

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement
par

Sarah NICOLAS

Le 09 Octobre 2019

**RÉHABILITATION AUDITIVE DE LA SURDITÉ
UNILATÉRALE CHEZ L'ENFANT : REVUE
SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE ET MÉTA-
ANALYSE**

Directeurs de Thèse : Monsieur le Professeur Mathieu MARX
Monsieur le Professeur Bernard FRAYSSE

JURY :

Monsieur le Professeur Olivier DEGUINE	Président
Monsieur le Professeur Bernard FRAYSSE	Assesseur
Monsieur le Professeur Sébastien VERGEZ	Assesseur
Madame le Docteur Marie-Noëlle CALMELS	Assesseur
Monsieur le Docteur Charles-Édouard MOLINIER	Suppléant

A Monsieur le Professeur Olivier Deguine

La première chose pour laquelle tous les internes qui ont eu la chance de recevoir votre enseignement seront sans nul doute prêts à vous remercier, c'est votre patience. Merci de prendre le temps de laisser faire, de savoir corriger les erreurs, de nous accompagner ainsi pas à pas dans le long apprentissage de la chirurgie otologique. Je ne saurais que m'inspirer de votre rigueur, de votre anticipation permanente, de votre culture du geste juste et efficace. Vous êtes toujours présent pour protéger tous les membres de votre équipe, pour inspirer cet esprit d'entraide et de partage qui est précieux dans le Service. C'est un plaisir et un honneur que d'apprendre à vos côtés, et d'avoir la chance de continuer à le faire pour les deux années à venir.

Je vous remercie d'avoir accepté de Présider ce Jury de Thèse.

Soyez assuré de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Bernard Fraysse

Votre renommée n'est plus à faire, votre autorité et votre expertise dans le domaine de l'Otologie sont établies à une échelle Universelle. Vous avez su inspirer à cette discipline toulousaine de l'exigence dans la technique, de l'originalité dans les projets, mais surtout de l'humanité dans les méthodes. Et à vos élèves, le respect et la reconnaissance. J'admire la fraîcheur de votre enthousiasme, et votre capacité à sans cesse renouveler vos idées, à lier et réinventer les concepts. Je vous remercie pour votre présence paternelle et bienveillante durant mon Internat. Au plaisir de pouvoir encore assister à votre Maestria chirurgicale.

Soyez assuré de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Sébastien Vergez

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de siéger à ce Jury de Thèse. Tu m'impressionnes, par ton esprit, ta polyvalence, ton art de savoir t'intéresser à tout et surtout à tous, avec simplicité, gentillesse, humour et bienveillance. Tu t'appliques à transmettre avec pédagogie, et c'est toujours un plaisir que de recevoir ton enseignement, qu'il soit magistral ou chirurgical, même si dans ce dernier cas je pense que le plaisir fut unilatéral (mais infiniment profitable). J'admire l'étendue de tes savoirs et de tes savoir-faire, et ta pugnace habileté à en faire profiter tes patients. C'est un honneur et un plaisir de te compter parmi les juges de ce travail de Thèse. Je compte bien sûr avant tout sur ton expertise dans le domaine de la surdité unilatérale de l'enfant, qui j'en suis sûre, est une corde qui ne fait pas défaut à ton arc.

Sois assuré de mon profond respect.

A Madame le Docteur Marie-Noëlle Calmels

Un Merci grand et sincère pour avoir accepté de siéger dans ce Jury de Thèse. Depuis le début de mon internat je n'ai pu qu'admirer ton savoir-faire autant que ton savoir-être. Ton dévouement à tes jeunes patients, ton perfectionnisme, ton humanité profonde ne peuvent que faire naître le respect. Tu es une femme, tu es chirurgien, et tu es l'un des meilleurs que j'aie eu le plaisir de voir opérer. Ton aisance, ta précision, ta minutie, et ton exigence sont autant de chances pour tes patients et pour les internes qui ont l'opportunité d'apprendre à tes côtés. Merci pour tes nombreux conseils, et pour ton écoute, précieuse, qui risque de le devenir plus encore dans les mois à venir... Sans compter sur ta bonne humeur, sur ton humour, sur ton élégance naturelle dans le travail, et dans la vie. Tu es (est-ce utile de le préciser ?) un modèle.

Sois assurée de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Charles-Edouard Molinier

Merci de me faire la grande joie et l'honneur de participer à ce Jury de Thèse. C'est en grande partie à une discussion que nous eûmes la veille des choix de spécialité que je dois mon engagement en Oto-rhino-laryngologie. Ta légitimité est donc plus qu'établie dans ce Jury, même s'il n'était pas besoin de cette anecdote pour l'asseoir. Ton humanité, ta profonde gentillesse, ta disponibilité, font l'unanimité autour de toi. Ta présence crée une ambiance sereine, simple et bienveillante, que tous tes collègues, tes patients, tes amis recherchent et apprécient. Et si cela ne suffisait pas, tu te révèles fin pédagogue, riche de savoirs que tu fais partager sans restrictions aucunes. Pour toi faire progresser l'autre c'est progresser d'autant : cette générosité est rare et je tâcherai de m'en inspirer. Enfin, tes qualités de cœur leur volent souvent la vedette, il me faut souligner tes qualités de tête : ton intelligence vive, adaptée, avide de savoirs, que tu te gardes bien de mettre en avant, par une modestie qui t'honore.

Tu es un modèle, en plus d'un ami.

Sois assuré de mon profond respect.

Au deuxième auteur de l'article résultant de ce Travail de Thèse :

Au Docteur Yohan Gallois

Sans toi, rien n'aurait été possible. Tu es le co-auteur de cette thèse, toi qui as patiemment screené les articles, extrait les données, avec application, et même zèle. Tes avis, toujours pertinents, n'eurent comme seul inconvénient que d'être trop fréquemment différents des miens. Mais ces différences firent notre force : à force de discussions et réflexions, de compromis et réévaluations, relectures et prises d'avis, nous réussîmes à établir une liste de données fiables sur laquelle nous étions d'accord. Un beau et long travail que je pris vraiment plaisir à réaliser avec toi : j'ai pu apprécier ton intelligence, ta motivation pour ce travail qui pourtant ne t'apporte pas de bénéfice immédiat, et ta gentillesse, que tu caches soigneusement sous des abords parfois bourrus (dont tu te vantes même...). Merci encore, merci mille fois, j'ai hâte d'être ta co-chef pour l'année à venir au moins. Merci d'autant plus que je te sais jeune père de famille, que je connais les affres du manque de sommeil et du manque de temps, que tu as encore creusés pour pouvoir m'aider dans ce projet.

Cette Thèse ne serait pas sans ton aide,

A toi, à Evan et à Amandine.

Aux absents

Au Docteur Henry Laporte

Je ne saurais exprimer tout ce que vous avez représenté pour moi, et beaucoup d'autres. Vous fûtes un père lors de mes débuts en ORL, un maître au bloc opératoire et dans la vie. Votre bienfaisance, votre aura, votre autorité naturelle faisaient l'unanimité. Vous avez encadré vos internes avec tendresse et bienveillance, vous les avez accueillis entre vos murs, à Villefranche-de-Rouergue et en-dehors, comme une nouvelle grande famille. Je garderai à jamais le souvenir enchanté des six mois passés auprès de vous.

Vous me fîtes découvrir l'amour de la médecine, du travail bien fait, des gens. Vous saviez partager la douceur de la vie que vous aviez su vous choisir, entre les Causses du Quercy et les fourneaux du Bout du Pont.

Je n'aurai pas eu l'occasion de vous exprimer toute ma reconnaissance. Vous le savez sans doute, tout ce que je vous dois. Je vous remercie profondément pour tout ce que vous m'avez montré, appris, tant en chirurgie que dans la relation aux patients et à la vie.

Vous fûtes un exemple d'Homme.

Nous pensons à vous, à Laurence, à vos filles.

A ma Grand-Mère, Marie-Germaine Nicolas.

Tu avais les yeux qui rient et la passion des voyages. Je sens encore ton odeur, et ta main qui caresse mes cheveux. Le temps n'efface pas le souvenir de nos ballades sur les plages, de nos discussions. Les scrabble du soir, les photographies des temples merveilleux que tu as visités, les soirées de Noël. Tu n'aurais pu prévoir ni Mathieu, ni nos filles, mais peut-être aurais-tu pu imaginer que le jour de cette Thèse arriverait. Tu nous manques.

A mon Arrière-Grand Oncle, Joseph Pinto.

A 90 ans tu es devenu aveugle. Alors tu t'es mis aux émissions de radio plutôt qu'à la télévision. Tu connaissais tes classiques par cœur, tu avais la voix qui raconte. Tu as vécu tes 100 ans.

A Madame Morinet, cadre de service lors de mes débuts, je n'oublierai pas votre aide.

A ceux qui ont éclairé un premier semestre à Villefranche-de-Rouergue.

Au Docteur Laurence Laporte

Vous nous avez ouvert vos portes avec chaleur et bienveillance.

Merci pour tout.

Nous pensons fort à vous.

Au Docteur Luc Bonnal et au Docteur François Caces, à l'un pour la découverte des explorations fonctionnelles de l'équilibre, et à l'autre pour le fantastique monde de l'otologie chirurgicale. Je ne comprenais pas encore mais trouvais cela déjà très beau. A tous les deux pour votre sympathie et votre gentillesse.

Au Docteur Charlotte Dalet

A nos folles années Villefrancoises, aux mojitos qui coulaient à flots sur les rues pavées et le ciment un peu crasse des salles de garde de La Chartreuse. Aux allées et venues entre le Cloître et notre tour, au rythme des blocs, des gardes, des siestes et des fêtes. Aux chatons Hotello et Kiska, que nous accueillîmes ensemble. A ce temps-là qui, est si proche mais qui semble déjà si loin, que je ne sens même plus l'odeur de la langue de bœuf de l'internat ni ne garde dans l'oreille l'accent du Rouergue. Merci pour ton amitié, même si les circonstances de la vie nous éloignent. Et beaucoup de bonheur avec Michele.

Au Docteur Alexia Louis, au Docteur Julie Marre, nous partageâmes les soirées folles de début d'internat et les ballades dans le Rouergue, le body-building amateur et les couloirs de La Chartreuse, cela ne s'oublie pas.

Au Docteur Julia Bignon, et à toute ta jolie famille, merci pour ta spontanéité, pour tes idées, pour ta présence bienveillante lors des premiers mois de nos deuxièmes bébés respectifs.

Au Docteur Sébastien Dejoannis, tu as abandonné l'ORL, quel dommage ! ce fut un plaisir d'essayer (et seulement essayer) de grimper avec toi.

A Chantal et Amandie.

A Sitraka Ramambazafy, à Antoine Gaillard, à Jean-Jacques Robin à Doriane Mairal.

A mes Maîtres de médecine et de chirurgie.

Au Professeur Elie Serrano.

Je tiens à vous remercier pour votre enseignement, que vous savez adapter au niveau de vos élèves, même les plus débutants, et dont j'ai eu la chance de bénéficier lors de mes passages en ORL à l'hôpital Larrey. Vous dirigez ce service avec bienveillance et exigence. La rhinologie semble une chirurgie facile, quand c'est vous qui opérez. A cette magie opératoire. Soyez assuré de mon profond respect.

Au Professeur Virginie Woisard, pour l'enseignement précieux sur la voix et la déglutition dont j'ai eu la chance de bénéficier auprès de vous, à votre patience, à votre engagement pour les patients, et pour les équipes.

Au Professeur Raphaël Lopez.

Je tiens à te remercier pour ton enseignement en chirurgie maxillo-faciale. Tu fus un exemple d'implication dans la prise en charge des patients, et ce fut toujours plus qu'agréable de t'assister du mieux que je pouvais, même si, comme tu le disais toi-même, j'étais très jeune. Merci également pour l'entraînement au changement de tenue-éclair. Grâce à toi, je passe du bleu au blanc en 12,7 secondes très exactement. A tes talents chirurgicaux, à ta patience (limitée), aux Martines et aux Michelles, et bonsoir Madame !

Au Professeur Frédéric Lauwers.

Vous fûtes un exemple de pédagogie depuis ma première année, vous donniez vie même à un sphénoïde. Ce fut un honneur de recevoir votre enseignement tout au long de ces années.

Au Professeur Jean-Christophe Sol.

Je tiens à vous remercier pour votre accueil en Neurochirurgie, pour votre enseignement toujours bienveillant, dispensé avec patience et gentillesse, malgré les responsabilités qui vous incombent.

Au Professeur Patrick Chaynes.

Merci pour votre enseignement, votre bienveillance et votre humanité.

Au Professeur Franck-Emmanuel Roux.

Vous sûtes m'enseigner les richesses de la sémiologie neurochirurgicale, par des cours jugés par tous merveilleux. Vous savez transmettre votre passion et donner aux plus jeunes l'envie d'opérer. Vous êtes un exemple de douceur, de gentillesse, avec vos patients et les équipes. Merci pour cet exemple, et encore une fois pour votre enseignement.

Au Professeur Jean-Louis Grolleau-Raoux.

Merci pour votre accueil en Chirurgie Plastique, ce fut extrêmement enrichissant que d'apprendre et travailler à vos côtés, de profiter de vos compétences chirurgicales, de vos connaissances, et de votre exigence, un moteur pour progresser.

Au Professeur Ignacio Garrido, merci pour votre accueil en chirurgie plastique.

A mes Maîtres et amis de Purpan.

Au Docteur Marie-Josée Esteve-Fraysse.

Merci de m'avoir initiée au monde des vertiges, obscur de prime abord, et de m'avoir appris à mieux l'appréhender. Merci pour vos idées, votre enthousiasme, votre persévérance. Nous avons publié un article qu'il fut extrêmement intéressant et enrichissant d'élaborer ensemble. Votre expertise dans le monde de la pathologie vestibulaire et des acouphènes est une référence. Ce fut une chance de travailler avec vous pendant les 6 mois que nous passâmes ensemble.

Au Docteur Delphine Dupin-Deguine.

Vous faites le lien entre les disciplines d'ORL et de génétique, et votre expertise dans l'équipe est un réel atout. Je vous dois les connaissances que j'ai pu acquérir dans ce domaine, et j'ai hâte de les approfondir auprès de vous, dans une ambiance qui plus est toujours sympathique.

Au Docteur Anne-Joëlle Honegger, pour votre gentillesse, votre bienveillance, votre abord si simple et toujours souriant.

Au Docteur Boris Lescure

Pour ton aide et ton enseignement précieux du début à la fin de mon internat. Tu fus toujours disponible, et prêt à protéger les internes de ton équipe. Drôle, appliqué dans tes gestes, aimé des patients et des équipes : ce fut une vraie chance de pouvoir commencer

l'apprentissage de l'ORL en ta compagnie. J'admire ta capacité à développer les activités qui te plaisent et à tracer la route que tu as choisie. Je tâcherai de m'en inspirer autant que possible.

Au Docteur Nathalie Martin-Dupont

Ta gestion énergique des internes laissera sans nul doute des souvenirs intenses à nombre d'entre eux. Je me souviens surtout de ton humour dévastateur, et de ton attachement à faire les choses avec rigueur, et à les faire faire de la même façon, toujours dans l'intérêt du patient.

Au Docteur Blandine Baladi

Pour ta bonne humeur, toujours égale quoiqu'il arrive. C'est plus qu'agréable de travailler à tes côtés. Tu traites toutes les personnes à égalité, avec amabilité, humanité. Ce sera un plaisir de bénéficier de ton expertise dans le domaine de l'ORL pédiatrique.

Au Docteur Myriam Dahmani-Causse

Pour ta douceur et ton calme, tes mots toujours pesés. Ce fut très agréable et sécurisant de débiter mon internat à tes côtés, sans compter tes qualités humaines, ta gentillesse, ta bienveillance

Au Docteur Alexandra Weckel

Pour ton énergie, ton investissement dans la prise en charge de tes patients, ton niveau d'exigence. Travailler à tes côtés est à la fois stimulant et instructif, car tu sais expliquer et faire bénéficier les autres de tes connaissances.

Et bien sûr pour le plaisir des discussions amicales, bien loin du domaine médical.

Au Docteur Julie Discher

Pour ta spontanéité et ton dynamisme, ta bienveillance, ta fraîcheur, ton originalité. C'est un plaisir pour moi de te connaître.

Au Docteur Sarah Alshehri

Un modèle de savoir-être, d'application, de gentillesse et de drôlerie, toujours élégante et subtile dans ta façon de te comporter. Tu pris le parti de quitter ton pays natal pour évoluer et apprendre dans une autre culture, en t'adaptant, en passant ton permis (plus ou moins...), en apprenant une autre langue. Tu réussis brillamment, toujours avec modestie

et gentillesse. Ce fut une chance d'être à tes côtés lors de mon premier semestre d'internat au CHU.

Au Docteur Rachel Debs, merci pour tous les avis toujours brillamment donnés, avec gentillesse et diligence. Et bien sûr à Jérôme, Lucien, Agathe, et Eugénie, au plaisir que j'ai de connaître ta jolie famille et de pouvoir vous croiser (au manège ou ailleurs).

A mes Maîtres et amis de Larrey et de l'IUCT.

Au Docteur Agnès Dupret-Bories

Tu es une femme impressionnante ! La plasticienne de l'ORL, sur tous les fronts, du lambeau libre à la recherche en passant par la formation de étudiants, et bien sûr la médecine dite humanitaire. Tu passes de l'un à l'autre avec légèreté, bienveillance, humanité. Tu restes si simple alors que tout ce que tu fais est si compliqué. Ce fut un honneur d'être à tes côtés et de bénéficier de ton enseignement.

Au Docteur Benjamin Vairel

Ce fut un plaisir et un honneur de bénéficier de tes conseils et de ton enseignement chirurgical. Tu fus toujours disponible, même pour aider à changer une prothèse phonatoire en plein milieu de ta consultation... Merci pour tout.

Au Docteur Jérôme Sarini

Merci infiniment pour votre enseignement, notamment chirurgical, pour votre patience et pour votre investissement dans la formation des internes. Je vous suis extrêmement reconnaissante pour tout ce que vous avez su prendre le temps de me montrer et de m'expliquer.

Au Docteur Guillaume de Bonnacaze

Merci pour ton enseignement, pour ta bonne humeur, ton enthousiasme, et tous tes conseils. Ce fut un plaisir d'être interne à tes côtés.

Au Docteur Anne Decotte, aux thyroïdectomies bien sûr ! Pour moi tu resteras le chirurgien qui parle à l'oreille du récurrent. Merci pour ta gentillesse, ton dévouement à tes patients qui fut un exemple.

Au Docteur Pascale Fichaux-Bourin

Merci pour votre expertise, toujours dispensée de façon aimable et affable.

Au Docteur Mark Chapelier

Pour tes qualités de pédagogue, et tes commentaires au bloc ou dans la vie, toujours en râlant, et toujours drôles. Ce fut un plaisir d'être ta co-interne puis de t'avoir comme chef.

Au Docteur Emmanuelle Mouchon

Pour ton application, ton investissement, ta disponibilité, ton perfectionnisme. Au plaisir de travailler avec toi si l'occasion se présente (ce que j'espère !).

Au Docteur Aurélien Sadeler

Sympathique, gentil, drôle, et bien sûr célèbre pour tes exploits sur la piste de danse. Ce fut un plaisir de rencontrer et de profiter de tes conseils pendant mon internat.

Au Docteur Sabine Crestani, j'aurais aimé avoir plus souvent l'occasion de travailler à tes côtés, merci pour ta gentillesse.

Au Docteur Julie Demeslay, au Docteur Btissam Fihri, au Docteur Gaël Espinasse, mes premiers chefs en rhinologie et chirurgie cervico-faciale, à votre gentillesse, votre bienveillance, votre sympathique encadrement lors de mes premières années d'internat. Un souvenir particulier pour l'élégance de Julie, la fougue de Btissam, le charisme de Gaël.

Au Docteur Emilien Chabrilac, le plus grand des ORL ! En taille bien sûr, mais aussi en investissement, en disponibilité (et en rigolade). Ce fut un plaisir d'être ta co-interne et de pouvoir m'appuyer sur ta gentillesse, ta générosité, et accessoirement tes connaissances en carcinologie. Tu les partages avec simplicité, sans jamais en faire un argument d'autorité, et je tâcherai de m'inspirer de cela. Au plaisir de travailler ensemble si l'occasion se présente.

Au Docteur Clément Gauche, tu étais seulement d'un an mon aîné lors de notre rencontre à Purpan, mais à présent tu l'es de beaucoup plus. A ton aide et à tous tes conseils, précieux, lors de mon séjour à l'IUCT. Je tiens à te remercier pour ta disponibilité, ton envie de bien faire, ton inaltérable politesse envers toutes et tous, quoiqu'il arrive. A ta famille qui s'est agrandie, toutes mes félicitations, et tous mes vœux de bonheur pour la suite. Profite bien avec Anne.

Au Docteur Julie Isquierdo, pour ton flegme et ton calme à toute épreuve (ha bon, de la narcolepsie ?), pour un semestre en commun très agréable et les séances de sport dans la salle des kinés, j'ai adoré travailler avec toi, te voir est toujours un plaisir.

Aux plasticiens.

Au Docteur Benoît Chaput, ce fut souvent difficile de te suivre, enceinte, du bloc des brûlés à la consultation, en passant par l'internat de Ranguel. Les collines n'ont pas eu raison de moi, et ton enseignement fut plus que profitable : un grand merci !

Au Docteur Thomas Meresse, au Docteur Dimitri Gangloff : merci pour votre enseignement et votre maîtrise chirurgicale.

Au Docteur Harold Eburdery, au Docteur Olivier Mornet, au Docteur Laura Chanel, au Docteur Marion Arthozoul, pour tous les rires partagés et les blagues de haut niveau lors des kilomètres de surjet intradermiques que nous fîmes ensemble au bloc opératoire de chirurgie plastique. Ce sont de très bons souvenirs.

Aux chirurgiens maxillo-faciaux.

Au Docteur Céline Dekeister

Ce fut un plaisir d'être ton interne, de te voir opérer, je te remercie pour ton enseignement toujours agréable et tout en finesse.

Au Docteur Ambre De Berail, toujours souriante et sympathique, un plaisir de te croiser le matin.

Au Docteur Florian Jalbert, au Docteur Florian Nadon, au Docteur Jocelyn Ozeel, au Docteur Samuel Müller, au Docteur Florie Sotto, au Docteur Marion Delalle, à Marion Florczak, au Docteur Sébastien Carles, au Docteur Barbara Lehre, pour le semestre en maxillo. On ne s'est pas ennuyé.

Aux neurochirurgiens.

Au Docteur Sergio Boetto, pour vos compétences et votre exigence.

Au Docteur Emmanuel Moyse, toujours souriant et agréable, tu es en plus très drôle, et toujours disponible.

Au Docteur David Brauge, pour ta rigueur et ton dévouement à tes patients.

Au Docteur Eric Schmidt, le plus loquace, toujours souriant, merci pour tous les conseils que vous m'avez prodigués.

Au Docteur Vincent Lubrano, au Docteur Sylvain Fowo-Ngadjou, au Docteur Oumar Sacko, au Docteur Benjamin Plas : merci à chacun pour votre enseignement au cours du semestre que je passai auprès de vous.

A ceux qui m'ont fait confiance.

Aux Drs Mireille Guibert, Xavier Rose, Sébastien Lagleyre et Marc Lahaille qui m'ont accordé leur confiance lors de mes premiers remplacements, et aux Drs Charles-François de Bouville, Corinne Lemoine, Christelle Tavergnier, Clémence Pierroux, Bertrand Gardini, Frédéric Martin, Eli Yardeni, Pascal Voyer, qui m'ont accordé la leur lors des suivants.

A mes co-internes.

A Fanny Cros, efficace, disponible, souriante... que demander de plus ?

A Laura Bossy, ce sera un plaisir de Bossy avec toi. Pardon.

A Pauline Nieto, ton dynamisme et ta motivation sont de renommée au moins régionale !

Aux Larrey-istes, Pierre Gazda (le calme en toutes circonstances), Olivier Foucque (un second degré permanent), Bastien Benbassat (toujours un plaisir de te croiser), Yvener François (la gentillesse-même).

Au Docteur Pauline Potet, pour les quelques semestres partagés, souvent dans une ambiance sérieuse mais agréable, c'est un plaisir de travailler avec toi.

Au Docteur Paul Mazerolle, nous nous sommes seulement croisés, mais toujours dans la bonne humeur.

A Charles Mansour, merci encore pour ton aide pour notre article, pour ton calme et ta gentillesse.

A Cloé Verlhac, pour ta bonne humeur et ton humour grinçant ! Je garde un souvenir ému de notre premier curage cervical commun. Ce fut un régal d'être ta co-interne à l'IUCT, de pouvoir rire de tout, boire des coups, et décompresser ensemble. A un de ces jours, j'espère...

Aux plus jeunes : Alice Renou (tu respire la sérénité, cela est agréable !), Thanaphone Banh Chong (l'interlocutrice de Tarbes ce semestre), Nadia El Fassi (punchy et motivée).

A Mathilde Mirallié, à ton sérieux appréciable et apprécié, à ta finesse dans l'humour et la façon d'être.

A Noémie Bataille, la plus ORL de tous les ophtalmo... Es-tu vraiment sûr de ne pas vouloir faire de remords ? Nous on est pour !

A Fahad, motivé et agréable.

A Chloé Compagnon, venue de Reims pour nous.

A Ahmed Alshamsi, le Prince emirati, à Bilal Kabbara, tu m'as bien aidé lors de mes premiers semestres, à Michael Nehme, tu te la racontes mais on t'aime quand même, à Elias Younes, le plus gentil.

A Elias Rizk, ton aide fut indispensable ce semestre, merci. Pour les chansons et les danses avant tout.

A Muna et Saad.

Aux internes d'autres spécialités avec qui j'ai passé d'agréables et mémorables semestres, Adrien Guenego (le radiologue le plus cool), Eva Bruloy (la plus éclatante de toutes les interCHU), Gilles Claro (le plus gros branleur), Pierre Brandicourt (pour notre rocher commun disséqué), Clément Cambronne (heureuse de t'avoir croisé), Zoé Cavallier (la classe), Nicolas Portebois (de bonnes soirées), Camille Eychenne (Camillou ! C'était génial ce semestre avec toi), Pauline Jeanneton (de bons moments de neurochirurgie, et de bonnes soirées), Claire Massip (les souvenirs de l'externat), Mahamadou Niaré (toujours gentil et disponible), Fanny Varenne (la B2 se souviendra de nous... Ou pas), Kevin Pierné (l'externat et quelques pas en ORL), Claire Sanson (Tu mettais la pression comme femme enceinte ! Aux lambeaux libres, en astreinte, et sympa en plus, on ne t'arrêtait plus), Mohcine Taizou (très professoral), Alice Prevost (une maxillo en plastique ! Très bon semestre ensemble), Julie Lignon (cool de discuter de bébés), Benjamine Sarton (ça fait plaisir de te voir au bloc maintenant) et tous les autres.

A l'équipe du bloc opératoire de Pierre-Paul Riquet.

A Anny Costes-Poyol, pour ton aide précieuse, et pour ton grain de folie.

A Emmanuelle Marchadier, pour ton aide précieuse, ton dynamisme, ta rigueur.

A Hubert Portefaix, à Sylvie Masbou, à Catherine Roux, à Patrick Mas, à Catherine Carrière, pour votre aide précieuse, à tous pour avoir été présents et bienveillants lors de mes premiers pas au bloc opératoire d'otologie.

A Etienne Bicard, à David Duval, à Delphine Pellegrino, à Sylvie Ortet, à Karine Cazaoulou merci pour votre aide quotidienne.

A Martine Huc, pour ton aide, ta présence sympathique et bienveillante.

A Séverine Monhurel, pour nos parcours en parallèle, d'abord à Larrey, puis à Purpan et au bloc de PPR, où ce fut un plaisir de te retrouver. Merci pour ta sympathie et ta gentillesse.

A l'équipe de service d'hospitalisation et des urgences de Pierre-Paul Riquet.

A Corinne Lonjou, pour ton aide, ton calme et ta bonne humeur, ton soutien précieux (voire indispensable) lorsque nous sommes sous la vague des urgences. C'est un plaisir de travailler à tes côtés. Merci pour ta bienveillance, ta générosité.

A Dorothee Sultana, Katy Babou, Charlotte Soto, Marianne Gaben, Audrey Dufey, Anne Laure Silvestre, pour votre aide, votre gentillesse, et tous les moments partagés au quotidien, toujours dans la bonne humeur. Merci pour vos recueils de données, votre vigilance à vérifier nos prescriptions pas toujours complètes, et vos soins attentifs aux patients. C'est un plaisir de travailler avec vous.

Un merci particulier à Dorothee, tu fus présente depuis mes premiers pas d'interne dans le service, tu connaissais les durées d'hospitalisations, les traitements à ne pas oublier sur les ordonnances, et tu avais la gentillesse de me les rappeler, toujours avec délicatesse et diplomatie. Merci pour tout cela.

A Philippe Dumail, Sophie Saint-Germes, Annelise Gaumi, Laurence Karaagac, Sandrine Siritza, Laure Gay, c'est très agréable de travailler à vos côtés.

A la consultation de Pierre-Paul Riquet.

Delphine Terrasse, Claire Guilhem, Isabelle Parade, Sandrine Tur, Nathalie Chamayou, pour le travail que nous accomplissons ensemble.

Marie-France Martin, merci pour ton enthousiasme et ton dynamisme, ainsi que pour ton implication envers tes petits patients.

Jean-Philippe Bousquet, le roi de la VNG.

Miora Pujol, qui ré-éduque même les plus déficitaires.

Toutes les talentueuses orthophonistes avec qui nous avons la chance de travailler : Nadine Cochard, Anne Lasfargues, Hélène Husson, Marie-Laurence Laborde, Marjorie Tartayre, Carole Algans, Chloé Daigmorte. Gaëtan Iversenc, un plaisir de travailler avec toi. Corinne Casa, toujours souriante et disponible, Muriel Olivier, l'incomparable, Marlène Solorzano, Sandra Neraudeau, Sylvie Rosello. A Agnès Agasse, merci pour ton aide précieuse. A Paul Viudez, pour votre présence charmante, votre calme et vos explications lors des consultations multidisciplinaires acouphènes.

A l'équipe du service d'hospitalisation de pédiatrie de Pierre-Paul Riquet.

Carole, Aurélie (occasionnellement), Camille, Gilles, et tous les autres.

A l'équipe du service d'hospitalisation de Chirurgie Maxillo-Faciale.

A tous ceux de là-bas.

A l'équipe de bloc opératoire de Larrey, Adela, Murielle, Dominique, Anne-Marie, Christine, Madame Oliva, et toutes celles et ceux que j'oublie.

A l'équipe d'hospitalisation de Larrey, Emilie, Karima, Marie, Lucile, Céline(s), Lauriane, Arnaud, et toutes celles et ceux que j'oublie.

A l'équipe d'hospitalisation et de bloc opératoire de l'IUCT, Mélissa, Asma, Lucie, Mathilde, Marion, et toutes celles et ceux que j'oublie.

Aux orthophonistes de l'IUCT, Jean-Claude et Laurine.

A ma Famille, qui m'élève, que j'aime.

A mes filles, Iris et Hannah.

A Mathieu.

Pour les sentiments que l'on se porte, pour les enfants qui en sont nés, pour tout le bonheur présent et à venir.

A ma mère, Josée Nicolas.

Qui voulait faire Médecine, qui ne l'a jamais fait. Je te dois le choix inconscient de cette vocation. Avec cette Thèse, nous pourrions dire que mission est accomplie. Merci pour l'enfance merveilleuse qu'avec Audrey nous avons vécue, pour les voyages, pour les pitreries qui nous faisaient rire et qui font à présent rire tes petites filles. Pour tout l'amour inconditionnel que nous recevons.

A mon père, Yann Nicolas.

Pour ton soutien et ton amour. Bien sûr leur expression est plus réservée que celle de maman, mais quand le côté breton s'exprime, c'est avec discrétion.

A la passion que tu portes à ton travail, qui fut une source d'inspiration.

A ma sœur, Audrey Nicolas.

Nous partageâmes les vacances, les rires, les joies, les disputes et les bêtises. Toi qui étais dégoûtée par la vue du sang et de mes livres de Médecine, ou même par leur simple évocation ! Tu seras toujours ma petite sœur, celle qu'il faut protéger à la récré et qui n'a pas le droit de sortir avec les garçons (faisons une exception pour Joseph). Je t'aime très fort.

A mon Grand-Père, Claude Nicolas, merci pour tes encouragements dans tous les travaux que j'ai pu accomplir, depuis les cahiers de vacances de la maison de Belle-Ile, jusqu'à cette Thèse, dont tu fus le premier à lire quelques lignes. Serait-ce donc lié ? Merci pour ta culture, ta curiosité. Je tâcherai d'être digne de cet héritage intellectuel.

A mon oncle, Armel Nicolas, tu seras toujours un aventurier à mes yeux. A ta gentillesse et à ta Liberté.

A mes Grands-Parents, Sylviane et Robert Touboul, pour votre chaleur, votre soutien, votre affection. Aux longues tablées de fête et à la famille qui se réunit. Aux festins préparés par Mamie et aux rires partagés. Qu'il y en ait beaucoup d'autres !

A mon oncle, Bruno Touboul, Big Uncle B. Toujours gentil, bienveillant, et drôle. Le plus gentil et le plus chanceux de la fratrie paraît-il... Je ne me lasserai jamais de t'écouter raconter tes histoires, de copains, d'élèves, de l'armée, et de tout le reste.

A mon cousin, Raphaël Touboul, puisse cette Thèse te donner envie de passer la tienne. Puisse-tu également toujours conserver ta gentillesse, solaire, ton humour et ta joie.

A Valérie, Serge, Romain, Barbara, Nathan, Norah, Servanne Touboul, la distance n'efface pas mon affection.

A Margot Marx-Backès et à Denis Marx, pour votre bienveillance et votre gentillesse, pour vos rôles de Poppé et Mamé, pour vos engagements, pour votre précieuse aide grand-parentale, qui contribua à la réussite de l'élaboration de ce travail de Thèse.

A la famille Marx et extensions : Nora, Gabriel, Raphaëlle, Nicolas, Claire, Cyrille, Jean-Pierre, Marie-Paule, pour tous les bons moments partagés.

A mes amis.

Au Docteur Margaux Roques, et au Docteur Haude Cogo. Tout commença par notre rencontre à l'école de l'INSERM, ou plutôt nos retrouvailles pour Margaux. Depuis l'époque où nous jouions les pirates dans la cour, l'ambiance avait un peu changé, mais ton enthousiasme, tes idées bien assurées et assumées, la passion dont tu fais preuve dans le métier que tu te choisis et dans les activités que tu aimes, ton soutien inconditionnel à tes amis, rien de cela n'était différent. Haude, tu fus d'abord la major de P1 qui impressionne, mais le séjour au CIEP de Sèvres a définitivement changé cette image de toi. Perfectionniste, brillante, certes, mais tu es aussi drôle, originale, délicate, fidèle à ta famille et à tes amis. A notre amitié, aux sous colles, et surtout au fait qu'on n'aie plus jamais à en refaire !

Au Docteur Jérémie Sommé, qui prend soin des Bacalau à la dérive comme de sa jolie famille, avec amour, application, et organisation.

A Milo et à l'enfant à venir.

A Guillaume Baradat, à tes talents culinaires et aux soirées de danse avec Margaux, ça fait plaisir d'avoir un soutien dans ces moments-là !

Au Docteur Constance Pujo-Mestriner, à Olivier Mestriner, à Manon et Hugo.

Pour ton amitié, Constance, depuis le Collège, et tous nos souvenirs partagés. Au grand plaisir de pouvoir discuter de tout, rire de tout, de nos enfants à nos (més)aventures chirurgicales. A ton accent, à ta légèreté, à ton impulsivité et à ta générosité. A ton mariage, et au plaisir de voir grandir tes enfants, puisse-t-on se retrouver le plus souvent possible.

Au Docteur Ségolène Georg, ta vie est une aventure, c'est une joie que d'en faire partie. Nous avons bien grandi depuis la chirurgie maxillo-faciale, mais tu gardes ta fraîcheur et ton enthousiasme. Aux rétablissements, même s'ils prennent parfois du temps, aux soirées de fête et à ton amitié.

Aux Bacalau, Ambre Galy, Emilie Franceschin, Julie Garcia, au Docteur Charlotte Cibeer, à votre folie que j'aime ! Ambre toujours sexy, Emilie notre artiste, l'inénarrable Julie, et Charlouze l'éclatante, merci pour tous les rires et les souvenirs inoubliables, du Portugal à l'appartement de Julie où les mises en scène ont souvent été ardues.

Au Docteur Olivier Meyrignac, au Docteur Albert Buchard, à tous les autres de l'Ecole de l'INSERM, à l'amour de la Science et aux folles soirées.

Au Docteur Julie Rieu et au Docteur Sylvain Auriol, à Adrien et Clément. C'est un bonheur de vous connaître et de partager de beaux moments avec vous.

Au Docteur Hussein El Maghrabi et au Docteur Cécile Garrido, à Ariane et à Clovis. A votre magnifique famille et aux belles après-midi partagées.

Aux Drs Patat Nicole et Jacques, premiers médecins que je connus dans le cercle privé, et qui les premiers m'impressionnèrent par leur gentillesse, leur dévotion, leur bienveillance.

Au Docteur Olivier Patat, nous avons vécu la P1 et l'externat ensemble. Nos chemins se sont séparés, mais je garde en mémoire ta gentillesse. Que la suite soit heureuse pour toi, et pour ta famille.

A tous ceux que j'oublie.

TABLE DES MATIÈRES

PREFACE	27
INTRODUCTION-PREMIERE PARTIE : SURDITE UNILATERALE DE L'ENFANT	30
1-SURDITE UNILATERALE DE L'ENFANT : ÉPIDÉMIOLOGIE	30
<i>Prévalence de la surdité unilatérale de l'enfant</i>	30
<i>Causes de la surdité unilatérale de l'enfant</i>	33
2-SURDITE UNILATERALE DE L'ENFANT : HYPOTHÈSES PHYSIOPATHOLOGIQUES	38
3-SURDITE UNILATERALE DE L'ENFANT : RÉPERCUSSIONS AUDITIVES	41
4-SURDITE UNILATERALE DE L'ENFANT : RÉPERCUSSIONS GÉNÉRALES ?.....	45
5-SURDITE UNILATERALE DE L'ENFANT : PRISES EN CHARGE	50
INTRODUCTION-DEUXIEME PARTIE: REVUES SYSTEMATIQUES DE LA LITTERATURE ET META-ANALYSES	58
1-GENERALITES.....	58
<i>Pourquoi réaliser une revue systématique de la littérature - Définitions</i>	58
<i>Le questionnement de la revue systématique</i>	60
<i>La Collaboration Cochrane</i>	61
<i>Le référentiel PRISMA</i>	62
2-CONDUIRE UNE REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE : POINTS CLÉS.....	63
<i>Etablir et publier le PROTOCOLE</i>	63
<i>Rechercher les études individuelles</i>	66
<i>Sélectionner les études et collecter les données</i>	71
3 – ÉVALUER LE RISQUE DE BIAIS DANS LES ÉTUDES INCLUSES.....	77
<i>Points essentiels</i>	77
<i>Introduction au risque de biais et définitions</i>	77
<i>Les sources de biais dans les essais cliniques</i>	79
<i>L'outil Cochrane pour l'évaluation du risque de biais</i>	81
<i>Résumer le risque de biais</i>	86
<i>Inclure le risque de biais dans l'analyse et les conclusions</i>	88
4 – INCLURE DES ÉTUDES NON RANDOMISÉES DANS UNE REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE.....	90
<i>Points-clé</i>	90
<i>Introduction aux études non randomisées</i>	91
<i>Quels types d'études non randomisées inclure ?</i>	92
<i>Rechercher des études non randomisées</i>	96
<i>Sélectionner les études non randomisées et collecter les données</i>	97
<i>Évaluer le risque de biais dans les études non randomisées</i>	98
5 – REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE ET ÉTUDE DE LA QUALITÉ DE VIE	105
<i>Définitions</i>	105
<i>Instruments de mesure</i>	106
<i>Comparabilité des différentes mesures de qualité de vie et analyse</i>	110
<i>Interprétation des résultats de qualité de vie</i>	111
ARTICLE SCIENTIFIQUE: HEARING REHABILITATION FOR UNILATERAL HEARING LOSS IN CHILDREN: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS	112
CONCLUSION	154
BIBLIOGRAPHIE	155
ANNEXES	162
PRISMA-P 2015 CHECKLIST	162
SUPPLEMENTAL DIGITAL CONTENT.....	165

PRÉFACE

Etablir le diagnostic d'une surdité de l'enfant, dès lors qu'elle est suspectée, représente un enjeu majeur pour les parents et pour les professionnels de santé impliqués. Ils sont un grand nombre à participer aux processus de prise en charge. De l'infirmière qui réalise les tests de dépistage auditif à la naissance, du pédiatre ou médecin traitant, jusqu'à l'ORL qui se doit de répondre aux attentes parentales mais surtout d'apporter une proposition adaptée au déficit sensoriel observé. Le traitement doit être approprié, à l'âge comme à la profondeur de la surdité. Cependant, si la surdité bilatérale modérée à profonde de l'enfant est considérée comme une condition pathologique sans restriction, et que sa réhabilitation (par audioprothèses, systèmes d'aides auditives en conduction osseuse ou implants cochléaires dans les cas de surdité profonde) ne pose souvent question ni au médecin ni aux parents (sauf dans les familles préférant s'orienter vers un langage signé), il n'en va pas de même pour la surdité unilatérale. Jusque dans les années 1970, il s'agissait d'une condition considérée comme physiologique, puisque l'enfant pouvait développer son langage et communiquer à l'aide de ce prérequis minimum : « au moins une oreille utile ». A partir des années 1970-80, des études scientifiques ont cherché à préciser les répercussions potentielles du « manque » d'une oreille. Ces études, malgré une méthodologie scientifique parfois limitée et un niveau de preuve souvent faible, ont permis d'établir le retentissement négatif de la surdité unilatérale. Elles montraient en effet des anomalies de fonctionnement auditif objectives chez presque tous les enfants sourds unilatéraux, susceptibles de se traduire par de moins bonnes aptitudes scolaires ou sociales, du moins chez certains enfants.

