



Ototoxicité à l'Aspirine: une situation rare de nos jours

Rev Med Suisse 2013; 9: 1785-8

C. Cuffel
J.-P. Guyot

Dr Cyril Cuffel
Pr Jean-Philippe Guyot
Service d'ORL et de chirurgie
cervico-faciale
Département des neurosciences
cliniques
HUG, 1211 Genève 14
cyril.cuffel@hcuge.ch

Aspirin ototoxicity: a rare situation today

Aspirin is commonly used most often at low daily doses. We report a case of acute aspirin intoxication resulting in a transitory hearing loss, tinnitus, and vertigo. Such intoxications occur at doses of several grams. The disorders caused by aspirin are fortunately reversible. The mechanisms of ototoxicity appear to involve, in part, electro-mobility of the outer hair cells of the inner ear by inhibiting the movement of prestin.

L'Aspirine est couramment utilisée, le plus souvent à faibles doses quotidiennes. Nous rapportons ici une situation caractéristique d'hypoacousie, d'acouphènes et de vertiges sur intoxication à l'Aspirine. De telles intoxications surviennent à des doses de plusieurs grammes. Les troubles liés à l'ototoxicité de l'Aspirine sont heureusement réversibles. Les mécanismes semblent impliquer en partie l'électromobilité des cellules ciliées externes de l'oreille interne en inhibant les mouvements de la prestine.

INTRODUCTION

L'acide acétylsalicylique (AAS, Aspirine) est l'un des médicaments les plus consommés au monde. Il est aussi l'un des plus anciens. Isolé pour la première fois dans l'écorce de saule (Salix), il est connu depuis l'Antiquité pour ses vertus curatives. On retrouve sa trace sur des tablettes sumériennes de 5000 ans av. J.-C. et dans un papyrus égyptien de 1550 ans av. J.-C. Hippocrate soulageait les douleurs et les fièvres avec de l'écorce de saule blanc. En 1829, Pierre-Joseph Leroux l'isole et le baptise salicyline. En 1859 Kolbe, puis en 1897 Hoffmann, réussissent

la synthèse chimique de l'acide acétylsalicylique. En 1971, Vane, prix Nobel de médecine, découvre l'action inhibitrice de l'Aspirine sur les prostaglandines.¹ La cyclooxygénase, cible précise de la molécule, est isolée en 1976.²

En 1877, Sée décrit déjà ses effets secondaires sur l'audition chez des patients traités pour rhumatismes. En 1965, Myers documente l'ototoxicité réversible de l'AAS sur un collectif de patients traités pour une maladie rhumatismale par 6-8 g d'Aspirine/jour.³ Ensuite, Mongan démontre que l'ototoxicité, qui se manifeste par un déficit auditif et des acouphènes, augmente progressivement avec la concentration plasmatique en acide salicylique.⁴ Les acouphènes et le déficit auditif sont typiquement bilatéraux, symétriques, avec une perte de 20 à 40 dB. Tout se normalise peu après l'arrêt du traitement.⁵

Nous rapportons ici une situation caractéristique d'ototoxicité par surdosage en Aspirine.

CAS CLINIQUE

Une jeune femme se présente aux urgences à minuit avec, au premier plan, des acouphènes. Elle rapporte aussi un déficit auditif bilatéral et une sensation ébrieuse d'apparition aiguë. De plus, elle se plaint de céphalées progressives avec des nausées et un épisode de vomissement. Il s'agit d'un premier épisode chez cette patiente en bonne santé habituelle. On constate une température corporelle à 38,1°C et des marques de scarifications sur ses avant-bras. Finalement, elle reconnaît avoir ingéré 42 comprimés d'Aspirine, donc 21 g, ce qui correspond à une dose de 350 mg par kilo de poids corporel.

