



L'otospongiose

Le 14 février 2004 au palais des congrès d'Aix en Provence, Surdi13 avait réuni le Dr Eveline Ferrary, directeur de recherche à l'INSERM qui supervise une étude sur l'otospongiose à l'Hôpital Beaujon (Clichy), ainsi qu'un praticien ORL d'Aix en Provence. Nous résumons ci-dessous les interventions de Surdi13 et du Dr Ferrary (le texte complet des interventions ainsi que les réponses aux questions seront disponibles sur www.surdi13.fr.st ou sur demande auprès de Surdi13)

RAPPEL SUR L'OTOSPONGIOSE, DE J. SCHLOSSER

D'après la littérature 0,6 à 1,2 millions de personnes (1 à 2 % de la population), en France, seraient atteintes d'otospongiose déclarée (stade clinique); l'otospongiose toucherait essentiellement le pourtour méditerranéen (peu de cas chez les asiatiques, aucun chez les noirs). Certaines publications font état de 10 % de la population atteinte (mais maladie non déclarée). L'otospongiose est beaucoup plus fréquente chez la femme (2 femmes pour 1 homme). Des facteurs hormonaux seraient donc susceptibles d'intervenir dans cette maladie. Il est assez fréquent que l'otospongiose se révèle ou s'aggrave au cours ou au décours d'une grossesse. La question des traitements hormonaux chez la femme (contraception orale, hormonothérapie substitutive...) est régulièrement posée en cas d'otospongiose et la réponse reste controversée. La mise en route de ces traitements doit être discutée au cas par cas avec le médecin traitant, le gynécologue et l'ORL; la grossesse est souvent responsable d'aggravation, lors d'une contraception orale les concentrations circulantes hormonales sont beaucoup plus faibles. L'otospongiose est une maladie de l'adulte jeune, se déclarant habituellement entre 20 et 40 ans. Les otospongioses juvéniles ou survenant chez le sujet âgé sont plus rares. La maladie peut être unilatérale ou plus souvent bilatérale (dans 50 à 75 % des cas). A un stade avancé les otospongieux souffrent d'acouphènes.

■ L'opération

Il existe plusieurs techniques (spacénectomie totale ou partielle -platinotomie-, avec ou sans

interposition veineuse...). Le geste opératoire est important mais ne détermine pas tout. Il est souhaitable de prendre plusieurs avis et de se donner la possibilité de choisir (interroger son ORL, consulter au CHU...). Il faut renoncer temporairement à se faire opérer en cas de rhume même bénin la veille de l'opération (risque de surdité totale de l'oreille opérée).

Le suivi post opératoire est très important: contrôle audiométrique (voie osseuse), protection contre les infections (même un rhume), protection contre le bruit (1 mois, casque anti-bruit ou autre protection prévue par le chirurgien).

■ Prévention

L'oreille d'un otospongieux est plus fragile et vieillit plus vite, il faut:

- Se protéger davantage du bruit (concert, orchestre, perceuse, tondeuse à gazon, tir au fusil, moto, ...)
 - Se protéger des médicaments ototoxiques (signaler à tout médecin le risque accru d'atteinte auditive)
 - Prendre plusieurs avis pour la contraception orale ou l'hormonothérapie substitutive
 - Soigner les infections de la sphère ORL (les inflammations aggravent l'otospongiose)
- 20 ans après l'opération 30 % des otospongieux sont appareillés (mais 70 % ne le sont pas !)

■ Ne pas rester seul et adhérer à notre réseau d'associations :

On apprend toujours beaucoup de l'expérience des autres. Si nous n'avons pas les informations que vous cherchez nous saurons vous dire où aller les chercher. Seul on ne fait jamais rien évoluer, ►



pour agir et se faire reconnaître il faut se regrouper en association. Si nous ne sommes pas assez nombreux nous ne pouvons pas faire évoluer la prise en charge de la déficience auditive.

Après ce rapide tour d'horizon J. Schlosser pose cette question :

"Pourquoi cette maladie, si bien connue depuis plus de 45 ans, si bien diagnostiquée, qui touche tant de gens en faisant basculer leurs vies, n'a-t-elle bénéficié d'aucun progrès en pharmacologie aboutissant à un traitement curatif?"