Ces anomalies ont été détaillées dans des études récentes (voir l'Introduction-Première partie). Elles sont liées à la perte de la « binauralité », capacité de traiter au niveau cérébral un stimulus sonore qui aura été capté par les 2 oreilles en même temps. Il a été montré que la perte de l'audition binaurale aboutit à de moins bonnes capacités pour l'enfant à comprendre un message dans le bruit (intelligibilité dans le bruit diminuée) et à localiser la provenance des sons qui l'entourent. Concernant les capacités intellectuelles, langagières ou scolaires de ces enfants, les résultats de la littérature récente divergent. Certaines études semblent indiquer un plus fort taux de redoublement d'année scolaire ou de recours à des aides scolaires personnalisées chez les enfants sourds unilatéraux, tandis que d'autres ne permettent pas de mettre en évidence de différence de résultats entre les enfants sourds unilatéraux et les enfants normo-entendants. Une notion de « bons » ou « mauvais » performeurs émerge du traitement des résultats. Un enfant qui n'entend pas d'une oreille

peut être « bon performeur », voire même « excellent » et surpasser ses camarades normo-entendants au niveau scolaire, comme un autre peut être « mauvais » performeur et montrer de significativement moins bons résultats. Il semblerait que ce soit la proportion de bons ou mauvais performeurs qui varie entre les sujets normo-entendants (3% de « mauvais » performeurs) et les enfants sourds unilatéraux (20 à 30% de « mauvais » performeurs selon les études).

A cette problématique de variation interindividuelle majeure, qui semblerait devoir orienter les équipes vers une prise en charge personnalisée de chaque enfant, s'est récemment ajoutée l'opportunité équivoque de traiter l'enfant dès la naissance. En effet, le dépistage néonatal de l'audition à la naissance a été rendu obligatoire en France le 23 Avril 2012 et permet de diagnostiquer les enfants sourds, bilatéraux mais également unilatéraux, de façon extrêmement précoce. La suspicion d'altération auditive est connue dès les premiers jours de vie, et des tests de confirmation objectifs, réalisés de façon hiérarchisée, permettent l'obtention d'un diagnostic fiable dans les 3 premiers mois de vie. Dans certains pays, où les enfants sont dépistés depuis de nombreuses années, la prise en charge, parfois chirurgicale et sans retour en-arrière possible (implantation cochléaire) des enfants sourds unilatéraux profonds est une recommandation de santé publique, comme en Allemagne par exemple. Il semble difficile d'étendre une telle prise en charge à nos habitudes cliniques en l'absence de preuves scientifiques certaines d'une répercussion significative de la surdité unilatérale chez l'enfant. En France, aucune recommandation n'existe sur la conduite à tenir lors du diagnostic de surdité unilatérale chez le nouveau-né ou l'enfant. Une grande variété de pratiques existe donc, et la solution proposée, que ce soit la surveillance, l'appareillage ou la chirurgie d'implantation, dépendent de l'enfant, de l'âge, de la profondeur de la surdité mais aussi et surtout des habitudes de chaque équipe d'otologie, voire de chaque praticien.

L'objectif de cette thèse est de tenter de répondre, à l'aide des données actuelles de la littérature scientifique, à la question suivante : y a-t-il un bénéfice réel à réhabiliter les enfants sourds unilatéraux, qui tienne compte de la qualité de vie et des performances académiques de l'enfant, et non pas d'indices d'acuité auditive dont la signification clinique peut être discutée ? Réhabiliter, c'est prescrire un appareil (appareillage auditif soit classique soit en système dit CROS pour Controlateral Routing Of Signal, avec transmission du son de l'oreille sourde vers l'oreille normale), une aide auditive ostéo-médiée qui nécessite le port d'un bandeau jusqu'à l'âge de 5 ans puis une intervention chirurgicale courte pour placer un vibreur dans l'os (BAHA, Bone Anchored Hearing Aid), ou proposer une chirurgie définitive d'implantation cochléaire, dans les cas de surdité unilatérale sévère à profonde. Bien sûr, les prises en charge en orthophonie du

langage et de la phonation sont associées selon les besoins de l'enfant, mais leur impact ne sera pas considéré de façon individuelle dans cette étude.

Ce travail consiste donc en une analyse exhaustive des données scientifiques existantes ayant pour objectif de répondre à la question qui vient d'être définie, à travers la sélection première des articles scientifiques pertinents, dont les résultats seront par la suite extraits et analysés, pour finalement être compilés (si cela est possible). Il s'agit d'offrir une vue globale des résultats de la réhabilitation de la surdité unilatérale de l'enfant, d'augmenter la quantité d'Information disponible et d'améliorer le niveau de preuve des conclusions, afin d'adapter notre pratique clinique. Cet exercice porte un nom : il s'agit d'une revue systématique de la littérature, avec méta-analyse si les données peuvent être groupées. Il répond à une méthodologie stricte dont seul le respect scrupuleux peut garantir l'objectivité et la fiabilité des résultats, et qui sera détaillée dans l'Introduction-Deuxième partie.

INTRODUCTION-PREMIÈRE PARTIE : SURDITÉ UNILATÉRALE DE L'ENFANT

1-Surdité unilatérale de l'enfant : ÉPIDÉMIOLOGIE

Prévalence de la surdité unilatérale de l'enfant

La surdité unilatérale de l'enfant à la naissance touche environ 1 enfant sur 1000 (0,9‰ [1], 1,5‰ [2]). Cette proportion augmente avec l'âge de la population d'enfants considérée, du fait du développement de surdités qui n'existaient pas à la naissance au fur et à mesure que les enfants grandissent. Renouveler les tests 1 mois après le test à la naissance ne permet de révéler une anomalie auditive que chez 0,3% des bébés, et ce en sélectionnant ceux à risque auditif [1]. Ainsi, il semblerait que la détérioration auditive impliquée dans l'augmentation de prévalence de la surdité unilatérale au cours de l'enfance soit plutôt progressive et délayée au fil des années que précoce (au cours des premiers mois de vie). Le testing répété des bébés dont les résultats au screening néonatal étaient initialement positifs ne semble donc pas justifié.

Aux Etats-Unis, des études de prévalence montrent que 13% des jeunes américains âgés de 11 à 12 ans [3] et 14% de ceux de 12 à 19 ans [4] présentent une surdité unilatérale au moins légère. De fait, on compterait entre 1,5 [3] et 3 fois plus [4] d'enfants sourds unilatéraux que sourds bilatéraux. De plus, 24 à 32% des enfants pour lesquels le diagnostic de surdité unilatérale a été porté voient leur audition du côté atteint se détériorer progressivement [5], [6], et pour 10% [6] à 17% [7] d'entre eux, la perte auditive devient bilatérale (Figure 1).

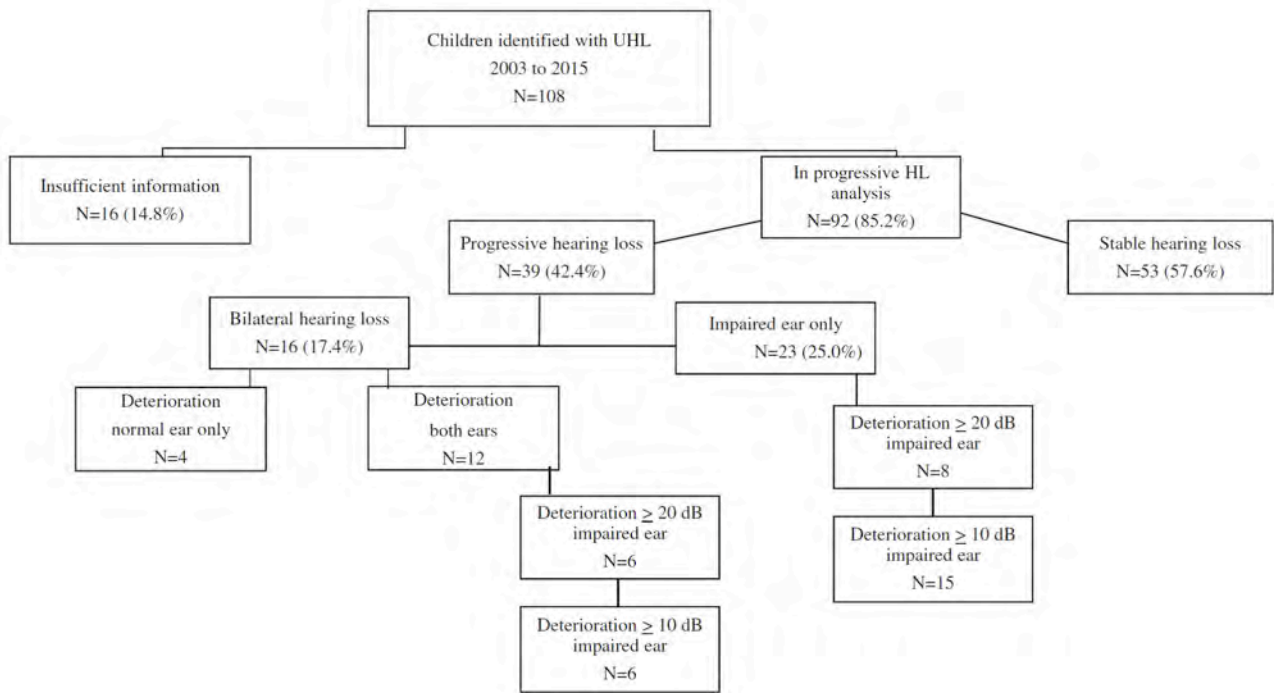


Figure 1 - Nombre d'enfants au diagnostic de perte auditive progressive dans l'oreille sourde et dans l'oreille initialement normale, Fitzpatrick, 2017. UHL : Unilateral Hearing Loss.

Le diagnostic peut être établi avant les deux ans et demie de l'enfant [8], alors qu'il fallait auparavant attendre plus de quatre ans de vie pour que le diagnostic soit porté ([8]–[11], Figure 2). Cette amélioration est liée à l'instauration du programme de dépistage de l'audition à la naissance, qui permet même souvent de porter le diagnostic dans les premiers mois de vie, lorsque la surdité unilatérale est congénitale [7].

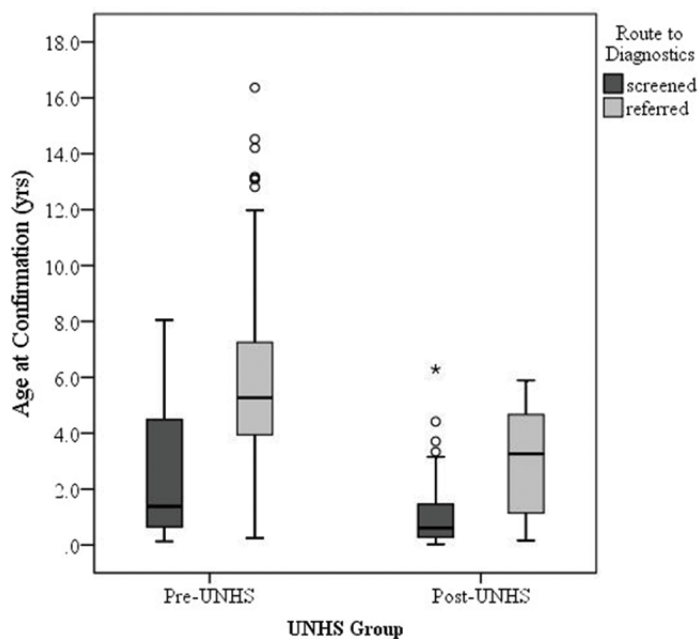


Figure 2 - Age à la confirmation du diagnostic de surdité unilatérale ou surdité bilatérale légère dans la période précédant l'implémentation du programme de dépistage universel des nouveau-nés (n=585, 1990 à 2001) versus la période après la mise en place du dépistage (n=238, 2002 à 2010). °, valeurs hors normes ; *, valeurs extrêmes dans la distribution. Fitzpatrick, 2014

De même que pour la prévalence de la surdité bilatérale [3], une augmentation significative de la prévalence de la surdité unilatérale de l'enfant est observée depuis les années 1990 [4], [12]. Ainsi, deux études cross-sectionnelles menées de façon consécutive aux Etats-Unis sur un échantillon représentatif des citoyens américains non institutionnalisés (40 000 personnes) ont montré une augmentation de la proportion d'enfants sourds unilatéraux. Le design de ces études comprend une mesure audiométrique en cabine insonorisée, réalisée par des professionnels entraînés. Il est donc peu probable que l'implémentation du dépistage auditif néonatal ait pu augmenter de façon artificielle les chiffres de prévalence, puisque les retards au diagnostic pouvaient être corrigés par la réalisation de l'audiométrie au cours de ces études. Les résultats de la NANHES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey, Niskar 1998) et de la NANHES 2005-2006 (Shargorodsky 2010) montrent une prévalence des surdités unilatérales (toutes sévérités confondues) de 11,1 % (95%CI, 9,5%-12,8%) entre les années 1988 et 1994 et de 14,0% (95%CI, 10,4%-17,6%) en 2005-2006 ($p=0,005$). Dans le même intervalle de temps, la prévalence des pertes auditives bilatérales augmente (passant de 3,8% à 5,5%), soit une augmentation globale de 30% de la prévalence des surdités de tous types, les surdités les plus fréquentes étant les surdités unilatérales, les surdités légères et celles prédominant sur les aigus. Les auteurs remarquent que certaines mesures de Santé Publique instaurées entre la NANHES III et la NANHES 2005-2006, comme la vaccination anti *Haemophilus Influenzae* et *Streptococcus Pneumoniae* (deux bactéries souvent impliquées dans les otites infectieuses), ou la prise de conscience vis à vis des risques de l'écoute musicale à fort volume, auraient laissé espérer une diminution de la prévalence des surdités de l'enfant. Les définitions des surdités par niveaux de seuils audiométriques sont les mêmes pour les deux cohortes. Les auteurs suggèrent une augmentation des pertes auditives induites par le bruit et les traumatismes sonores, et soulignent le risque de sous-estimation des surdités du fait de l'absence d'évaluation (et de l'exclusion de ces études) des enfants implantés cochléaires, ou de ceux dont les aides auditives ne pouvaient être retirées pour réaliser les tests audiométriques.

Il est à noter qu'il manque une définition audiolinguistique universelle de la surdité unilatérale pour uniformiser les mesures d'incidence et de prévalence entre les études. En effet, l'utilisation des différentes définitions possibles de la surdité unilatérale sur la même population peut faire varier les estimations de prévalence d'un facteur 2 [13].

Causes de la surdité unilatérale de l'enfant

Les causes des surdités unilatérales de l'enfant diffèrent des causes de surdité bilatérale ou asymétrique, et se répartissent en surdités neurosensorielles, parfois profondes (le terme employé alors est celui de « Single Sided Deafness »), et en surdités mixtes ou de transmission. Pour chaque catégorie, la surdité peut être congénitale (par exemple en cas d'atrésie de l'oreille à la naissance) ou de développement plus tardif et souvent progressif. **Les surdités unilatérales neurosensorielles**, congénitales ou de début retardé dans l'enfance, doivent faire évoquer trois cadres étiologiques : les malformations de l'oreille interne, l'infection prénatale à Cytomegalovirus (CMV), et les surdités syndromiques.

Les malformations de l'oreille interne, lorsqu'elles sont recherchées par imagerie, sont fréquemment observées chez les enfants sourds unilatéraux. En effet, des anomalies morphologiques significatives sont retrouvées chez 25% à 31% des enfants ayant bénéficié d'un scanner du rocher, et 35% de ceux ayant bénéficié d'une IRM [9], [14]. Le taux de diagnostic de ces malformations de l'oreille interne semble même supérieur dans la littérature récente : 41% à 44% des enfants atteints de surdité unilatérale [10], [11], respectivement. Des anomalies anatomiques sont également retrouvées chez 31% des adultes atteints de surdité neurosensorielle unilatérale dont l'apparition remonte à l'enfance. Ces causes malformatives semblent donc s'appliquer aux surdités congénitales, mais également à celles de début progressif dans les premières années de vie.

Les malformations les plus fréquentes sont :

- la dilatation de l'aqueduc vestibulaire (EVA, Enlarged Vestibular Aqueduct), défini par un diamètre de plus de 1,5 millimètres en son milieu sur les coupes axiales [9], et pouvant s'accompagner d'une dilatation du sac endolymphatique (Figures 3 et 4) ;
- une aplasie ou une hypoplasie du nerf cochléaire, directement visible sur l'IRM des angles ponto-cérébelleux, et indirectement traduite par une sténose du conduit auditif interne (CAI) ou une sténose de l'ouverture cochléaire (fond du CAI) dans le conduit auditif interne sur le scanner des rochers [5], [10], [11], comme illustré Figure 5.

Ce défaut de nerf cochléaire est observée chez 33% des enfants sourds unilatéraux de 1 à 17 ans qui bénéficient d'une IRM [10], et le défaut d'ouverture cochléaire est observé chez 27% de ceux bénéficiant d'un scanner de haute résolution [5]. Une autre étude observe un taux diagnostic de 23 % toutes modalités d'imagerie confondues (IRM, scanner, ou les deux, [11]).

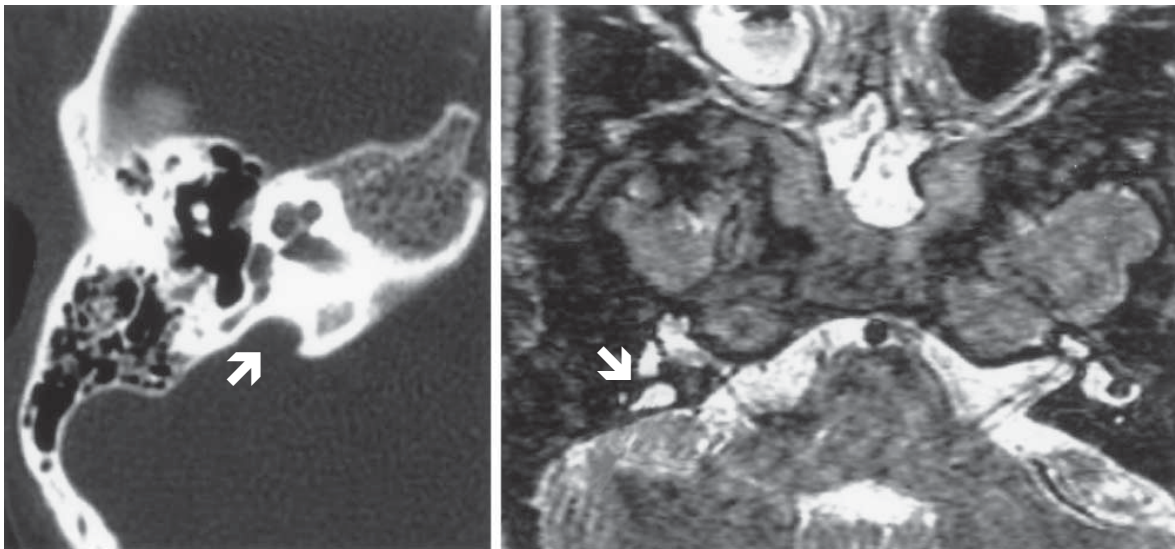


Figure 3 - Fille de 7 ans présentant une surdité unilatérale droite neurosensorielle légère à modérée. A, scanner de l'os temporal haute résolution en coupe axiale illustrant un élargissement de l'aqueduc vestibulaire. B, IRM pondérée en T2 fast spin-echo, coupes axiales, illustrant un élargissement du sac endolymphatique. Simons, 2006.

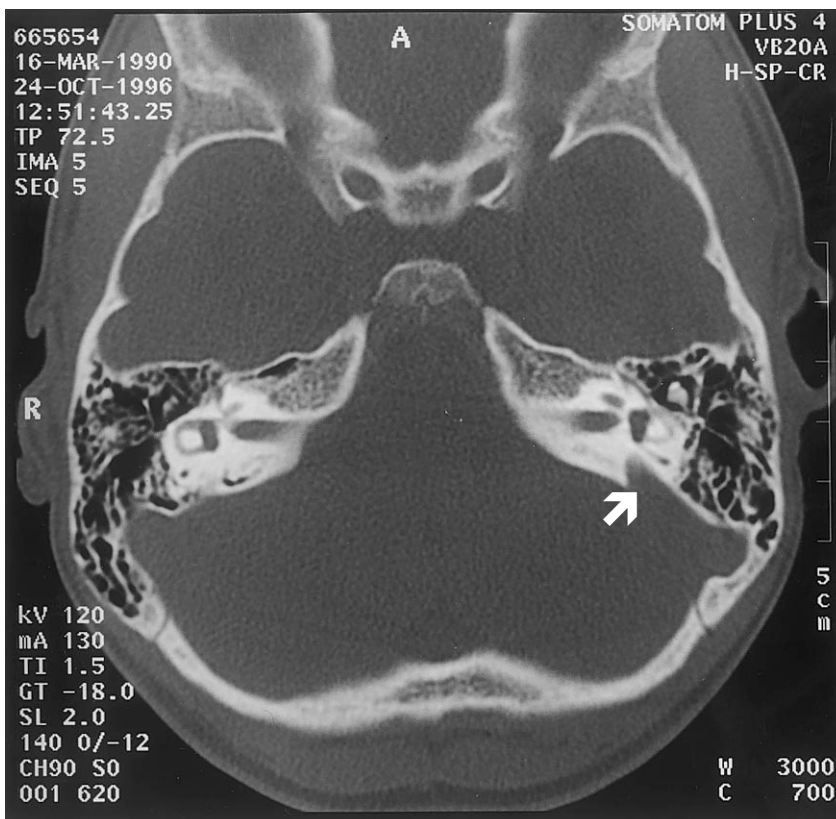


Figure 4 - TDM du crâne et des rochers en coupe axiale : élargissement de l'aqueduc vestibulaire gauche. Bamiou, 1999

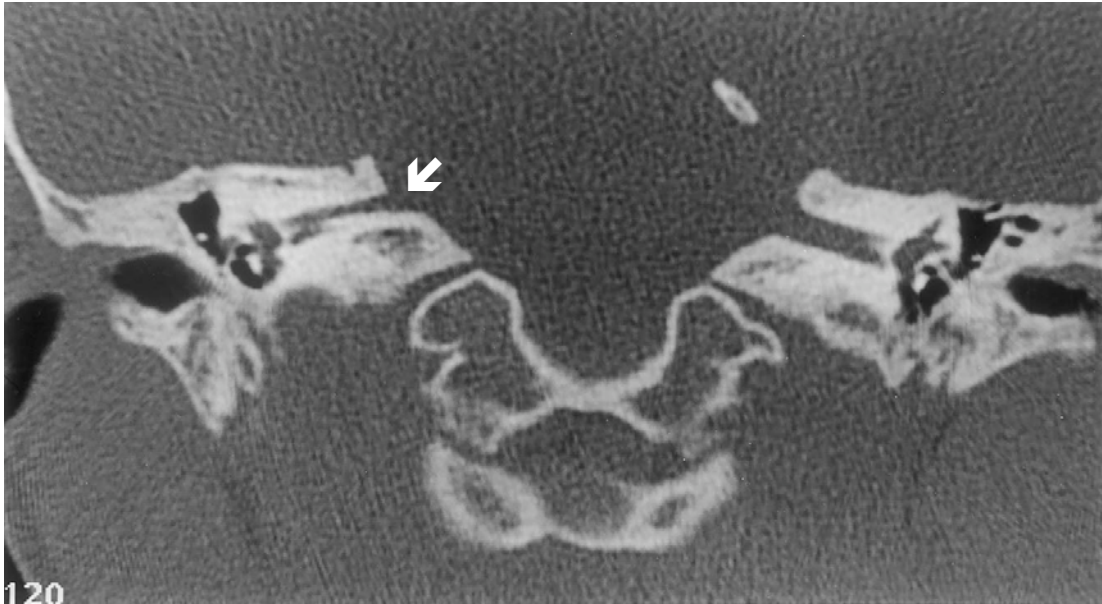


Figure 5 - Scanner crânien en coupe coronale : sténose marquée du méat acoustique interne droit, Bamiou 1999

Quelques discordances existent dans la littérature pour le taux de Larges Aqueducs Vestibulaires, selon le seuil de taille choisi (1,5 ou 2 millimètres de diamètre, [5]).

Certaines étiologies, beaucoup plus rares, sont parfois retrouvées lors du bilan d'imagerie, comme :

- une malformation de Chiari de type I (Figure 6),
- une hydrocéphalie,
- des tumeurs du tronc cérébral (gliome, [9]),
- des tumeurs de l'angle ponto-cérébelleux (kyste arachnoïdien, [9]).

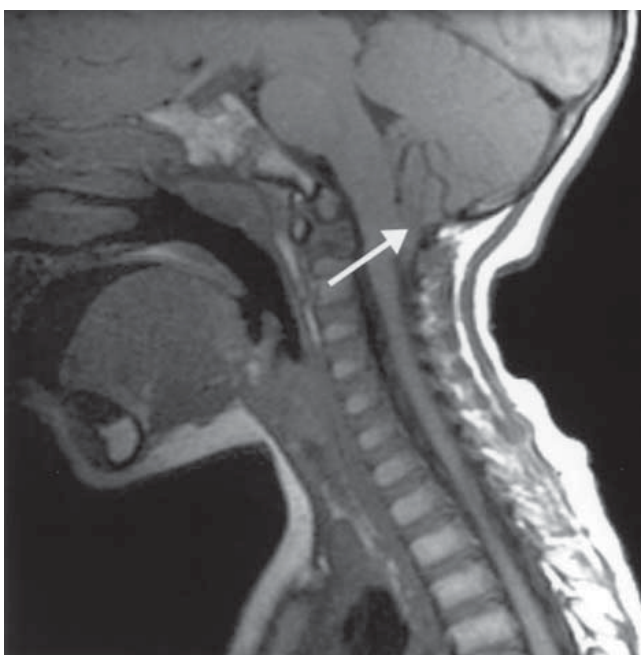


Figure 6 - Garçon de 5 ans présentant une surdité unilatérale droite neurosensorielle légère à modérée : IRM en séquence T1, en coupe sagittale, montrant une malformation de Chiari de type I avec hernie des tonsilles cérébelleuses dans le foramen magnum de plus de 5mm ; le scanner de l'os temporal chez cet enfant ne révélait pas d'anomalie. Simons, 2006

Les intérêts respectifs de la tomographie et de l'IRM dans cette indication sont discutés, puisque dans 24% des cas les anomalies morphologiques ne sont détectées et détectables que par une seule des deux modalités d'imagerie [9]. Certains auteurs proposent l'IRM comme standard de qualité, pour son bon rendement diagnostique concernant l'hypoplasie du nerf cochléaire [10].

L'infection prénatale à CMV est diagnostiquée chez 10% des enfants atteints de surdité unilatérale [10], [11]. Ce taux est probablement sous-estimé, du fait du manque de preuves biologiques de l'infection. En effet, les liquides biologiques nécessaires aux analyses (goutte de sang séché ou échantillons de sang, salive ou urine recueillis dans les premières semaines de vie) manquent souvent pour pouvoir pratiquer la PCR -Polymerase Chain Reaction- de recherche virale qui confirmerait le diagnostic. L'implication du CMV dans les atteintes cognitives et les difficultés d'apprentissage éventuelles des enfants sourds unilatéraux nécessite encore clarification (absence de données disponibles dans la littérature actuelle).

Une atteinte syndromique associée à la surdité unilatérale est souvent suspectée, dans près de 20% des cas selon certaines études [10]. Néanmoins, dans la plupart des cas, le diagnostic reste incertain car aucune anomalie génétique connue pour être responsable de surdités ne peut être identifiée. Par exemple, 5% des enfants sourds unilatéraux présentent des caractères phénotypiques évocateurs de syndrome de Waardenburg de type II ([15], Figure 7), mais aucune mutation n'est mise en évidence lors des investigations. Des surdités génétiques non syndromiques pourraient également faire partie des causes de surdités unilatérales de l'enfant. Ainsi, les tests géniques ciblés de recherche de mutation du gène GJB2 (Connexine 26), SLC26A4 (pendrine) et MTNR1 (ARN ribosomal mitochondrial 12S) permettent de mettre en évidence un taux de 4% de mutation chez les enfants sourds unilatéraux [5]. Une association a pu être mise en évidence pour des surdités unilatérales de l'enfant considérées non syndromiques, entre une mutation hétérozygote de la connexine 26 (GJB2) et des résultats d'imagerie positifs (c'est à dire, mettant en évidence une anomalie anatomique, [11]). Près de la moitié des enfants présentant cette mutation présentent également une malformation de l'oreille interne, et vice versa. Il s'agirait d'une mutation fréquente, retrouvée chez 31% des enfants sourds unilatéraux. Dans la plupart des cas la mutation est hétérozygote, et classiquement considérée non pathogène, ce qui appelle de plus amples investigations pour clarifier ces résultats récents.



Figure 7 - Enfant présentant un syndrome de Waardenburg de type II (transmission autosomique dominante) :
-hypoacousie neurosensorielle de degré variable
-hétérochromie irienne
-absence de dystopie canthale (à la différence du type I)

Photographie issue de Hageman 1977

La sévérité de la perte auditive unilatérale ne semble pas corrélée à la positivité des résultats d'imagerie [9] ni aux anomalies génétiques [11]. Il semble donc licite de proposer des explorations complémentaires aussi bien génétiques que d'imagerie, surtout par IRM, à tous les enfants atteints de surdité unilatérale neurosensorielle, même ceux dont la surdité est légère à modérée. Cette recherche devra s'intégrer au projet de soins de l'enfant (par exemple, en cas de proposition d'implantation cochléaire, une IRM est nécessaire pour vérifier la présence d'un nerf cochléaire du côté à implanter), et sa précocité être adaptée à l'âge, à l'allure syndromique ou non de la surdité, au degré de nécessité et d'urgence relative de porter un diagnostic (retentissement familial, désir d'autres enfants par le couple...).

Les causes des **surdités unilatérales de conduction** congénitales sont principalement les malformations de l'oreille moyenne ou externe, dont l'atrésie aurale unilatérale [5], [16].

Les surdités unilatérales de transmission ou mixtes d'apparition retardée dans l'enfance sont, quant à elles, souvent associées à des survenues de traumatismes crâniens ou de méningites, ou à l'évolution d'otites moyennes chroniques [8], [17].

2-Surdité unilatérale de l'enfant : HYPOTHÈSES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Les conséquences de la surdité unilatérale, chez l'enfant, sont intimement liées aux remaniements des voies auditives centrales résultant du manque d'informations auditives pour l'oreille sourde. Elles sont corrélées à l'âge d'apparition de la surdité. Une surdité plus précoce entraîne des modifications centrales plus importantes : la plasticité cérébrale bénéficie à l'enfant car elle lui permet souvent de mieux compenser le déficit, mais elle peut également entraver les tentatives de réhabilitation.

Ainsi, dans un modèle animal de chats atteints de surdité unilatérale profonde, la survenue de la surdité avant le pic de synaptogénèse corticale semble conduire à une préférence aurale unilatérale, c'est-à-dire à l'utilisation préférentielle de l'oreille entendante par le cerveau [18]. La localisation des sons grâce à des indices dits "binauraux" (cfr paragraphe suivant) semble sacrifiée au bénéfice d'un meilleur accès aux informations auditives captées par la "bonne" oreille [19]. Chez les enfants sourds profonds bilatéraux, il a été montré que la mise en place d'un seul implant cochléaire conduit à des processus similaires de réorganisation centrale au profit de l'oreille « meilleur-entendante », qui devient l'oreille utilisée préférentiellement selon un phénomène dit de « **préférence corticale** » [20]–[23]. L'étude par électro-encéphalographie de 34 enfants implantés cochléaires et de 7 enfants normo-entendants a montré que les activités dipolaires (signant l'arrivée de l'information auditive au cortex) sont anormalement élevées dans le cortex controlatéral au premier implant si la durée d'implantation cochléaire unilatérale excède 1 an et demi [21], Figure 8. Ces modifications ne sont par la suite pas réversibles même après une stimulation bilatérale à long-terme (3-4 ans) par un deuxième implant cochléaire.

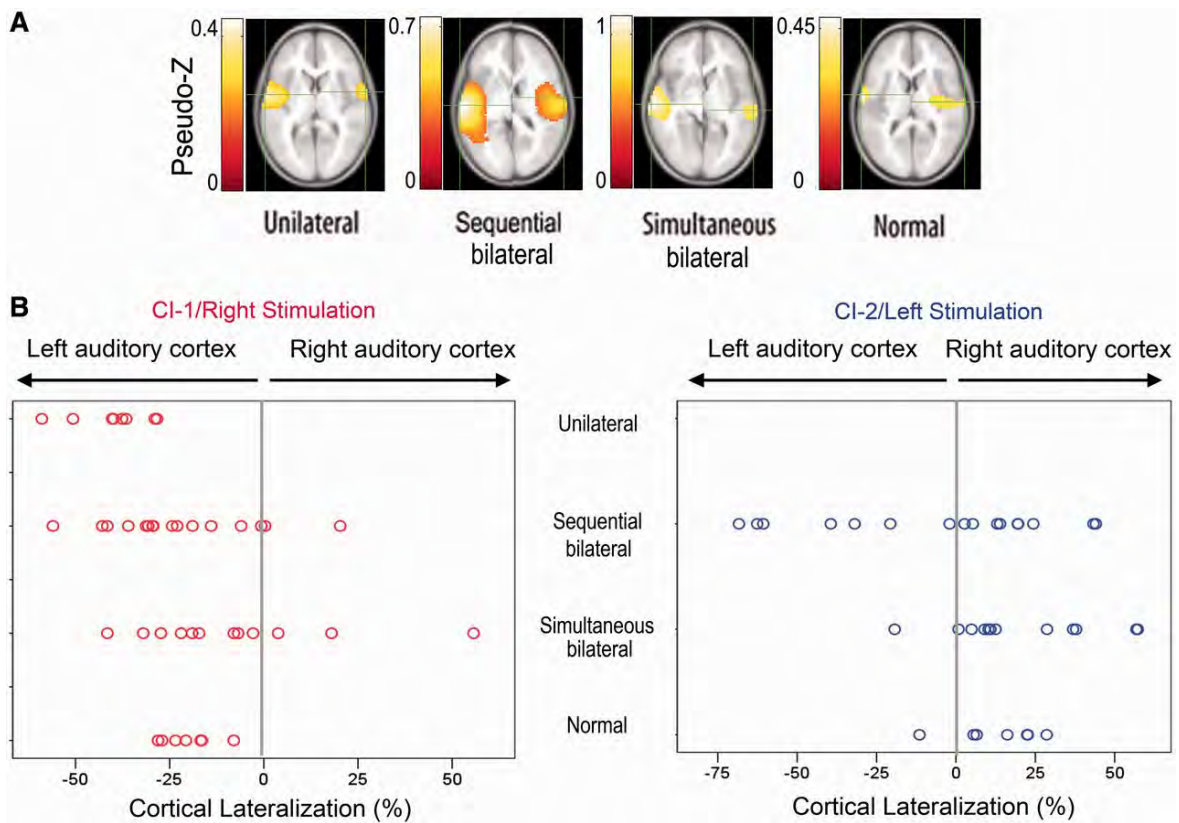


Figure 8 - A-Reconstruction des zones d'activité P1ci au niveau des 2 cortex auditifs (zones projetées sur une reconstruction IRM d'adulte) à l'aide du TRACS beamformer (Time-Restricted, Artefact and Coherent source Suppression, filtre spatial examinant le cerveau voxel par voxel d'après l'acquisition EEG et mesurant la contribution de chaque voxel au champ mesuré, produisant ainsi une image tomographique) et après suppression de l'artéfact lié à l'implant cochléaire, en coupe axiale. Résultats chez un enfant normo-entendant, deux enfants utilisant des implants cochléaires de façon bilatérale, l'un implanté de façon séquentielle et l'autre de façon simultanée, et chez un enfant sourd profond implanté cochléaire unilatéral.

B-Latéralisation corticale selon la stimulation de l'oreille droite ou gauche pour les enfants de chacun de ces quatre groupes : les enfants normo-entendants, les enfants implantés unilatéralement à droite (unilatéral), les enfants implantés des 2 côtés mais ayant eu une période initiale d'implantation droite uniquement (implantation séquentielle), les enfants implantés des 2 côtés de façon simultanée. On observe une utilisation anormalement élevée du cortex auditif gauche chez les enfants implantés unilatéraux (pour une stimulation à droite), et chez les enfants implantés de façon séquentielle même pour une stimulation gauche : le cortex ipsilatéral (gauche) est souvent utilisé, alors que cela ne devrait être que le cortex contralatéral.

Gordon, 2013 (Brain)

Ainsi, l'audition asymétrique prolongée conduit à une réorganisation corticale qui privilégie la stimulation en provenance de la meilleure oreille, dont **la représentation hémisphérique devient prédominante, dite « sur-représentée »** [24].

Au cours des tâches audio-visuelles, les enfants atteints de surdité unilatérale présentent également un **défait de désactivation du « Default Mode Network »** (DMN), ou réseau de mode par défaut [25]. Ce DMN est connu comme l'état de repos du cerveau, qui s'active lors des activités de rêveries éveillées, ou lorsque de l'empathie est ressentie. Il a été montré qu'il dysfonctionne dans certaines pathologies comme l'autisme ou le trouble de l'attention – hyperactivité. Le manque de mise au repos de ce DMN, probablement du fait d'un défaut d'entrées auditives à suffisance, entraînerait une moins bonne concentration lors des tâches audio-visuelles demandées, et ainsi de moins bons résultats lors des activités qui les mettent en jeu (données d'IRM fonctionnelle chez des enfants âgés de 7 à 12 ans, atteints de surdité neurosensorielle modérée à profonde avec au moins 2 ans de déprivation sensorielle unilatérale, Figure 9).

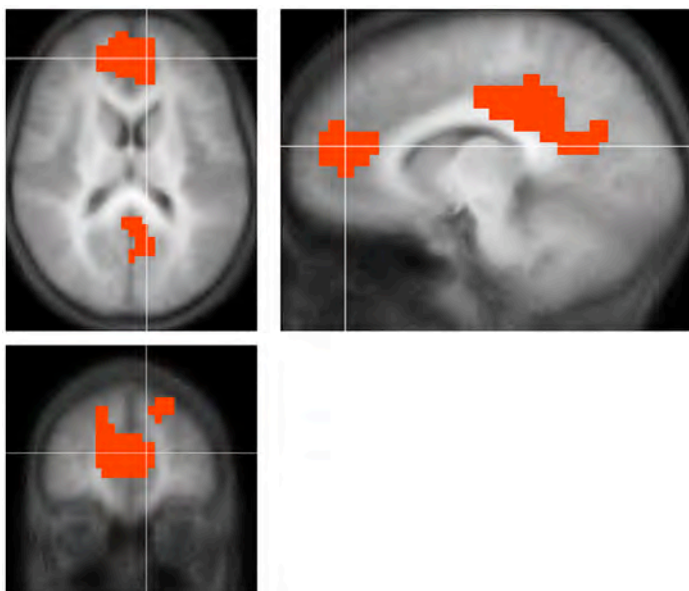


Figure 9 - Régions cérébrales en IRM fonctionnelle lors de tâches audiovisuelles (paradigme du Token test modifié : il faut signaler par un clic la concordance, lorsqu'elle existe, entre une consigne auditive et une séquence visuelle) de plus faible désactivation fonctionnelle chez des enfants atteints de surdité unilatérale que chez les contrôles normo-entendants. Il s'agit des régions postérieures et antérieures du DMN.