L'otoscopie est normale, le Weber centré et le Rinne positif des deux côtés. Seule la voix forte est comprise des deux côtés. A l'audiogramme tonal, les

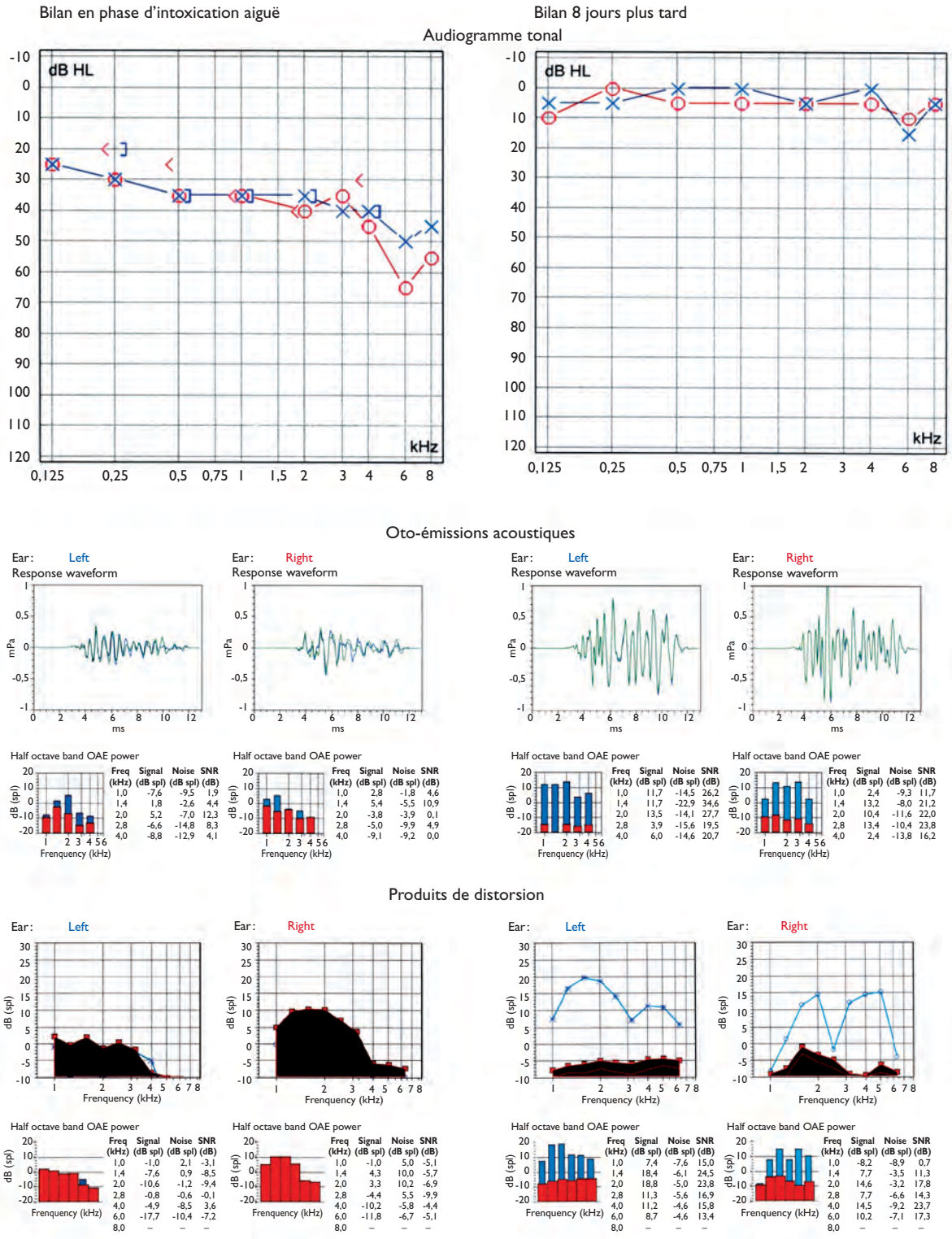


Figure 1. Bilan de la fonction auditive en phase d'intoxication aiguë (colonne de gauche) et après résolution (colonne de droite)

