. *Stat Methods Med Res.* déc 2010;19(6):621-51.
117. Pérez-Ocón R, Ruiz-Castro JE, Gámiz-Pérez ML. Semi-Markov Models for Lifetime Data Analysis. In: Janssen J, Limnios N, éditeurs. *Semi-Markov Models and Applications*. Boston, MA: Springer US; 1999. p. 229-38.
118. Prentice RL, Kalbfleisch JD, Peterson AV, Flournoy N, Farewell VT, Breslow NE. The Analysis of Failure Times in the Presence of Competing Risks. *Biometrics.* 1978;34(4):541-54.
119. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association.* 1999;94(446):496-509.
120. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika.* 1 avr 1983;70(1):41-55.
121. Austin PC. A comparison of 12 algorithms for matching on the propensity score. *Stat Med.* 15 mars 2014;33(6):1057-69.
122. Austin PC, Schuster T. The performance of different propensity score methods for estimating absolute effects of treatments on survival outcomes: A simulation study. *Stat Methods Med Res.* 2016;25(5):2214-37.
123. Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Statistics in Medicine.* 10 déc 2015;34(28):3661-79.
124. van der Toom HFE, van der Schroeff MP, Pauw RJ. Single-Stage Mastoid Obliteration in Cholesteatoma Surgery and Recurrent and Residual Disease Rates: A Systematic Review. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery.* 1 mai 2018;144(5):440.
125. Stangerup SE, Drozdziwicz D, Tos M, Hougaard-Jensen A. Recurrence of attic cholesteatoma: different methods of estimating recurrence rates. *Otolaryngol Head Neck Surg.* sept 2000;123(3):283-7.

126. R Development Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2019;
127. Robins JM, Finkelstein DM. Correcting for noncompliance and dependent censoring in an AIDS Clinical Trial with inverse probability of censoring weighted (IPCW) log-rank tests. *Biometrics*. sept 2000;56(3):779-88.
128. Aalen OO, Johansen S. An Empirical Transition Matrix for Non-Homogeneous Markov Chains Based on Censored Observations. *Scandinavian Journal of Statistics*. 1978;5(3):141-50.
129. Castelli C, Combescure C, Foucher Y, Daures J-P. Cost-effectiveness analysis in colorectal cancer using a semi-Markov model. *Statistics in Medicine*. 2007;26(30):5557-71.
130. Chen TH-H, Yen AM-F, Fann JC-Y, Gordon P, Chen SL-S, Chiu SY-H, et al. Clarifying the debate on population-based screening for breast cancer with mammography. *Medicine (Baltimore)*. 20 janv 2017 ;96(3).
131. Putter H, Hage JH van der, Bock GH de, Elgalt R, Velde CJH van de. Estimation and prediction in a multi-state model for breast cancer. *Biometrical journal Biometrische Zeitschrift*. 2006;48(3):366-80.
132. Taghipour S, Banjevic D, Miller AB, Montgomery N, Jardine AKS, Harvey BJ. Parameter estimates for invasive breast cancer progression in the Canadian National Breast Screening Study. *Br J Cancer*. 19 févr 2013;108(3):542-8.
133. Khademi A, Shi L, Nasrollahzadeh AA, Narayanan H, Chen L. Comparing the Lifestyle Interventions for Prediabetes: An Integrated Microsimulation and Population Simulation Model. *Sci Rep*. 15 août 2019;9(1):11927.
134. Martin NK, Vickerman P, Khakoo S, Ghosh A, Ramsay M, Hickman M, et al. Chronic hepatitis B virus case-finding in UK populations born abroad in intermediate or high endemicity countries: an economic evaluation. *BMJ Open*. 28 juin 2019;9(6):e030183.
135. Matsumori K, Iijima K, Koike Y, Matsumoto K. A Decision-Theoretic Model of Behavior Change. *Front Psychol*. 2019;10:1042.
136. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making*. déc 1993;13(4):322-38.
137. Cao Q, Buskens E, Feenstra T, Jaarsma T, Hillege H, Postmus D. Continuous-Time Semi-Markov Models in Health Economic Decision Making: An Illustrative Example in Heart Failure Disease Management. *Med Decis Making*. 14 juill 2015;36(1):59-71.
138. Trinidad A, Skingsley A, Yung MW. Mastoid obliteration surgery for cholesteatoma in 183 adult ears--a 5-year prospective cohort study: Our Experience. *Clin Otolaryngol*. déc 2015;40(6):721-6.