Photographie issue de Schimthorst 2014.

De plus, des phénomènes de **retard de maturation corticale** sont suspectés chez les enfants atteints de surdité unilatérale. Ainsi, les enfants normo-entendants présentent des capacités de localisation similaires à celles des adultes après 7 ans d'âge, tandis que des améliorations de performances continuent avec l'âge chez les enfants sourds unilatéraux [26], ce phénomène étant dénommé l'« apprentissage de localisation » ou « learned localisation » [27]. Une amélioration retardée dans le temps des scores de langage et de cognition (comparés aux normes) est observée chez des enfants de 6 à 12 ans atteints de surdité unilatérale et suivis de façon longitudinale pendant 3 ans [28]. Qui plus est, des **interférences bilatérales** émanant des phénomènes de réorganisation centrale pourraient compromettre la réhabilitation de l'oreille sourde, si elle est entreprise après

l'âge de dix ans [27]. En effet, les enfants sourds unilatéraux montrent des améliorations de leurs résultats de localisation s'ils sont appareillés avant cet âge (6 à 9 ans), et des détériorations avec appareil si ce dernier est proposé après l'âge de 10 ans (10 à 14 ans).

3-Surdité unilatérale de l'enfant : RÉPERCUSSIONS AUDITIVES

Chez l'enfant comme chez l'adulte, la perte de l'audition binaurale entraîne de nombreuses modifications de la physiologie de l'audition. Elles sont sous-tendues par des mécanismes divers, comme la perte d'un pavillon normo-formé en cas d'atrésie du pavillon, jusqu'à la modification du traitement central de l'information auditive.

Pour comprendre les altérations de l'audition binaurale, la physiologie normale des processus qu'elle met en jeu doit d'abord être abordée. Tout d'abord, **les différences interaurales de temps et d'intensité**, aussi nommées ITD et ILD (Interaural Time Differences et Interaural Level Differences), sont liées à la réception de signaux d'intensités différentes et légèrement décalés dans le temps l'un par rapport à l'autre au niveau de chaque oreille. Elles permettent la localisation des sons, qui à son tour joue un rôle facilitateur dans un phénomène plus complexe : la discrimination du signal le plus pertinent dans un bruit ambiant.

Le traitement central normal de ces ITD et ILD permet l'émergence de trois principaux effets binauraux :

-**l'effet d'ombre de la tête**, qui résulte d'un rapport signal sur bruit plus favorable pour l'oreille la plus proche de la source sonore que pour l'autre oreille, et aide ainsi à la localisation d'une information auditive. Son bénéfice est plus prononcé pour les sons de hautes fréquences : au-dessus des 1000 Hz, il permettrait un gain de 10 à 16 dB [29] ;

-**l'effet de démasquage binaural**, qui résulte du traitement par le cerveau des deux sources auditives distinctes que sont les deux oreilles, permettrait un gain de 2 à 4,9 dB dans les seuils de détection de la parole [30], [31]. Ces valeurs sont données à titre indicatif, car elles dépendent fortement du matériel sonore utilisé comme signal ou comme bruit de fond concurrent ;

-**l'effet de sommation binaurale**, qui résulte du traitement cérébral de deux informations auditives identiques (captées de la même façon par les deux oreilles). Il permettrait un gain de 1 à 2 dB dans la perception de la parole chez les sujets normo-entendants [32].

Ces différents effets binauraux peuvent être testés par des évaluations des capacités de discrimination dans le bruit, souvent exprimées par le rapport signal sur bruit ou SNR

(pour Signal to Noise Ratio, c'est-à-dire son d'intérêt comme une voix, sur bruit ambiant concurrent) permettant une discrimination correcte de 50% des signaux. Les résultats de ces tests dépendent fortement du matériel utilisé comme signal (mots mono ou dissyllabiques, sons, phrases, langage particulier, niveau de langage...) et de la population dans laquelle ils sont appliqués. Pour les sujets atteints de surdité unilatérale, adultes ou enfants, la position du signal et du bruit dans l'espace conditionnent les réponses et peuvent permettre la mise en évidence de l'altération ou au contraire de l'amélioration par certaines réhabilitations de certains effets binauraux :

-l'effet d'ombre de la tête peut être étudié dans la condition suivante : bruit côté de l'oreille saine, signal côté oreille sourde aidée. Ainsi, l'effet d'ombre de la tête permet de « protéger » l'oreille sourde du bruit contralatéral, l'oreille sourde aidée pouvant ainsi capter le signal.

-l'effet de démasquage binaural peut être étudié par : signal côté oreille saine, bruit côté oreille sourde réhabilitée. Ainsi, la perception d'un bruit compétiteur comme tel par une oreille auparavant sourde permet d'améliorer la discrimination.

-l'effet de sommation binaurale est étudié par : signal et bruit en face du sujet.

Ces différentes conditions sont résumées dans la Figure 10 [33]. En cas de surdité unilatérale ou plus généralement d'asymétrie auditive, la condition dichotique évalue principalement l'effet d'ombre de la tête, la condition diotique teste l'effet de sommation binaurale, et enfin la condition dite « dichotique inversé » évalue principalement l'effet de démasquage binaural.

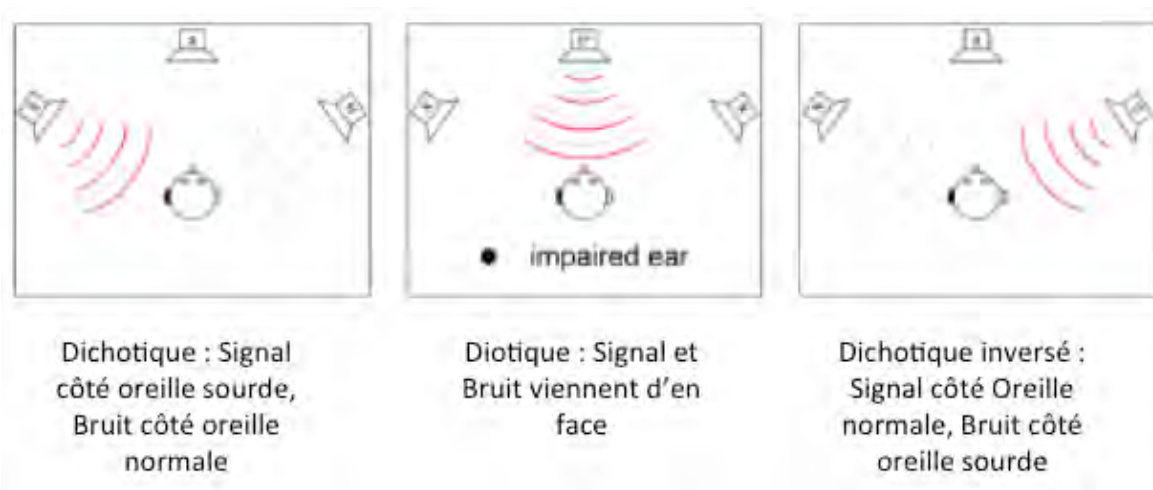


Figure 10 - Conditions de tests en dichotique (effet d'ombre de la tête), diotique (effet de sommation binaurale) et dichotique inversé (effet de démasquage binaural).
Issu de Vannson, 2017.

La diminution des capacités binaurales entraîne une altération de la **discrimination auditive dans le bruit** ainsi que des difficultés de **localisation** de la source sonore.

Ces altérations sont illustrées par la Figure 11, issue de Reeder 2015 [26], qui montre les performances d'un groupe d'enfants sourds unilatéraux (surdité sévère à profonde) et d'un groupe d'enfants normo-entendants, âgés de 12 ans en moyenne dans chaque groupe. Même si les conditions de réalisation peuvent varier, cette figure illustre les tests fréquemment utilisés chez les populations sourdes unilatérales (en comparaison aux populations normo-entendantes), pour mettre en valeur les difficultés qu'elles peuvent rencontrer :

- compréhension de mot monosyllabiques (CNC words) dans le silence et dans un bruit de fond de conversation douce (50 dB, encadré A) ou d'intensité modérée (60 dB SPL, encadré B),

- compréhension de la parole dans le bruit : phrases du « HINT » (Hearing In Noise Test) présentée dans l'« espace R », soit un environnement de 8 haut-parleurs encerclant le participant, tous équidistants les uns des autres, à hauteur d'oreilles et à 2 pieds de la tête du participant ; les phrases émanent du haut-parleur face au sujet et le bruit de fond de tous les haut-parleurs. Le **ratio signal sur bruit** (SNR) permettant la compréhension de 50% des phrases dans le bruit est présenté dans l'encadré C (plus la valeur est basse, meilleure est la discrimination dans le bruit),

- localisation de la source sonore parmi 15 haut-parleurs équidistants les uns des autres et encerclant le participant sur 140   (une paire de haut-parleurs étant séparée d'un angle de 10  ). Les sons utilisés sont des mots monosyllabiques présentés dans un ordre pseudo-aléatoire, au nombre de 100 au total, seulement 10 haut-parleurs étant réellement actifs. Les résultats sont exprimés par la racine carrée de la moyenne des angles d'erreur. Plus cette valeur est basse, meilleure est la localisation (encadré D).

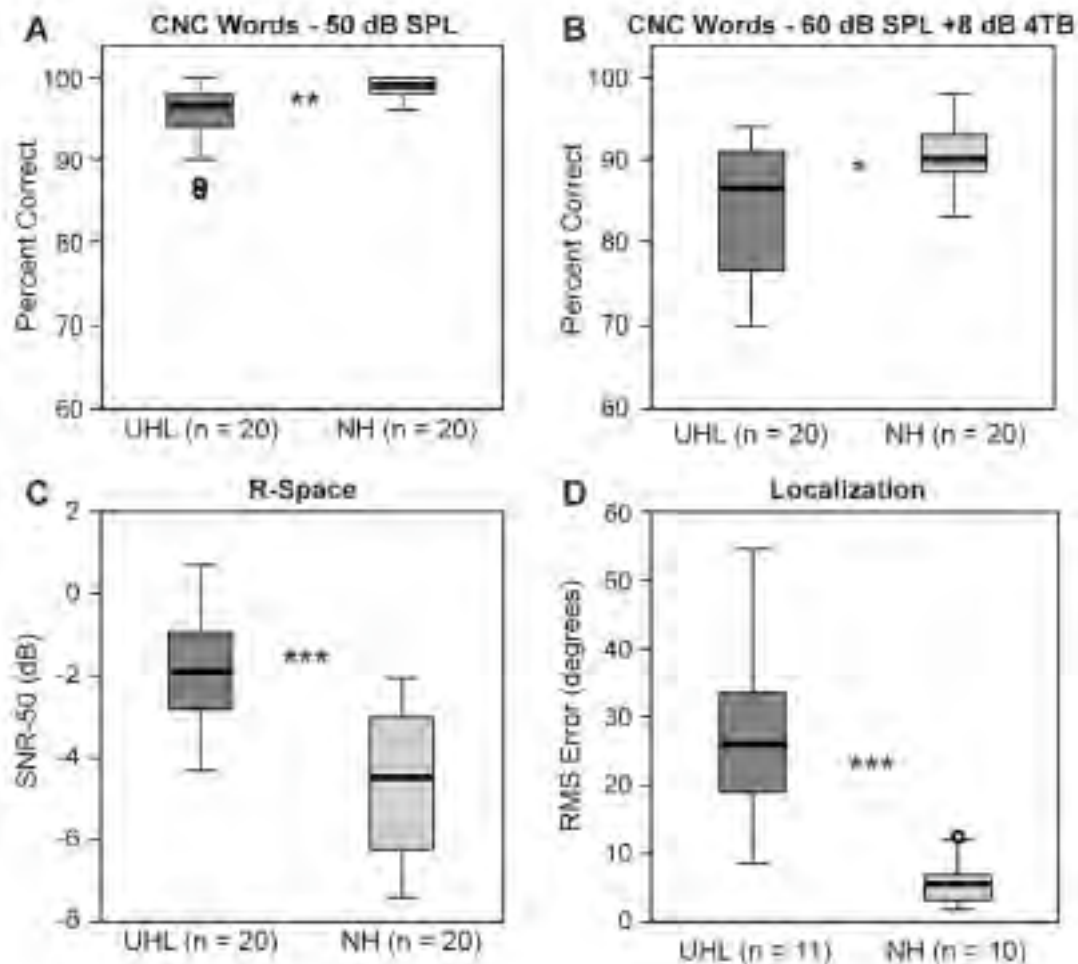


Figure 11 - Box plots indiquant la médiane (ligne horizontale sombre), les intervalles interquartile (boîte), et les 10ème et 90ème percentiles (moustaches) pour les performances de reconnaissance de le parole (A-C) et de localisation (D) des enfants sourds unilatéraux (gris foncé) et normo-entendants (gris clair). Les valeurs extrêmes sont indiquées par des cercles. Les astérisques indiquent les différences inter groupes statistiquement significatives : * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.
Issu de Reeder, 2015.

Ces tests sont très utiles chez l'adulte, pour qui la localisation sonore se joue dans un paysage presque exclusivement horizontal. C'est cette condition qui est le plus souvent mimée dans les tests de localisation, où un sujet est entouré de différents haut-parleurs de sa droite à sa gauche, tous à la même hauteur par rapport à l'extrémité céphalique. Néanmoins, chez l'enfant, le paysage sonore présente une **dimension verticale** non négligeable, par exemple pour savoir si une voix est celle d'un adulte ou d'un autre enfant. De plus, une grande partie de l'environnement sonore ne se situe pas à hauteur des oreilles, mais plusieurs dizaines de centimètres plus haut. Ces caractéristiques propres à l'enfant ne sont pas prises en compte par les tests existants. Aucun article inclus dans cette revue systématique, par exemple, ne présente de test de localisation adapté à l'étude de la

localisation des sources sonores sur un plan vertical chez les enfants présentant une surdité unilatérale.

Par ailleurs, la physiologie des mécanismes de localisation sonore fait également appel à des indices ne relevant pas de l'audition binaurale, et auxquels les enfants sourds unilatéraux ont donc accès.

Ainsi, **les indices spectraux monauraux** sont les indices liés à la diffraction sélective de certaines fréquences par le pavillon de l'oreille et par le conduit auditif externe. L'angle d'arrivée d'une onde auditive sur l'oreille engendre divers degrés d'amplification ou d'atténuation, et pour un son donné (ensemble de fréquences), cela résulte en des spectres auditifs différents selon la position de la source sonore par rapport à l'oreille receveuse. Ainsi, un signal sonore capté par une seule oreille contient déjà certains indices permettant de localiser la source : les indices spectraux monauraux. Ces derniers ne peuvent être altérés par la perte de la binauralité ; au contraire, ils peuvent en permettre une certaine compensation. Chez l'enfant, dont le cerveau est encore plastique, cette participation des indices spectraux monauraux dans la localisation sonore est probablement majeure, et les conséquences de leur altération par des anomalies anatomiques comme l'absence (atrésie) ou la malformation d'un pavillon (microtie...) est à prendre en compte dans les stratégies de réhabilitation.

4-Surdité unilatérale de l'enfant : RÉPERCUSSIONS GÉNÉRALES ?

Jusque dans les années 1950, la surdité unilatérale n'était pas considérée comme une condition pathologique puisque la fonctionnalité d'une seule oreille permet le maintien du développement du langage et des interactions sociales indispensables à la vie en communauté. Ce ne fut que dans les années 1980 que des études mirent en évidence des difficultés scolaires ou sociales chez certains enfants sourds unilatéraux. Ainsi, Bess et al observèrent un taux de redoublement de 35% de ces enfants, auquel s'ajoutaient 13% d'enfants pour qui des aides scolaires spécifiques étaient nécessaires [34]. Culbertson et al montrèrent que les enfants sourds unilatéraux présentaient des scores moins bons que leurs pairs normo-entendants lors de tests de reconnaissance de mots, d'orthographe, et de langage, et mirent également en évidence une tendance chez ces enfants à des redoublements plus fréquents [35]. Néanmoins, ces études initiales, qui eurent le mérite de requalifier la surdité unilatérale en pathologie à part entière, présentaient de nombreux biais. Souvent, le nombre de cas était supérieur à celui des contrôles, aucun aveugle ne

pouvait être réalisé, de nombreuses données étaient perdues, et le biais de recrutement était évident, puisque seuls les enfants sourds unilatéraux ayant consulté pour plainte fonctionnelle étaient inclus (à l'exception de ceux dépistés par la médecine scolaire). Ces premiers résultats doivent donc être traités avec prudence, surtout dans la taille de l'effet observé.

Plus récemment, l'équipe de Lieu a confirmé ces suspicions de moins bonnes performances des enfants sourds unilatéraux : dans une étude cas-contrôles (contrôles issus des mêmes familles que les cas) d'enfants de 6 à 12 ans, les enfants sourds unilatéraux avaient de moins bons résultats lors des tests de compréhension du langage et d'expression orale, comparés à leurs pairs normo-entendants [36]. La surdité unilatérale, lors des analyses en régression multivariée, apparaissait comme un facteur prédictif indépendant de ces moins bonnes performances (Figure 12). Les revenus du foyer et le niveau d'éducation maternelle étaient également des facteurs prédictifs indépendants des résultats. A noter qu'aucune différence ne fut observée entre les droitiers ou les gauchers.

TABLE 4 Multivariable Linear Regression Models on Speech-Language OWLS Scores in a Sample of 148 Children Aged 6 to 12 Years

Outcome	Parameter Estimate	SE	T	P	Adjusted R ²
LC					0.34
Intercept	38.6	7.3	5.3	<.001	
UHL	-10.8	4.3	-2.5	.01	
Full-sum IQ	0.47	0.06	7.9	<.001	
Age	1.0	0.4	2.7	.009	
Severity of hearing loss	1.9	1.2	1.6	.12	
OE					0.61
Intercept	-20.0	9.3	-2.1	.04	
UHL	-4.1	1.9	-2.2	.03	
Full-sum IQ	0.79	0.07	11.7	<.001	
Age	2.0	0.4	4.6	<.001	
Female gender	5.3	1.9	2.8	.005	
Poverty level	-3.7	1.5	-2.4	.02	
Maternal education	0.8	0.4	2.2	.03	
OC					0.53
Intercept	13.7	7.7	1.8	.08	
UHL	-5.7	1.7	-3.3	.001	
Full-sum IQ	0.6	0.06	10.3	<.001	
Age	1.7	0.4	4.3	<.001	
Female gender	3.8	1.7	2.2	.03	
Poverty level	-4.3	1.3	-3.4	.001	

Figure 12 - Modèles de régression linéaire multivariable des scores de parole et de langage chez un échantillon de 148 enfants sourds unilatéraux âgés de 6 à 12 ans, comparés aux scores des enfants normo-entendants. Issu de Lieu, 2010.

De même, après avoir suivi des enfants de 6 à 12 ans pendant 3 ans, avec des tests cognitifs, de réussite, et de langage standardisés, une amélioration avec le temps des compétences de langage oral et de scores de QI verbal fut observée, mais sans amélioration des performances scolaires [28]. Les parents et les professeurs rapportaient en effet des problèmes comportementaux et des faiblesses académiques chez presque 25 % des enfants sourds unilatéraux. Les taux de prises en charge avec projets d'éducation individualisés étaient de 50%, et prédictifs d'une bonne amélioration des critères sus-cités ; les taux de prise en charge orthophonique du langage étant eux de 20%. A noter qu'une proportion de seulement 6% de cette cohorte d'enfants sourds unilatéraux avait redoublé au moins une classe au cours de son cursus scolaire au début du suivi, un pourcentage bien inférieur à celui reporté par Bess.

Il est à noter que sur les 46 enfants suivis longitudinalement par l'équipe de Lieu en 2012, 10 présentaient une amélioration considérable des scores d'expression orale et de QI verbal avec le temps. Ces enfants étaient plus âgés au diagnostic, venaient de familles dont les revenus se situaient bien au-dessus des seuils de pauvreté, et avaient au début de l'étude de meilleurs scores cognitifs, de compréhension, de lecture et d'écriture que les autres enfants sourds unilatéraux. Ces données semblent indiquer que certains enfants atteints de surdité unilatérale présentent de meilleures chances de compensation du déficit que les autres, sans recourir à une réhabilitation auditive. La difficulté de prise en charge réside dans la capacité à savoir les identifier, sachant que le degré de compensation du déficit, du fait du délai de maturation corticale, est évolutif au fil de la croissance de l'enfant. Savoir reconnaître les enfants qui présentent peu de risques de troubles scolaires semble aussi important que savoir identifier ceux à risque, pour ne pas prescrire par excès des réhabilitations non justifiées, et non utiles à l'enfant.

Chez une population très jeune, pour laquelle une compensation du déficit n'a pu avoir lieu, les différences entre normo-entendants et sourds unilatéraux sont majeures. Ainsi, les bébés de 5 à 15 mois d'âge atteints de surdité unilatérale présentent des retards significatifs du comportement auditif et de la vocalisation préverbale [37], produisant par exemple une phrase de 2 mots avec 5 mois de retard par rapport aux enfants normo-entendants [38]. De même, les étapes-clés du développement cognitif semblent retardées chez les bébés sourds profonds unilatéraux comparés aux enfants normo-entendants ([39], Figure 13).

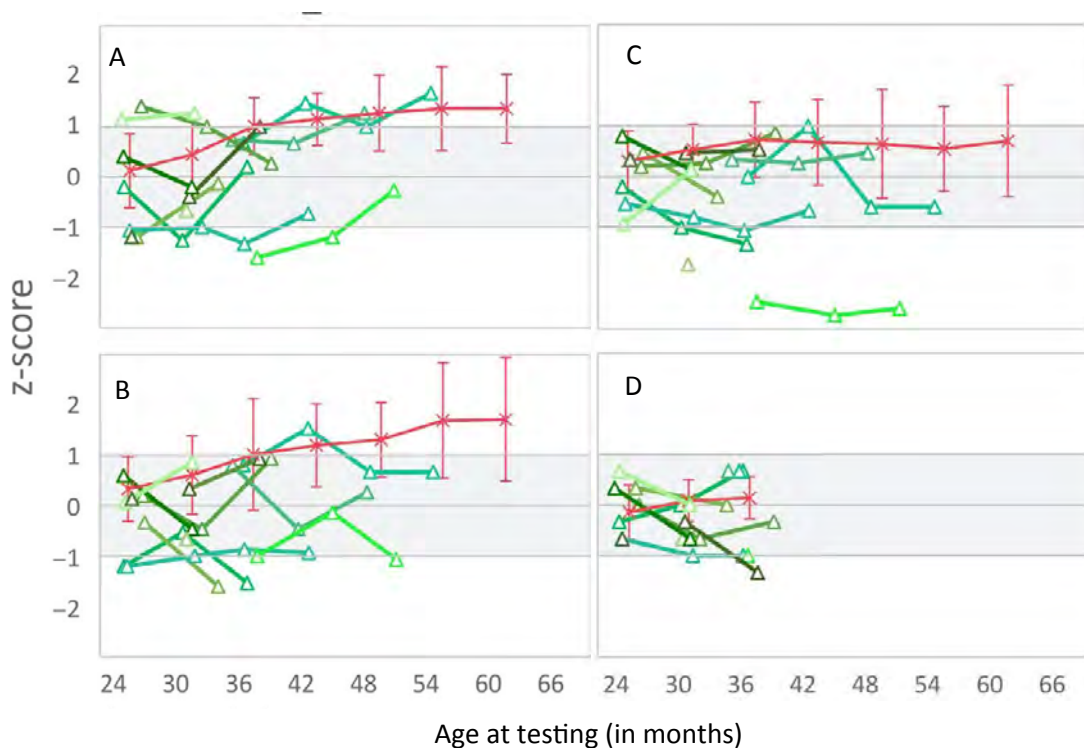


Figure 13 - Résultats individuels de 12 enfants sourds profonds unilatéraux (triangles) et d'enfants normo-entendants (croix, moustaches=écart type) aux tests : A de compréhension du langage ; B de vocabulaire d'expression ; C de morphosyntaxe ; D d'acquisition des principales étapes du développement cognitif. L'encadré gris représente les moyennes normatives de 0 ± 1 ET, les scores en-dessous de cet encadré étant considérés significativement en-dessous de la moyenne. Box C, les résultats de l'enfant très en-dessous de la moyenne sont liés à sa faible coopération et ne représentent pas ses facultés réelles selon les auteurs de l'étude. Adapté de Sangen, 2019.

De façon analytique, la morphologie du langage, la syntaxe et le vocabulaire semblent moins bons chez les enfants sourds unilatéraux comparés aux enfants normo-entendants, de même que l'utilisation du participe passé et des pronoms personnels [40], [41].

Ainsi, chez le jeune enfant, les conséquences de la surdité unilatérale sont importantes, ce qui n'est pas surprenant si l'on considère l'hypothèse que l'ensemble du développement et de la maturation corticale est retardé chez ces enfants. Plus l'évaluation est réalisée tôt, plus ce retard est palpable, les stratégies de compensation n'ayant pas été mises en place. Le véritable enjeu pourrait être de savoir si ce retard peut être rattrapé, et si le délai qu'il impose est compatible avec un épanouissement scolaire, social, et familial.

D'une façon plus générale, des tests de quotient intellectuel (QI) ont été réalisés chez les enfants sourds unilatéraux [42]. Les compétences évaluées par les tests de QI sont souvent des capacités praxiques à composante visuelle voire audio ou orovisuelle, que l'on

s'attend à trouver altérées chez les enfants sourds unilatéraux. Pourtant, leurs résultats sont de seulement 6 points inférieurs à ceux des enfants normo-entendants. Cela ne représente même pas la moitié d'un écart-type (15 points) sur les échelles de QI, soit une différence non significative cliniquement, et des conséquences dans la vie quotidienne négligeables. Cependant, la qualité de vie semble moins bonne chez les enfants sourds unilatéraux. Une méta-analyse récente montre que le Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL), score de qualité de vie générale liée à la santé, est altéré chez ces enfants [43]. Le PedsQL comprend 23 « items » qui sont autant de questions, notées chacune sur une échelle de Likert de 5 points, et groupées selon 4 domaines : physique, émotionnel, social et scolaire. Les scores sont ensuite convertis pour correspondre à une échelle de 0 à 100. Les scores les plus élevés indiquent une meilleure qualité de vie. Le score global semble moins bon chez les enfants atteints de surdité unilatérale que chez les enfants normo-entendants, les différences les plus marquées survenant dans le domaine scolaire ([43], Figure 14).

L'altération de la qualité de vie des enfants sourds unilatéraux, qui semble être observée dans la littérature, est d'ordinaire un argument pour leur proposer une aide auditive, quelle qu'elle soit. L'objectif de ce travail de Thèse est d'aider à confirmer ou infirmer cette hypothèse tacite qui implique qu'une réhabilitation, de par l'amélioration auditive qu'elle promet, permet aussi une amélioration de la qualité ressentie de la vie. Ce raccourci en effet est souvent usité alors qu'aucune preuve de l'innocuité ou du bénéfice systématique des réhabilitations auditives n'est disponible chez les enfants sourds unilatéraux.

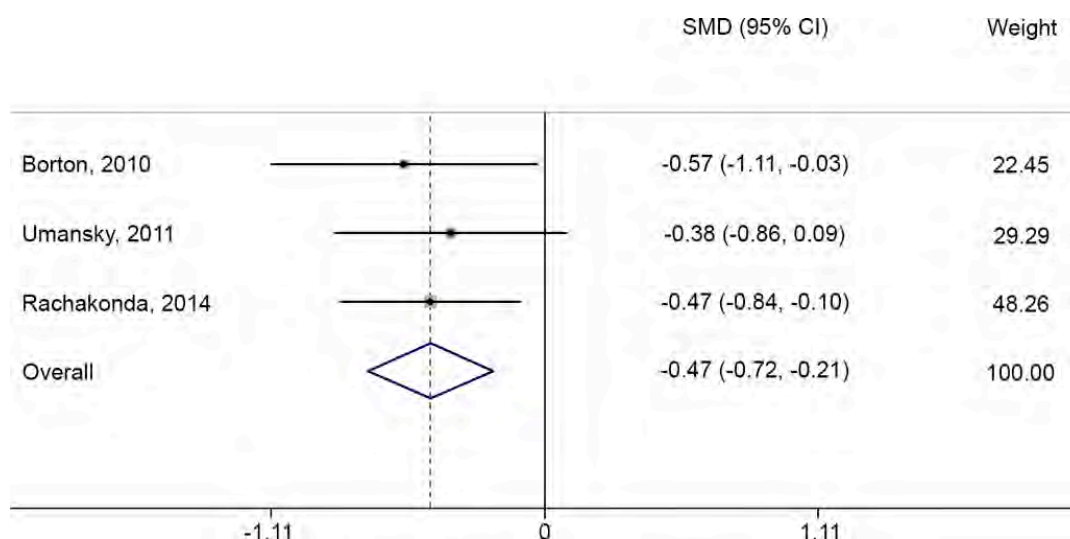


Figure 14 - Résultats du domaine scolaire du questionnaire de qualité de vie générale PedsQL. Comparaison des enfants normo-entendants aux enfants sourds unilatéraux. SMD, Standardized Mean Difference. Les scores de SMD négatifs indiquent des valeurs plus basses au PedsQL chez les enfants sourds unilatéraux. Issu de Roland 2016

5-Surdité unilatérale de l'enfant : PRISES EN CHARGE

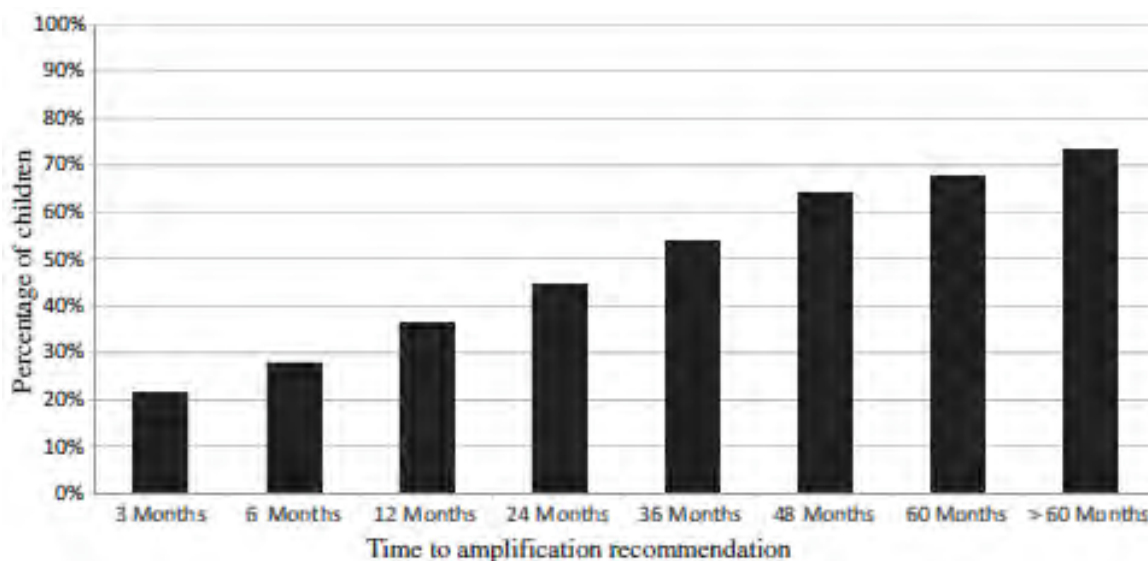
Il n'existe pas actuellement de Recommandations internationales de prise en charge des surdités unilatérales de l'enfant. A l'échelle des Nations, des recommandations existent parfois, souvent de mise en place récente. Souvent néanmoins, et parfois malgré l'existence de ces recommandations dans certains pays, le traitement proposé varie de façon majeure selon le type de prise en charge (service ORL de centre hospitalier universitaire ou médecine ORL de ville...), voire même selon le centre de référence impliqué.

Au Canada, la prise en charge des enfants sourds unilatéraux repose sur l'amplification auditive en première intention.

Une étude de cohorte rétrospective menée sur les enfants au diagnostic de surdité unilatérale ou de surdité bilatérale légère porté en Ontario entre 1990 et 2010 [6] a montré que seuls 12% (13 parmi 62) des enfants sourds unilatéraux avaient reçu une recommandation d'appareillage audioprothétique, sans différence entre la période ayant précédé et la période ayant suivi l'implémentation du dépistage de l'audition à la naissance, et sans association avec l'âge au diagnostic ou avec la sévérité de la perte auditive du côté atteint. La surdité unilatérale était légère à modérée chez 36% de ces enfants, pouvant expliquer la faible proportion d'appareillage. L'observance de l'amplification lorsqu'elle était prescrite aurait été de 70% des enfants pour une utilisation régulière (61 % à la maison et à l'école, 9% à l'école seulement), surdités unilatérale et bilatérales légères confondues.

Une évolution majeure des pratiques cliniques semble avoir eu lieu en Ontario entre les années 90-00 et 2010, puisqu'une étude de cohorte rétrospective menée par la même équipe [7], entre 2003 et 2015, montre qu'en fin de suivi, 73% (79 sur 108) des enfants sourds unilatéraux avaient reçu une recommandation d'amplification auditive. Un total de 23 parmi 108 enfants (21%) reçurent une recommandation d'amplification dans les 3 mois suivant la confirmation du diagnostic. Les prescriptions initiales incluaient 51 aides auditives, et 28 systèmes de microphones déportés (FM systèmes) sans appareillage. Plus de un tiers (37%) des prescriptions d'amplification eurent lieu plus de un an après l'identification de la perte auditive (Figure 15).

Figure 15 - Pourcentage d'enfants réhabilités selon le délai après le diagnostic de surdité unilatérale (données cumulatives), Fitzpatrick 2017



Parmi les 51 enfants qui reçurent une prescription d'appareillage audioprothétique, 40 furent appareillés à l'âge médian de 43 mois, soit presque 4 ans de vie. Aucune corrélation entre le délai avant prescription d'amplification et la sévérité de la perte auditive ne put être mise en évidence.

Aux Etats-Unis, l'American Academy of Audiology (AAA) a mis à jour ses recommandations d'appareillage chez l'enfant (Pediatric Amplification Guidelines) en 2009, pour prendre en compte le cas des enfants sourds unilatéraux. Dans cette population, des aménagements de l'environnement scolaire sont recommandés en premier lieu, avec placement préférentiel : proche du professeur et la bonne oreille dirigée vers lui. Ces recommandations de placement préférentiel en classe reprennent de façon intéressante une étude de Noh et al. en 2012 [44] montrant que les patients sourds unilatéraux doivent se placer à une distance moitié moindre d'un professeur que des individus normo-entendants pour obtenir la même compréhension de la parole.

Depuis 2013, l'AAA recommande également de réhabiliter les enfants sourds unilatéraux, avec une aide auditive classique si elle reste accessible sur le plan des performances audiolinguistiques (surdités légères à modérées), ou bien par CROS ou BAHA en cas de surdité unilatérale sévère ou profonde :

« Children with aidable unilateral hearing loss should be considered candidates for amplification in the impaired ear due to evidence for potential developmental and academic delays. Children with unilateral hearing loss are at greater risk than children

with normal hearing for speech and language delays and academic difficulties. For children with severe or profound unilateral hearing losses and normal hearing in the other ear, Contralateral Routing of Signal (CROS) or bone conduction devices may be considered depending on the child's age and ability to control their environment. ».

Ces recommandations stipulent cependant qu'il existe très peu de données dans la littérature permettant de les argumenter : « *Currently there is a paucity of data available to inform these decisions.* » . Elles sont accessibles à l'aide du lien suivant :

<https://www.audiology.org/sites/default/files/publications/PediatricAmplificationGuidelines.pdf>

Ces recommandations américaines soulignent certaines particularités de la réhabilitation auditive chez l'enfant, à savoir :

- les enfants sont en phase d'apprentissage du langage, et n'ont pas la capacité de « remplir les blancs » laissés par les sons qui ne leur sont pas audibles, contrairement aux adultes ;
- les enfants passent la plupart de leur temps à écouter d'autres enfants ou des voix à prédominance féminine, de plus hautes fréquences que les voix masculines. Cela souligne l'importance de rendre ces sons aigus audibles par les réglages adaptés lorsque des aides auditives sont fournies dans une population pédiatrique ;
- pour apprendre à utiliser l'information auditive obtenue par amplification, les enfants doivent disposer d'indices auditifs sur toutes les fréquences possibles (pas seulement les plus altérées) ;
- les enfants requièrent des niveaux auditifs plus exigeants que ceux des adultes pour comprendre la parole, particulièrement dans des environnements sonores difficiles (niveau d'intensité du signal faible, avec un bruit de fond important, et/ou dans des conditions de réverbération des ondes acoustiques). L'amélioration de l'audibilité est requise pour la compréhension de la parole, et comprend la diminution significative des niveaux de seuil auditif, par une augmentation du ratio signal sur bruit (par l'appareillage), ou par la modification de l'environnement sonore. Même en milieu silencieux, les seuils cibles chez l'enfant doivent être plus bas que chez l'adulte, et cette particularité, selon les recommandations américaines, devrait figurer sur la prescription d'audioprothèse. Les stratégies d'utilisation des aides auditives en classe incluent des conseils pour diminuer la distance avec la source sonore et les effets de réverbération ;
- la « bonne » utilisation de la prothèse, en termes d'aisance de manipulation, d'observance de port, et de réglages par un professionnel de santé, sont autant d'enjeux cruciaux à contrôler chez les enfants en bas âge.

Il est à noter que les fabricants de prothèses auditives présentent des recommandations non standardisées, et souvent développées pour une population adulte. Il est recommandé

d'utiliser des cibles de prescription validées de façon indépendante chez les enfants, ainsi que des données normatives établies spécifiquement dans les populations pédiatriques. De plus, l'anatomie évolutive du pavillon de l'oreille de l'enfant, en croissance continue, représente une difficulté de plus à prendre en compte dans les modalités d'appareillage, car le confort et les facilités de port conditionnent de façon déterminante le succès de la réhabilitation.

Un exemple de prise en charge adaptée à chaque enfant existe au **Royaume-Uni**, dans le service d'ORL de l'hôpital pédiatrique de Birmingham [45], [46]. Les enfants adressés pour surdité unilatérale congénitale sont testés sur le plan auditif de façon adaptée à l'âge, avec évaluation des capacités de localisation de l'enfant. Souvent, les très jeunes enfants (jusqu'à 2 ou 3 ans d'âge) sont uniquement surveillés sur le plan de l'acquisition du langage et du suivi des performances auditives. Par la suite, les enfants sont équipés d'un BAHA sur bandeau pour une période d'essai de 3 mois. Il leur est recommandé de le porter à la fois à la maison et en milieu scolaire. Dans l'école où est scolarisé l'enfant, les enseignants sont impliqués dans l'observation des progrès pendant cette période d'essai, en lien avec les autres personnels d'éducation. L'enfant ou ses responsables complètent des questionnaires de qualité de vie après 3 mois au moins d'utilisation du BAHA sur bandeau, puis ceux qui sont satisfaits par cette thérapeutique recourent à la pose chirurgicale du BAHA à ancrage osseux. Néanmoins, cette prise en charge est la résultante d'un protocole de service, et non de recommandations nationales. Il ne semble pas exister de telles recommandations à l'heure actuelle au Royaume-Uni (aucune recommandation sur la prise en charge des surdités unilatérales de l'enfant n'a été émise par le NICE, National Institute for Health and Care Excellence).

En Allemagne, la prise en charge recommandée est graduée selon le niveau de perte auditive. Une particularité notable est le recours immédiat à l'implantation cochléaire chez les enfants sourds unilatéraux profonds, peu important l'âge, du moment que la présence du nerf auditif rendant l'implantation possible a été confirmée par IRM. Ainsi, depuis l'implémentation du dépistage néonatal de l'audition, l'implantation cochléaire est recommandée chez les bébés sourds unilatéraux profonds, dès les premiers mois de vie, sans tenir compte des éventuelles particularités développementales de chaque enfant. Ces recommandations, accessibles sur internet, sont résumées dans l'article de Rohlf et al (inclus dans ce travail de revue systématique de la littérature, [47]). Le tableau récapitulatif des recommandations nationales, émanant de la Société Allemande de Phoniatrie et d'Audiologie Pédiatrique, est présenté une fois traduit (Tableau 1).