En phase d'intoxication, l'*audiogramme tonal* montre, pour l'essentiel, une élévation bilatérale des seuils de 30 dB par déficit de perception (oreille droite en rouge, gauche en bleu). Les seuils se normalisent en quelques jours. L'amplitude des *oto-émissions acoustiques*, test global des cellules ciliées externes de la cochlée (en vert), est faible des deux côtés; les réponses (en bleu) émergent à peine du bruit de fond (en rouge). Les oto-émissions acoustiques réapparaissent quelques jours plus tard. Les *produits de distorsion*, évaluation de la fonction des cellules ciliées externes par bandes de fréquences, sont absents des deux côtés à toutes les fréquences. Après résolution, les réponses (en bleu) émergent clairement du bruit de fond (en noir sur le diagramme du haut, en rouge sur celui du bas).



seuils sont à 35 dB à 1000 Hz, des deux côtés (figure 1). Les oto-émissions acoustiques sont très faibles et les produits de distorsion absents (figure 1). Les examens vestibulaires cliniques et neurologiques sont dans la norme.

Le taux plasmatique très élevé de salicylate, 4,34 mmol/l, confirme l'intoxication. Le bilan sanguin met aussi en évidence des signes de déshydratation, un trouble acido-basique mixte (pH de la gazométrie : 7,54), une hypokaliémie (2,8 mmol/l) ainsi qu'une élévation de l'urée (11,6 mmol/l) et de la créatinine (205 mmol/l).

Elle est hospitalisée en unité psychiatrique pour une surveillance, une réhydratation et une substitution en potassium et magnésium. L'évolution est favorable. Après 24 heures, les vertiges, les céphalées et la fièvre ont disparu. Les paramètres sanguins se normalisent en 72 heures. Elle rentre à domicile.

Elle est revue une semaine plus tard. Anamnestiquement, l'audition s'est normalisée progressivement et les acouphènes se sont estompés en quatre jours. Les tests de la fonction auditive sont normaux (figure 1).

DISCUSSION

Autrefois, l'Aspirine était couramment utilisée à des doses de 6 à 8 g/jour, entre autres dans les maladies rhumatismales. Dès lors, les troubles de l'audition qui en résultaient étaient bien connus. Aujourd'hui, elle reste très largement utilisée comme antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire ou à visée de prévention des risques cardiovasculaires mais à des doses de l'ordre de 100 à 300 mg/jour, bien inférieures à celles engendrant une ototoxicité. En prise orale, une légère intoxication peut survenir à des doses supérieures à 150 mg par kilo de poids corporel et une intoxication grave est prévisible dès 300 mg/kg. Chez notre patiente, avec 350 mg/kg, il s'agissait clairement d'une intoxication grave. De nos jours, de tels cas sont rares.

Les symptômes se développent rapidement 4 à 24 heures après l'absorption. Ils consistent en nausées, vomissements, céphalées, acouphènes, hypoacousie, vertige, troubles visuels, hyperthermie, hyperventilation, sudation, déshydratation, déséquilibres acido-basique et électrolytique, hyper ou hypoglycémie, tremor, obnubilations, coma, insuffisances respiratoire et rénale, exanthèmes et hémorragie.⁶ On voit donc que les symptômes auditifs font partie des premiers à apparaître. Les doses nécessaires à l'apparition d'un déficit auditif varient quelque peu d'un individu à l'autre. Par contre, pour chaque individu il existe une corrélation presque linéaire entre le dosage plasmatique en AAS et l'importance du déficit.⁷

Quant aux acouphènes, reflet du déficit auditif, ils peuvent apparaître avec un taux plasmatique minimal relative-

ment bas de 5 à 19 mg/dl.^{4,7} Heureusement, et à l'inverse de bien d'autres médicaments ototoxiques, tels que le cisplatine, les aminoglycosides, les antimalariques ou même certains AINS, les troubles causés par l'AAS sont réversibles.⁸

La fonction auditive se normalise 72 heures après l'arrêt du médicament et les acouphènes disparaissent.^{3,4} En plus de l'atteinte cochléaire, l'Aspirine peut altérer la fonction vestibulaire et avoir causé les vertiges et le déséquilibre dont se plaignait notre patiente.⁹ Malheureusement, nous n'avons pas eu l'opportunité de tester sa fonction vestibulaire.