EXPOSE DU DR EVELYNE FERRARY

■ 1. Les études génétiques

En France, on a mis en évidence un groupe HLA dans lequel on retrouve plus de sujets atteints d'otospongiose. Mais aucune mutation n'a été décrite pour l'otospongiose et il y a encore beaucoup de travail à faire.

Sur le plan génétique tout n'est pas parfaitement clair, on parle de 50 % de cas familiaux mais aussi de 30 à 60 % de cas sporadiques. Les études génétiques sont difficiles à réaliser : les familles françaises sont de petite taille et la surdité est fréquente, en particulier chez nos aïeux, avec d'autres causes que l'otospongiose (bruit, prise de médicaments ototoxiques, otites à répétition...). Le mode de transmission est de type autosomique dominant à pénétrance variable (le seuil de l'audition varie d'un sujet à l'autre dans une même famille). Les études génétiques reposent sur l'analyse de marqueurs qui permet de déterminer des **locus**, c'est-à-dire une région chromosomique qui contiendrait le gène muté responsable de l'otospongiose (mais cela ne permet pas à ce stade de déterminer le gène lui-même). Par exemple, pour le système groupe sanguin A, B et O, si le père est de groupe sanguin AB, la mère B, la recombinaison fait que les frères et sœurs peuvent être AB comme le père mais avec le gène B de la mère. C'est le cas 'idéal' mais il y a des recombinaisons génétiques : deux chromosomes se croisent, se cassent et au bout du compte on retrouve sur un même chromosome des locus appartenant au père et d'autres à la mère. Un locus sera identifié grâce à des marqueurs présents uniquement chez les sujets atteints. Dans l'otospon-

giose, quatre locus ont été mis en évidence appelés **otosclerosis 1 à 4**. Sur ces locus, il existe des gènes dits "candidats" qui pourraient être responsables de la maladie : l'**aggrécane**, un gène codant pour une protéine qui intervient dans l'os et qui joue un rôle dans la matrice extracellulaire, et le **TNF α** . On travaille également sur une autre possibilité génétique : une atteinte du collagène. En France, on a mis en évidence un groupe HLA dans lequel on retrouve plus de sujets atteints d'otospongiose que dans la population générale. Mais à ce jour, aucune mutation d'un gène n'a été décrite au cours de l'otospongiose.

■ 2. La recherche fondamentale

Le transport de sulfate et le fluorure de sodium

L'otospongiose¹ est une dystrophie osseuse localisée à l'os de l'oreille interne (capsule otique) qui se traduit par une augmentation du remodelage osseux et une inflammation. Le métabolisme osseux est un équilibre permanent entre la formation (par les ostéoblastes) et la résorption osseuse (par les ostéoclastes). Chez la femme, la diminution des œstrogènes après la ménopause entraîne un déséquilibre de cette balance : la formation osseuse devient plus faible que la résorption, c'est l'ostéoporose. Nous nous sommes intéressés à cette balance formation/résorption au cours de l'otospongiose. Des étriers otospongieux² ont été mis en culture et nous avons étudié les caractéristiques des cellules obtenues. Au cours de l'otospongiose, une augmentation de la sulfatation (incorporation de sulfate) de la matrice extracellulaire (qui sert de support à la formation de l'os) a été mise en évidence et confirmée par dosages biochimiques. Nous nous sommes donc intéressés à un transporteur de sulfate particulier, appelé le DTDST. Des mutations de ce transporteur ont été décrites dans d'autres anomalies de l'os et du cartilage mais ces mutations n'ont pas été retrouvées au cours de l'otospongiose. Dans nos cultures de cellules d'étrier otospongieux, nous avons pu mettre en évidence une augmentation du transport de sulfate par rapport à celui mesuré dans des étriers témoins. De plus, il existe une corrélation entre le transport de sulfate et l'audition (en conduction osseuse) : plus la perte auditive est grande, plus le transport de sulfate est élevé. Enfin, nous avons pu montrer que le fluorure de sodium (NaF) diminue le transport de sulfate.

¹ Ces étriers sont retirés lors de chirurgie

² Ces étriers sont prélevés au cours d'opérations au cours desquelles la cochlée est détruite

Le NaF est connu pour stimuler la prolifération des ostéoblastes et participer à la formation osseuse: il a été donné pendant relativement longtemps dans le traitement de l'ostéoporose. De la même façon, on sait que le NaF stimule les phosphatases alcalines et participe à la calcification osseuse, enfin il pourrait inhiber l'action des enzymes lysant l'os et retarder la survenue de la surdité de perception.