Type de perte auditive	Options de traitement / intervention
Surdité unilatérale neurosensorielle, 30 à 60 dB de seuil moyen	Appareillage auditif intra-auriculaire ou contour du côté de l'oreille sourde, Systèmes de microphone déporté (FM systèmes) couplés à l'appareil auditif du côté sourd, ou en embout libre du côté de l'oreille normale, Prise en charge orthophonique (langage, audition) précoce, Optimisation du placement en classe et de l'acoustique de la salle de classe.
Surdité unilatérale neurosensorielle, 60 à 80 dB de seuil moyen	Tentative d'appareillage auditif, y compris pour les pertes entre 70 et 80 dB de seuil moyen, Appareillage en CROS dans certains cas, à partir de l'adolescence, Systèmes de microphone déporté (FM systèmes) couplés à l'appareil auditif du côté sourd, ou en embout libre du côté de l'oreille normale, Prise en charge orthophonique (langage, audition) précoce, Optimisation du placement en classe et de l'acoustique de la salle de classe.
Surdité unilatérale sévère et pas de compréhension de la parole adéquate avec prothèse auditive ou Surdité unilatérale profonde (et nerf auditif intact)	Implant cochléaire, tous âges compris, CROS conventionnel dans certains cas à partir de l'adolescence ou CROS trans-crânien par une aide auditive de haut gain ou par une aide auditive à ancrage osseux (BAHA après 5 ans) du côté sourd, Prise en charge orthophonique (langage, audition) précoce, Optimisation du placement en classe et de l'acoustique de la salle de classe.
Surdité unilatérale de conduction (atrésie aurale)	Système de réhabilitation auditive à conduction osseuse (période d'essai ou appareil auditif classique avant la fin de la première année de vie) ; Options plus tardives : aide auditive à ancrage osseux (BAHA), implant d'oreille moyenne, implant de conduction osseuse ; Prise en charge orthophonique (langage, audition) précoce, Optimisation du placement en classe et de l'acoustique de la salle de classe.

Tableau 1 - Type de surdité unilatérale et options de traitement correspondantes, recommandations allemandes (Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und P daudiologie), Rohlfs 2017

Dans ces recommandations, après la mise en place d'une prothèse auditive, une évaluation par un audiologiste pédiatre est recommandée, qui inclut un retour d'expérience. Ce retour peut être obtenu par le biais d'entretiens structurés ou de questionnaires à l'attention des parents, des professeurs, des orthophonistes et si possible de l'enfant. Il est également stipulé que, lors de l'étude des gains auditifs, des mesures avec masquage devraient être obtenues autant que possible. L'utilisation de questionnaires de satisfaction ou de qualité de vie est fortement recommandée, la mise en place de l'aide auditive et la prescription ne devrait être finalisées que si l'aide auditive est acceptée de façon satisfaisante par l'enfant et par les parents, et ce après une période de port suffisante. Néanmoins, en ce qui concerne l'implantation cochléaire, aucun essai ne peut être proposé, et la mise en place est en principe définitive.

En France, enfin, la prise en charge de la surdité unilatérale est proposée de façon individualisée et graduée : selon la profondeur de la surdité unilatérale et son retentissement chez l'enfant. Néanmoins, des diversités de pratiques et de rapidité de recours aux propositions de réhabilitation auditive sont observées entre différents praticiens. Seront développées les pratiques du service d'Otologie pédiatrique du Centre Hospitalo-Universitaire Pierre Paul Riquet, en parallèle aux données épidémiologiques de la région Midi-Pyrénées (nouvellement région Occitanie), et du département de la Haute-Garonne.

Sur les 30163 naissances répertoriées sur la région Midi-Pyrénées en moyenne par an entre 2015 et 2018, 1962 nouveau-nés présentent un test négatif d'un côté lors du premier dépistage en maternité au premier jour de vie. Parmi ces résultats, seulement 631 restent négatifs d'un côté lors du deuxième dépistage en maternité qui a lieu soit le deuxième soit le troisième jour de vie. Seulement 54 enfants gardent des résultats négatifs d'un côté lors du troisième test de dépistage effectué auprès de l'ORL référent de la maternité, ou au CDOS (Centre de Diagnostic et d'Orientation de la Surdité) sur le Département Haute-Garonne. Ce troisième test a lieu avant le vingt-huitième jour de vie.

Lors du test diagnostic, qui fait appel à la réalisation de Potentiels Evoqués Auditifs avec recherche de seuils (PEA seuils), et ce avant la fin du troisième mois de vie, on observe, entre 2015 et 2018, en moyenne par an 29 cas de surdités unilatérales confirmées. Ces éléments sont résumés dans la figure 16.

En analysant le devenir des enfants diagnostiqués atteints de surdité unilatérale en 2015 et 2016 (afin d'obtenir un recul suffisant), il apparaît que près d'un tiers des enfants (21 parmi 63) présentent une normalisation des seuils auditifs lors du renouvellement des tests objectifs de l'audition, le plus souvent au cours de la première année de vie. Cette

normalisation peut correspondre à l'amendement d'une otite séreuse (spontané ou suite à la pose de drain trans-tympanique), à l'extraction d'un bouchon de cérumen, ou simplement à une meilleure coopération de l'enfant lors du test et à une meilleure qualité d'examen. De plus, 7 enfants parmi 63 présentaient une otite séro-muqueuse (OSM) pouvant contribuer à la surdité ou l'expliquer en totalité, et dont la prise en charge était en cours lors de la dernière consultation de suivi. Il est à noter que 11 familles sont perdues de vue, parmi lesquelles certaines ont fait part de leur refus de poursuivre le suivi. Sept enfants sont suivis par des ORL proches de leur domicile, et leurs données audiométriques ou les thérapeutiques entreprises ne sont donc pas connues.

Ainsi, finalement, sur les 63 nouveau-nés diagnostiqués sourds unilatéraux pendant les deux années étudiées, seulement 13 enfants sont actuellement suivis au CHU pour surdité unilatérale sans composante d'otite séreuse. Quatre enfants sont actuellement surveillés, dont deux présentent une surdité neurosensorielle profonde unilatérale. Etant donné leur bon niveau de développement du langage, le choix a été fait en accord avec les familles de surseoir à une réhabilitation auditive, en poursuivant la rééducation orthophonique et la surveillance ORL rapprochée. Il est intéressant de penser que ces deux enfants sourds unilatéraux profonds, s'ils étaient nés en Allemagne, auraient été candidats à l'implantation cochléaire dès l'âge de 3 mois. Neuf autres enfants ont fait l'objet de prescription de réhabilitations auditives, dont les types sont détaillés dans la figure 17. Deux familles d'enfants qui s'étaient vu proposer une réhabilitation n'ont pas souhaité adhérer à ce traitement, ce qui souligne encore les difficultés de prise en charge que peut générer la surdité unilatérale.

Les différentes stratégies face à la surdité unilatérale de l'enfant qui viennent d'être détaillées sont celles des pays développés de culture occidentale auxquels la France appartient. Il faut souligner que la plus grande partie de la population mondiale, représentée par les pays émergents ou les pays en voie de développement, ne bénéficie pas des mêmes chances thérapeutiques, ni même diagnostiques. Une aide auditive en France est remboursée chez l'enfant sourd unilatéral, alors qu'il s'agit d'un dispositif inaccessible pour de nombreux enfants sourds bilatéraux sévères grandissant dans les pays en voie de développement.

Figure 16 - Données épidémiologiques du dépistage de l'audition à la naissance en Midi-Pyrénées entre 2015 et 2018, données pour la surdité unilatérale

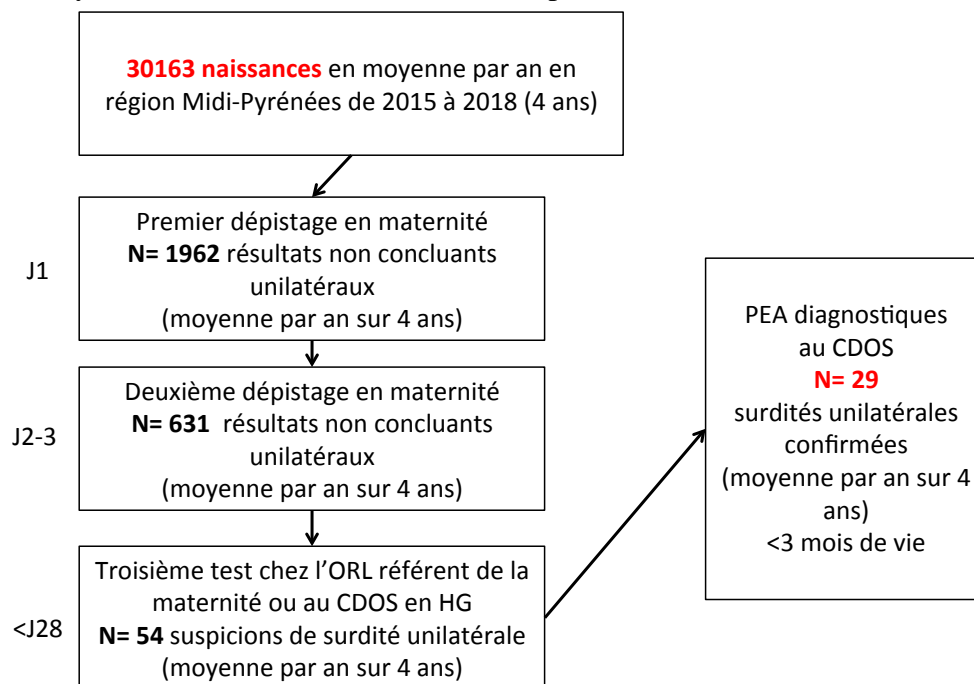
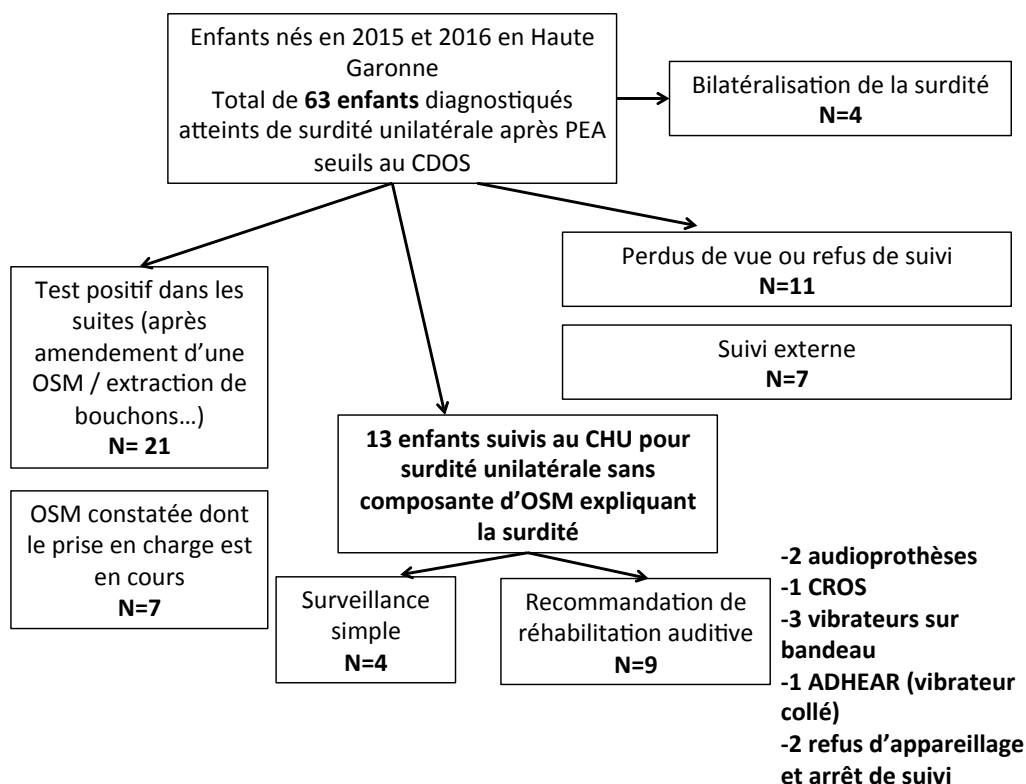


Figure 17 - Devenir des enfants diagnostiqués atteints de surdité unilatérale à la suite du dépistage auditif à la naissance en Haute-Garonne en 2015-2016



INTRODUCTION-DEUXIÈME PARTIE: REVUES SYSTÉMATIQUES DE LA LITTÉRATURE ET MÉTA-ANALYSES

1-GENERALITES [48]

Pourquoi réaliser une revue systématique de la littérature - Définitions

Une revue systématique de la littérature consiste en un exercice scientifique à la méthodologie très stricte, qui cherche à répondre à un questionnement clinique en retrouvant toutes les données pertinentes disponibles sur le sujet. De façon habituelle, il s'agit des effets d'un traitement ou de stratégies de prévention pour une pathologie donnée. Toutes les études disponibles sur la question doivent donc être regroupées, leur fiabilité vérifiée, et leurs résultats résumés, pour en extraire une vue complète de l'état de la Science tout en appréhendant sa valeur scientifique réelle (niveau de preuve).

Les revues systématiques se distinguent des revues descriptives non systématiques, beaucoup plus répandues mais de moindre valeur scientifique, par leur méthodologie robuste qui permet de réduire les biais de recherche, d'extraction, de présentation et d'interprétation des données. Les caractéristiques clés d'une revue systématique sont les suivantes :

- des **objectifs** clairement formulés
- des **critères d'éligibilité** des travaux scientifiques **pré-définis**
- une méthode explicite et **reproductible**
- une recherche de la littérature réalisée de façon **systématique**
- une **vérification de la validité** des études incluses
- une synthèse et une présentation des résultats réalisées de façon systématique.

Les revues non systématiques sont typiquement des avis d'experts qui fournissent un aperçu ou un résumé large de l'état de la Science dans un domaine particulier. Elles sont extrêmement soumises aux biais par nature car les auteurs n'ont pas à décrire clairement leur méthodologie, et risquent de sélectionner les données à présenter pour soutenir un point de vue particulier préexistant qui leur est propre.

Une méta-analyse est une méthode statistique établie pour résumer les résultats de plusieurs études. Si elle est utilisée dans une revue non systématique, elle peut être basée sur un échantillon d'études incomplet et non représentatif de l'ensemble de la connaissance scientifique.

Les revues systématiques sont généralement considérées comme la source de plus haut niveau de preuve des effets d'une intervention médicale, de la valeur d'un test ou d'un marqueur diagnostique. Leur fiabilité dépend en fait de deux choses :

- la qualité méthodologique des études incluses dans la revue, et
- la qualité de la revue systématique en elle-même.

Les revues systématiques présentent également de **nombreux intérêts** pour le lecteur lorsqu'elles sont comparées aux études individuelles :

- elles représentent un gain de temps, pour localiser et appréhender l'information disponible dans le cadre d'une recherche de la littérature scientifique, de même que pour en interpréter les résultats ;
- elles fournissent des données fiables, non biaisées, qui peuvent être utilisées comme matière de base aux recommandations en matière de santé. On compte par exemple des Revues Cochrane dans les références de 90% des recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé ;
- elles permettent de clarifier certains résultats qui peuvent être inconstants entre les études ;
- elles permettent d'identifier des secteurs de la recherche qui ne bénéficient pas d'assez de données expérimentales, et permettent de diriger les efforts des recherches à venir sur ces secteurs ;
- a contrario, elles montrent aussi quand suffisamment de données ont été rassemblées pour prouver l'efficacité ou l'inefficacité d'une intervention thérapeutique ;
- elles explorent les différences inter-études, pour comprendre pourquoi un traitement peut être efficace dans un certain contexte et pas dans un autre. Par exemple, une revue systématique sur la thérapie de substitution nicotinique lors du sevrage tabagique a montré que les gommes de nicotine de 4mg (forte dose) sont plus efficaces que celles de 2mg (faible dose) chez les fumeurs hautement dépendants, alors qu'elles sont d'efficacité égale (et non supérieure) chez les fumeurs de faible niveau de dépendance [49].

Le questionnement de la revue systématique

Il est ce qui motive la réalisation de la revue, et il doit non seulement être clair mais aussi avoir une utilité réelle pour la communauté scientifique. La question à laquelle la revue cherche à répondre doit être explicitement formulée ; elle détermine les critères d'éligibilité, la stratégie de recherche, la façon d'analyser les résultats et l'interprétation ainsi que la présentation des données. Elle doit donc être longuement réfléchie pour avoir une pertinence clinique maximale. Une question peut être précise (concernant une intervention spécifique chez un groupe de patients particulier) ou plus large (concernant un état de santé ou des mesures préventives dans la population générale...). Une revue précise est plus facile à conduire et à lire, tandis qu'une revue plus large est plus exhaustive, considère souvent une population plus large et représentative de la population générale, mais est également plus complexe à mener et à interpréter.

Le **format PICO** est utilisé pour préparer les revues d'intervention. Il est la base à la réflexion préalable à la réalisation de la revue, pour définir ses composantes majeures :

- les **P**articipants : qui est concerné ? Quelle est la population d'intérêt ?
- l'**I**ntervention : quelle est l'intervention médicale dont l'effet sera étudié ?
- la **C**omparaison : à quoi cette intervention sera-t-elle être comparée : rien ? Une autre intervention ? Un placebo ?
- les **R**ésultats (« **O**utcomes » en anglais) : sur quels résultats (état clinique, test auditif, test de qualité de vie, donnée biologique...) sera-t-il décidé de quelle est l'intervention la plus efficace ?

Conduire une revue systématique [50]

Certaines étapes prédéfinies doivent être suivies dans ce processus :

- 1-Définir la question de la revue, ainsi que la logistique : membres de l'équipe de réalisation de la revue, ressources disponibles (bases de données médicales accessibles), temps de réalisation estimé, conflits d'intérêts possibles ;
- 2-Vérifier dans la littérature, sur le site de la Cochrane (<https://www.cochranelibrary.com>) et sur le registre des protocoles des revues systématiques et méta-analyses PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>), qu'aucune revue sur la même question n'a déjà été réalisée ou n'est en cours de réalisation ;
- 3-Plannifier la revue dans le temps et établir son protocole (méthodes à utiliser pour conduire la revue, comme les critères d'éligibilité des études par exemple) ;
- 4-Publier le protocole dans PROSPERO ;

5-Conduire la revue en réalisant une recherche systématique, puis en collectant les informations de chaque étude, en analysant les biais pour chaque étude, et enfin en analysant et en interprétant les résultats ;

6-Publier la revue ;

7-Mettre à jour la revue. Principalement pour les revues de type Cochrane, une mise à jour doit être publiée régulièrement.

De même, pour conduire une revue systématique, une **équipe d'auteurs** doit être réunie. Une « double vérification », par (au moins) deux auteurs différents, est nécessaire à certains temps forts du processus. C'est le cas pour décider de quelles études inclure, pour extraire et transcrire les données en évitant les erreurs, et pour prendre toutes les décisions subjectives, comme celles concernant l'interprétation en fonction du risque de biais des études incluses. De même, des auteurs multiples peuvent apporter des points de vue variés selon leur domaine d'excellence, et contribuer à la qualité de la revue (auteurs de disciplines ou d'origines géographiques différentes par exemple). Les auteurs de revue qui n'en sont qu'à leur première expérience sont fortement encouragés à travailler avec des auteurs plus expérimentés, ou qui possèdent des compétences spécifiques nécessaires à la réalisation d'une revue systématique, comme un spécialiste de l'information scientifique ou un statisticien. Les futurs « consommateurs » de la revue, c'est à dire les praticiens de la santé, mais également les patients concernés par la pathologie, devraient constituer des membres à part entière de l'équipe de revue. En effet, lors de la planification de la revue, les patients peuvent aider à définir quels résultats témoignent d'une bonne efficacité de l'intervention étudiée, selon leur ressenti. Par exemple, quel pourcentage de réduction d'une lésion cutanée chronique peut être considéré comme un « bon » résultat pour un traitement local : une diminution de 20% serait sûrement déjà considérée significative par les dermatologues, mais aux yeux des patients probablement faudrait-il au moins 50% de réduction de la lésion pour considérer qu'il existe une amélioration clinique (témoignage de patients issu d'un reportage vidéo, ressource Cochrane). Les praticiens de la santé peuvent aussi aider à définir la question de la revue, dans le but d'une applicabilité clinique directe de la recherche à mener. Enfin, tous ces acteurs ont un potentiel rôle à jouer dans la dissémination des résultats de la revue, lors de congrès scientifiques par exemple.

La Collaboration Cochrane

Il s'agit d'une organisation internationale dont le but principal est de fournir une aide éclairée et scientifiquement documentée à la prise de décision en matière de santé.

Pour cela, elle encourage la réalisation de revues systématiques de la littérature de haut niveau méthodologique dans différents domaines de la santé, et en facilite l'accès. Fondée en 1993, la Collaboration Cochrane inclut actuellement 15000 contributeurs de plus de 100 nationalités différentes. Elle fut lancée un an après l'ouverture du Centre Cochrane à Oxford (à présent le UK Cochrane Center), fondé par Sir Iain Chalmers et ses collègues, et nommé d'après l'épidémiologiste anglais Archibald Cochrane. « Archie » fut amené à traiter plus de 20 000 soldats pendant la guerre civile espagnole, alors qu'il était lui-même prisonnier de guerre (entre 1941 et 1944). Ses patients souffraient de graves maladies, comme la fièvre typhoïde ou des diarrhées aiguës infectieuses, et n'avaient accès qu'à 600 kilocalories par jour pour se nourrir. Néanmoins, il n'eut à déplorer que 4 morts parmi les soldats qu'il prit en charge, ce qui lui sembla à raison sans relation avec les maigres recours thérapeutiques dont il disposait (de l'aspirine, des antiseptiques et des antiacides). Il comprit alors que le traitement n'était pas efficace par lui-même, mais parce qu'il permettait de révéler les incroyables pouvoirs de récupération inhérents au corps humain. Cette constatation appuyait les débuts de la médecine fondée sur la preuve : il faut pouvoir comparer un traitement à un placebo ou à un autre traitement pour pouvoir affirmer son efficacité, car toute intervention à visée thérapeutique, qu'elle contienne ou non un principe actif sur la pathologie, peut améliorer l'état de santé du patient par l'effet placebo seul. C'est le principe des essais cliniques contrôlés (le groupe contrôle étant souvent le groupe placebo), dont la randomisation (allocation au hasard du traitement reçu : principe actif ou placebo) augmente encore la valeur scientifique.

Dans ses écrits d'après-guerre (1979), Archibald Cochrane consigna l'idée d'établir un recueil des essais cliniques randomisés pertinents par année et par spécialité médicale : « *It is surely a great criticism of our profession that we have not organised a critical summary, by specialty or subspecialty, adapted periodically, of all relevant randomized controlled trials.* » [51]. Cette idée fut reprise dans les années 1980 par Sir Iain Chalmers, obstétricien, qui recensa les études cliniques de sa spécialité dans un livre : « the Oxford Database of Perinatal Trials », avant de présider à l'ouverture du premier Centre Cochrane en 1992. La Collaboration Cochrane est à présent une organisation de renommée internationale [52], [53].

Le référentiel PRISMA

PRISMA, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, est un référentiel disponible sur internet et publié dans de nombreux journaux scientifiques (en accès libre) qui décrit le contenu minimal adéquat pour publier les revues

systematiques et méta-analyses, et leur protocole, à disposition des auteurs, reviewers et éditeurs. Le « PRISMA statement » fut publié en 2009 sous la forme d'une « checklist » (<http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA%202009%20checklist.pdf>, Annexe 1), et d'un « flow diagram » (<http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA%202009%20flow%20diagram.pdf>), accompagnés du « PRISMA Explanation and Elaboration document » [54], [55].

Le travail présenté dans cette Thèse suit les recommandations Cochrane et le format PRISMA pour la conduite et la publication des revues systematiques de la littérature et méta-analyses. Les référentiels Cochrane sont accessibles sur le site de la Cochrane, incluant un module de téléformation initiale (<https://training.cochrane.org/interactivelearning>) et le « Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions » (<http://handbook-5-1.cochrane.org>).

2-CONDUIRE UNE REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTÉRATURE : POINTS CLÉS

Etablir et publier le PROTOCOLE [56]

La réalisation d'une revue systematique est par nature soumise à de nombreuses décisions subjectives. Afin de **minimiser le risque de biais** dans le processus de revue, ces décisions devraient être prises sans être influencées par les résultats des études incluses dans la revue. Une connaissance préalable par les auteurs de la revue des résultats d'une étude potentiellement éligible peut, par exemple, influencer la formulation de la question de la revue, les critères d'éligibilité des études ou le choix des interventions à comparer. Puisque les revues de la littérature sont par définition rétrospectives, il est important que les méthodes qui vont être utilisées soient définies à l'avance.

La publication du protocole avant la prise de connaissance des études disponibles par les auteurs **réduit l'impact des biais** des auteurs de la revue, promeut la **transparence** des méthodes et des moyens d'analyse, réduit le risque potentiel de **duplication** des revues, et expose les méthodes planifiées au **jugement critique** des lecteurs. Des changements dans les méthodes initialement décrites peuvent s'avérer nécessaires, et se traduisent par des **amendements au protocole**, qui sont également rendus publics. Néanmoins, toute modification Post Hoc (comme l'exclusion d'une étude initialement incluse), lorsque l'impact des résultats des études est connu, est à haut risque de biais et doit donc être évitée.

Les protocoles des revues Cochrane sont **publiés** dans le Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR). Toutes les revues enregistrées dans le CDSR sont automatiquement référencées dans PROSPERO. Tout protocole de revue systématique ou méta-analyse devrait donc apparaître dans PROSPERO.

Les référentiels nécessaires à l'établissement du protocole de la revue sont les suivants :

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Chapter 4 : Guide to the contents of a Cochrane protocol and review (accessible sur internet, [56]). Ce chapitre donne une description précise du contenu du protocole attendu pour une revue Cochrane ;
- PRISMA-P 2015 Checklist (<http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA%202009%20checklist.pdf>, Annexe 1).

Le protocole doit être écrit au futur, de préférence avec un langage scientifique mais qui reste accessible à tous les lecteurs potentiels, et en phrases complètes. Il se compose de plusieurs sections :

- Informations administratives : titre de la revue, nom des auteurs et contributeurs, amendements éventuels, sources de financement et sponsors ;
- Introduction : rationnel et question de la revue, objectif principal résumé en une phrase et répondant au format PICO ;
- Méthodes : elles doivent être décrites précisément, de sorte qu'elles puissent être reproduites à l'identique, et en supposant que le nombre et la qualité d'études suffisants seront disponibles dans la littérature actuelle. Il faut éviter d'exclure les études non publiées ou publiées en d'autres langues que l'anglais.

Dans la section Méthodes sont décrits les critères d'éligibilité des études, selon :

- o La Population considérée (âge, genre, pathologie, mode de recrutement, conduite à tenir quant à l'inclusion si une étude contient des participants répondants aux critères d'inclusion et d'autres n'y répondant pas),
- o L'Intervention (décrite en détails, en considérant la possibilité d'interventions combinées et la conduite à tenir face à une étude qui en utiliserait),
- o La Comparaison à prendre en compte (autre intervention, placebo, surveillance simple...),
- o Le type de Résultats étudiés (survie ou qualité de vie, données biologiques...) et leur temporalité (1 mois ou 10 ans après une chirurgie ?) en les classant selon leur pertinence (primaires ou secondaires) et en indiquant les différences minimales de résultats qui seront considérées significatives sur le plan clinique ou statistique,

- Le type d'étude. Les essais cliniques contrôlés randomisés doivent être privilégiés, et l'inclusion d'autres types d'études doit être justifiée par des facteurs éthiques ou logistiques détaillés dans le protocole (comme cela fut le cas dans ce travail de Thèse).

Les bases de données qui seront utilisées, de même que toute autre source d'études scientifiques qu'il serait envisagé d'exploiter, doivent être citées avec les dates prévues de recherche. La stratégie de recherche telle qu'elle sera « entrée » dans les bases de données, avec ses restrictions éventuelles, peut également être présentée ;

- Mode de traitement des études :

- Le traitement des données doit être précisé : manuel (fastidieux et à risque d'erreurs, mais personnalisable), ou par logiciel dédié (RevMan pour les revues Cochrane, Distiller SR comme dans ce travail de Thèse, ou autre) ;
- Le processus de sélection : il fait habituellement appel à au moins deux auteurs indépendants afin de minimiser les risques d'erreurs et de biais. Doivent être indiqués : le nombre total d'auteurs impliqués, la conduite à tenir en cas de désaccord des auteurs (discussion, recours à un troisième auteur « expert »...), les différentes phases de sélection des études (souvent d'abord le « screening » d'après le titre et l'abstract, puis la vérification de l'éligibilité d'après le manuscrit complet, et enfin l'inclusion dans la revue) ;
- Le processus de collection des données doit être détaillé, avec : formulaires de recueil et d'extraction de données à partir des études incluses, nombre d'auteurs impliqués (au moins deux), conduite à tenir en cas de désaccord des auteurs,
- Les données à extraire doivent également apparaître ;
- Le type de résultats considérés, avec hiérarchisation ;
- Les méthodes d'évaluation du risque de biais des études individuelles sont précisées ;
- La conduite à tenir en cas de données manquantes dans les études individuelles doit être donnée (nombre et chronologie des tentatives pour contacter les auteurs des études) ;

- Mode de traitement des données extraites :

- Les critères selon lesquels les données des études individuelles pourront faire l'objet d'une synthèse quantitative sont indiqués ;

- Le cas échéant, les méthodes statistiques qui seront employées sont décrites ;
- Si une synthèse quantitative est impossible, le type de résumé prévu est décrit ;
- La prise en charge (recherche et gestion) des méta-biais (biais de publication de chaque étude ou présentation sélective de certains résultats par les auteurs des études) est indiquée.

Rechercher les études individuelles [57]

Ce sont les études qui devraient représenter la matière première des revues systématiques de la littérature, et non les articles relatant les résultats de ces études. Une seule étude peut être relayée par plus d'un article scientifique, chacun d'eux pouvant contenir des informations utiles à la revue. Néanmoins, identifier les rapports publiés sous forme d'articles scientifiques relatant le résultat des études est actuellement l'approche la plus simple pour identifier la majorité des études, obtenir des informations sur leurs méthodes et leurs résultats. Les **registres d'essais cliniques** sont une source d'information majeure dans ce contexte. De même, les bases de données principales qui recensent les articles scientifiques publiés ces dernières années sont une source indispensable à explorer. Elles sont au nombre de trois : **CENTRAL**, **MEDLINE** et **EMBASE**. L'aide d'un bibliothécaire spécialisé en matière de Santé ou d'un spécialiste de l'Information doit être recherchée.

La recherche initiale doit être menée avec un objectif : la meilleure **Sensibilité** possible, même si cela doit entraîner une faible Spécificité et une faible précision. Il s'agit de réaliser une recherche **exhaustive**, **objective** et **reproductible** dans diverses sources d'études pour identifier le plus grand nombre possible d'études pertinentes. C'est ce caractère systématique de la recherche qui permet de distinguer les revues systématiques des traditionnelles revues narratives, qui aide à minimiser les biais et ainsi permet de réaliser des estimations fiables des effets des interventions médicales étudiées. Ainsi, une recherche de la seule base de données MEDLINE n'est pas adéquate. En effet, seulement 30% à 80% des essais randomisés publiés seraient identifiables par MEDLINE seule [58]. Bien sûr, des contraintes de temps et de budget sont à confronter à cet idéal de recherche exhaustive.

Différentes sources d'études doivent donc être explorées :

- Les bases de données bibliographiques de santé sont les plus faciles d'accès, et permettent une recherche par des mots du titre et de l'abstract ou par des termes d'indexage standardisés. Il s'agit principalement de CENTRAL, MEDLINE et EMBASE, mais des bases de données **nationales ou régionales** existent également (PASCAL en Europe, www.inist.fr), ou des bases de données **spécialisées dans certains domaines** comme la promotion de la santé (BiblioMap : eppi.ioe.ac.uk/webdatabases/Intro.aspx?ID=7), la santé à travers le monde ou les soins infirmiers (liste disponible : Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.1.0, Chapter 6.2.1.5, [57]).

- **CENTRAL** (The Cochrane Central Register of Controlled Trials) est la base de données la plus complète en termes d'essais cliniques randomisés. Elle contient 530 000 citations dont 310 000 sont issues de MEDLINE, 50 000 d'EMBASE et 170 000 d'autres sources (autres bases de données, recherches manuelles, registres d'essais cliniques...).
- **MEDLINE** contient plus de 25 millions de références à des articles de journaux scientifiques à partir des années 1950 (ou plus récents) (<https://www.nlm.nih.gov/bsd/medline.html>). PubMed offre accès à une version gratuite de MEDLINE, et inclut quelques citations non indexées par MEDLINE. Il est également possible d'accéder à MEDLINE par des plateformes payantes comme Ovid.
- **EMBASE** contient plus de 31 millions de références, à partir de 1974 (https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0008/118988/Embase_Fact_Sheet_Academic_2016.pdf). EMBASE est accessible via EMBASE.com, la version d'Elsevier de EMBASE, qui inclut des articles issus de MEDLINE à partir de 1966. Sur les 4800 journaux indexés dans EMBASE, 1800 ne le sont pas dans MEDLINE, et sur les 5200 journaux indexés dans MEDLINE, 1800 ne le sont pas dans EMBASE.
- Les **registres de citations scientifiques indexées** peuvent être des adjonctions utiles aux principales bases de données (isiwebofknowledge.com ; Scopus de Elsevier https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/15534/supporthub/scopus/#tips) ;
- Les registres répertoriant les **dissertations et Thèses** de doctorats ou de masters (<https://www.proquest.com/products-services/dissertations/>) peuvent être également explorés;

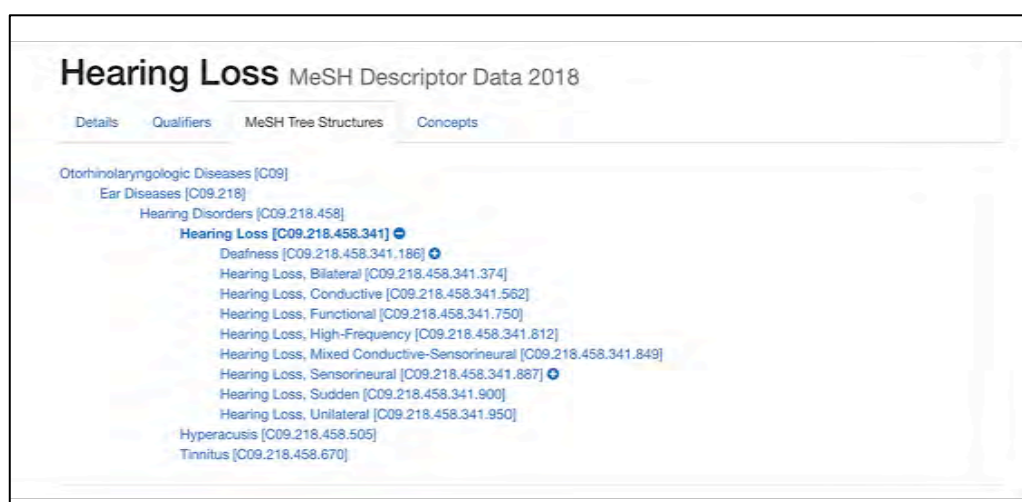
- Les bases de données de « **Grey literature** » comme EAGLE (<http://www.opengrey.eu>) ou le National Technical Information Service NTIS (www.ntis.gov/) recensent des données d'études non publiées de façon formelle dans des livres ou des journaux scientifiques ;
- Le recours à des revues scientifiques et à la recherche hors des bases de données bibliographiques sont également nécessaires pour l'identification de tous les rapports d'études pertinents [59].
 - Les **tables des matières** des journaux scientifiques, surtout pour les journaux spécialistes du domaine d'intérêt, peuvent être parcourues rapidement. Il est conseillé d'imprimer une copie des articles accessibles sur internet le plus rapidement possible, l'accessibilité (et la gratuité) pouvant évoluer dans le temps ;
 - Les **abstracts de conférences** sont une bonne source d'études non publiées : la moitié des études qui y sont citées n'atteindront jamais la publication, et l'autre moitié est publiée sous forme systématiquement différente de l'étude complète [60], [61]. Ils sont répertoriés dans les bases de données BIOSIS (biosis citation index) ;
 - Les **revues de la littérature existantes** sur le sujet d'intérêt de la revue systématique sont une des sources les plus évidentes et pratiques d'articles potentiellement pertinents ;
 - De même, les **références** des articles inclus dans la revue doivent être vérifiées afin d'identifier d'autres études potentiellement intéressantes ;
 - Les **guides de bonne pratique et les référentiels** en matière de santé peuvent permettre de retrouver des études d'intérêt, dans leur bibliographie ou leur argumentaire ;
 - La discussion avec des **collègues** peut être une importante source d'information, pour identifier des études non publiées, qui ne sont parfois accessibles que par ces réseaux de communication informels. De même, des **experts** du domaine étudié peuvent être contactés, pour recueillir leur connaissance d'éventuelles autres études pertinentes aux résultats non publiés.
- Les registres d'essais cliniques nationaux et internationaux comme ClinicalTrials.gov register (clinicaltrials.gov/) sont indispensables pour identifier les études en cours, ou aux résultats non publiés. Une liste complète de ces registres, incluant des registres d'industries pharmaceutiques, est disponible dans le « Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions » version 5.1.0 ([57] Chapter 6.2.3, Box 6.2.h,i).

Le processus de recherche doit être planifié, et adapté à chaque base de données utilisée. La recherche dans CENTRAL doit être large, incluant un vaste champ lexical de termes libres. Peu d'idées doivent être développées, mais chaque idée nécessite d'être recherchée par tous les termes pouvant s'y référer, avec de nombreux synonymes. Dans MEDLINE, la stratégie de recherche doit faire appel à une combinaison de termes libres et de « Medical Subject Headings » (MeSH), qui sont des termes référencés indexés, différents pour chaque base de données. EMBASE doit être explorée par une recherche de termes libres dans tous les champs de recherche offerts (titre, abstract, texte...). La **stratégie de recherche complète** pour chaque base de données doit être présentée dans un Appendix de la revue, pour ainsi être sauvegardée, et le **nombre d'articles** retrouvé pour chaque base de données doit être consigné avec la **date** de la recherche. De cette façon, d'autres chercheurs peuvent, s'ils le souhaitent, mettre à jour la recherche ou la vérifier, en la reproduisant de la façon exacte dont elle a été menée la première fois. Il est donc préférable de **copier-coller** l'algorithme de recherche utilisé pour chaque base de données au moment même de la recherche (il ne faut pas le retaper), pour inclure les éventuelles fautes de frappes ou variantes orthographiques.

La stratégie de recherche doit faire appel aux principaux concepts issus du titre de la revue et des critères d'éligibilité : la condition de santé étudiée (par exemple, dans ce travail, la surdité unilatérale), la population concernée (les enfants), l'intervention d'intérêt (toute tentative de réhabilitation), le design des études à inclure. Il faut « viser large » et privilégier la Sensibilité de la recherche. En effet, considérant un temps de lecture moyen de deux abstracts par minute, un « screening » efficace permet de trier 120 articles issus de la recherche initiale par heure. **Le type de résultats que l'on souhaite étudier** (comme dans ce travail de Thèse la qualité de vie) **ne doit PAS apparaître dans la stratégie de recherche** initiale afin de garder la plus grande Sensibilité possible. De même, aucune restriction en termes de langage ou de type de publication ne devrait être appliquée à la recherche initiale.

MEDLINE et EMBASE peuvent être explorées à l'aide de termes standardisés désignant des sujets médicaux : les termes d'indexage standardisés, ou « standardized subject terms ». Ils sont nommés « medical subject headings » (MeSH) dans MEDLINE, et « Emtree » dans EMBASE. Ils sont identifiables dans un thésaurus dédié pour chaque base de données, et peuvent être « explosés » ou « expansés », pour inclure automatiquement des termes plus spécifiques dans la recherche. Ainsi, « hearing loss » est un MeSH qui, s'il est « explosé », contient les termes « Deafness, Hearing loss bilateral, Hearing loss conductive, Hearing loss functional,... » (Figure 18).

Figure 18 – Description des données « contenues » dans le Medical Subject Heading « Hearing Loss », dans MEDLINE



Il est important de noter que MEDLINE ne dispose pas d'abstracts pour les articles antérieurs à 1976. Il est donc souhaitable d'effectuer une recherche par MeSH dans tout le texte en plus de rechercher des termes libres et des MeSH dans le titre et l'abstract. Afin d'être aussi exhaustif que possible, il est souhaitable d'utiliser un large champ lexical de termes libres, en utilisant :

-La « truncation » (random* pour random, randomised, randomized, randomly etc), qui désactive la recherche de MeSH et les phrases dans PubMed ;

-La « wildcard » (wom?n for woman or women) ;

-Les termes liés (« brain » OR « head ») ;

-Tous les synonymes d'un même mot (« pressure sore » or « decubitus ulcer») ;

-Les orthographes variables d'un même mot (« tumor » OR « tumour »).

Parmi les opérateurs booléens, le « OR » et le « AND » peuvent être bien sûr utilisés, mais le « NOT » est à éviter.