139. Tomlin J, Chang D, McCutcheon B, Harris J. Surgical Technique and Recurrence in Cholesteatoma: A Meta-Analysis. *Audiology and Neurotology*. 2013;18(3):135-42.
140. Coraça-Huber DC, Fille M, Hausdorfer J, Putzer D, Nogler M. Efficacy of antibacterial bioactive glass S53P4 against *S. aureus* biofilms grown on titanium discs in vitro. *Journal of Orthopaedic Research*. 2014;32(1):175-7.
141. Takahashi H, Iwanaga T, Kaieda S, Fukuda T, Kumagami H, Takasaki K, et al. Mastoid obliteration combined with soft-wall reconstruction of posterior ear canal. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. août 2007;264(8):867-71.
142. Kurien G, Greeff K, Gomaa N, Ho A. Mastoidectomy and mastoid obliteration with autologous bone graft: a quality of life study. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2013;42(1):49.
143. Nelson M, Roger G, Koltai PJ, Garabedian E-N, Triglia J-M, Roman S, et al. Congenital Cholesteatoma: Classification, Management, and Outcome. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 1 juill 2002;128(7):810-4.
144. Ouhbi B, Limnios N. Nonparametric Estimation for Semi-Markov Processes Based on its Hazard Rate Functions. *Statistical Inference for Stochastic Processes*. 1 mai 1999;2(2):151-73.
145. Dabrowska DM, Sun G, Horowitz MM. Cox Regression in a Markov Renewal Model: An Application to the Analysis of Bone Marrow Transplant Data. *Journal of the American Statistical Association*. 1994;89(427):867-77.
146. Foucher Y, Giral M, Soullillou J, Daures J. A flexible semi-Markov model for interval-censored data and goodness-of-fit testing. *Stat Methods Med Res*. 2 sept 2008;19(2):127-45.



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et 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 gratuitement 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'intimité des maisons, mes yeux n'y 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 leurs pères.

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.

THESE SOUTENUE PAR : Christol FABRE

« ETUDE DU COMPLEMENT OSSEUX DANS LA CHIRURGIE DU CHOLESTEATOME PAR APPLICATION DE MODELES MULTI-ETATS. »

RESUME

Introduction : Le cholestéatome est une tumeur bénigne épidermique agressive envahissant les cavités de l'oreille moyenne, dont l'origine est probablement multifactorielle et dont le traitement est chirurgical. La récurrence (RC) est définie par la réapparition en post-opératoire d'une poche tympanique cholestéatomateuse, alors que le cholestéatome résiduel (RS) correspond à la croissance de débris de matrice épidermique laissés lors de l'intervention. Le comblement osseux mastoïdien des cavités postérieures et atticales semble diminuer le taux de RC et de RS. Or, peu d'études étudient deux cohortes avec ou sans comblement. L'utilisation de modèles de survie multi-états s'adapte bien à ce type de pathologies chroniques.

Méthode : Nous avons étudié une cohorte monocentrique rétrospective de patients ayant été opérés d'un cholestéatome par voie postérieure sur une période de 10 ans (2008-2018), par un seul praticien otologiste expérimenté. La technique de comblement osseux atticomastoidien par Bone Graft a démarré en 2013. Nous avons mis en place des modèles multi-états non paramétriques et paramétriques (Semi-Markoviens) avec un ajustement des nos cohortes par méthode de pondération inverse sur le score de propension (IPX).

Résultats : Le comblement osseux est un facteur protecteur important vis-à-vis du risque de RC(HR=0.14, $p<0.01$) et de RS(HR=0.06, $p<0.01$), mais ne change pas le risque de reprise pour révision fonctionnelle(HR=1.05, $p=0.84$). Le comblement par Bone Graft ne modifie pas les résultats audiologiques post-opératoires ($p=0.66$) et ne provoque pas de complications spécifiques.

Conclusion : Le comblement osseux est une technique chirurgicale sûre et particulièrement efficace pour éviter les récurrences ou les cholestéatomes résiduels.