Facteurs déclenchant de la maladie

- Première hypothèse: le virus de la rougeole (un laboratoire allemand avait trouvé des traces du virus dans des oreilles d'otospongieux).

A partir de culture primaire d'étriers otospongieux, nous avons réalisé des études en immunofluorescence, nous avons utilisé une technique de biologie moléculaire très performante (RT-PCR) qui permet d'amplifier la quantité de matériel viral et ainsi de le détecter.

Nous n'avons trouvé aucun argument en faveur de la présence du virus de la rougeole dans nos échantillons. Du fait de la vaccination, la rougeole devient relativement rare en France ; si le virus de la rougeole est un facteur déclenchant, une diminution des cas d'otospongiose devrait être observée dans les années à venir. Il nous reste donc à attendre quelques années pour pouvoir confirmer ou infirmer cette hypothèse.

- Deuxième hypothèse: les phénomènes auto-immuns. Dans le cas de l'otospongiose, il s'agirait d'auto-anticorps dirigés contre le collagène de type 2. L'idée actuelle est que ces auto-anticorps participeraient à l'entretien de l'inflammation sans en être la cause.

- Une dernière hypothèse serait la combinaison des deux précédentes: une infection virale localisée à l'os mais non active et une auto-immunisation qui entretiendrait les lésions.

La surdité de perception associée

L'os atteint sécrète des enzymes électrolytiques; on pense que ces enzymes détruisent le tissu de la cochlée ce qui fait évoluer l'otospongiose vers une surdité de perception. Cette hypothèse reste à vérifier.

3. La recherche clinique

Les patients hospitalisés dans le service ORL de l'hôpital Beaujon pour une otospongiose bénéficient tous d'un scanner. A partir des clichés de 11 patients atteints d'otospongiose (3 hommes et 8 femmes) nous avons pu mesurer la densité de l'os. Elle est diminuée de façon symétrique alors que l'atteinte auditive est généralement asymétrique, ce qui reste inexplicable.

EN CONCLUSION

Le fluor³ est le seul traitement médical avec une efficacité sur l'évolution de la courbe osseuse (cf. encadré). Ce traitement peut être donné en complément du traitement chirurgical. Il est prescrit à la dose de 10 mg par jour. Les diphosphonates parfois proposés (ils inhibent l'activité des ostéoclastes) ont une efficacité non prouvée et sont déconseillés du fait de leur ototoxicité. Les flavonoïdes⁴ (anti-oxydants et régulateurs de la circulation capillaire) augmentent in vitro la synthèse du collagène mais leur effet bénéfique chez l'homme n'a pas été démontré. Dans les formes très évoluées, les options possibles sont la platinotomie associée à une prothèse auditive conventionnelle ou à un implant cochléaire. Si l'hypothèse d'auto-immunité au cours de l'otospongiose se confirmait, un traitement adapté pourrait être proposé, ce qui serait une véritable avancée. ■

N.D.L.R.: ceci peut constituer une réponse à la question de J. Schlosser

³ Le NaF est notamment commercialisé sous le nom de Zymafluor (pastilles dosées à 1 mg) ou Fluorex (liquide), prendre l'avis de son médecin.

⁴ Les Flavonoïdes sont des substances phénoliques d'origine végétale, connues surtout pour être les pigments des tomates et des poivrons! En médecine, ils sont utilisés couramment comme médicaments vasculoprotecteurs

E. Ferrary a présenté un extrait d'une étude de Glasscock et Shambaugh, 1990 : une trentaine de patients otospongieux ont été suivis pendant 12 à 14 ans.

- avant l'administration de fluor on observe tout d'abord l'évolution dramatique de la surdité de perception en une douzaine d'années (entre 4 et 1 dB par an).
- à l'administration du fluor : 15 patients voient leur audition remonter de 10 dB en 2 ans puis se maintenir les 2 années suivantes, 12 patients voient leur audition se stabiliser avec moins de 5 dB de pertes en 4 ans, 3 patients continuent de voir leur audition s'aggraver