Sur l'interface PubMed de MEDLINE, une phrase (cochlear implant) sans format mène à une recherche de Medical Subject Headings (par un procédé intitulé « term mapping »). Il faut ajouter des guillemets ('cochlear implant'), un tiret (cochlear-implant) ou un suffixe (cochlear implant[tw]) pour rechercher la phrase telle quelle ou un MeSH sans expansion (l'expansion est sinon automatique).

Enfin, afin de rendre compte des résultats de la recherche, il est recommandé par le référentiel PRISMA et la Cochrane d'établir un « flow diagram », qui devra présenter :

- le nombre d'articles uniques identifiés par les recherches,
- le nombre d'articles exclus après une sélection préliminaire (selon les titres et abstracts),
- le nombre d'articles dont le texte complet a été étudié,
- le nombre d'articles finalement inclus pour extraction des données.

Sélectionner les études et collecter les données [62]

Les résultats d'une revue systématique reposent de façon critique sur le choix d'inclure ou non les études, comme sur le choix des données à présenter et analyser. Les méthodes sous-tendant ces décisions devraient donc être publiées dans un souci de transparence, et choisies pour minimiser les biais et les risques d'erreurs humaines. Ainsi, le travail de screening et de sélection des études, puis de collection des données d'intérêt, devrait être réalisé par au moins **deux personnes de façon indépendante**. Ces auteurs, idéalement, incluent un spécialiste du domaine de la revue, et un néophyte sans opinion préexistante sur les travaux dans ce domaine. Leurs désaccords seront résolus soit par la discussion, soit par l'arbitrage d'un auteur expert. L'aveugle (des auteurs, du journal de publication...) est difficile à obtenir et ne garantit pas une protection contre les biais de sélection.

De plus, il est conseillé de considérer un travail de recherche plutôt que l'article qui le relate : le matériau unitaire de la revue systématique est l'étude scientifique, et non pas les rapports qui en sont faits. Si plusieurs articles traitent de la même étude, il est donc conseillé de les lier ou de les rassembler. Ces duplicatas doivent être recherchés par un travail de détection pointu, basé sur le nom des auteurs, la localisation de l'étude, la date et la durée ou les interventions spécifiques à l'étude. Certains logiciels de revues systématiques proposent une détection automatique des duplicatas, mais les résultats du traitement rapide des informations qu'ils proposent sont à vérifier manuellement. L'inclusion de la même étude plus d'une fois dans une revue systématique serait un vecteur de biais important.

Le **processus typique de sélection** se déroule selon les étapes suivantes :

- 1-Rassembler les résultats de la recherche systématique grâce à un logiciel de management des références, et retirer les duplicatas de la même étude ;
- 2-Examiner les titres et les abstracts pour exclure les articles dont l'absence de pertinence pour la revue est évidente (à cette étape, mieux vaut inclure par excès) ;
- 3-Récupérer le texte entier des rapports et articles inclus à cette étape ;
- 4-Lier ensemble les rapports multiples d'une même étude ;
- 5-Examiner le texte entier des articles potentiellement éligibles à l'inclusion en vérifiant leur compatibilité avec les critères d'éligibilité de la revue ;
- 6-Correspondre avec les investigateurs des études lorsque cela est nécessaire, pour clarifier les critères d'éligibilité ou obtenir de plus amples informations sur certains résultats non détaillés dans le rapport de l'étude ;
- 7-Prendre les décisions finales d'inclusion ou d'exclusion des études et procéder à la collection des données.

Il est conseillé de vérifier l'applicabilité des critères d'éligibilité des études sur un échantillon d'une dizaine d'articles, dont certains sont à exclure de façon certaine, d'autres à inclure de façon certaine, et certains entre-deux (même si cela suppose une connaissance préalable des articles issus de la recherche systématique, ou au moins de certains d'entre eux).

Les **données à collecter** doivent être répertoriées à l'avance, dans le protocole de la revue, de même que la stratégie de recueil de ces données (nombre d'auteurs impliqués, formulaires de collection des données). Une liste des données potentiellement pertinentes à collecter est proposée en Tableau 2.

Items not in square brackets should normally be collected in all reviews; items in square brackets may be relevant to some reviews and not others.

<p>Source</p> <ul style="list-style-type: none"> • Study ID (created by review author); • Report ID (created by review author); • Review author ID (created by review author); • Citation and contact details; <p>Eligibility</p> <ul style="list-style-type: none"> • Confirm eligibility for review; • Reason for exclusion; <p>Methods</p> <ul style="list-style-type: none"> • Study design; • Total study duration; • Sequence generation*; • Allocation sequence concealment*; • Blinding*; • Other concerns about bias*; <p>Participants</p> <ul style="list-style-type: none"> • Total number; • Setting; • Diagnostic criteria; • Age; • Sex; • Country; • [Co-morbidity]; • [Socio-demographics]; • [Ethnicity]; • [Date of study]; <p>Interventions</p> <ul style="list-style-type: none"> • Total number of intervention groups; <p><i>For each intervention and comparison group of interest:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Specific intervention; • Intervention details (sufficient for replication, if feasible); • [Integrity of intervention]; 	<p>Outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Outcomes and time points (i) collected; (ii) reported*; <p><i>For each outcome of interest:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Outcome definition (with diagnostic criteria if relevant); • Unit of measurement (if relevant); • For scales: upper and lower limits, and whether high or low score is good; <p>Results</p> <ul style="list-style-type: none"> • Number of participants allocated to each intervention group; <p><i>For each outcome of interest:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sample size; • Missing participants*; • Summary data for each intervention group (e.g. 2×2 table for dichotomous data; means and SDs for continuous data); • [Estimate of effect with confidence interval; P value]; • [Subgroup analyses]; <p>Miscellaneous</p> <ul style="list-style-type: none"> • Funding source; • Key conclusions of the study authors; • Miscellaneous comments from the study authors; • References to other relevant studies; • Correspondence required; • Miscellaneous comments by the review authors.
--	---

*Full description required for standard items in the 'Risk of bias' tool (see Chapter 8, Section 8.5).

Tableau 2 - Données à collecter lors de la réalisation d'une revue systématique de la littérature, issu du Cochrane Handbook for Systematic Reviews, Chapter 7

Quelques points forts concernant les données à collecter :

-concernant les participants et l'environnement de l'étude : il faut s'intéresser aux caractéristiques pouvant affecter les résultats de l'intervention ou modifier son applicabilité. L'âge, le sexe, parfois le caractère ethnique ou la condition sociodémographique des participants, leurs comorbidités doivent être relevés. De même, le contexte géographique peut avoir son importance selon les caractéristiques culturelles du lieu où l'étude se déroule, qui peut influencer le mode de réalisation de l'intervention ou son résultat (maîtrises technologiques différentes, suivis différents ...).

-Concernant les interventions : en plus de caractéristiques expérimentales basiques (type de médicament ou de matériel utilisé, dose, voie d'administration, horaires d'administration, durée de traitement), le concept d' « **intégrité de l'intervention** » doit être exploré pour les interventions complexes ou à haute composante qualitative (mesures préventives comme l'aide à l'arrêt de tabac). Ce concept d'intégrité de l'intervention » se rapproche de la compliance ou de la fidélité. En pratique, l'intervention qui a été réalisée a-t-elle été la même que l'intervention qui était planifiée par le protocole de l'étude ? Il s'agit de vérifier le nombre, la durée et la fréquence des composantes prévues de l'intervention (par exemple les visites de suivi). Il faut également s'attacher à des aspects qualitatifs de l'intervention qui ne seraient pas directement liés à une prescription ou à un matériel, comme l'enthousiasme et le niveau d'expérience du chercheur en contact avec les participants (la *qualité de la délivrance*). Enfin la *réponse des participants* doit être évaluée (participent-ils pleinement ou pas, quel est leur niveau d'enthousiasme ?). Le fait que les sujets de chaque groupe reçoivent uniquement les interventions prévues doit être également vérifié. S'il est en pratique difficile de réaliser l'intervention prévue, la faisabilité réelle du programme sera très faible.

-Concernant la mesure des effets de l'intervention : seuls les résultats d'intérêt pour répondre à la question de la revue (spécifiés par le protocole) devraient être collectés. Cependant, établir une liste complète de tous les types de résultats recueillis par l'étude permet une vérification détaillée du biais lié au report sélectif de certains résultats. Il est important d'extraire en parallèle aux résultats chiffrés la définition, ou la description précise du résultat d'intérêt (méthode diagnostique, nom de l'échelle, définition d'un seuil...) et la temporalité de recueil. Pour les échelles, les limites supérieures et inférieures, le caractère favorable ou défavorable d'un score haut ou bas, les références citées pour les définir et les valider doivent être reportés. Les effets indésirables, leur définition et leur intensité devraient être extraits s'ils sont recherchés par la revue systématique. Il est à noter que les mesures de qualité de vie sont des mesures générales qui ne recherchent pas particulièrement les effets indésirables des interventions, et ne peuvent donc pas être

considérées comme des substituts à une évaluation détaillée de sécurité et de tolérance d'un traitement.

-Concernant les résultats : il ne faut recueillir que les résultats spécifiés d'intérêt dans le protocole de la revue systématique. Plusieurs valeurs peuvent être rapportées pour l'évaluation d'un même effet (par exemple, à l'aide de différentes échelles de mesure, dans différents sous-groupes, ou à différents délais après une intervention). Les protocoles devraient donc être le plus spécifique possibles pour que les auteurs choisissent quelles données sélectionner. La taille de l'échantillon de population concernée par chaque résultat doit être collectée, au besoin en dessinant un diagramme de flow si l'article publié concerné n'en présente pas. Pour une variable continue, il est recommandé de recueillir la moyenne et la déviation standard (écart type à la moyenne) en plus du nombre de participants, mais ces données ne sont souvent pas directement accessibles, en particulier la déviation standard. Des méthodes statistiques alternatives peuvent alors permettre de calculer ou d'estimer une déviation standard manquante à l'aide d'autres données (comme l'erreur standard, l'intervalle de confiance, les résultats du t-test ou la valeur de P). Parfois, les déviations standard manquantes peuvent être extrapolées à partir d'études qui étudient le même résultat dans une population similaire.

Il est également conseillé de noter les conclusions des auteurs de chaque étude telles qu'ils les ont publiées, afin que les auteurs de la revue puissent vérifier l'absence d'erreur notamment dans la direction de l'effet (bénéfique ou néfaste) pour les échelles. Les articles et autres rapports des études sont la source principale des données, mais il est très fréquemment nécessaire d'initier une correspondance avec les auteurs des travaux scientifiques afin d'obtenir les données précises nécessaires à la réalisation de la revue systématique ou de la méta-analyse, souvent manquantes ou incomplètes dans les articles.

Formulaire de collection de données

Afin de réaliser la collecte des données de façon transparente et reproductible, ainsi que de garder une trace de toutes les décisions (et changements de décision) qui sous-tendent la réalisation d'une revue systématique, il est nécessaire d'utiliser des formulaires spécifiques à chaque revue. Il est conseillé de consacrer du temps à leur élaboration, et de les tester sur un échantillon d'une dizaine d'articles afin de les modifier si nécessaire avant d'élargir leur usage à l'ensemble des articles de la revue. Pour rappel, au moins deux auteurs seront impliqués dans cette tâche, et il faut donc que l'utilisation du formulaire soit facile et claire. En pratique, plusieurs formulaires différents peuvent être utilisés ; par exemple, l'un servira à vérifier les critères d'éligibilité des études, un autre permettra d'évaluer le risque de biais et un dernier sera utilisé pour collecter les données en vue de la

méta-analyse. Ces formulaires peuvent être envisagés sous forme papier ou en version électronique, selon les préférences des auteurs. Si la version papier est plus facile à mettre en place ou à modifier, et permet de garder une trace de toutes les modifications effectuées, la version électronique permet quant à elle de grouper l'extraction et l'enregistrement des données en une seule étape, de stocker et d'exploiter plus facilement les données des revues comprenant un grand nombre d'études, et de convertir aisément certaines données (par exemple, obtenir la déviation standard à partir de l'erreur standard, ou des kilogrammes à partir de pounds).

Elaboration d'un formulaire de collection de données

La première chose à considérer est probablement la longueur du formulaire que l'on s'apprête à élaborer. Un formulaire trop long peut parfois excéder la taille de l'article source, et être fastidieux à remplir comme à exploiter. De même, un formulaire trop succinct peut être source de perte de temps, car contraignant à revenir aux articles déjà exploités pour extraire des données supplémentaires. La checklist présentée en Tableau 2 peut servir d'exemple des données à inclure dans le formulaire. L'appartenance à la revue, ainsi qu'un identifiant unique doivent apparaître sur les formulaires, parce qu'ils sont parfois adaptables et adaptés entre différentes revues. Assigner une date de remplissage au formulaire peut aider à n'utiliser que la version la plus récente, en minimisant le risque d'erreur de version. Le nom de l'auteur qui complète le formulaire doit apparaître, et il est conseillé de laisser un espace considérable proche du début du formulaire pour la prise de notes. Ainsi, les éléments à vérifier apparaissent du premier coup d'œil et non pas en fin de formulaire où ces informations parfois cruciales seraient moins accessibles. Un identifiant unique doit être assigné à l'étude, un autre à l'article considéré, et ils doivent tous deux apparaître dans le formulaire. Il est conseillé d'utiliser des cases à cocher ou des réponses pré-entrées afin de gagner du temps lors du remplissage, et d'inclure des réponses du type « non reporté » ou « non clair » en plus des réponses « oui » et « non ». Il est crucial de préciser la source de chaque information-clé collectée : s'agit-il du texte de l'article, auquel cas une citation entre guillemets ou un numéro de ligne peuvent être reportés, ou bien s'agit-il d'une information obtenue grâce à des résultats non publiés ou à une correspondance avec les auteurs de l'étude ? Ces informations servent notamment en cas de désaccord entre les différents auteurs impliqués dans le recueil des données, afin d'alimenter leur discussion sans la perte de temps qu'imposerait un retour à l'article source.

Les logiciels dédiés à la réalisation de revues systématiques et méta-analyses sont souvent pourvus de formulaires « type » qu'il est possible d'adapter aux besoins d'une revue en

particulier, notamment pour les étapes de sélection des articles (screening d'après le titre , puis d'après le titre et l'abstract...).

3 – ÉVALUER LE RISQUE DE BIAIS DANS LES ÉTUDES INCLUSES [63]

Points essentiels

- Les imperfections de design ou de réalisation des études de santé individuelles soulèvent des doutes sur la validité de leurs résultats, qu'il faut donc vérifier.
- La vérification de la validité des études incluses dans la revue systématique doit reposer sur le risque de biais de leurs résultats, c'est-à-dire le risque de sur ou sous estimation de l'effet réel de l'intervention.
- De nombreux outils sont disponibles pour évaluer la qualité méthodologique des essais cliniques randomisés. Néanmoins, l'utilisation d'échelles qui fournissent un score global de qualité (score « résumé ») est très fortement déconseillée.
- La Cochrane recommande l'utilisation d'un outil spécifique d'évaluation du risque de biais de chaque étude incluse. Ce-dernier comprend une estimation du niveau de risque de biais, et le rationnel (« fondement ») de cette estimation pour chaque facteur de risque. Il se présente sous la forme d'un tableau, où chaque entrée correspond à une caractéristique particulière de l'étude. Le risque de biais peut être jugé « faible », « haut », ou « incertain », la dernière catégorie indiquant un manque d'information sur le potentiel de biais.
- Dans les essais cliniques, les biais peuvent être globalement classés en biais de sélection, biais de performance, biais de détection, biais d'attrition, et biais de report, qui seront détaillés ci-après.
-

Introduction au risque de biais et définitions

Pour pouvoir établir des conclusions fiables, une revue systématique de la littérature doit s'appuyer sur des études individuelles aux résultats valides. Une méta-analyse réalisée à partir d'études individuelles aux résultats erronés risque de produire un résultat faux, avec certes un intervalle de confiance restreint, mais autour d'une mauvaise estimation de l'effet. L'évaluation de la validité des études individuelles est donc une composante essentielle pour une revue systématique de la littérature, et doit influencer sur l'analyse, l'interprétation et les conclusions de la revue.

La validité d'une étude présente deux aspects. D'abord, il s'agit de savoir si le questionnement scientifique que propose l'étude est approprié. C'est la **validité externe**, dont l'évaluation dépend des objectifs de l'étude, des perspectives d'applicabilité et du potentiel de généralisation des résultats. Ensuite, il faut se demander si les méthodes mises en œuvre pour répondre au questionnement scientifique sont « correctes », c'est à dire non biaisées. C'est la **validité interne**, souvent reportée sous le terme de « qualité méthodologique ». Néanmoins, ce dernier terme devrait être évité, pour ne pas engendrer de confusion avec la « qualité de la preuve », soit la confiance que l'on peut avoir en l'estimation de la taille de l'effet pour un résultat donné. De plus, il est réducteur de penser qu'un haut risque de biais est forcément lié à de faibles standards méthodologiques, et vice-versa. En effet, dans de nombreux cas le risque de biais ne peut être évité, comme par exemple lorsque l'aveugle ne peut être obtenu (procédures chirurgicales lourdes...). De même, des critères méthodologiques validés (CONSORT statement [64]) comme l'obtention de l'accord d'un Comité d'Ethique ou le calcul de la taille de l'échantillon (nécessaire à la puissance de l'étude) sont des facteurs de qualité qui ne sont pas directement liés à une diminution du risque de biais.

Un **biais** est une erreur systématique, c'est-à-dire une déviation par rapport à la réalité, influant sur les résultats et l'estimation de l'effet d'une intervention. La magnitude des biais est très variable, mais peut parfois être substantielle, certains résultats apparents n'étant que la résultante de l'accumulation de biais, voire même d'un seul biais. Il est impossible de savoir dans quelle mesure les biais ont pu affecter les résultats d'une étude donnée, ce pourquoi il est plus approprié d'utiliser la notion de **risque de biais**. Il ne faut pas confondre les biais, qui sont une erreur systématique (des répliques de la même étude conduiraient à la même conclusion erronée), avec l'**imprécision**, qui est une erreur aléatoire (des répliques de la même étude conduiraient à diverses estimations de l'effet par variations d'échantillonnage), et qui est reflétée par l'intervalle de confiance des résultats.

De nombreux outils ont été développés pour évaluer les risques de biais d'une étude, souvent sous forme d'échelle ou de checklist, qui conduisent le plus souvent à un score global de niveau de risque de biais. Néanmoins, nombre de ces outils contiennent des items qui ne sont pas liés à la validité interne, comme par exemple le calcul de la puissance de l'étude (critère de précision). De plus, ils confondent souvent le « report » d'un élément de design de l'étude (c'est à dire le fait d'en faire mention dans le rapport publié de l'étude, souvent un article scientifique) avec sa « réalisation ». En effet, il faut s'attacher à savoir comment l'étude a été réalisée dans ses détails (« réalisation »), et si cela est source

de risque de biais ou non, et non au fait de savoir si cela est mentionné dans l'article qui relate l'étude (« report »). L'utilisation d'échelles est donc déconseillée. En effet, aucune preuve empirique n'appuie leur intérêt [65]. De plus, le calcul d'un score global force à assigner un poids à chaque item qu'il est difficile de justifier, rendant en outre le résultat moins transparent pour le lecteur. Il est préférable d'utiliser des approches simples qui peuvent être reportées dans leur totalité, comme l'outil Cochrane. Une des échelles les plus utilisées fut développée par l'équipe de Jadad pour la recherche sur la douleur [66]. L'utilisation de cette échelle est fortement déconseillée par la Cochrane, car en plus de souffrir des imperfections inhérentes aux échelles, elle porte une emphase démesurée sur le « report » plutôt que la « réalisation », et ne couvre pas un des biais potentiels les plus importants des essais randomisés qu'est le masquage de l'allocation du traitement.

Les sources de biais dans les essais cliniques

1-Le biais de sélection

Le biais de sélection est constitué par les différences systématiques qu'il peut exister entre les groupes comparés, à l'état initial (avant intervention ou traitement). Une randomisation bien réalisée permet de prévenir ce biais en allouant les interventions aux participants de façon aléatoire. Néanmoins, le succès de la procédure dépend de plusieurs processus interdépendants :

-la génération de séquence : c'est la « règle » qui préside à l'allocation des traitements aux participants, qui doit être basée sur le hasard ;

-le masquage de l'allocation : il s'agit de la sécurisation des étapes préalables à l'allocation du traitement, de sorte que le prochain traitement à allouer ne puisse être connu.

Une méthode fiable pour générer une séquence adéquate tout en masquant l'allocation est l'utilisation d'une séquence randomisée (et donc imprédictible) simple.

2-Le biais de performance

Le biais de performance est lié aux différences de traitement des différents groupes en termes de soins et d'exposition à des facteurs autres que la seule intervention étudiée. Le masquage (ou « aveugle ») des participants de l'étude ainsi que des différents intervenants, après l'inclusion, réduit le risque que la connaissance de l'intervention qui est reçue affecte les résultats plutôt que l'intervention en elle-même. L'aveugle bien réalisé permet aux différents groupes de recevoir la même attention, la même application dans la réalisation de l'intervention et des investigations diagnostiques.

3-Le biais de détection

Le biais de détection correspond à la différence systématique qu'il peut exister entre les groupes dans la façon dont un résultat est détecté, mesuré, évalué. Le masquage (ou « aveugle ») des personnes impliquées dans le processus de recueil des données permet de réduire le risque que la connaissance de l'intervention qui est reçue affecte l'évaluation du résultat plutôt que l'intervention en elle-même. Ce masquage est crucial pour l'évaluation de résultats subjectifs, comme le degré de douleur post-opératoire. Pour des résultats dont la probabilité d'être influencée par des données subjectives est plus faible (récidive d'un cancer, résultats biologiques mesurés par prise de sang...), sa nécessité peut être discutée.

4-Le biais d'attrition

Le biais d'attrition correspond aux différences systématiques qu'il peut exister entre les groupes parce que des participants manquent à l'effectif initialement randomisé. En effet, une étude avec des participants manquants aura des résultats manquants, pour deux raisons possibles :

- Des exclusions de l'étude, lorsque certains participants sont omis dans les analyses, malgré la disponibilité de leurs données pour les auteurs de l'étude ;

- Des attritions : situations dans lesquelles les données ne sont pas disponibles, par exemple parce que les patients ont été perdus de vue.

5-Le biais de report sélectif des résultats

Le biais de report est lié aux différences systématiques qui existent entre les résultats mentionnés dans le rapport qui est fait de l'étude et ceux ne l'étant pas. Les résultats montrant une différence statistiquement significative entre les groupes sont plus susceptibles d'être reportés que ceux ne montrant pas de différence significative. Il pourrait s'agir de l'un des biais les plus importants qui peuvent affecter les résultats des études individuelles [67].

6-Autres biais

Dans certaines circonstances, d'autres sources de biais peuvent exister, selon le design de certaines études (biais de recrutement dans les études en cross-over ...) ou dans des circonstances spécifiques (biais de contamination si les interventions expérimentales et contrôle sont mélangées, par exemple si des participants ont rassemblé leurs médicaments...). L'influence éventuelle des promoteurs de l'étude peut être envisagée dans cette section. De même, le nombre de centres impliqués dans la réalisation de l'étude

peut être reporté dans cette section. En effet, l'estimation de l'effet de l'intervention est plus important dans les études mono-centriques que multicentriques, même après correction par la taille de l'échantillon de population [68], [69].

Pour chaque source potentielle de biais, il est important d'envisager l'**ampleur probable** et la **direction probable** du biais. Par exemple, si toutes les potentielles sources de biais d'une étude semblent fausser les résultats vers un manque d'effet, et que l'étude indique que l'intervention est efficace, il peut être conclu à une efficacité de l'intervention même en présence de ces biais potentiels

L'outil Cochrane pour l'évaluation du risque de biais

Pour chaque risque de biais, des caractéristiques spécifiques des études doivent être vérifiées. Ces caractéristiques correspondent aux **sept domaines** de l'outil Cochrane pour l'évaluation du risque de biais, domaines décrits dans le Tableau 3.

Chaque domaine inclut une entrée ou plus selon le nombre de résultats traités. Ainsi, différentes catégories de résultats ou un même résultat mais à différents délais par rapport à l'intervention seront traités par des entrées distinctes pour les domaines « aveugle des participants et des investigateurs », « aveugle de l'évaluation des résultats » et « résultats manquants ».

Les résultats peuvent être groupés en catégories pour limiter le nombre d'entrées, mais ces catégories doivent être les mêmes pour toutes les études incluses dans la revue. La première partie de l'outil (première colonne) permet aux auteurs de la revue de décrire ce qui a été réalisé dans l'étude, de façon suffisamment détaillée pour pouvoir émettre un jugement sur le risque de biais. La seconde partie de l'outil (deuxième colonne) assigne un jugement relatif au risque de biais pour chaque entrée.

Ce risque peut être jugé de trois façons :

- **Faible risque** de biais
- **Haut risque** de biais
- Risque de biais **incertain**.

Tableau 3 - Description des sept domaines de l’outil Cochrane pour l’évaluation du risque de biais avec justification du jugement et présentation du jugement de l’auteur de la revue (Cochrane Handbook Chapter 08).

Domaine	Justification du jugement	Jugement de l’auteur de la revue
Biais de sélection		
Génération de séquence randomisée	Méthodes utilisées pour générer la séquence d’allocation, décrites de façon suffisamment détaillée pour évaluer si une répartition comparable des groupes a été permise.	Risque de biais de sélection (allocation biaisée des interventions) lié à une génération inappropriée de séquence d’allocation.
Masquage de l’allocation	Méthodes utilisées pour masquer l’allocation, décrites de façon suffisamment détaillée pour évaluer si une connaissance anticipée de l’allocation des interventions a été possible.	Risque de biais de sélection (allocation biaisée des interventions) lié à un masquage inapproprié de l’allocation de l’intervention, préalable au démarrage de l’étude.
Biais de performance		
Aveugle des participants et des investigateurs <i>Evaluation séparée pour chaque résultat important (ou classe de résultats)</i>	Toutes les mesures mises en place pour empêcher les participants et les investigateurs de savoir quelle est l’intervention reçue par un participant. Donner toutes les informations relatives à l’efficacité de l’« aveugle » recherché.	Risque de biais de performance lié à la connaissance de l’intervention allouée par les participants et /ou les investigateurs, pendant l’étude.
Biais de détection		
Aveugle de l’évaluation des résultats (collecte des données) <i>Evaluation séparée pour chaque résultat important (ou classe de résultats)</i>	Toutes les mesures mises en place pour empêcher la personne collectant les résultats de savoir quelle est l’intervention reçue par un participant. Donner toutes les informations relatives à l’efficacité de l’« aveugle » recherché.	Risque de biais de détection lié à la connaissance de l’intervention allouée par la personne collectant les résultats.
Biais d’attrition		
Résultats manquants <i>Evaluation séparée pour chaque résultat important (ou classe de résultats)</i>	Complétude des données pour chaque résultat principal, incluant les attritions et les exclusions. Décrire, lorsque les attritions et exclusions sont reportées, leur nombre dans chaque groupe d’intervention (qui sera	Risque de biais d’attrition lié à la proportion, à la nature et au mode de traitement dans l’analyse des données manquantes.

	comparé au total des participants randomisés), leur justification, et si des ré-inclusions dans les analyses ont été réalisées.	
Biais de report		
Report sélectif des résultats	Façon dont la possibilité de report sélectif des résultats a été envisagée et traitée par les auteurs de l'étude.	Risque de biais de report lié au report sélectif de certains résultats.
Autres biais		
Autres sources de biais	Toute préoccupation pour des biais qui ne seraient pas traités par les autres domaines de l'outil.	Risque de biais lié à des problèmes non abordés précédemment.

Des justifications au jugement sont associées à chaque entrée afin de garantir la transparence des résultats. La source de ces informations doit être spécifiée, car bien qu'il s'agisse souvent d'un seul report publié de l'étude (article), il peut s'agir d'un mélange de reports de l'étude, de protocoles, de commentaires publiés ou d'une correspondance avec les auteurs de l'étude. Des citations de l'étude ainsi que des commentaires sont souvent associés dans les justifications au jugement (exemple Tableau 4).

Tableau 4 - Exemples de justifications de jugement diverses pour une risque lié à la génération de séquence, (Chapter 08 Cochrane Handbook for Systematic Reviews).

Table 8.5.c: Examples of supports for judgement for sequence generation entry (fictional)

Sequence generation	Comment: No information provided.
Sequence generation	Quote: "patients were randomly allocated".
Sequence generation	Quote: "patients were randomly allocated". Comment: Probably done, since earlier reports from the same investigators clearly describe use of random sequences (Cartwright 1980).
Sequence generation	Quote: "patients were randomly allocated". Comment: Probably not done, as a similar trial by these investigators included the same phrase yet used alternate allocation (Winrow 1983).

La Collaboration Cochrane propose des critères d'aide à l'évaluation du risque de biais pour chacun des sept domaines. Le tableau ci-après (Tableau 5) présente les critères d'aide au jugement pour les biais d'attrition et de report.

Résultats manquants	
Critères de « faible risque » de biais d'attrition	<p>N'importe laquelle des propositions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Pas de résultats manquants ; -Résultats manquants sans raison susceptible d'influencer les résultats de l'étude ; -Résultats manquants équilibrés en nombre entre les groupes d'intervention, avec des raisons similaires entre les groupes pour le manque de données ; -Pour les résultats manquants des données dichotomiques, la proportion de données manquantes comparée au risque observé d'évènements n'est pas assez importante pour avoir un impact clinique significatif sur l'estimation de l'effet de l'intervention ; -Pour les données continues, la taille de l'effet probable parmi les données manquantes n'est pas assez importante pour avoir un impact clinique significatif sur la taille de l'effet observé ; -Les données manquantes ont été statistiquement imputées par des méthodes appropriées.
Critères de « haut risque » de biais d'attrition	<p>N'importe laquelle des propositions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Résultats manquants pour une raison susceptible d'influencer les résultats de l'étude, avec déséquilibre entre le nombre ou les raisons des données manquantes entre les groupes d'intervention ; -Pour les données dichotomiques, la proportion de données manquantes comparée au risque observé d'évènements est assez importante pour avoir induit un biais clinique significatif dans l'estimation de l'effet de l'intervention ; -Pour les données continues, la taille de l'effet probable parmi les données manquantes est assez importante pour avoir induit un biais clinique significatif dans la taille de l'effet observé ; -Analyse per-protocole avec changements substantiels entre l'intervention reçue et celle assignée lors de la randomisation dans le nombre de participants de chaque groupe ; -Les données manquantes ont été statistiquement imputées par des méthodes potentiellement inappropriées (imputation simple).
Critères de risque de biais d'attrition « incertain »	Report des attritions / exclusions insuffisant pour permettre un jugement en faible ou haut risque de biais (nombre randomisé non précisé, pas de raison donnée pour les données manquantes).

Report sélectif des résultats	
Critères de « faible risque » de biais de report	<p>N'importe laquelle des propositions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> -le protocole de l'étude est disponible et tous les résultats principaux et secondaires pré-spécifiés qui sont d'intérêt pour la revue ont été reportés de la façon pré-spécifiée ; -le protocole de l'étude n'est pas disponible, mais il est clair que le rapport qui en est publié inclut tous les résultats attendus, dont certains qui avaient pu être pré-spécifiés (des textes convaincants de cette nature sont probablement peu répandus).
Critères de « haut risque » de biais de report	<p>N'importe laquelle des propositions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> -tous les résultats principaux pré-spécifiés ne sont pas reportés ; -au moins un résultat principal a été reporté en utilisant des mesures, méthodes d'analyse ou sous-groupes de données (sous-échelles...) qui n'avaient pas été pré-spécifiés ; -au moins un des résultats principaux reportés n'avait pas été pré-spécifié (à moins d'une justification claire, comme l'apparition d'un effet indésirable inattendu) ; -au moins un résultat d'intérêt de la revue a été incomplètement reporté, de telle sorte qu'il ne peut pas être inclus dans une méta-analyse ; -le rapport de l'étude omet un résultats « clé » qu'il serait attendu de rechercher dans une telle étude.
Critères de risque de biais de report « incertain »	Information disponible insuffisante pour permettre un jugement de faible ou de haut risque de biais. Il est probable que la majorité des études appartienne à cette catégorie.

Tableau 5 - Aide au jugement du niveau de risque pour les biais d'attrition et de report, proposée par l'organisation Cochrane (Chapter 08 Cochrane Handbook for Systematic Reviews).

Résumer le risque de biais

Pour se faire une **idée du niveau de risque de biais global** d'une étude pour un résultat, les auteurs de la revue devront décider quels domaines sont les plus « à risque » et doivent être exempts de biais de façon cruciale pour leur revue. Cette décision doit être rationnelle et justifiée de façon explicite par :

-la preuve expérimentale de l'importance des biais qui peuvent exister (Chapter 08 Cochrane Handbook for Systematic Reviews, sections 8.5 to 8.15, il s'agit d'exemples et ordres de grandeur des tailles de l'effet pour chaque biais potentiel comme l'allocation de l'intervention [63]) ;

-la direction probable du biais (si l'effet est sous-estimé alors que l'étude montre qu'un effet existe, ce domaine de risque de biais peut être négligé dans l'évaluation du risque de biais global ; inversement, si cette étude ne montre pas d'effet significatif, ce risque de biais ne peut être négligé). Les preuves expérimentales existantes montrent que le fait de ne pas répondre à la plupart des critères de faible risque de biais est associé à une surestimation de l'effet de l'intervention ;

-la taille probable du biais par rapport à la taille de l'effet observé de l'intervention (si elle est négligeable, ce domaine de risque de biais peut être négligé dans l'évaluation du risque de biais global, et inversement).

Il est également possible de recourir à des **formes résumées de l'évaluation du risque de biais des études incluses**. Il est peu probable que le risque de biais soit le même pour tous les résultats ou classes de résultats au sein d'une même étude, ce pourquoi il est recommandé de résumer le risque de biais pour un seul résultat ou classe de résultats au sein d'une étude parmi les domaines, puis entre les études. Le risque de biais ne peut en aucun cas se voir résumé comme une globalité qui comprendrait toutes les études et/ou tous les résultats, pour deux raisons. Tout d'abord, cela nécessiterait de porter des jugements exhaustifs sur tous les résultats les plus critiques à la prise de la décision sur le risque de biais, alors que fréquemment des données sont manquantes pour ces résultats critiques (comme les effets indésirables). De plus, le niveau de risque de biais est rarement le même entre les résultats, y compris parmi ces résultats jugés cruciaux pour une revue systématique de la littérature. Deuxièmement, parce que les jugements sur le niveau de risque de biais sont susceptibles de varier d'une étude à l'autre selon les changements d'environnement des études, en lien avec les valeurs sociétales en vigueur, et selon d'autres facteurs comme la prévalence de la pathologie considérée.

Trois types de figures peuvent être utilisés pour résumer le risque de biais parmi les études :

-un **graphique en barres**, qui illustre la proportion d'études correspondant à chacun des jugements (« faible risque », « haut risque » ou « risque incertain ») pour chaque entrée de l'outil Cochrane, soit pour chaque domaine de risque de biais, dupliqué s'il existe plusieurs résultats ou classes de résultats principaux (Figure 19) ;

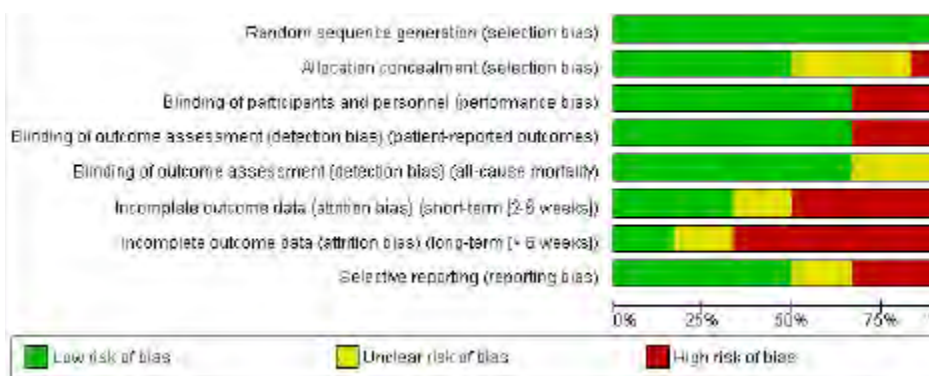
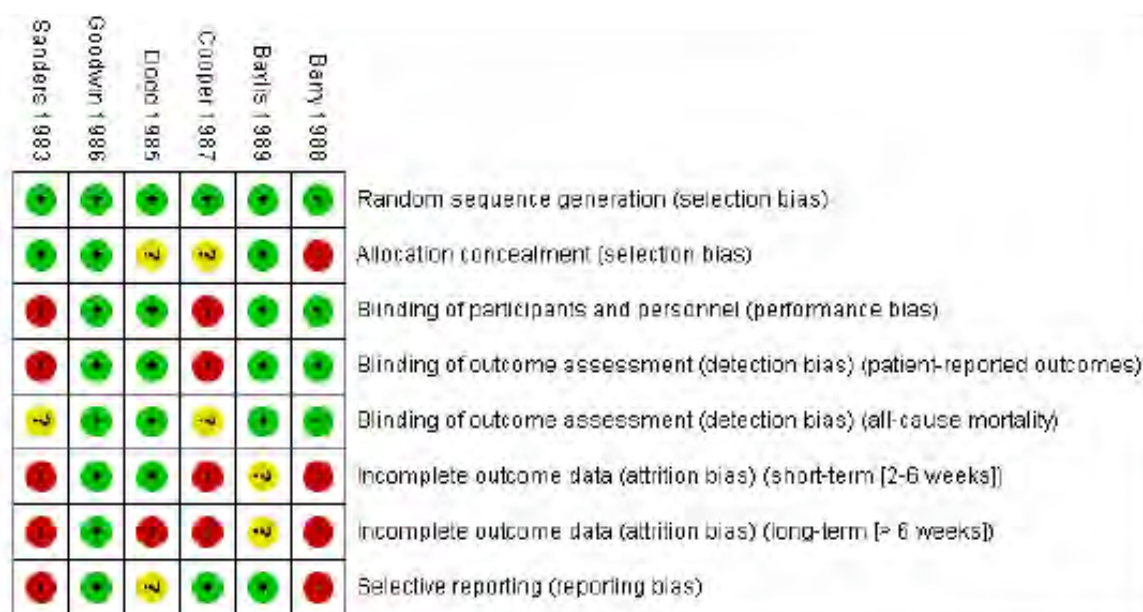


Figure 19 - Exemple de graphique en barres (Chapter 08 Cochrane Handbook for Systematic Reviews).

-une **figure**, qui présente tous les jugements par une entrée double : selon l'étude individuelle considérée et l'entrée de l'outil Cochrane (chaque domaine de risque de biais, dupliqué s'il existe plusieurs résultats ou classes de résultats principaux), Figure 20 ;

Figure 20 - Exemple de figure illustrant le risque de biais entre plusieurs études (Chapter 08 Cochrane Handbook for Systematic Reviews).



-un **forest-plot standard**.

Inclure le risque de biais dans l'analyse et les conclusions

Le risque de biais ainsi évalué, puis résumé, doit être incorporé aux analyses qualitatives ou quantitatives des résultats. Les considérations statistiques répondent souvent à une recherche d'équilibre entre biais et précision. Une méta-analyse incluant toutes les études éligibles produira probablement un résultat de haute précision (intervalle de confiance restreint), mais lourdement biaisé par des erreurs dans la conduite de certaines de ces études. D'un autre côté, n'inclure que les études à faible risque de biais parmi tous les domaines vérifiés risque de produire un résultat non biaisé mais imprécis (s'il n'existe que peu d'études de faible risque de biais). Plus la proportion d'études jugées à haut risque de biais est importante dans les résultats groupés et analysés, plus l'analyse et l'interprétation des résultats seront soumises à caution et moindre sera le niveau de preuve. L'analyse formelle des effets de l'intervention selon le risque de biais peut être réalisée par **méta-régression**.

Pour les résultats dichotomiques, les résultats sont des ratios d'odds ratios (ou de risques ratios) qui comparent les résultats d'études à haut risque ou risque incertain de biais avec ceux des études à faible risque de biais :

Ratio d'OR

$$= \frac{\text{OR de l'intervention dans les études à risque de biais haut ou incertain}}{\text{OR de l'intervention dans les études à faible risque de biais}}$$

Pour les résultats continus, la différence des différences moyennes entre les groupes d'intervention est utilisée. Si l'effet estimé de l'intervention est le même dans les études à risque de biais haut ou incertain et dans les études à faible risque de biais, le ratio d'odds ratios (ou de risques ratios) est égal à 1 et la différence des différences moyennes est égal à zéro. La preuve empirique apportée par l'accumulation des méta-analyses explorées par la discipline qu'est la méta-épidémiologie suggère que, en moyenne, l'estimation de l'effet de l'intervention est exagérée dans les études à risque de biais haut ou incertain par rapport aux études à faible risque de biais.