Les mécanismes d'action de l'ototoxicité liée à l'Aspirine ne sont toutefois pas encore complètement établis. En tous les cas, il n'y a pas d'atteinte morphologique décelable de l'organe de Corti chez des patients traités par Aspirine à haute dose pendant une période prolongée.⁹ Pour rappel, l'organe de Corti est constitué de 3500 cellules ciliées internes qui codent le message acoustique en signaux électriques transmis au cerveau par le nerf auditif avec, en regard de chacune d'elles, trois cellules ciliées externes. Ces dernières ont des propriétés contractiles (démonstrées pour la première fois à Genève en 1985 par Brownell, Bertrand, Bader et de Ribaupierre;¹⁰ voir la vidéo sur internet «dancing outer hair cell» – http://auditoryneuroscience.com/ear/dancing_hair_cell), à l'origine des oto-émissions acoustiques enregistrables en clinique.¹¹ Elles résultent de mouvements transmembranaires de la prestine, une volumineuse protéine.¹² Ceci procure aux cellules ciliées externes un rôle de *tuning*, puisqu'elles amplifient d'environ 50 dB les différents composants du spectre fréquentiel pour que chaque fréquence stimule une cellule ciliée interne spécifique. L'ototoxicité de l'AAS est essentiellement liée à une perturbation de leur fonction, l'AAS bloquant les mouvements de la prestine.¹³ Ceci explique les caractéristiques du déficit auditif lié à une intoxication à l'AAS qui touche toutes les fréquences, avec une élévation des seuils de 20 à 40 dB, ainsi que l'absence de réponse à l'enregistrement des oto-émissions acoustiques. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Implications pratiques

- En cas de tentamen par ingestion d'Aspirine à haute dose, le déficit auditif, certes important, et l'acouphène qui en résulte, sont heureusement réversibles
- L'audition se normalise en quelques jours et l'acouphène disparaît

Bibliographie

- 1 Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971;231:232-5.
- 2 Hemler M, Lands WE. Purification of the cyclooxygenase that forms prostaglandins. Demonstration of two forms of iron in the holoenzyme. *J Biol Chem* 1976;251:5575-9.
- 3 Myers EN, Bernstein JM. Salicylate ototoxicity: A clinical and experimental study. *Arch Otolaryngol* 1965; 82:483-93.
- 4 Mongan E, Kelly P, Nies K, Porter VWW, Paulus HE. Tinnitus as an indication of therapeutic serum salicylate



levels. JAMA 1973;226:142-5.

5 ** Boettcher FA, Salvi RJ. Salicylate ototoxicity: Review and synthesis. Am J Otolaryngol 1991;12:33-47.

6 Temple AR. Acute and chronic effects of aspirin toxicity and their treatment. Arch Intern Med 1981; 141:364-9.

7 Day RO, Graham GG, Bieri D, et al. Concentration-response relationships for salicylate-induced ototoxicity in normal volunteers. Br J Clin Pharmacol 1989;28:695-702.

8 Norris CH. Drugs affecting the inner ear. A review

of their clinical efficacy, mechanisms of action, toxicity, and place in therapy. Drugs 1988;36:754-72.

9 Bernstein JM, Weiss AD. Further observations on salicylate ototoxicity. J Laryngol Otol 1967;81:915-25.

10 ** Brownell WE, Bader CR, Bertrand D, de Ribaupierre Y. Evoked mechanical responses of isolated cochlear outer hair cells. Science 1985;227:194-6.

11 * Kemp DT. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. J Acoust Soc Am 1978;64:1386-91.

12 Zheng J, Shen W, He DZ, et al. Prestin is the motor

protein of cochlear outer hair cells. Nature 2000;405: 149-55.

13 * Yu N, Zhu ML, Johnson B, et al. Prestin up-regulation in chronic salicylate (aspirin) administration: An implication of functional dependence of prestin expression. Cell Mol Life Sci 2008;65:2407-18.

* **à lire**

** **à lire absolument**