Il est également important de vérifier l'intervalle de confiance de l'estimation de l'effet dans les études (intervalle de confiance du ratio d'odds ratios ou de la différence des différences moyennes), qui montrera souvent que la différence entre les études à risque de biais haut ou incertain et les études à faible risque de biais est compatible avec à la fois une absence d'effet des biais et un effet substantiel des biais.

De façon large, les études de plus haut risque de biais ou de risque de biais incertain devraient avoir moins de poids dans la méta-analyse, comparées aux études de faible risque de biais. Cependant, les méthodes statistiques systématisées visant à combiner les

résultats de ces différentes études en une analyse globale ne sont pas encore assez abouties pour que leur usage soit recommandé. Différentes autres stratégies peuvent donc être utilisées, visant principalement soit à restreindre l'analyse aux études de moindre risque de biais, soit à la stratifier selon ce risque :

1-Analyse primaire restreinte aux études de faible risque de biais : cette première approche nécessite d'établir un seuil, basé sur des domaines-clé, que les études devront atteindre pour être incluses dans l'analyse (par exemple, au moins 3 domaines sur 4 domaines-clé qui doivent présenter un risque de biais faible). Idéalement, la détermination de ce seuil devrait être décrite dans le protocole de la revue. Les auteurs doivent garder en tête que les seuils sont arbitraires, et que les études peuvent en théorie se situer sur n'importe quel point d'un continuum entre « libre de tout biais » et « indubitablement biaisée ». Plus le seuil fixé est exigeant, plus les études sont similaires en niveau de risque mais faibles en nombre.

2-Réaliser des analyses multiples (stratifiées) : il s'agit de produire diverses estimations de l'effet, selon que :

- toutes les études sont considérées,
- seules les études à faible risque de biais sont analysées
- seules les études à haut risque de biais ou risque incertain sont analysées.

Au moins trois estimations de l'effet sont donc habituellement présentées. Cette stratégie évite de faire un choix difficile (fixer un seuil, exclure certaines études de l'analyse), mais risque d'être source de confusion pour les lecteurs, en particulier ceux qui recherchent une aide à la prise de décision clinique et donc une estimation de l'effet unique et fiable.

3-Présenter toutes les études et fournir une discussion narrative sur le risque de biais : la façon la plus simple d'incorporer l'évaluation des biais aux résultats est de présenter une estimation de l'effet basée sur toutes les études disponibles, associée à une description résumée du risque de biais parmi les études. C'est la seule option lorsque toutes les études ont le même risque de biais. Néanmoins, si le risque de biais est haut de façon homogène parmi les études, la question doit se poser de ne pas réaliser de méta-analyse car ses résultats seront probablement biaisés et non fiables.

4 – INCLURE DES ÉTUDES NON RANDOMISÉES DANS UNE REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE [70]

Les revues systématiques de la littérature et méta-analyses devraient être fondées en priorité sur des essais cliniques randomisés en double aveugle. En effet, il s'agit du type d'étude qui présente le plus faible risque de biais, et ainsi le plus haut niveau de preuve possible. Cependant, certaines contraintes justifient d'inclure des études non randomisées ou ENR dans les revues systématiques de la littérature, notamment lorsqu'il s'agit de vouloir :

- Amener la preuve de l'effet (bénéfique ou délétère) d'une intervention qui ne peut pas être randomisée, ou qui n'a très probablement jamais été étudiée dans des essais randomisés ;
- Amener la preuve de l'effet (bénéfique ou délétère) d'une intervention qui ne peut pas être étudiée de façon appropriée par des essais randomisés, comme lors de l'étude de résultats rares et survenant à long-terme après l'intervention ;
- Fournir une évaluation exhaustive des ENR disponibles et mettre en évidence leurs faiblesses en vue de la réalisation d'un essai clinique randomisé sur le même sujet (il s'agit de prouver la nécessité des essais cliniques randomisés et d'aider à en définir la méthodologie adéquate) ;

Dans ces cas de figure, une revue désintéressée, libre de biais ou de prise de position partielle, qui reporte de façon systématique les résultats et les limites des ENR disponibles dans la littérature, peut être utile et justifiée.

Points-clé

-Pour certaines revues systématiques de la littérature, la question d'intérêt ne peut être explorée par des essais randomisés, et les auteurs de la revue peuvent justifier l'inclusion d'études non randomisées. Par exemple, dans le protocole de la revue systématique de la littérature présentée dans cette Thèse, l'utilisation des ENR est justifiée comme suit :

« We will include randomized controlled trials in the first place. Non-randomized studies (NRS) will only be included where randomized trials are found not to be available, and no attempt to combine evidence from randomized trials and NRS will be made.

This review is conducted to provide evidence of any effect (benefit or harm) of interventions which are extremely unlikely to be studied in randomized trials. There could be an ethical concern to let UHL children used as controls unaided for months of potential language development. For this reason, there must be very few RCTs on hearing aid rehabilitation in UHL children in the current literature.

This known paucity of literature will lead us to include all study designs to collect the maximum of data. After assessment of the risk of bias for each study included, only the studies with the lowest risk will be used for statistical analyses. » (PROSPERO, <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>, ID = CRD42018109417).

-Les biais potentiels sont probablement plus importants dans les études non randomisées que dans les essais randomisés. Les résultats de ces ENR devraient donc être soumis à caution lors de leur inclusion dans les revues et méta-analyses.

-Il est recommandé de s'attacher à vérifier des éléments de design spécifiques de ces études (critères d'éligibilité des participants, collection des données, quelles parties de l'étude avaient un design prospectif...) plutôt qu'à des dénominations ou « labels » génériques de design des études (comme « cas-contrôle » versus « cohorte » par exemple).

-Le risque de biais dans les ENR peut être évalué de la même manière que pour les essais randomisés, mais une attention particulière doit être portée au risque de biais de sélection.

-Les méta-analyses d'ENR doivent vérifier comment les éventuels facteurs de confusion ont été traités, et prendre en compte la probabilité d'augmentation de l'hétérogénéité des résultats (résultant des risques de « confusion » résiduels ainsi que des autres biais parmi les études).

Introduction aux études non randomisées

Les études non randomisées sont définies comme les études quantitatives visant à estimer les effets d'une intervention sans utiliser la randomisation pour allouer les différentes interventions aux différents groupes comparés. L'allocation de l'intervention est alors souvent liée aux décisions de traitement routinières des cliniciens, ou au choix des patients, dans des études que l'on nomme alors « observationnelles ». Il existe de nombreux types d'ENR, comme les études de cohorte, les études dites « contrôle avant-après », les essais contrôlés mais qui utilisent une stratégie de randomisation inappropriée... Néanmoins, la Collaboration Cochrane ne recommande pas l'usage de ces dénominations communes et répandues, et propose une classification plus précise des ENR qui s'attache à des éléments de design spécifiques (et qui sera détaillée ci-après).

Lorsqu'une revue systématique de la littérature inclut des ENR, les auteurs doivent être avertis des écueils auxquels ils s'exposent, principalement :

-la faiblesse méthodologique des designs utilisés, souvent de faible niveau de preuve,

-le fort risque de biais qui résulte de la conduite de ces études. Les biais de sélection et le risque de « confusion » sont particulièrement présents dans les ENR, de

même que le biais de report sélectif des résultats. La « confusion » résulte du déséquilibre de répartition d'un facteur pronostic, dit alors « facteur de confusion », entre les différents groupes d'intervention. Ce déséquilibre est lié au biais de sélection et à l'absence de randomisation. Deux critères sont réunis : un facteur est réparti de façon déséquilibrée entre les groupes ET ce facteur influence les résultats. La « confusion » peut avoir deux effets dans une méta-analyse : décaler l'estimation de l'effet de l'intervention (biais systématique) ou augmenter la variabilité des effets observés (hétérogénéité excessive), [71].

La rédaction du protocole de la revue systématique revêt une importance particulière pour les revues incluant des ENR, de par la complexité des décisions à prendre (lors de la réalisation du travail de revue, de la sélection des études, de l'extraction des données, de l'évaluation des biais ...) et de par leur influence potentielle sur les résultats de la revue. La raison qui justifie l'inclusion de ces ENR doit être exposée dans le protocole, les méthodes et analyses qui seront utilisées doivent y être pré-spécifiées. Des détails spécifiques aux ENR doivent également apparaître, comme les méthodes prévues pour identifier de potentiels facteurs de confusion et pour évaluer le risque que les études individuelles soient soumises au risque de « confusion » qui leur est lié.

Quels types d'études non randomisées inclure ?

Les auteurs de revues systématiques peuvent être amenés à inclure des ENR, si trop peu d'études randomisées peuvent être identifiées, ou si elles présentent trop de limites. Il est néanmoins fortement recommandé de **ne pas tenter de rassembler les preuves issues d'essais randomisés et d'ENR**. Néanmoins, une même revue peut inclure à la fois des essais randomisés pour l'évaluation de certains résultats, et des ENR pour d'autres résultats, notamment ceux dont l'incidence est plus rare, comme certains effets indésirables. Il est classiquement recommandé de n'inclure des ENR dans une revue que lorsque des essais randomisés ne sont pas disponibles, et, si les deux catégories d'études sont incluses, de présenter les résultats séparément.

Le choix du design des ENR à inclure doit figurer dans les critères d'éligibilité des études individuelles, dans le protocole de la revue. Tous les designs d'études s'intéressant à une question donnée devraient-ils être inclus ? Si oui, y a-t-il des éléments de design au sein de ces différentes études qui devraient permettre d'en inclure certaines et d'en exclure d'autres ? En effet, seules les ENR les moins susceptibles d'être biaisées devraient être incluses dans une revue. Autrement dit, il n'est pas souhaitable d'inclure des études individuelles dans une revue lorsque leurs résultats sont presque indubitablement biaisés,

même si aucune autre information scientifique n'est disponible sur le sujet. La raison étant qu'une estimation de l'effet erronée peut être plus dangereuse pour les futurs patients qu'une absence d'estimation, particulièrement si les personnes qui se fient à ces estimations ne connaissent pas leurs limites [72].

Une stratégie possible est de n'inclure que les designs d'études offrant une estimation de l'effet raisonnablement valide. Une autre est de n'inclure que les meilleurs designs d'études disponibles dans la littérature scientifique existante. Nonobstant la stratégie employée, les critères de choix des études doivent s'appuyer sur une hiérarchie des designs d'études individuelles, par ordre de risque de biais. Les hiérarchies de ce type, classant les designs d'études par niveaux de preuve (pour les études d'efficacité), se sont développées largement depuis les années 1990 (Eccles 1996 [73], National Health and Medical Research Council 1999 [74], Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2001, <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>). Par exemple, les études de cohorte sont classiquement considérées comme de meilleur niveau de preuve que les études cas-contrôles. Il reste incertain que ces hiérarchies soient toujours appropriées et applicables, parce qu'elles mettent l'accent sur l'établissement de la causalité (exposition avant résultat, relation dose-effet) plutôt que sur la validation de la quantification d'une taille d'effet. De plus, les designs d'études utilisés peuvent être bien plus divers et complexes que ceux appréhendés par les hiérarchies existantes. Divers designs peuvent entraîner des biais divers, et il est souvent difficile de déterminer quels biais ont le plus d'impact et comment ils varient entre les situations cliniques. Il est donc recommandé aux auteurs de revues systématiques de la littérature **d'utiliser des éléments de design de l'étude et non des « labels » de types d'études** pour décider de quelles études inclure. Deux outils ont été développés par la Collaboration Cochrane pour ce faire, l'un pour les études dans lesquelles l'allocation est réalisée au niveau de l'individu (une intervention pour chaque patient, Tableau 6), et l'autre pour les études dans lesquelles l'allocation est réalisée au niveau de groupes d'individus (une intervention pour un groupe de 10 patients par exemple).

Table 13.2.a: List of study design features (studies with allocation to interventions at the individual level)

	RCT	Q-RCT	NRCT	CBA	PCS	RCS	HCT	NCC	CC	XS	BA	CR/CS
<i>Was there a comparison:</i>												
Between two or more groups of participants receiving different interventions?	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N
Within the same group of participants over time?	P	P	N	Y	N	N	N	N	N	N	Y	N
<i>Were participants allocated to groups by:</i>												
Concealed randomization?	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N	na	na
Quasi-randomization?	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	na	na
By other action of researchers?	N	N	Y	P	N	N	N	N	N	N	na	na
Time differences?	N	N	N	N	N	N	Y	N	N	N	na	na
Location differences?	N	N	P	P	P	P	P	na	na	na	na	na
Treatment decisions?	N	N	N	P	P	P	N	N	N	P	na	na
Participants' preferences?	N	N	N	P	P	P	N	N	N	P	na	na
On the basis of outcome?	N	N	N	N	N	N	N	Y	Y	P	na	na
Some other process? (specify)												
<i>Which parts of the study were prospective:</i>												
Identification of participants?	Y	Y	Y	P	Y	N	P*	Y	N	N	P	P
Assessment of baseline and allocation to intervention?	Y	Y	Y	P	Y	N	P*	Y	N	N	na	na
Assessment of outcomes?	Y	Y	Y	P	Y	P	P	Y	N	N	P	P
Generation of hypotheses?	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	P	P	P	na
<i>On what variables was comparability between groups assessed:</i>												
Potential confounders?	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	N	na
Baseline assessment of outcome variables?	P	P	P	Y	P	P	P	N	N	N	N	na

Y=Yes; P=Possibly; P*=Possible for one group only; N=No; na=not applicable. NB: Note that 'possibly' is used in the table to indicate cells where either 'Y' or 'N' may be the case. It should not be used as a response option when applying the checklist; if uncertain, the response should be 'can't tell' (see Box 13.4.a).

RCT=Randomized controlled trial; Q-RCT=Quasi-randomized controlled trial; NRCT=Non-randomized controlled trial; CBA=Controlled before-and-after study; PCS=Prospective cohort study; RCS=Retrospective cohort study; HCT=Historically controlled trial; NCC=Nested case-control study; CC=Case-control study; XS=Cross-sectional study; BA=Before-and-after comparison; CR/CS=Case report/Case series.

Tableau 6 - Liste des éléments de design permettant de différencier des types d'études distincts, études avec allocations individuelles de l'intervention (Chapter 13, Cochrane Handbook for Systematic Reviews).

Ces outils explorent quinze items groupés en quatre thématiques (seize pour l'outil avec allocation au niveau de groupes d'individus) :

- Y a-t-il eu comparaison ?
- Comment les groupes ont-ils été créés ?
- Quelles parties de l'étude étaient prospectives ?
- Pour quelles variables la comparabilité entre les groupes a-t-elle été vérifiée ?

Des labels sont par la suite définis selon les réponses à ces questions, de façon plus précise que pour les labels communément employés (ces-derniers étant souvent employés à tort, même par les auteurs des études individuelles). La valeur de l'outil dépend du niveau d'accord entre les auteurs responsables de l'extraction des données, lors de la classification des études individuelles. En plus d'aider au choix des études à inclure ou à exclure de la revue, cet outil peut également être utilisé comme « checklist » lors de l'inclusion d'ENR dans une revue systématique de la littérature. Le Tableau 7 donne des indications supplémentaires pour compléter l'évaluation du design des études.

Y a-t-il eu comparaison ?

Habituellement, les chercheurs comparent **deux groupes (ou plus) de participants recevant différentes interventions**. Les groupes peuvent être étudiés sur la même période, ou sur différentes périodes de temps. Parfois les résultats sont comparés dans **un seul groupe à différents points dans le temps**. Il est également possible que les deux stratégies aient été employées : au moins deux groupes étudiés, résultats mesurés à différents intervalles de temps.

Comment les groupes ont-ils été créés ?

Cet item ne s'applique pas si l'étude n'emploie pas de comparaison. L'information est souvent non reportée ou difficile à trouver dans un article. Voici les principaux modes de formation possibles des groupes (plus d'une option peut s'appliquer pour une seule étude, même si certaines options s'excluent mutuellement) :

La randomisation : l'allocation est réalisée sur la base d'une séquence réellement randomisée.

La quasi-randomisation : l'allocation est réalisée sur la base d'une séquence pseudo-randomisée, par exemple le numéro de chambre à l'hôpital, la date de naissance, ou une alternance régulière entre les différentes interventions allouées. Dans ces cas, l'allocation est rarement masquée. Ces études sont souvent incluses dans les revues d'essais randomisés, et c'est l'évaluation du risque de biais qui permet de les distinguer des essais randomisés bien conduits.

Une autre action des chercheurs : il s'agit d'une catégorie large pour laquelle des détails devront être fournis si elle s'applique à l'étude. L'allocation est liée au résultat de décisions appliquées par les auteurs de l'étude. Par exemple, des patients pris en charge dans certains secteurs hospitaliers (services spécialisés comme le service d'ORL) reçoivent certaines interventions, alors que les patients pris en charge dans d'autres secteurs (comme les urgences) en reçoivent d'autres.

Des différences dans le temps : le recrutement des différents groupes n'a pas lieu simultanément. Par exemple, les sujets du groupe contrôle sont recrutés avant ceux du groupe intervention. Le recrutement a habituellement lieu dans le même environnement. C'est le cas typiquement pour les « études contrôlées historiquement ». Si le design est sous le contrôle des auteurs de l'étude, la case « autre action des chercheurs » doit également être sélectionnée pour ce type d'étude. Si le design est associé à l'apparition d'un nouveau traitement (nouvelle intervention), la case « décision de traitement » doit également être sélectionnée pour ce type d'étude.

Des différences de lieu : deux groupes (ou plus) issus de zones géographiques différentes sont comparés, et le choix de l'intervention reçue selon la zone n'est pas randomisé. Ainsi, la case « autre action des chercheurs » peut également être sélectionnée si le choix de l'allocation selon la zone géographique émane de ces-derniers.

Des décisions de traitement : les différents groupes d'intervention se sont formés au cours des choix de traitement qui ont lieu naturellement lors de la prise en charge des patients. Cette option est supposée refléter les décisions de traitement prises par des cliniciens « responsables » de patients. Si les décisions de traitement sont les mêmes pour un clinicien dans une zone géographique donnée, les cases « différences de lieu » et parfois « différences dans le temps » peuvent également être sélectionnées.

La préférence du patient : les différents groupes d'intervention se sont formés au cours des variations de traitement qui ont lieu naturellement de par les décisions de traitement qui répondent aux préférences des patients. Cette option est supposée refléter les décisions de traitement basées sur les choix des sujets, et non ceux des cliniciens responsables.

Sur la base du résultat : un groupe de personnes qui présente un résultat (récidive, amélioration

clinique...) particulier est comparé à un groupe qui ne le présente pas. Il s'agit des études « cas-contrôle ». Cette option devrait être choisie pour les articles qui reportent de multiples facteurs de risque pour un résultat particulier dans un large échantillon de population. Ces études sont en effet plus proches d'études cas-contrôles que d'études de cohorte, même lorsque les données longitudinales sont collectées prospectivement pour des patients consécutifs.

Quelles parties de l'étude étaient prospectives ?

Quatre items sont détaillés :

- l'identification des participants de l'étude,
- la vérification de l'état initial de l'échantillon de population et l'allocation du traitement,
- l'évaluation des résultats,
- la génération d'hypothèses scientifiques.

Dans un essai randomisé, les quatre items sont conduits de façon prospective. Pour les ENR, cela est également possible, bien qu'il soit souvent difficile de trouver l'information qui l'indique, en particulier pour la formulation de l'hypothèse scientifique. Dans certaines études de cohorte, les participants peuvent avoir été identifiés, et le traitement alloué, rétrospectivement, alors que les résultats seront recueillis de façon prospective.

Pour quelles variables la comparabilité entre les groupes a-t-elle été vérifiée ?

Ces questions identifient les potentiels facteurs de confusion, et la vérification initiale de la comparabilité entre les groupes. La vérification initiale de la valeur d'un résultat est particulièrement utile lorsque les résultats sont mesurés par des échelles continues, comme cela est le cas pour la qualité de vie.

Options de réponse

Les options « oui », « non », et « non spécifié » doivent être utilisées. Une mention « non approprié » peut être utilisée lorsqu'une étude ne reporte pas de comparaison entre des groupes.

Tableau 7 - Informations supplémentaires aidant à classer les études selon le Tableau 6 (traduit de : Chapter 13, Cochrane Handbook for Systematic Reviews).

Rechercher des études non randomisées

La recherche et l'identification d'ENR sont plus complexes que pour des essais randomisés, pour plusieurs raisons :

-L'utilisation de filtres méthodologiques selon le type d'étude, comme la recherche par mots-clés ou par termes standardisés indexés qui est possible lors de la recherche d'essais randomisés, **n'est pas conseillée** pour les ENR. En effet, les dénominations des designs d'études ne sont pas utilisées de façon homogène par les auteurs, et ne sont pas indexées de façon fiable dans les bases de données scientifiques.

-Il n'existe pas de registre des ENR comme il en existe pour les essais randomisés. Réaliser une recherche exhaustive de la littérature nécessite donc de multiplier les sources

et bases de données explorées. De plus, le bénéfice d'une telle recherche semble limité lorsqu'il s'agit d'ENR : il est possible que les études les plus difficiles à identifier soient les plus biaisées, si leur publication a été limitée par leur petite taille d'effectif ou leurs faiblesses méthodologiques. Concernant les revues d'essais randomisés, la recherche exhaustive de toutes les études disponibles vise à l'identification d'une population définie en nombre d'études éligibles. Même les plus petites études (avec des résultats non significatifs) devraient être identifiées car leur qualité méthodologique (essai randomisé), en l'absence de biais, est bonne, et permet d'augmenter la population totale de la revue en diminuant ainsi l'hétérogénéité des résultats (meilleure précision). Cette population finie théorique existe aussi pour les ENR, mais la possibilité et l'intérêt de l'identifier sont bien plus discutables que pour les essais randomisés.

-Les ENR **ne requièrent pas toujours l'aval d'un Comité d'Ethique ou d'un Sponsor** qui pourraient les rendre plus aisément identifiables.

-Les ENR **ne sont pas toujours réalisées selon un protocole pré-spécifié et publié** qui les rendraient plus aisément identifiables.

-Il est souvent nécessaire de **lire l'article complet** avant de pouvoir connaître le design d'une ENR (et savoir s'il répond aux critères d'inclusion de la revue ou non).

Il n'est pas recommandé de limiter la stratégie de recherche des études par des termes relatifs au design de l'étude. De même, il n'est pas recommandé de limiter la recherche par des termes relatifs aux types de résultats étudiés (il faut rechercher toutes les études étudiant tous les effets possibles de l'intervention, avant de trier les études qui incluent les résultats d'intérêt de la revue lors du processus de sélection).

Sélectionner les études non randomisées et collecter les données

Les résultats de la recherche de la littérature contiennent souvent un nombre plus grand de citations non pertinentes que pour la recherche d'essais randomisés, et les abstracts ne donnent souvent pas les détails nécessaires à l'identification du design des ENR. Ainsi, de nombreux articles doivent être lus dans leur version complète pour sélectionner les études éligibles.

En plus des données à collecter dans toute revue systématique de la littérature ou méta-analyse, les auteurs doivent s'attacher à rechercher :

-les éléments de **design** des études primaires (Tableaux 6 et 7 paragraphe précédent),

- les **facteurs de confusion considérés et les méthodes utilisées pour limiter la « confusion »** qui leur est liée,
- des risques de **biais spécifiques** aux ENR,
- des **résultats spécifiques** comme les effets ajustés aux facteurs de confusion.

Les données « brutes » peuvent être extraites telles quelles d'essais cliniques randomisés, c'est à dire par exemple sous forme du nombre total de participants et du nombre de participants chez lesquels un résultat est observé (pour un résultat de type dichotomique). Si la randomisation est bien réalisée, les groupes de départ sont supposés avoir la même composition et la même proportion de facteurs pouvant influencer les résultats, et aucun traitement statistique supplémentaire de ces données brutes n'est donc nécessaire. A contrario, dans les ENR, la comparaison de données brutes « non traitées » et « non ajustées » à la proportion de facteurs de confusion dans chaque groupe d'intervention est soumise à un risque de « confusion ». Les auteurs des études initiales peuvent alors calculer et reporter une comparaison « ajustée » aux facteurs de confusion, estimée à partir d'un modèle de régression, qui ne peut être résumée avec les seules données brutes. Les auteurs de la revue doivent donc collecter la taille de l'échantillon pour chaque groupe, le nombre analysé et le nombre d'évènements, mais également documenter toutes les **estimations d'effet ajusté** avec leurs erreurs standard et leurs intervalles de confiance. Ces données pourront être utilisées pour illustrer l'estimation de l'effet ajusté par des forest plots, et, si cela est pertinent, pour rassembler les résultats entre les études (méta-analyse).

Malheureusement, les reports qui sont faits des ENR sont souvent peu détaillés, et l'information difficile à retrouver. Différents auteurs d'une même revue extraient parfois des données différentes d'un même article, et les formulaires de collection des données doivent être adaptés à chaque question explorée par chaque revue. La diversité d'études potentiellement éligibles et la variété des types de résultats pouvant être relatés peut nécessiter plusieurs essais pour développer un formulaire d'extraction des données adapté. Recevoir les conseils et le savoir-faire d'un statisticien expert pour transformer ou retrouver des données à partir des données extraites d'un article est souhaitable pour obtenir un même type de mesure de l'effet parmi les études.

Evaluer le risque de biais dans les études non randomisées

Dans les ENR, l'utilisation de stratégies d'allocation autres que la randomisation en aveugle conduit en générale à l'obtention de **groupes non comparables**. Ces différences systématiques potentielles entre les caractéristiques des participants issus des différents groupes d'intervention est une problématique majeure des ENR, qui correspond à un **biais**

de sélection. Quand ce biais de sélection produit des groupes déséquilibrés pour certains facteurs « pronostiques » influençant l'apparition d'un résultat d'intérêt, il est dit qu'une « **confusion** » a lieu. Des méthodes statistiques sont parfois utilisées pour contrer le biais induit par la « confusion », en produisant des **estimations « ajustées » de l'effet de l'intervention**, et une partie de l'évaluation des risques de biais des études implique de porter des jugements sur la pertinence des analyses réalisées.

Alors que les biais des essais randomisés sont le plus souvent « optimistes » sur les effets d'une intervention (les biais survenant par l'action souvent inconsciente des chercheurs, lorsque leurs choix méthodologiques comme le choix des participants ou l'allocation des interventions sont réalisés en fonction de leurs opinions quant à l'intervention la plus efficace), la direction des biais dans les ENR est **imprédictible**. En effet, dans les ENR strictement observationnelles, les biais de confusion liés à l'allocation du traitement sont parfois inexistantes, les professionnels de santé pouvant avoir des opinions diverses sur la valeur de tel ou tel traitement, comme des différences de traitement liées à différents lieux géographiques peuvent se trouver liées uniquement au hasard. Ainsi, lors de l'évaluation d'une ENR, les auteurs de la revue doivent considérer la taille de l'effet et l'hétérogénéité induites par la variabilité des biais au moins aussi importantes que celles induites par un biais systématique. Cette imprécision induite par les biais dans les ENR serait bien supérieure à la variabilité dans la taille de l'effet estimée par l'intervalle de confiance, et pourrait facilement atteindre 5 à 10 fois la valeur de l'intervalle de confiance à 95 %, dans les études de grande taille [71].

Il est rare que des ENR pré-spécifient les méthodes à employer dans un protocole, principalement parce que ces études ne nécessitent pas de vérification de l'éthique de leur recherche. Cela est d'autant plus malheureux que les protocoles constitueraient des outils de protection précieux contre certains biais. Le **biais de report sélectif des résultats**, notamment, peut être évité lorsque les résultats d'intérêt ont été pré-spécifiés dans un protocole, mais risque d'être majeur si cela n'a pas été le cas, comme pour la plupart des ENR.

Compte-tenu de la diversité et de la potentielle complexité des designs d'études rencontrés dans les ENR, les outils d'évaluation du risque de biais doivent être **multiples**. Le premier outil recommandé est l'outil Cochrane d'évaluation du risque de biais, détaillé dans la section de cette Thèse correspondante (« Evaluer le risque de biais dans les études incluses », Tableaux 3-4-5).

Une attention particulière doit être portée au biais de sélection, marqué par le risque de « confusion », et à l'ajustement aux facteurs de confusion qui peut être réalisé. Les

auteurs des revues individuelles prennent rarement des décisions similaires sur le mode de traitement des facteurs de confusion, d'où une grande hétérogénéité des méthodes utilisées pour contrôler les risque de « confusion » entre les études. Les différences concernent les facteurs de confusion considérés, la méthode de vérification du risque de « confusion », et la façon précise de le mesurer et de l'inclure dans les analyses. La plupart des ENR décrivent les facteurs de confusion appréhendés et précisent si le risque de « confusion » a été pris en compte dans le design de l'étude ou dans l'analyse ; la plupart reportent également les caractéristiques des groupes comparés, à l'état initial, et les proportions de sujets soumis aux facteurs de confusion dans les différents groupes d'intervention. Cependant, il peut être difficile de comprendre les méthodes précises employées pour vérifier le risque de « confusion ». En effet, les études décrivant précisément comment les facteurs de confusion sont appréhendés, c'est à dire mesurés ou considérés comme des covariables dans des modèles de régression (variables continues, ordinales, ou groupées), sont peu répandues.

Voici certains conseils spécifiques aux ENR pour l'évaluation du risque de biais de sélection en particulier :

- Lister les potentiels facteurs de confusion** lors de la rédaction du protocole. Il n'existe pas de méthode établie pour identifier un échantillon donné de facteurs de confusion. Il faut chercher à être systématique, et ne pas se baser uniquement sur les facteurs de confusion considérés dans les études individuelles incluses dans la revue. La liste devrait plutôt être dressée en se fondant sur les preuves qui ont pu être établies de l'importance de certains facteurs pronostiques pour des résultats d'intérêt de la revue, et sur des opinions d'experts (émanant de membres de l'équipe de revue ou bien externes à l'équipe) ;

- Identifier les facteurs de confusion** que les auteurs des études individuelles ont **pris en compte** et ceux qui ont été **omis**. Noter les méthodes de mesure de ces facteurs utilisées (la possibilité de corriger les effets d'un facteur de confusion potentiel dépend de la précision de sa mesure) ;

- Evaluer l'équilibre entre les groupes comparés à l'état initial** pour le principal facteur de confusion ;

- Identifier les stratégies des auteurs** pour limiter ce biais de sélection (comme l'appariement de sujets ou la restriction à des sous-groupes particuliers) et les méthodes d'analyse (stratification ou modèle de régression).

La Collaboration Cochrane propose l'utilisation d'un tableau comprenant comme colonnes chaque facteur de confusion préalablement listé, et comme lignes, pour chaque étude :

- les éventuelles stratégies restrictives utilisées lors de la sélection des patients pour que tous les groupes présentent la même proportion de facteur de confusion (par exemple, restreindre l'inclusion aux participants de sexe masculin),

- la démonstration de l'équilibre initial de répartition entre les groupes pour le facteur de confusion,

- les appariements de sujets sur le facteur de confusion éventuellement réalisés,

- les ajustements au facteur de confusion éventuellement réalisés dans les analyses statistiques évaluant la taille de l'effet.

De nombreux autres instruments ont été développés pour évaluer la qualité méthodologique des ENR, et ont fait l'objet d'une revue systématique de la littérature [71], [75]. Cette revue a permis d'identifier 182 outils, qui purent être réduits à 14 par des effets de regroupements par similarité. Six outils semblaient potentiellement utiles, en « obligeant les auteurs des revues à être systématiques dans l'évaluation des études individuelles, et en tentant de rendre le jugement de qualité le plus objectif possible ». Les deux outils susceptibles d'être les plus performants pour l'évaluation des biais dans les ENR, d'après cette revue, sont le « Downs and Black instrument » [75] et la « **Newcastle-Ottawa Scale** » ou **NOS** [76]. Cette dernière échelle contient huit items et est plus simple à appliquer que le « Downs and Black instrument ». Cependant, les items doivent être adaptés à chaque questionnement scientifique, et les auteurs des revues doivent prendre garde aux différences de terminologie épidémiologique liées aux différences de pays. Ainsi, le terme de « biais de sélection » dans la NOS décrit une notion d'« applicabilité » et de « possibilité de généralisation ».

Le travail présenté dans cette Thèse pré-spécifie dans son protocole les méthodes d'évaluation du risque de biais des études incluses comme suit :

*« For each study, we will collect information using the **Cochrane tool for assessing the risk of bias**. We will consider each item in the risk of bias assessment independently at the outcome level, without an attempt to collate and assign an overall score.*

*If non randomized studies are included, **the risk of confounding will be addressed in a separated way**. The main potential confounding factors for quality of life and scholar results in children often considered in literature are: age, gender, Intelligence Quotient score, socio-economic background, severity of hearing loss, age at diagnosis. For each*

CF, the balance at baseline between groups and the features used to control for selection bias (stratification, regression modelling) will be extracted.

*The methodological quality of non randomized studies will be assessed by using the **Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for case-control and cohort studies, that will be adapted to meet the specific needs of this review.***

The extraction of data and judgements will be made independently by two review authors. Disagreements will be resolved first by discussion and if necessary by consulting a senior author.

Risk of bias assessment will be incorporated into analyses and interpretation of the results, restricting them to studies with the lowest risk of bias.» (PROSPERO, <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>, ID = CRD42018109417).

Les exemplaires de la NOS adaptée aux besoins de la revue systématique de la littérature présentée dans cette Thèse sont détaillés en Tableau 8 pour les études « cas-contrôles », et en Tableau 9 pour les études de cohorte et les séries de cas.

Tableau 8 - Newcastle-Ottawa Scale adaptée à ce travail de Thèse, pour les études cas-contrôles

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE for CASE CONTROL STUDIES (maximum 9 stars)
A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.
Selection <i>Cases = children with low academic results, like repeating a grade, or with low quality of life score (QoL)</i> <i>Controls = UHL children with no such low academic results or low QoL scores</i> <i>Those definitions may have to be adapted to each study included in the review.</i>
1) <u>Is the case definition adequate ?</u> a) Yes, with independent validation (examples are : >1 person/record/time/process to extract information, or reference to primary record source such as medical/hospital records, or scholar registers) ✱ b) Yes, e.g. record linkage (e.g. ICD codes in database) or based on self reports with no reference to a primary record c) no description of how a case is defined
2) <u>Are the cases representative ?</u> a) consecutive or obviously representative series of cases (ALL children in a defined place, school for academic results or medical institution for QoL, for a defined period of time, or an appropriate sample of those cases) ✱ b) potential for selection biases or not stated

3) Are the selection of controls from the same community?

- a) Community controls (i.e. same community as cases and would be cases if they had the outcome.)*
- b) Hospital controls (i.e. within the same community as cases (i.e. not another city) but derived from a “hospitalized” population, whose take-in-care takes place in a tertiary referral center)
- c) Controls were selected from another population or no description of how controls were selected.

4) Definition of Controls

- a) Controls have no history of the outcome (repeating a grade or low QoL). If cases are first occurrence of the outcome of interest, then it must explicitly state that controls have no history of this outcome. If cases have new (not necessarily first) occurrence of outcome, then controls with previous occurrences of outcome of interest should not be excluded. *
- b) No mention of history of outcome/disease/endpoint for the controls.

Comparability

1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis (*Instructions to rater: Either cases and controls must be matched in the design and/or confounders must be adjusted for in the analysis. Statements of no differences between groups or that differences were not statistically significant are not sufficient for establishing comparability. Note : If the odds ratio for the exposure of interest is adjusted for the confounders listed, then the groups will be considered to be comparable on each variable used in the adjustment.*)

- a) study controls for socio-economic level either through matching or through statistical controls. *
- b) study controls for any additional factor (gender, age, IQ, UHL severity, age at diagnosis) *

Exposure (the exposure is the type of hearing rehabilitation)

1) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) *
- b) structured interview with blinding to case/control status *
- c) interview not blinded to case/control status
- d) written self report or medical record only
- e) no description

2) Same method of ascertainment for cases and controls

- a) yes *
- b) no

3) Non-response rate

- a) same rate for both groups *
- b) non respondents described
- c) Non-response rate different and non-respondents not described

Tableau 9 - Newcastle-Ottawa Scale adaptée à ce travail de Thèse, pour les études de cohorte et les séries de cas

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE for COHORT STUDIES (maximum 9 stars) or CASE SERIES (maximum 6 stars)
<p>A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.</p>
<p><i>Selection</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>Representativeness of the exposed cohort (UHL children with hearing rehabilitation)</u> <ol style="list-style-type: none"> a) truly representative of the average children with unilateral hearing loss in the community * b) somewhat representative of the average children with unilateral hearing loss in the community * c) selected group of users (for example, referral hospital patients) d) no description of the derivation of the cohort 2) <u>Selection of the non exposed cohort (UHL children without rehabilitation)</u> <ol style="list-style-type: none"> a) drawn from the same community as the exposed cohort * b) drawn from a different source c) no description of the derivation of the non exposed cohort 3) <u>Ascertainment of exposure (hearing rehabilitation)</u> <ol style="list-style-type: none"> a) secure record (for example, medical or surgical records) * b) structured interview * c) written self report d) no description 4) <u>Demonstration that outcome of interest was the same at the start of the study (quality of life / academic performances)</u> <ol style="list-style-type: none"> a) yes * b) no c) not applicable (case series)
<p><i>Comparability</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis</u> <ol style="list-style-type: none"> a) study controls for socio-economic level * b) study controls for any additional factor * (gender, age, IQ, UHL severity, age at diagnosis) c) not applicable (case series)
<p><i>Outcome</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>Assessment of outcome</u> <ol style="list-style-type: none"> a) independent blind assessment * b) record linkage * c) self report d) no description 2) <u>Was follow-up long enough for outcomes to occur ?</u> <ol style="list-style-type: none"> a) yes (at least 3 months after hearing aids first set up, at least 6 months after a surgical procedure, BAHA, CI or other) * b) no 3) <u>Adequacy of follow-up of cohorts</u> <ol style="list-style-type: none"> a) complete follow-up (all subjects accounted for) * b) subjects lost to follow-up unlikely to introduce bias : small number lost, > 80 % follow-up, or description provided of those lost * c) follow-up rate < 80 % and no description of those lost d) no statement

5 – REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE ET ÉTUDE DE LA QUALITÉ DE VIE [77]

La qualité de vie fait partie des résultats subjectifs qui ne peuvent être reportés que par les patients. Ces-derniers peuvent ainsi faire état de leurs sensations, de leurs capacités de fonctionnement en générale ou en lien avec un état de santé particulier, sans interprétation par un praticien de la santé ni quelque intermédiaire que ce soit. Ces effets ou *résultats rapportés par les patients* sont essentiels, non seulement lorsque l'on ne dispose pas de mesures plus objectives des effets d'une maladie (comme la morbidité et la mortalité), mais également parce qu'ils constituent le reflet de ce qui compte le plus aux yeux des patients, à propos de leur maladie et des traitements dont ils ont pu bénéficier. De plus, pour les pathologies à retentissement fonctionnel et non vital comme la surdité, l'impact positif des thérapeutiques sur la qualité de vie est ce qui conditionne en France le taux de remboursement par la sécurité sociale (en plus de l'innovation par rapport aux thérapeutiques existantes et déjà remboursées). Il est donc capital d'évaluer la qualité de vie de façon systématique dans les études sur ces pathologies, avec des instruments fiables et validés, d'utilisation claire et facile pour les patients.

Les « *résultats rapportés par les patients* » se présentent souvent sous forme de questionnaires, parfois divisés en sections regroupant des questions communes à un thème (sensations générales, comportements spécifiques à une maladie ou capacités physiques etc). Ces questionnaires peuvent être spécifiques d'une maladie (comme la surdité unilatérale) ou d'une condition (comme l'utilisation d'une aide auditive ou d'un implant cochléaire).

Définitions

La qualité de vie est trop souvent désignée comme « statut de santé », « statut fonctionnel », « qualité de vie liée à la santé » (health related quality of life HR-QoL), ou encore « bien-être » de façon imprécise et interchangeable, malgré l'existence de définitions claires de ces termes (Tableau 10).

Tableau 10 – Définition des résultats rapportés par les patients liés à la qualité de vie

Terme	Définition
Statut fonctionnel	Capacité d'un individu à effectuer les tâches et à remplir les rôles qui lui sont habituellement assignés et sont valorisés dans sa vie quotidienne (aller au travail, pratiquer une activité sportive, entretenir la maison...).
Qualité de vie liée à la santé	Statut de santé personnel. La qualité de vie liée à la santé renvoie aux aspects de la vie qui sont dominés ou influencés significativement par le bien-être mental ou physique.
Qualité de vie	Evaluation de tous les aspects de nos vies, incluant, par exemple, le lieu et mode de vie, les sources de distraction. Elle prend en compte des facteurs comme l'environnement familial, les moyens financiers, la satisfaction professionnelle.
Bien-être	Etats physiques et émotionnels subjectifs : comment un individu se « sent », état d'esprit indépendant des aptitudes physiques ou des capacités de fonctionnement, et distinct des modes de comportement et des activités réalisables.

Instruments de mesure

La qualité de vie liée à la santé peut être mesurée à l'aide d'instruments génériques ou spécifiques (d'une pathologie ou d'une condition de santé), ou d'une combinaison des deux. Les items de ces questionnaires et les concepts auxquels ils font référence devraient être élaborés au cours d'une recherche qualitative participative incluant les patients, les membres de l'entourage familial, des cliniciens experts, et la littérature scientifique.

L'implication des patients dans le développement des questionnaires de qualité de vie liée à la santé est indispensable pour assurer la valeur de leur contenu, et la validité externe des études qui les utilisent.

Lors de la réalisation d'une revue systématique de la littérature ou d'une méta-analyse avec étude de la qualité de vie, **chaque échelle ou questionnaire de qualité de vie utilisé doit être étudié**. Pour chaque instrument qui se revendique de mesure de la qualité de vie ou de la qualité de vie liée à la santé, il faut prendre le temps de réexaminer chaque question et son contenu, afin de déterminer à quels concepts il est fait référence. Le concept est la « chose » qui est mesurée. Les concepts peuvent être traités par un seul item (une question d'un questionnaire), ou par un sous-groupe d'items qui se réfèrent au même concept, et sont dans ce cas souvent nommés « domaines ». Par exemple, un item mesurant la douleur (sensation connue uniquement du patient) peut être traité par une question intitulée « douleur » au sein d'un domaine intitulé « symptômes » qui prendrait également en compte les « craquements articulaires ». Un autre domaine pourrait être la « fonction physique », incluant des items comme « montée des escalier » qui testerait la difficulté à effectuer cette tâche. La façon d'intituler ou de grouper les concepts varie largement parmi les chercheurs et les questionnaires. C'est pourquoi la façon dont chaque item, domaine ou sous-domaine se réfèrent aux concepts d'intérêt doit être vérifiée par les auteurs de la revue. Pour ce faire, il est souvent utile de se référer à ce que les auteurs du questionnaire considéré ont écrit et publié sur la nature ou les sources des items qu'ils ont choisis, ou à l'usage qu'il est fait du questionnaire considéré dans la littérature existante.

Afin de comprendre ce qui est vraiment mesuré par un questionnaire ou un instrument de qualité de vie, il faut également s'attacher à vérifier comment l'instrument est **pondéré**. En effet, même si de nombreux questionnaires utilisent chaque item de façon unitaire et égale afin de produire un score global, certains autres mettent l'accent sur certains items ou domaines, les pondérant d'un facteur 3 par exemple, et modifiant ainsi la signification du score global.

La **validité** des instruments de mesure de qualité de vie tient à la capacité de ces instruments à mesurer réellement ce qu'ils sont supposés mesurer. Des stratégies de validation existent, développées initialement par des psychologues pour des tests d'intelligence, qui examinent le contenu et la construction des instruments de mesure. Le contenu doit être approprié et exhaustif pour un thème donné, en lien avec la mesure utilisée et la population considérée. La construction doit s'appuyer sur des relations logiques entre les items et les domaines développés, aboutissant à une cohérence dans les

variations des mesures (que ce soit entre différents items ou domaines, ou en comparaison avec des tests préexistants sur le même thème). Par exemple, il est attendu que les patients qui pratiquent moins de rééducation sur tapis roulant aient un souffle plus court dans la vie quotidienne que ceux qui s'exercent beaucoup, ou qu'une nouvelle mesure de la capacité à gérer ses émotions soit significativement corrélée aux questionnaires préexistants sur la fonction émotionnelle. Les variations au cours du temps chez les mêmes individus servent aussi à valider les instruments de mesure de qualité de vie : le patient qui se met à courir plus devrait voir son souffle s'améliorer dans la vie quotidienne, de même qu'une amélioration de la fonction émotionnelle mesurée à l'aide d'un questionnaire déjà validé appelle une amélioration lorsqu'on la mesure avec un nouveau questionnaire.

Ces processus de validation peuvent être mentionnés dans l'article qui décrit initialement l'instrument de mesure, et les auteurs de la revue doivent s'attacher à les rechercher. Un dernier problème de validité survient fréquemment, lorsqu'un instrument de mesure de qualité de vie est utilisé dans un **environnement culturel différent ou chez une population différente** de ceux pour lesquels il a été initialement développé. C'est le cas typiquement lorsqu'un questionnaire en langue anglaise est traduit et utilisé directement en une autre langue. Il faudrait alors idéalement valider de nouveau l'instrument dans la nouvelle population considérée, ou du moins s'assurer de la cohérence des résultats dans le temps, ou de leur corrélation avec les résultats d'autres questionnaires (déjà validés).

La capacité d'un instrument de mesure de la qualité de vie à détecter le changement est variable et peut aboutir à de **faux négatifs** en cas d'incapacité à détecter les améliorations. Ce problème est particulièrement marqué pour les questionnaires génériques, qui ont l'avantage de couvrir tous les domaines de la qualité de vie liée à la santé, mais l'inconvénient de ne le faire que de façon superficielle.

Ainsi, les auteurs de revues systématiques s'intéressant aux résultats reportés par les patients doivent décrire en détail les instruments de mesure utilisés dans chaque étude, en utilisant par exemple la « checklist » qui suit (Tableau 11) [78]–[82].

<p>1-Qu'est-ce qui est mesuré ?</p> <ul style="list-style-type: none"> -Quels concepts sont mesurés ? -Quel rationnel sous-tendant la sélection de ces concepts est donné ? -Les patients furent-ils impliqués dans la sélection des concepts mesurés ?
<p>2-Omissions : Est-ce que des aspects importants de la santé (symptômes, fonctions, perceptions) ou de la qualité de vie (évaluation globale, satisfaction dans la vie) sont omis par cette étude ? Les points de vue du patient, du clinicien, des usagers de la santé, doivent être pris en compte.</p>
<p>3-Stratégie de mesure</p> <ul style="list-style-type: none"> -Quelle est la présentation des résultats : indicateur unique et global, profil sur plusieurs domaines, une multitude de résultats ? -Les instruments de mesure utilisés sont-ils génériques ou spécifiques ? -Qui a réalisé la mesure (qui a complété le questionnaire) ?
<p>4-Validité</p> <ul style="list-style-type: none"> -Les instruments de mesure ont-ils été validés précédemment (joindre les références) ? Si oui, la population était-elle comparable à celle de la population de cette étude ? -Ont-ils été validés de nouveau dans la présente étude ?
<p>5-Capacité à mesurer le changement : les instruments de mesure utilisés peuvent-ils détecter des changements dans le statut des patients, même s'ils sont de petite taille ?</p>
<p>6-La taille de l'effet peut-elle être rendue compréhensible par le lecteur ? Peut-on fournir une estimation de la différence minimale significative (en termes de seuil de résultat au questionnaire, ou de pourcentage d'amélioration...) qui signe un changement de fonction ?</p>

Tableau 11 – Checklist d'évaluation des instruments de mesure de qualité de vie (Guyatt 1997, Zaza 2000, Lohr 2002)

Comparabilité des différentes mesures de qualité de vie et analyse

Les études individuelles incluses dans une revue systématique de la littérature utilisent fréquemment des définitions différentes d'un même *résultat rapporté par les patients*, ou différents instruments pour mesurer le même *résultat rapporté par les patients*.

Les auteurs de la revue doivent donc décider comment catégoriser les différents instruments de mesure parmi les études, et quand rassembler les résultats, en fonction des caractéristiques de chaque questionnaire. Idéalement, pour rassembler les résultats entre deux instruments de mesure, il faudrait une **preuve des corrélations longitudinales** entre les deux mesures (avec chaque instrument) pour chaque patient, et établir la preuve que les deux instruments présentent la même sensibilité et la même capacité de réponse. Si le questionnaire 1 varie trois fois plus que le questionnaire 2 chez le même patient, le fait de rassembler les résultats peut entraîner une sous-estimation de l'effet de l'intervention par l'apport des études qui n'utilisent que le questionnaire 2. Malheureusement, la plupart du temps, les données détaillées manquent pour corréler de façon précise les résultats de deux instruments de mesure. Des décisions intuitives doivent parfois être prises afin de déterminer comment deux instruments de mesure peuvent être semblables ou cohérents en termes de concepts sous-jacents et de construction. En cas de profusion d'instruments de mesure, un **retour à l'unité « item »** peut être parfois réalisé. Chaque item est examiné, et classé dans une catégorie particulière faisant référence au concept auquel il se réfère. Il en est ainsi pour chacun des questionnaires, afin de grouper des items variés en un nombre limité de concepts, permettant de rassembler les résultats entre les études.

Les méta-analyses qui utilisent des échelles de mesures différentes sont habituellement réalisées à l'aide des **différences des moyennes standardisées**. En cas de résultats présentés sous formes de catégories, la **dichotomisation des résultats** peut être utile afin de rendre les résultats plus facilement compréhensibles pour les patients et les cliniciens, et plus facilement analysables. Par exemple, une étude décrivant soit une « disparition des symptômes » (catégorie 1), soit une « amélioration mineure » (catégorie 2), soit « pas de changement ou détérioration » (catégorie 3) devra faire l'objet d'un groupement de certaines catégories. L'« amélioration mineure » (catégorie 2) pourra être groupée avec la catégorie 1 ou avec la catégorie 3, selon le choix des auteurs de la revue (qui devra être le plus pertinent possible en lien avec les objectifs de la revue et les conditions de réalisation de l'étude individuelle).

Interprétation des résultats de qualité de vie

Les auteurs de la revue systématique se doivent d'aider leurs lecteurs à l'interprétation des résultats, par exemple en indiquant les résultats moyens dans le groupe contrôle et dans le groupe avec intervention thérapeutique. Il est néanmoins plus utile de donner une estimation de la plus petite différence que les patients sont susceptibles de considérer importante : la **différence minimale importante**, ou DMI, si elle est disponible. Il est également possible de fournir une **définition de la réponse clinique** positive à un traitement, basée sur l'expérience et l'observation des patients bons « répondeurs ». Cette définition peut être donnée sous forme de changement par rapport à l'état initial sur une ou plusieurs échelles, de changement de score devant atteindre une certaine taille, ou de pourcentage de changement par rapport à l'état initial. Une approche moins satisfaisante suggère qu'une **différence des moyenne standardisée de 0,5** est dans de nombreux cas très proche de la différence minimale importante [83].

ARTICLE SCIENTIFIQUE: Hearing Rehabilitation for Unilateral Hearing Loss in Children: a Systematic Review and Meta-analysis

Sarah Nicolas¹, Yohan Gallois¹, Marie-Noëlle Calmels¹, Olivier Deguine^{1,2}, Bernard Fraysse¹, Mathieu Marx^{1,2}

¹Service d'Oto-Rhino-Laryngologie, d'Oto-Neurologie et d'ORL Pédiatrique, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Place du Dr Baylac, Toulouse, France

²Université de Toulouse, CerCo UMR 5549 CNRS, Université Paul Sabatier, Place du Dr Baylac, Toulouse Cedex 9, France

Financial disclosures/conflicts of interest: This study was funded by the Centre Hospitalier et Universitaire de Toulouse. There are no conflicts of interest, financial, or otherwise.

All correspondence should be addressed to:

Sarah Nicolas, Centre Hospitalo-Universitaire Pierre Paul Riquet, place du Dr Baylac - TSA 40031 - 31059 Toulouse cedex 9, France. E-mail: sarah31.nicolas@free.fr

INTRODUCTION

Unilateral hearing loss (UHL) in children could be three times more frequent than bilateral hearing loss (Shargorodsky et al. 2010) with a prevalence at birth comprised between 0,9 and 1,5 per 1000 (Appelbaum et al. 2018; Huang et al. 2013). It rises during childhood, and affects more than one in ten 11-years-old teenagers (Wang et al. 2018). These numbers have increased since 90's reports (Niskar et al. 2001; Ries 1994 ; Shargorodsky et al. 2010). Nevertheless, a universal definition of UHL is needed, because the use of different criteria in the same population can influence prevalence estimates by as much as a factor of 2 (Ross et al. 2010). A progressive hearing loss is observed in 24% to 32% children with UHL, of which 7% will develop bilateral hearing loss (Lin et al. 2017; Fitzpatrick et al. 2014).

Causes of unilateral hearing loss in children differ from causes of bilateral hearing loss, even mild or asymmetric (Lin et al. 2017). Besides the numerous causes of conductive hearing loss, chronic otitis media at the first plan, congenital sensorineural unilateral hearing loss is associated with inner ear malformations, in 30 to 40 % children (Simons et al. 2006; Bamiau et al. 1999; Paul et al. 2017; Gruber et al. 2017). Most frequent malformations are enlarged vestibular aqueduct (Simons et al. 2006) and cochlear nerve hypoplasia (Paul et al. 2017; Lin et al. 2017; Gruber et al. 2017). Syndromic hearing loss is suspected in 20% of congenital sensorineural UHL children, based on associated congenital malformations and family history, but remains unproven in most cases (Paul et al. 2017). Cytomegalovirus (CMV) prenatal infection could account for at least 10% of congenital sensorineural UHL cases (Paul et al. 2017; Gruber et al. 2017). This rate is probably underestimated, because available biological evidence from the first weeks of life often lacks for a PCR testing when the diagnostic is suspected.

Consequences of unilateral hearing loss (UHL) in children have been questioned for several decades. In the fifties, UHL was considered as a nearly physiological condition, since one single functional ear allows language development and social interactions.

During the late eighties, hearing abilities (Bess et al. 1986), social functioning (Culbertson & Gilbert 1986) and scholar performances (Bess & Tharpe 1986) were specifically assessed in these children and UHL was established as a pathological condition. At this time, rehabilitation through Frequency Modulated (FM) systems, Contralateral Routing Of Signal (CROS) hearing aids, or Bone-Anchored Hearing Aids (BAHA) was shown to be beneficial (Kenworthy et al. 1990; Wazen et al. 2003). Nevertheless, several biases (more cases than controls, loss of data, recruitment bias) limited the scope of these studies and some of their findings could not be reproduced. One study for example showed an impact of the affected side, with poorer audiometry performances with right-sided UHL (Jensen et al. 1989), which has not been observed in several other studies (Klee and Davis-Dansky 1986; Lieu et al. 2010).

It is now well established that children with UHL display on average significant audiological deficits. They perform poorer than normal hearing (NH) children on word recognition, speech understanding in noise (Ruscetta et al. 2005; Lewis et al. 2016), and sound localization tasks (Reeder et al. 2015). Significant delay in auditory behavior and preverbal vocalization has been reported in five to fifteen months old babies with UHL (Kishon-Rabin et al. 2015). They produce for instance a two-word sentence with five months delay compared with normal hearing children (Kiese-Himmel 2002). Among UHL children, those who display profound unilateral hearing loss are referred as children with Single-Sided Deafness (SSD). Due to the severity of hearing impairment, they may represent the population with the more important consequences of UHL. For example, cognitive milestones skills acquisition seem delayed in some babies with SSD compared with their normal hearing peers (Sangen et al. 2019). Children with SSD display significantly lower scores on language tests of morphology, syntax and vocabulary compared to NH children, and the correct use of the past participle and of pronouns seems to be challenging for a significant proportion of them (Sangen et al. 2017; Van Wieringen

et al. 2019). In adults with UHL, the head shadow effect, binaural unmasking and binaural summation are impaired (Vannson et al. 2015; Vannson et al. 2017), and can be at least partially improved by hearing rehabilitation (Vermeire and Van de Heyning 2009; Mertens et al. 2015, 2016, 2017). In children with UHL, cochlear implantation could restore at least partially those binaural effects (Thomas et al. 2017). School-aged children with UHL demonstrate worse oral language scores than their siblings with normal hearing (Lieu et al. 2010; Lieu 2013). They score 6 points lower for Intelligence Quotient than NH children (Purcell et al. 2016), not quite a half of the 15 points standard deviation on the IQ scale, suggesting few daily-life consequences. Nevertheless, children with diverse types of hearing loss generally report a lower quality of life (QoL) than their normal hearing peers, and quality of life improves after hearing interventions (Roland et al. 2016). The Pediatric quality of life inventory scores seem lowered in children with UHL, with clinical significance in the school domain of the questionnaire (Roland et al. 2016).

At a neuronal level, cortical pathways supporting binaural hearing processes seem dynamically modified in UHL children, as a function of the time of onset of auditory deprivation. In cats, SSD of early onset, before the peak of functional cortical synaptogenesis, leads to unilateral aural preference (Kral et al. 2013). Binaural sound integration appears sacrificed for better access of the input through the remaining ear (Kral et al. 2015). In children bilaterally deaf who were offered a unilateral cochlear implant, central reorganization leads to cortical preference for the stimulated ear (Gordon et al. 2013a,b ; Jiwani et al. 2016). Prolonged asymmetric hearing also drives cortical reorganization to prefer stimulation from the better hearing ear, with hemispheric overrepresentation of the better ear (Polonenko et al. 2019). During audio-visual tasks, UHL children have shown a reduced deactivation of the Default Mode Network (Schmithorst et al. 2014). This Default Mode Network is known as the « resting state of the brain », and dysfunctions in conditions such as autism or attention deficit hyperactivity

disorder. A delayed cortical maturation is also suspected in UHL children. Thus, normal hearing children show localization performances similar to adults after 7 years old whereas improvements continue to occur with age in UHL children (Reeder et al. 2015), this phenomenon being referred as « learned localization » (Johnstone et al. 2010). A delayed improvement in language and cognition scores (compared to norms) over time in 6 to 12 years old UHL children longitudinally followed for three years (Lieu et al. 2012) is also observed. Furthermore, aural preference caused by central reorganization could lead to bilateral interference and compromise the rehabilitation of the impaired ear, if it is started after the age of ten years old (Johnstone et al. 2010).

After Universal Newborn Hearing Screening (UNHS) programs' implementation, the mean age at diagnosis has decreased from above 4 years old (Simons et al. 2006) to under 2 years and a half (Ghogomu et al. 2014). Diagnostic can even often be made in the first months of life (Fitzpatrick et al. 2014). Unfortunately, international guidelines on the treatment of UHL in children do not exist yet. Medical, social and scholar handling of UHL children depend on the resources of the country and health policies for rehabilitation funding. Levels of intervention can vary from no care at all to cochlear implantation in case of SSD, with a wide range of interventions stratified on the severity of UHL (Rohlfis et al. 2017). Very early in life of UHL children, changes in auditory performances and verbal skills can be observed. These findings often advocate for an early auditory rehabilitation in life. Nevertheless, few recent studies focused on the effects of UHL rehabilitation in children. Basic auditory measurements, such as pure tone average, speech recognition in quiet or in noise seem to improve with bone conduction hearing aids (Appachi et al. 2017) in case of moderate to profound UHL. Consequences of bone conduction hearing aids on localization abilities stay inconclusive in a recent systematic review (Liu et al. 2017). In mild to moderate unilateral losses, conventional hearing aids are often used, but data are inconclusive about their putative audiological benefits

(Appachi et al. 2017; Rohlfs et al. 2017). In a recent systematic review and meta-analysis conducted in adults, the hearing rehabilitation for unilateral severe-to-profound sensorineural hearing loss improves speech perception when signal is directed toward the impaired ear for devices that reroute sounds toward the better hearing ear, but may degrade it in other conditions since the device reroutes indiscriminately signal and noise (Kitterick et al. 2016). Early implantation (less than 4 years of asymmetric hearing, irrespective of age) of children with asymmetric hearing could restore hemispheric representations of bilateral auditory input in the auditory cortex within one year of CI use, but the resolution seems limited in children with more than 8 years of asymmetric hearing (Polonenko et al. 2019). The usefulness of cochlear implants in children with profound unilateral hearing loss has been addressed in Peters' systematic review (Peters et al. 2016), which suggests possible efficacy for speech recognition in noise, mainly in one spatial configuration where sound and noise are both presented from the front, but no firm conclusions were made about localization abilities, and quality of life was not assessed in this study.

The aim of this systematic review was to evaluate the benefits and side-effects of hearing rehabilitation in children with unilateral hearing loss, considering their quality of life and academic performances as main criteria. The following questions were addressed : compared to no intervention on hearing, is there a benefit or a harm in conducting any validated type of hearing rehabilitation in children with UHL? Is there a specific type of hearing rehabilitation that seems to be more effective or harmful on quality of life and/or academic performances?

MATERIALS AND METHODS

A systematic review of the literature was conducted in accordance to recommendations for undertaking and reporting reviews of healthcare interventions (Centre for Reviews and Dissemination 2009). The review protocol was written in accordance to the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (March 2011) and 5.2.0 (June 2017), and PRISMA Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis recommendations (Liberati et al. 2009; Moher et al. 2009; Shamseer et al. 2015). This protocol was published on PROSPERO (International prospective register of systematic reviews) on September 10th 2018, ID CRD42018109417.

Search Strategy

A systematic search of literature was performed in MEDLINE (PubMed interface), Cochrane Central Register of Controlled Trials-CENTRAL (Wiley interface), ISRCTN Registry (<http://www.isrctn.com>) and ClinicalTrials.gov. Reference lists of each included article were searched for relevant studies. The search started on September 17th, 2018 and ended on May 21th, 2019. The MEDLINE search strategy was developed with input from three authors of the project team, including a methodologist author with experience in systematic reviewing of literature (See table, supplemental digital content 1).

It was then peer reviewed by a senior author with expertise in all types of UHL rehabilitation in children, to avoid unnecessarily broad search terminology. Once the MEDLINE search was finalized, it was adapted to the syntax and medical subject headings (MeSH) of the other databases. For example, “deafness” and “hearing loss” are both MeSH in MEDLINE, but only “hearing loss” can be found as a medical heading (mh) in CENTRAL. All queries are presented in tables, supplemental digital content 2 to 5, exactly as run and included in full.

Selection criteria

The PICOS format was used to define the criteria for inclusion, as follows :

Population: children from 6 to 15 years old with confirmed diagnosis of permanent moderate to profound unilateral hearing loss, from any recruitment type (UNHS, school medicine, ENT care or hospital care). In this way, they were old enough to be assessed at academic level, and to complete QoL questionnaires. After 16, children become young adults, and they change of environments, display different concerns (social and esthetical issues may be prominent), beneficiate from less cortical plasticity. This older population would have drawn lot of heterogeneity, and was therefore not included. UHL could be sensorineural, conductive, or mixed, left or right-sided, with the 3 or 4 frequency pure tone average (PTA) >40 dB HL in the affected ear, and with normal hearing (3 or 4 frequencies PTA≤20dB HL and 4000 Hz ≤30 dB HL, or undefined) in the non-affected ear. Studies considering mild to severe or profound losses were included, but studies considering only mild to moderate UHL were excluded. Studies considering asymmetric or bilateral hearing loss were excluded, even if they also considered UHL, unless data for each condition was well identified and analyzed in a separated way.

Intervention: Any type, brand or design of validated and widely used hearing rehabilitation device was considered, including medical therapeutics as conventional hearing aids (HA) or CROS systems, or surgical procedures such as BAHA, middle ear implants and CI. Studies in which combined interventions were performed were excluded. FM systems used alone, i.e without any associated other treatment were excluded because they are used promptly in specific conditions in most cases. A minimal follow-up of 3 months after the beginning of hearing aid rehabilitation, or 6 months after a surgical procedure was required for inclusion. If the delay was not specified but judged likely to match those criteria considering the total length of follow-up or the study design, the study was included.

Control : UHL children with no hearing rehabilitation. ON-OFF comparisons were

excluded.

Outcomes : UHL children's quality of life, assessed using validated standardized questionnaires for self-assessment or proxy report. Generic scales as well as disease specific validated tools were included. Academic performances of UHL children with hearing rehabilitation were studied as an additional composite outcome. It included various components that were extracted independently: the rate of grade repeating, the rate of specific intervention needs, the results at school, in any format.

Study design was studied precisely, in accordance with the Cochrane classification of non-randomized studies (Cochrane Handbook Chapter 13 Table 13.2.a). Randomized controlled trials were included in the first place, and non-randomized studies if randomized trials were not found. Randomized controlled trials are unfortunately not frequently used in hearing research, maybe because there could be an ethical concern to let UHL children used as controls unaided. Articles reported in the English and French languages were included. After assessment of the risk of bias for each included study, only the studies with the lowest risk were included in quantitative analyses.

Data extraction

Literature search results were uploaded to Distiller Systematic Review (DSR) Software (Evidence Partners©, 505 March Road, Suite 450, Ottawa, Ontario, Canada). Two authors independently screened the titles and abstracts yielded by the search against the inclusion criteria, which were developed in screening questions and forms. A pilot screening form was firstly tested on a sample of reports (10 papers) and then questions were refined to clarify the eligibility criteria. Full reports were obtained and uploaded on DSR for all references that appeared to meet the inclusion criteria or where there was uncertainty. Then full text was independently screened by the 2 authors to decide whether the study met the inclusion criteria or not. Two authors collected data independently in duplicate for each eligible study, without blinding. Disagreement between the authors was resolved by

discussion, or, when needed, the senior author was consulted for his expert opinion. To resolve any uncertainties about treatments, outcomes, inclusion criteria, effect estimates or other important information, the authors of the original reports were contacted.

Risk of bias assessment

For each study, information was collected using the Cochrane Tool for Assessing the Risk of Bias. Each item of risk of bias was assessed independently at the outcome level, without an attempt to collate and assign an overall score. The risk of confounding was addressed in a separated way. The main potential confounding factors for quality of life and scholar results in children often considered in literature are: age, gender, Intelligence Quotient score, socio-economic background, severity of hearing loss, age at diagnosis. For each confounding factor, the balance at baseline between groups and the features used to control for selection bias (stratification, regression modelling) was extracted.

The methodological quality of non randomized studies was assessed by using the Newcastle-Ottawa scale for case-control and cohort studies, adapted to meet the specific needs of this review (See table, supplemental digital content 6). Risk of bias assessment was incorporated into analyses or interpretation of the results, restricting them to studies with the lowest risk of bias.

Statistical Analysis

All analyses were performed using the metafor package (version 2.1-0) for R 3.6.1 (Viechtbauer & Cheung 2010).

Effect Size Calculation Meta-analysis was performed across studies that reported quality of life, measured on continuous scales. Thus, the standardized mean difference was computed per study (Kitterick et al. 2016; Murad et al. 2019), with higher scores representing higher quality of life. For studies describing different intervention groups, the

standardized mean difference was computed in a way that positive effect sizes represent better quality of life for the treatment group compared to the control group. For studies describing the same group of participants before and after the intervention, standard deviations, sample sizes and the correlation between pre- and post-scores were used to calculate the standardized mean change in a way that positive effect sizes represent better quality of life after treatment than before treatment. If necessary, a correlation of .50 between pre- and post-scores was imputed (Follmann et al. 1992). Regarding Cohen (Cohen 1988), effect sizes > 0.20 (< -0.20) were interpreted as small effects, effect sizes of > 0.50 (< -0.50) as medium effects and effect sizes > 0.80 (< -0.80) as large effects. Standard deviations for the DISABKIDS questionnaire were imputed from Schmidt et al. 2006 and those for the CHILD questionnaire were imputed from Briggs et al. 2011.

Adjusting Effect Sizes To account for sampling error and for the positive bias in the standardized mean difference, in studies with small sample sizes, an unbiased estimate of the sampling variances (Lin 2018) and Hedges'g were computed (Hedges 1981).

Combining Effect Sizes For studies measuring quality of life with the APHAB (Abbreviated profile of hearing aid benefit) from Cox and Alexander 1995, a global scale score was computed by averaging across all four subscales (Ease of Communication, Background Noise, Reverberation and Aversiveness). When global scales results were not reported and could not be computed, dependent multiple effect sizes were statistically aggregated for subscales within one study (Gleser & Olkin 2009; Wampold et al. 1997), using the MAd package for R (Hoyt & Del Re 2018). The assumption of normality underlying meta-analytical procedures was checked using the normal quantile plot (Wang and Bushman 1998).

Fixed-Effect vs. Random-Effects Models According to Hedges and Vevea 1998 and Cooper et al. 2019, a random-effects model was chosen, which allowed for generalization of results beyond the studies included in the meta-analysis. To test whether

the combined effect was significantly different from zero, 95% confidence intervals were computed based on the t -distribution (Knapp & Hartung 2003).

Heterogeneity The true variation in effect sizes τ^2 was estimated using the restricted maximum-likelihood estimator (REML), and I^2 was further computed. The 95% confidence intervals for I^2 and τ^2 were calculated using the Q-profile method (Viechtbauer 2007).

Sensitivity Analyses Whether the estimation of effect sizes had an impact on the results of the current meta-analysis was tested. Furthermore, the impact of single studies on the overall results was examined by conducting leave-one-out analyses.

Publication Bias To examine publication bias, potential asymmetry within the funnel plot was tested with Egger's regression test (Egger et al. 1997). Furthermore, Orwin's Fail Safe N (Orwin 1983) was conducted to compute how many studies should be missing to reduce the summary effect. In a last step, cumulative meta-analysis was conducted (Lau et al. 1995).

RESULTS

Identification of the study reports

A total of 752 articles were identified either from database searching (736 articles) or from searching the references of the included studies (16 articles), see Figure 1 (flow diagram). After duplicates removal (21 articles), 731 articles were screened on title and abstract without requiring contact with the authors. The full text of the 81 articles that passed this first-line selection were retrieved and assessed for eligibility, and the authors were contacted if necessary to assess the eligibility. A total of 63 articles were excluded. Reasons for exclusion obtained after e-mail correspondence are presented in supplemental digital content 7, along with the list of possibly relevant articles in languages other than English or French, and the list of possibly relevant studies that are still ongoing (only protocol was published). Therefore, 18 articles reporting 15 separate studies were included in the qualitative synthesis (Banga et al. 2013; Priwin et al. 2007; Hassepass et al. 2013; Ratuszniak et al. 2019; Thomas et al. 2017; Polonenko et al. 2016; Arndt et al. 2015; Ramos Macías et al. 2019; Sladen et al. 2017; Rohlfs et al. 2017; Doshi et al. 2013; Lekue et al. 2013; Nelissen et al. 2015; De Wolf et al. 2011; Kunst et al. 2008; Beck et al. 2017; Christensen et al. 2010; Penaranda et al. 2018). The articles from Beck et al. 2017, Arndt et al. 2015 and Hassepass et al. 2013 report the same study (with more patients in more recent articles). Arndt's report presented the lowest risk of bias with the highest number of participants, and was therefore included in the quantitative analysis. Some participants from Kunst et al. 2008 are included in Nelissen et al. 2015, none of these 2 articles was included in the quantitative synthesis.

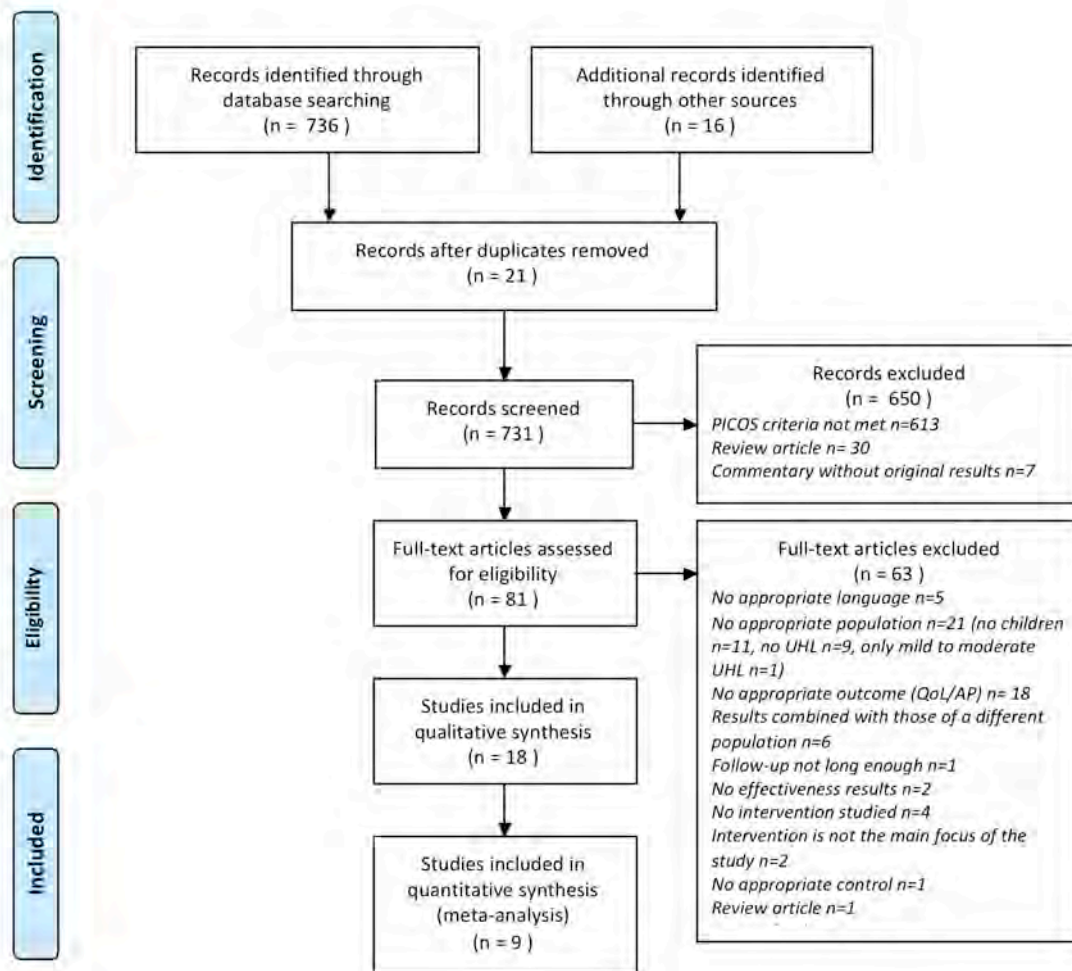


Figure 1 Flow Diagram

PICOS characteristics of the included studies

Before examining the risk of bias arising from the 18 included articles, the general characteristics of the sample were considered (see Table 1).

Population All UHL children were recruited from ENT departments of tertiary referral centers. In some included studies, the participants who matched the inclusion criteria (referred as the population of interest) were distinct from the study’s total population. Respective characteristics of the total population and population of interest are described in Table 1. Mean age at rehabilitation, at onset of UHL, at diagnosis, and sex of participants, as well as UHL side, severity, type and etiology are also reported. Mean age at rehabilitation was comprised between 5,5 and 12 years old across the studies. Severity of

UHL was mostly moderate (8 studies) or profound (8 studies). The 2 other studies described either one single patient with severe UHL, or children with mild to profound UHL (Penaranda et al. 2018; Rohlfs et al. 2017, respectively). In half of studies, UHL was in majority conductive or mixed (9 studies), and mostly sensorineural in the other half (9 studies).

Intervention consisted in bone conduction devices implantation, in 11 studies (BAHA Cochlear® in 9 studies, Bonebridge Medel® in 1 study, Sophono Medtronic® in 1 study). Cochlear implants were studied in 6 studies, conventional hearing aids in 2 studies and CROS in 1 study. The mean follow-up was 38 months (3,2 years), varying from 7,7 months to 72 months in the 11 studies that reported it.

Comparison Control groups of UHL children without rehabilitation were used in 2 studies (Priwin et al. 2007; Rohlfs et al. 2017). The other studies used the same group of children before and after rehabilitation as their own controls.

Outcomes One study used a general quality of life assessment scale (DISABKIDS, Rohlfs et al. 2017). Most studies used disease-specific quality of life scales. The SSQ (Speech Spatial Qualities of hearing) or SSQ-c (comparative) and the GCBI (Glasgow Children's Benefit Inventory) or GBI were widely used, respectively in 8 and 7 studies. The APHAB (Abbreviated profile of hearing aid benefit) was used in 5 studies and the SSD (Single-Sided Deafness Questionnaire) was used in 2 studies. The MAIS&MUSS (Meaningful Auditory Integration Scale and Meaningful Use of Speech Scale) and the CHILD (Children's Home Inventory for Listening Difficulties) were used in 1 study each (Priwin et al. 2007; Christensen et al. 2010, respectively). The general quality of life scale HUI-3 (Health Utilities Index 3) was studied in De Wolf et al. 2011, the condition specific IOI-HA (International Outcome Inventory for Hearing Aids) questionnaire in Priwin et al. 2007, and the SADL (Satisfaction with Amplification in Daily-Life questionnaire) in Polonenko et al. 2016, but only after rehabilitation (no comparison).

No outcomes concerning academic results could be retrieved, except in Rohlfs et al. 2017 and Thomas et al. 2017, allowing only narrative description, with no quantitative analysis.

Study Designs The systematic search did not retrieve any randomized controlled trial. It retrieved 2 retrospective cohort studies (Priwin et al. 2007; Rohlfs et al. 2017), studying both rehabilitated UHL children and control groups (UHL children without rehabilitation), 8 before and after comparisons, in which patients act as their own control, and 8 case series, in which patients answer a quality-of-life questionnaire in the post-rehabilitation condition only (no data before rehabilitation).

Table 1 Population, Intervention, Comparator, Outcomes characteristics of the included studies. Total Population refers to the whole effective studied in the article. The population of interest refers to the participants who matched the inclusion criteria of this systematic review and whose results could be separated from the other participants. Characteristics of the included population are presented for the population of interest, and, if not indicated, for total population. UHL, Unilateral hearing loss ; BHL, bilateral hearing loss ; NH, normal hearing ; BCD, Bone Conduction Device ; BAHA, Bone-Anchored Hearing-Aid ; HA, Hearing Aid ; PTA, Pure Tone Average ; CROS, contralateral routing of signal ; MAIS&MUSS, Meaningful Auditory Integration Scale and Meaningful Use of Speech Scale ; IOI-HA, International Outcome Inventory for Hearing Aids ; HR-QoL, Health-Related Quality of life ; SSQ, Speech Spatial and Qualities of Hearing questionnaire ; APHAB, Abbreviated Profile for Hearing Aid Benefit ; SADL, Satisfaction with Amplification in Daily-Life questionnaire ; CHILD, Children Home Inventory for Listening Difficulties ; SF-36, Medical Outcomes Study Questionnaire Short Form 36 ; NCIQ, Nijmegen Cochlear Implant Questionnaire ; **HUI-3, Health Utilities Index Mark 3** ; **GCBI**, Glasgow Children's Benefit Inventory ; SSD, Single-Sided Deafness Questionnaire ; @ indicates studies for which data were obtained from e-mail correspondence with the authors ; *In Rohlfs, moderate UHL was defined as PTA between 40 and 60dBHL.

Author, year	Total population	Population of interest	Mean age at rehabilitation, at diagnosis (yrs)	Mean age at onset of deafness (yrs)	Sex (%male)	HL severity (%)	HL type (%)	HL side (%left)	Rehabilitation type (%)	Total mean length of follow-up	Quality of life questionnaire
Privin 2007	n=22 UHL or BHL children with or without rehabilitation; n=15 NH children	n=13 UHL children, 7 without amplification; 6 with rehabilitation (4 BAHA, 2 conventional HA)	10.3	NS	54%	Moderate 100%	Conductive 100%	NS	Bone Conduction Device (BAHA) 67% Conventional hearing aid 33%	NS	MMS & VIUSS IO-HA self-assessment, post-rehabilitation only
Rohlfis 2017	n=87 UHL children in 3 groups: A=34 with rehabilitation B=43 without rehabilitation C=10 previously fitted with rehabilitation	n=77 UHL children (34 with and 43 without rehabilitation)	10.2	6	52%	Mild 23% Moderate* 24% Severe 12% Profound 41%	Sensorineural 90% Conductive 5.5% Mixed 4.5%	46%	CR05 3% Conventional hearing aid 88% Unknown 9%	162 mo (13.5 yrs)	DISABIDS questionnaire "Living with Hearing Disorders" HR-QoL descriptive questionnaire "Wearing acceptance" questionnaire SSQ for children and for parents
Hassepass 2013	n=3	n=3	8.8	NS	NS	Profound 100%	Sensorineural 100%	67%	Cochlear Implant	≥ 12 mo	SSQ for children and for parents
Ratuszniak 2019	n=11 UHL or BHL children	n=3 UHL children	12	Birth 67% Unknown 33%	100%	Moderate 67% Severe 33%	Conductive 67% Mixed 33%	33%	Bone conduction device (Bonebridge)	12 mo	APHAB before and after
Polonenko 2016@	n=9 children (5-17yo, defined as UHL)	n=7 children (patient 104 was 17/1 yo at BCD implant, patient 110 had bilateral asymmetric HL; 39dB PTA better ear)	10.2	NS	57%	Moderate 100%	Conductive 100%	29%	Bone Conduction Device (Sophono)	7.7 mo	APHAB patient-rated, only post rehabilitation
Thomas 2017	n=21	n=21	5.5	NS	38%	Profound 100%	Sensorineural 100%	33%	Cochlear Implant	1.75 yrs	SSQ for parents and children (SSQ children, only post rehabilitation)
Arnold 2015	n=20	n=20	9.45	NS	25%	Profound 100%	Sensorineural 100%	55%	Cochlear Implant	≥12 mo	SSQ for children SSQ for parents
Ramos Macias 2019	n=19	n=19	8.2	NS	53%	Profound 100%	Sensorineural 100%	63%	Cochlear Implant	NS	SSQ for parents Parental reports (device use, attitude, performance)
Christensen 2010	n=23 SSD children and adults (6-19 yo)	n=7 children <13 years old at evaluation (other group with adult(s) 19 yo, exclusion criteria)	12.6	NS	39%	Profound 100%	Sensorineural 100%	NS	Bone conduction device (BAHA)	NS	CHILD questionnaire for children CHILD questionnaire for parents or guardian
Shelden 2017 @	n=20 UHL adults and children	n=3 children	11	NS	NS	Profound 67% Severe 33%	Sensorineural 67% Mixed 33%	67%	Cochlear Implant	NS	SF-36 and NCIQ in ADULTS only SSQ Comparative: post rehabilitation only APHAB
Banga 2013	n=17	n=17	10.5	NS	NS	Moderate 55% Severe 47%	Conductive or mixed	47%	BAHA	NS	GCCI, SSD questionnaire Visual analog scale for perceived health benefit
Doshi 2013	n=8 SSD children	n=7 (exclusion patient 6: asymmetric HL 24 dB PTA better ear)	9.7	mean age at referral 7.9	50%	Profound 100%	Sensorineural 100%	57%	BAHA	33 mo (2.75 yrs)	GCCI, SSD questionnaire Visual analog scale for perceived health benefit
Lekue 2013 @	n=69 BHL or UHL adults and children	n=2 UHL children	NS (between 8 and 15)	NS	NS	Moderate 100%	Conductive 100%	NS	BAHA	NS	GBI Study specific questionnaire
Nelissen 2015	n=53 adults and children (n=20 from Kunst, 10 children and 10 adults)	n=22 patients who are still children at evaluation (data not separated), 2 from Kunst	SSQ 11.7 GCCI 18	NS	NS	Moderate 64% Severe 36%	Conductive 68% Mixed 32%	41%	BAHA	6 yrs	Retrospective SSQ aided and unaided: for the patients who still used their BCD or stopped using it within the year GCCI for patients who from Kunst et al
De Wolf 2011	n=38 UHL and BHL children	n=15 UHL children	7	NS	58%	Moderate+++ Mild Severe	Conductive+++ Mixed	NS	BAHA	2 yrs	GCCI Retrospective APHAB and after HUI 3 (only after)
Kunst 2008	n=20 patients children and adults	n=10 children	8.1	NS	NS	Moderate 80% Severe 20%	Conductive 90% Mixed 10%	20%	BAHA	NS	Chung and Stephens questionnaire in adults only SSQ after BAHA fitting (no companion), only spatial in adults GCCI
Peñaranda 2018 @	n=37 BHL or UHL children and adults	Only one child with UHL	8	NS	100%	Severe 100%	Mixed 100%	100%	BAHA	3 yrs	GBI APHAB SSQ for children SSQ for parents
Beck 2017	n=10 children	n=3 children aged 6 or older at evaluation	8.3	2 mo	NS	Profound 100%	Sensorineural 100%	66%	Cochlear Implant	2.25 yrs	

Evaluation of the risk of bias

Cochrane risk of bias evaluation Due to the absence of randomization and blinding, the risk of bias in sequence generation, allocation concealment, blinding of participants and investigators and blinding of quality of life assessment were judged high in all included studies (Table 2). Risk of bias from missing outcomes varied considerably. It was judged high in 2 studies, low in 8 and unclear in 8 other studies. The risk of bias from selective outcome reporting was judged low in most articles. Nevertheless, published protocols describing the outcomes expected to be measured and reported are lacking for all the included studies. There were no other sources of bias identified, except in De Wolf et al. 2011, and in Beck et al. 2017 (high risk of recall bias).

The risk of confounding was addressed in the 2 retrospective cohort studies. Priwin et al. reported the sex and the age of participants in each group and provided these data at individual level in a table, with no statistical test of the absence of difference. Rohlfs et al. reported the gender, ages, ages at diagnosis and degrees of hearing loss severity in each group. They indicated that « groups showed virtually no difference in terms of demographic data », and presented these data in a table. Nevertheless, none of these 2 studies adjusted on these potential confounding factors (no stratification or regression modelling analyses). None of the before and after comparisons and none of the case series addressed the risk of confounding.

The modified Newcastle-Ottawa Scale was used in its « cohort » version in the 2 retrospective cohort studies and in its « case series » version, that was suitable for before and after comparisons and for case series. Best scores were found in the 2 retrospective cohort studies (Table 2). Other studies all scored 1 star on 3 for Selection, and between 0 and 2 stars on 3 for Outcome assessment (maximum 3/6 stars), which are scores related to moderately low quality.

	Prüwin	Rohlf	Hassepass	Ratuszniak	Polonenko	Thomas	Arndt	Ramos-Macias	Christensen	Sladen	Banga	Doshi	Lekue	Nelissen	De Wolf	Kunst	Peñaranda	Beck
Cochrane risk of bias evaluation tool																		
Sequence generation	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Allocation concealment	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Blinding : participants/investigators for QoL	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Blinding : participants/investigators for AR	na	●	na	na	na	●	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	
Blinding : QoL assessment	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Blinding : AR assessment	na	●	na	na	na	●	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	
Missing outcome data for QoL	●	●	○	○	○	○	●	●	●	●	○	○	○	●	●	○	●	●
Missing outcome data for AR	na	●	na	na	na	●	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
Selective outcome reporting	○	●	○	○	○	○	○	○	○	●	○	○	○	○	○	●	●	○
Other sources of bias	●	○	○	○	○	○	○	●	●	○	○	○	○	○	●	●	○	●
Newcastle-Ottawa quality scale																		
Selection	**	***	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Comparability	*	*	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
Outcome	*	**	**	**	*	*	**	**	0	*	**	**	*	*	**	**	*	*
NOS Scale	Co	Co	CS	CS	CS	CS	CS	CS	CS	CS	CS	CS	CS	CS	CS	CS	CS	CS
Study Design	RCS	RCS	B/A	B/A	B/A	B/A	B/A	B/A	B/A	B/A	CS	CS	CS	CS	CS	CS	CS	CS

Risk of bias evaluation : ● =High ; ● =Unclear ; ○ = Low; na=not applicable

Table 2 Risk of bias evaluation, using the Cochrane tool for risk of bias evaluation and the adapted Newcastle-Ottawa Quality assessment Scale. RCS, Retrospective Cohort Study ;B/A, Before and After comparison ; CS, Case Series ; QoL, Quality of life ; AR, Academic Results.

Restricting to lowest risk of bias The meta-analysis was undertaken in the studies of lowest risk of bias, selected on the basis of study design defined by the Cochrane Collaboration. Case series (with a measure of QoL only once in the patient’s follow-up, I.E. after conduction of rehabilitation) presented the highest risk of bias, and were therefore excluded from the analysis. Retrospective cohort studies (n=2) and before and after comparisons (n=8) were included in the analysis. Two before and after comparison studies included the same patients (Arndt et al. 2015; Hassepass et al. 2013). Only the data from Arndt’s was included into the meta-analysis because it encompassed more patients. The study by Sladen et al. was excluded from the analysis since no variation of the effect could be computed (one single patient). Finally, the meta-analysis was undertaken in 8 studies.

Studies of highest risk of bias : qualitative synthesis A descriptive synthesis of studies of highest risk of bias is presented in Table 3. Overall, these 8 studies would seem to indicate a beneficial effect of hearing rehabilitation in UHL children, but the level of evidence was judged very low. No conclusions shall be made from these observations.

Author year	Outcome	Scale limits	Delay	effective participants	missing participants	Results : mean (SD)
Banga 2013	GCBI children and/or guardians	(-100;+100)	NS	17	0	+30,6 ; improvement
	SSD children and/or guardians	(0;10)	NS	17	0	All Patients feel no difference or better in specific situations (no deterioration): in quiet, in group, listening to music, watching TV, listening to radio,at dinner table. On a scale from 0 (unsatisfied) to 10 (very satisfied), the mean score is 8,76 (SD1,48).
Doshi 2013	GCBI parents	(-100;+100)	> 6 mo	7	0	+37,9 (25,6) ; improvement
	SSD parents/guardians	(0;10)	> 6 mo	8	0	On a scale from 0 (unsatisfied) to 10 (very satisfied), the mean score is 9. Rare deteriorations : only for 1 patient, only 1 situation worse (talking to one person among a group).
Lekue 2012	@ GBI	(-100;+100)	NS	2	NS	@ Total punctuation: +43,0 (5,7), improvement General subscale: +58,5 (17,7) ; Social subscale: +25,0 (11,3) ; Physical subscale: 0,0 (24,0)
Nelissen 2015	SSQ	(0;10)	6-8 yrs	26	27	Exclusion of patients who stopped using rehabilitation (43%). Major selection bias and lack of data, data from children not separated.
	GCBI	(-100;+100)	10,4 yrs	9	1	10 participants who were children at Kunst's study and filled the GCBI at this time were asked to fill it again. Only 3 in 9 patients are still using the rehabilitation, but most participants are adults at reevaluation (exclusion criteria, data from the 2 patients who are still under 18 are not separated).
De Wolf 2011	GCBI	(-100;+100)	2 yrs	15	NS	Total +26 (22), improvement Emotion +27 (30) ; Physical health +16 (19) ; Learning +40 (28) ; Vitality +19 (17)
	APHAB	(+1;+99)	2 yrs	15	NS	APHAB calculated benefit : global -19* (improvement) Ease of communication -10 (improved) ; Reverberation -20 (improved) ; Background noise -27 (improved) ; Aversiveness +11 (deteriorated)
	HUI-3 no comparison	(0,00 ; 1,00)	2 yrs	15	NS	Vision 1,00 (0,01) = No disability ; Hearing 0,85 (0,11) = Moderate disability ; Speech 0,90 (0,12) = Mild disability ; Ambulation 1,00 (0,00) = No disability ; Dexterity 1,00(0,00) = No disability ; Emotion 1,00 (0,02) = No disability ; Cognition 0,92 (0,11) = Mild disability ; Pain 1,00 (0,00) = No disability
Kunst 2008	GCBI parents	(-100;+100)	>6 mo	10	0	Total score +34 (improvement) Emotion +31 ; Physical +29 ; Learning +60 ; Vitality +12
	SSQ ONLY after rehabilitation	(0;10)	>6 mo	10	0	total mean score 6,6 /10 (no comparison) Speech 6,1 (2,3) ; Spatial 5,6 (2,5) ; Quality 7,1 (1,1)
Peñaranda 2018	@GBI	(-100;+100)	3 yrs	1	0	Total Score +3 (improved) General Subscale Score -8 ; Social Support Score 0 ; Physical Health Score 0
	@APHAB	(+1;+99)	3 yrs	1	0	APHAB calculated benefit : Global* +2,3 (stable) Ease of communication +11 (stable) ; Background noise -10 (stable) ; Reverberation +6 (stable) ; Aversiveness to sound -39 (improved)
Beck 2017	SSQ children	(0;10)	7 mo	1	2	before =>after (improvement) : Speech 8,8 => 9,3 ; Spatial 2,8 => 7,2 ; Qualities 8,9 => 9,4
	SSQ parents	(0;10)	2,25 yrs	3	0	before => after (improvement) : Speech 6,1 (2,4) => 6,7 (2,0) ; Spatial 2,7 (1,2) => 3,2 (0,4) ; Quality 7,4 (1,8) => 7,9 (2,4)

Table 3 Qualitative synthesis of the studies of highest risk of bias. GCBI, Glasgow Children Benefit Inventory ; SSD, Single Sided Deafness Questionnaire ; SSQ, Speech Spatial and Qualities of hearing questionnaire, APHAB, Abbreviated Profile of Hearing Aid Benefit, HUI-3, Health Utilities Index Mark 3, general health-related QOL questionnaire (8 subdomains) ; NS, Not Specified ; @ indicates studies for which data were obtained from e-mail correspondence with the authors ; *Global APHAB was calculated as the mean of EC, BN, RV subscales. Aversiveness has to be considered separately.

Academic results : qualitative synthesis The type of school attendance (mainstream or not) among children who were currently fitted with hearing aids and children who were not does not seem different (Rohlf's et al. 2017). Data were available for 29 in 34 children who were currently fitted with HA, of whom 26 were attending mainstream school, and 3 were attending « non mainstream school » or « other » type of school. Among children who were never fitted with HA, data were available for 27 in 43 children, of whom 26 were attending mainstream school, and 1 was attending non mainstream school. In Thomas et al. 2017, the fact that the child presented « weak school performance » was studied and reported in the subjects' demographics table, with no comparison before and after cochlear implantation. Among the 21 children, 5 were judged to present poor school performance, 4 were judged not to, and the other 12 children were either too young or not assessable to obtain the information.

Studies of lowest risk of bias : quantitative synthesis –Meta-analysis

Study Characteristics Overall 8 studies could be identified which met the inclusion criteria and for which effect sizes could be calculated, that were all published in peer-reviewed journals between 2007 and 2019 (Priwin et al. 2007; Rohlf's et al. 2017; Ratuszniak et al. 2019; Thomas et al. 2017; Polonenko et al. 2016; Christensen et al. 2010; Arndt et al. 2015; Ramos Macías et al. 2019).

The included studies comprised a total sample of 135 children. Detailed characteristics of the sample can be found in Table 4. On average the majority of the children suffered from severe to profound (61%), and sensorineural (61%) UHL. A half of the children (46%) received a CI, a third (34%) of the children received a conventional hearing aid, and 20% received a bone conduction device. The mean age of the children at rehabilitation was 9.81 years.

Sample characteristics	<i>Mean(%)</i>	<i>SD(%)</i>	<i>Range(%)</i>	<i>Missings (n studies)</i>
% male	52	22	25-100	0
% congenital onset of UHL	54	38	0-100	3
% severe to profound UHL	61	45	0-100	0
% left sided UHL	43	14	29-63	2
% sensorineural hearing loss	61	51	0-100	0
Age at rehabilitation (years)	9.81	2.22	5.50-12.60	0

Table 4 Characteristics of the participants included in the random-effect meta-analysis. UHL, Unilateral Hearing Loss.

Quality of life was on average assessed 43 months [8-162] after treatment ($SD = 66.73$). Three studies estimated quality of life with the SSQ, 2 studies used the APHAB and one study each used the CHILD (Christensen et al. 2010), DISABKIDS (Rohlfes et al. 2017) or MAIS&MUSS (Priwin et al. 2007). Description of QoL Questionnaires can be found in Table 5.

Short Name	Full Name	Study	Recipients	Specificity	Questions/Items	Domains/Themes	Rating	Direction	Remarks	References
MAIS&MUSS	The Meaningful Auditory Integration Scale and Meaningful Use of Speech Scale	Priwin	Proxy (Guardians, usual classroom teacher)	Disease-specific QoL questionnaire	21	HA use Alerting to sounds Deriving meaning from sound Localization behavior Intelligibility of children's speech	Each question can be rated as follows: never (0), rarely (1), occasionally (2), frequently (3) or always (4)	Highest scores = better QoL	Questions were arbitrarily pooled in subscales, but data analysed was the mean score of those subscales, ponderated by the number of questions that each subscale encompasses, and excluding the hearing aid use results since data was not available in the group without rehabilitation.	Robbins et al. 1991, Anderson et al. 2004
DISABKIDS	DISABKIDS questionnaire chronic-generic module	Rohlf	Proxy	General health related QoL questionnaire	37	Mental (independence, emotion) Social (social inclusion, social exclusion) Physical (physical limitation, treatment)	Every question can be rated from 1 to 5 Total score has a possible range of 148 (37.185), and is transformed in percentages	Highest scores = better QoL	DISABKIDS is a part of the KIDSCREEN European project. DISABKIDS is the part of the project studying chronically ill kids. The chronic-generic module was designed to examine the interventions for specific diseases and across all disease groups.	http://www.disabkids.org/questionnaire/disabkids-core-instruments/dgm-37-long-version/ Ravens Sieberer et al. 2007, Schmidt et al. 2006
SSQ parents	Speech Spatial Qualities of hearing	Thomas, Arndt, Ramos Macias	Parents	Disease-specific QoL questionnaire	23 (9/6/8)	Speech hearing (in quiet, in noise, in reverberant environments) Spatial hearing (location, direction, distance of sound) Quality of hearing (segregating and identifying sound, listening efforts)	Every question can be rated from 0 to 10	Highest scores = better QoL	Despite being published and used in several studies, there are no reports of the validity of SSQ results as no normative data sets or standardization of the test results are published to date. Results from parent-completed SSQ were used in the meta-analysis since it was the most widely used SSQ across included studies.	Gatehouse and Noble 2004, Galvin and Noble 2013
APHAB	Abbreviated profile of hearing aid benefit	Ratuszniak, Polonenko	Children (self-assessment)	Disease-specific QoL questionnaire	24 (6/6/6/6)	EC (Ease of Communication) BN (Background Noise) RV (Reverberation) AV (Aversiveness to sounds)	Seven different responses from A Always-to G Never. Each response is assigned to a value (from 99% to 1%). Some items are reversed.	Lowest scores = better quality of life	Benefit is calculated by subtracting the aided average from the unaided average, but all responses for both unaided and aided condition have to be completed on each item used for benefit calculation. The Global Score was calculated as the mean of the scores for all the items in all the subscales.	Cox and Alexander 1995
CHILD	Children's Home Inventory for Listening Difficulties	Christensen	Children and parents	Disease-specific QoL questionnaire	15	Hearing in quiet Hearing in noise Effects of distance Social implications	Every question can be rated from 1 to 8	Highest scores = better QoL	The first version of the questionnaire is meant to be proxy-completed (by a parent, or guardian), whereas the second part is to be completed by the child. Only the data from parents or guardian were used in analysis.	https://successforkidswithhearingloss.com/wp-content/uploads/2017/09/child_questionnaire.pdf

Table 5 Description of the quality of life questionnaires included in the meta-analysis. QoL, Quality of life ; HA, Hearing aids.

Random Effects Meta-Analysis of Global Scores

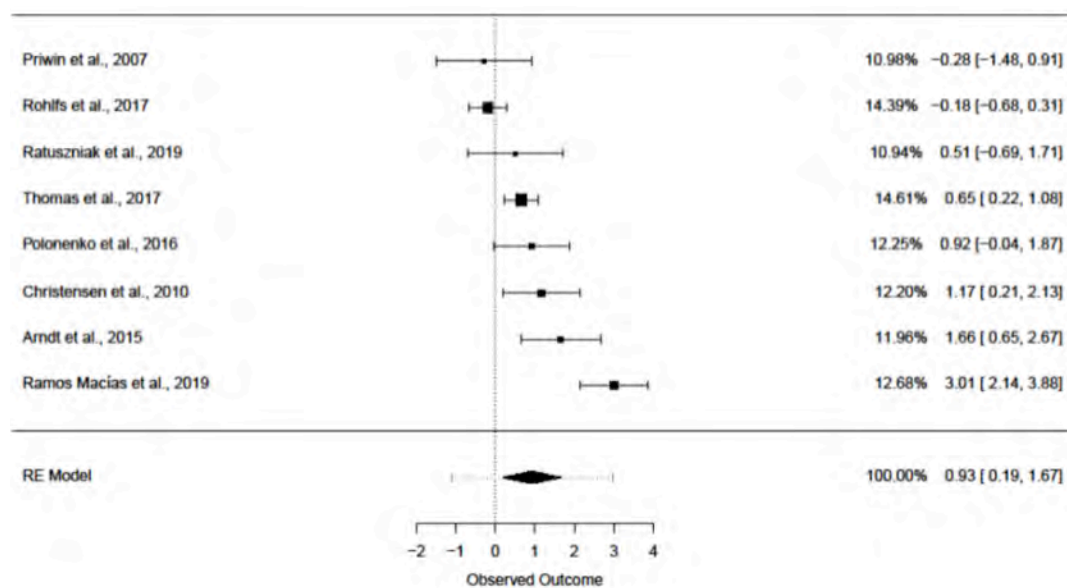


Figure 2 Forest Plot of Random-effect meta-analysis of global scales results. RE, Random-effect.

In the 2 retrospective cohort studies, there was a small to negligible negative effect of rehabilitation on quality of life. Calculated effect sizes were $g = -0.28$ (Priwin et al. 2007) and $g = -0.18$ (Rohlf et al. 2017). Quality of life for the children with treatment was slightly worse than for the children without treatment. These 2 studies were conducted in a population of children with diverse degrees of hearing loss (100 % moderate in Priwin et al., $n=13$, all degrees in Rohlf et al., $n=77$), mostly sensorineural, who benefited from conventional hearing aids in majority (88% Rohlf et al., 33% Priwin et al.).

Conversely, in the 6 before and after comparison studies, all effect sizes were positive, indicating that children had better quality of life after rehabilitation than before. The magnitude of these effects ranged from moderate to strong.

The summary effect, that is the effect pooled across all studies, on the general scale level was $g = 0.93$ (Figure 2). It indicates a beneficial effect of hearing rehabilitation on quality of life for children with UHL ($k = 8$, $t(7) = 2.47$, $p < .05$, 95% CI [0.04, 1.82], 95% Prediction Interval [-1.52, 3.38]). Nevertheless, the studies contributing to the observed

positive summary effect are those which studied children with profound UHL, who were fitted with cochlear implants (Thomas et al. 2017; Arndt et al. 2015; Ramos Macías et al. 2019) or children with profound hearing losses who were fitted with BAHA (Christensen et al. 2010). Indeed, the study by Ramos Macías et al., which evaluates children fitted with CI, has the highest effect size ($g=3,01$ [2,14;3,88]).

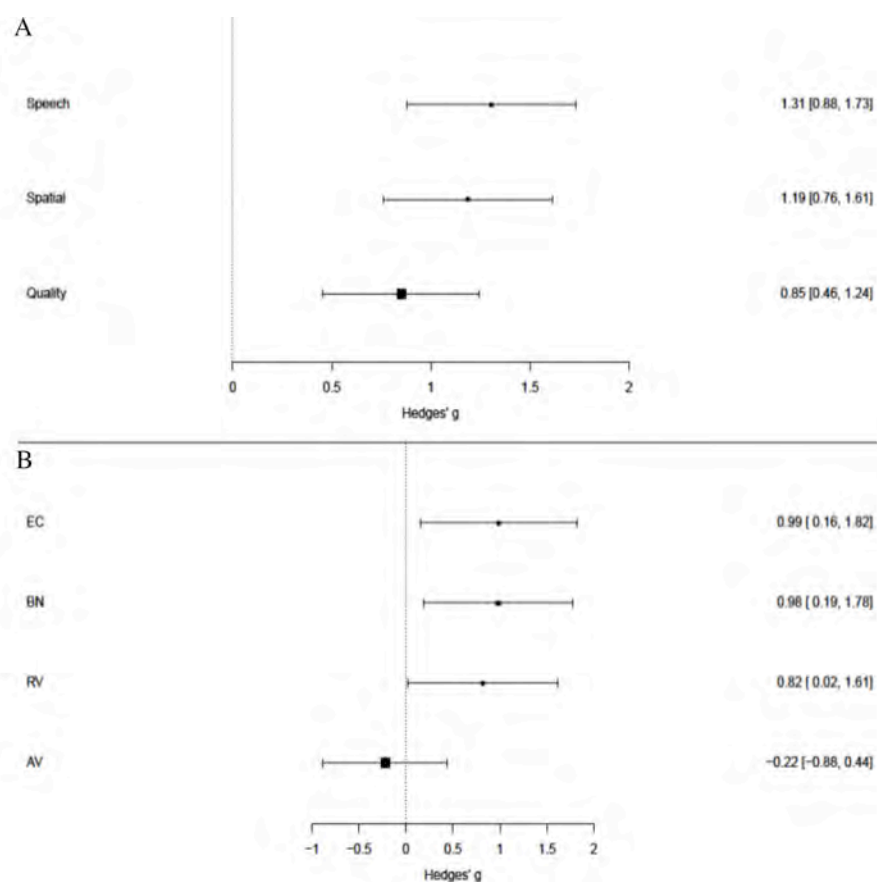
Furthermore, there was a significant amount of heterogeneity among effect sizes, indicating that true effect sizes varied from study to study beyond sampling error ($\tau^2 = 0.93$, 95% CI [0.29, 4.45], $Q(7) = 46.83$, $p < .001$). A high amount of variation was due to true variations in effect sizes ($I^2 = 86.08\%$, 95% CI [66.10, 96.72]).

Altogether, these results tend to indicate various treatment effects across studies, depending on the UHL population and the type of hearing rehabilitation. It suggests an absence of effect of conventional hearing aids in populations of children with moderate UHL. The maximum positive effect sizes were observed in studies of SSD children fitted with CI (Thomas et al. 2017; Arndt et al. 2015; Ramos Macías et al. 2019), suggesting a possible beneficial effect of these devices in children with SSD.

Due to the limited number of studies, no moderator analysis could be conducted. Beneficial effects tended to be more important while the percentage of congenital onset of deafness within the sample decreased, and while the percentage of severe to profound or sensorineural UHL increased. Effect sizes tended to decrease while the duration of follow up increased. There was no clear pattern regarding the relation between the percentage of male participants, the side of UHL, the age at rehabilitation and the magnitude of effect sizes. Highest beneficial effects were observed for children with cochlear implant. Lowest beneficial effects were observed in studies with diverse methods of rehabilitation. Lowest effect sizes were observed when quality of life was measured with the DISABKIDS (general quality of life scale) or the MAIS&MUSS (disease-specific scale) questionnaires, and highest effect sizes were observed in studies where quality of life was measured with the SSQ.

Fixed Effect Meta-Analysis of Subscales

Data on the subscales of the APHAB were available in 2 studies (Ratuszniak et al. 2019; Polonenko et al. 2016). Based on a fixed-effect model, the summary effects of the Ease of Communication, Background Noise, Reverberation subscales indicate a strong beneficial average treatment effect (Figure 3). The summary effect of the Aversiveness subscale was $g = -0.22$, indicating a small negative average treatment effect for children with UHL ($k = 2, z = -0.65, p = .51, 95\% \text{ CI } [-0.88, 0.44]$). Data on the subscales of the SSQ were available in 3 studies (Thomas et al. 2017; Arndt et al. 2015; Ramos Macías et



al. 2019). Based on a fixed-effect model, the summary effects of the Speech, Spatial and Quality subscales indicate a strong positive average treatment effect in children with UHL (Figure 3).

Figure 3 Forest Plot of Fixed-effect meta-analysis of subscales, A for the SSQ (Speech Spatial and Qualities of Hearing questionnaire) and B for the APHAB (abbreviated Profile for Hearing Aid Benefit). EC, Ease of communication subscale, BN, Background Noise subscale, RV, Reverberation subscale, AV, Aversiveness to sound subscale.

Publication Bias Figure 4 illustrates effects sizes plotted against their standard errors. Egger's regression test for funnel plot asymmetry indicates no statistically significant asymmetry ($z = 0.29, p = .77$). Moreover, Orwin's Fail Safe N indicates that 30 additional studies with a zero effect would be necessary to reduce the summary effect to a small effect of Hedges' $g = 0.20$, which reinforces the reliability of the overall beneficial effect of hearing rehabilitation. Cumulative meta-analysis was conducted (from studies with large effective to small effective). The estimated summary effect increases with each study added to the meta-analyses, indicating that studies with a smaller sample size indeed had larger effect sizes, which might indicate a significant publication bias (Figure 5).

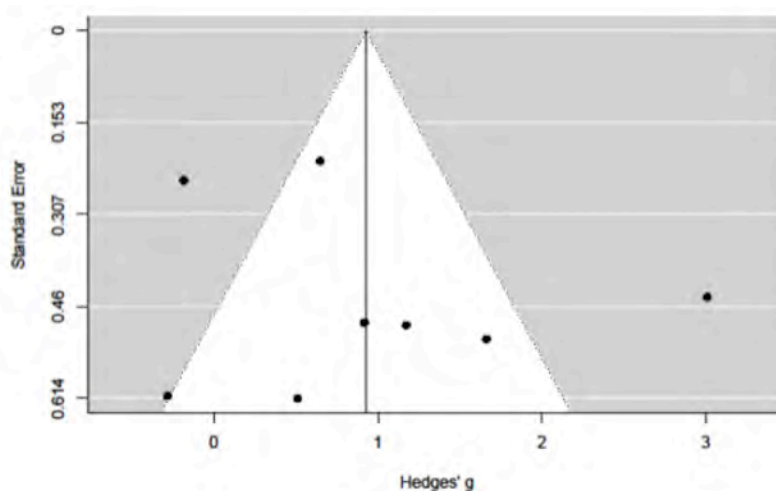


Figure 4 Funnel Plot : plotting effect sizes against their standard errors

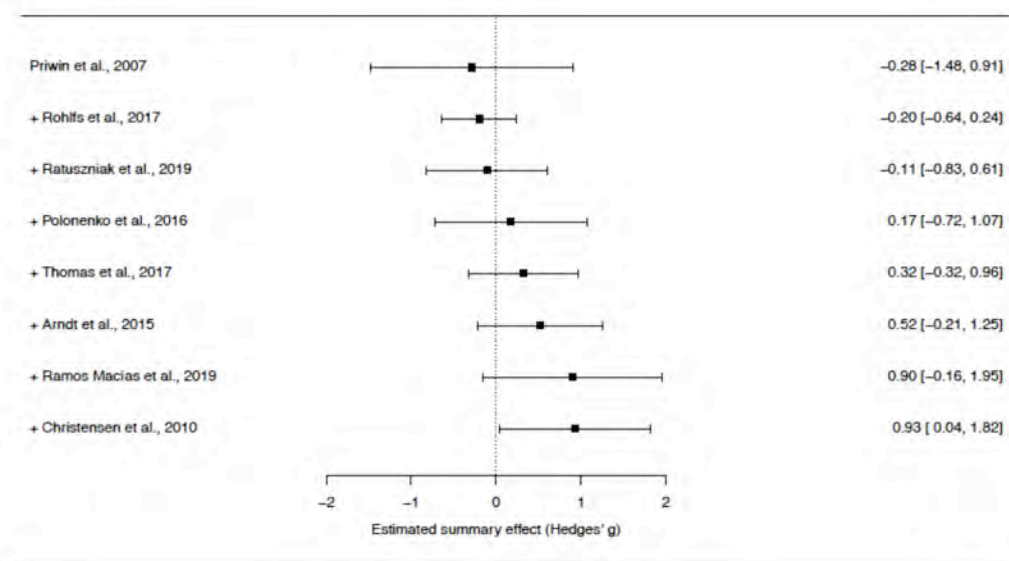


Figure 5 Cumulative meta-analysis

DISCUSSION

The meta-analysis summary effect shows a strong positive average effect on quality of life of any type of hearing rehabilitation in children with moderate to profound UHL ($p < .05$, 95% CI [0.04, 1.82]). Regarding academic results, there is not enough data in the current literature to conclude. Nevertheless, quality of life results are submitted to high heterogeneity, since true effect sizes varied significantly from study to study ($I^2 = 86.08\%$). Calculated effect sizes of retrospective cohort studies were slightly negative, indicating a small to negligible negative effect of rehabilitation in these studies. Furthermore, the cumulative meta-analysis showed that the 4 studies with the smallest effect sizes were responsible for the positive average summary effect (Ratuszniak et al., $n=3$ Polonenko et al. $n=6$ Christensen et al., $n=7$ Arndt et al. $n=9$). This emphasizes the presence of a publication bias among the studies of lowest effect sizes.

The effect sizes of the 2 retrospective cohort studies tend to indicate an absence of effect of conventional hearing aids in populations of children with moderate UHL. The indications of conventional HA in these children should thus be carefully evaluated before and after their implementation, to avoid any unnecessary treatment. Also, the study by Rohlf et al., which included the highest number of participants ($n=77$), had a very long duration of follow-up before evaluation of quality of life (more than 13 years in mean). A decrease in hearing aid daily use after long-term follow-up could contribute to explain the absence of effect of rehabilitation in this study. In children with congenital unilateral conductive HL, percutaneous bone conduction devices have a compliance of only 57% after a mean follow-up of 7 years (Nelissen et al. 2015). In the same way, a retention rate of 59% was reported for wireless CROS systems and behind-the-ear hearing aids in children with diverse degrees of UHL (Purcell et al. 2016). Even in children with SSD and cochlear implants, 3 on 5 CI-fitted SSD children were limited CI users (3 to 6 hours per day) or stopped using their CI after a follow-up of greater than 3 years (Thomas et al.

2017). In contrary, early datalogs (after a mean of 5 months follow-up after cochlear implantation) show that SSD children use their CI 7,4 hours per day (Polonenko et al. 2017). Reasons for non use could be stigmatization (Thomas et al. 2017), discomfort (Purcell et al. 2016), excessive background noise and/or the lack of perceived subjective benefit (Nelissen et al. 2015; Purcell et al. 2016).

Interestingly, in Nelissen et al. 2015, when children at BAHA implantation (participants from Kunst et al. 2008) were asked to complete again the Glasgow Children Benefit Inventory questionnaire (once adults), their results decreased significantly (from +34 to +9, total score). The enthusiasm bias supposed to occur during the first months after rehabilitation may explain this over-estimation of quality of life benefit. The decrease in quality of life benefit after time could also reflect phenomena of auditory central pathways maturation after childhood, similar to the « learned localization » (Johnstone et al. 2010), which could reduce the need for hearing rehabilitation. These adaptive mechanisms may be major in UHL of early-onset, since cerebral plasticity is maximal in younger children. The decrease in the need for hearing rehabilitation when children grow adults may also be explained by the changes in their auditory environment, that could become less demanding (quiet office versus reverberant classroom environment for instance). In contrast, adults with UHL who graduate and enroll to higher education may encounter challenging auditory environment, that make them feel the need for hearing rehabilitation.

The maximum positive effect sizes were observed in studies of SSD children fitted with CI (Thomas et al. 2017; Arndt et al. 2015; Ramos Macías et al. 2019). These studies with low effectives are responsible for the total positive summary effect. Their effect sizes should be weighted by the possible existence of a significant publication bias. If this bias does not explain the whole observed effect, they indicate the need for further investigation of consequences of CI in SSD children.

A total number of 12 different quality of life questionnaires were used in the 18 studies included in this systematic review. The use of the standardized mean differences

allows pooling results across studies. Nevertheless, this diversity of scales used emphasizes the need for standardization of the QoL evaluations in studies on UHL. Firstly, it could be relevant to use both disease specific QoL and general health-related QoL questionnaires in the same study. Disease-specific questionnaires alone may not reflect the functioning of the individuals in their daily life, and may lead to an overestimation of the consequences of a pathology (too specific), whereas general health-related questionnaires alone can be too superficial in the disease domain to show an effect (low sensitivity). As an example, the study by Sladen et al. 2017 which showed a significant increase in the quality of life of adult participants with UHL and cochlear implant evaluated with a condition-specific questionnaire (NCIQ) but no difference with a generic health-related quality of life questionnaire (SF-36). Secondly, only questionnaires which have been previously validated should be chosen.

This systematic review and meta-analysis retrieved no randomized controlled trials on rehabilitation of UHL in children. Only 2 randomized controlled trials protocols were found on ClinicalTrials.gov. Randomized controlled trials are needed to reach a good level of evidence, even if their implementation can be difficult, particularly in children. This meta-analysis could only be based on retrospective cohort studies and before-after studies, which correspond to level 2 or 3 of proof, respectively. Further research is therefore needed to build robust conclusions about effects of rehabilitation in UHL children on quality of life and academic results.

Some studies suggest a high level of variability in auditory and developmental performances among UHL children. The UHL population has been considered to contain a higher proportion of bad performers than the normal hearing children population (Kuppler et al. 2013). A proportion of 20 % poor performers seems to emerge from the recent literature. Indeed, up to 25% UHL children exhibit more academic difficulties than their NH peers after 3 years follow-up (Lieu et al. 2012), as a quarter of children with UHL in (English & Church 1999). In comparison, the proportion of bad performers in NH children

is around 2 to 4% (which is the mean grade retention rate in NH children, for example, Kuppler et al. 2013). In SSD babies, language comprehension, expressive vocabulary, morphosynthetic knowledge scores and cognitive milestones skills acquisition in cognitive development seem slightly more diverse than they are in their normal hearing peers (Sangen et al. 2019). Cochlear implantation between one and two years of age could help SSD toddlers to perform in line with the NH group (Sangen et al. 2019). Nevertheless, it is important to notice that some SSD babies with no cochlear implant perform better than some who had one.

These results show that despite the higher proportion of poor performers among UHL children, 70% of children with UHL could develop in line or better than NH children. It seems thus necessary to carefully select the candidates to rehabilitation, even in populations of children with severe to profound UHL. Socio-cultural background, economic level, parental implication in the children's education may contribute to this variability. These factors, along with quality of life, academic performances, and hearing results, should be evaluated in order to indicate a treatment (or not).

In the case of SSD, toddlers' cochlear implantation might be looked as a radical treatment, whose success varies and might depend on the timing of its implementation. Children of 1 or 2 years old have had no time to develop or to mature their auditory pathways and to compensate their deficit. They are also too young to be identified as future good, medium or poor performers. More research on early predictive factors of hearing outcomes and global quality of life is therefore required. Furthermore, the population of UHL children has changed since the implementation of UHNS. Children who used to be referred before were mainly those with academic or behavioral difficulties, or those older who complained from hearing deficits. Hearing rehabilitation could often be indicated in the latter population, where detrimental consequences of UHL lead to consultation. In contrast, the population of screened newborns with permanent UHL includes those who would not have complaints once grown up, even in the absence of rehabilitation. Early

predictive factors of future low performances and low quality of life must be defined, in order to screen UHL babies and to choose those who should benefit from early interventions. The obvious limit of this approach is the critical level of cortical reorganization with UHL, which could compromise the success of cochlear implantation. This critical period is not clearly defined yet in UHL. There is evidence of unilateral aural preference in cats implanted after the peak of functional cortical synaptogenesis (Kral et al. 2013). In humans, the central maturation of UHL children could be complete around 7 to 10 years old (Reeder et al. 2015; Johnstone et al. 2010), whereas it seems to start after one year and a half of unilateral hearing. Some studies report indeed signs of aural preference after this period of unilateral electric hearing (Gordon et al. 2013 a,b). Finally, CI before 4 years of asymmetric hearing, irrespective of age, could restore hemispheric representations of bilateral auditory input in the auditory cortex (Polonenko et al. 2019). The age of 4 years old could thus be suggested as the target for CI in SSD children, and allows the evaluation of cognitive acquisitions and quality of life.

In conclusion, this meta-analysis suggests that there is no effect of conventional hearing aids on quality of life of children with moderate sensorineural UHL. In cases of severe to profound UHL, it suggests that quality of life could be enhanced by cochlear implantation or bone conduction devices. However, the level of evidence is not high enough to allow firm conclusions. In the same way, No conclusions can be drawn about the effect of rehabilitation on academic results. The treatment decision must be taken case by case, since some UHL children without rehabilitation can perform equally or better than their normal hearing peers. The most promising rehabilitation appears to be cochlear implantation, in cases of SSD. Its benefits should be assessed using randomized controlled trials, and in case they are confirmed, could advocate for CI of children with SSD within their 4 years of age, if they belong to the population of UHL children with significant delays in cognitive acquisitions, and alterations in quality of life.

REFERENCES

- Appachi, S., Specht, J.L., Raol, N., et al. (2017). Auditory Outcomes with Hearing Rehabilitation in Children with Unilateral Hearing Loss: A Systematic Review. *Otolaryngol. - Head Neck Surg. (United States)*, 157, 565–571.
- Appelbaum, E.N., Howell, J.B., Chapman, D., et al. (2018). Analysis of risk factors associated with unilateral hearing loss in children who initially passed newborn hearing screening. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 106, 100–104. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.01.024>.
- Arndt, S., Prosse, S., Laszig, R., et al. (2015). Cochlear implantation in children with single-sided deafness: does aetiology and duration of deafness matter? *Audiol. Neurootol.*, 20 Suppl 1, 21–30.
- Bamiou, D.E., Savy, L., O’Mahoney, C., et al. (1999). Unilateral sensorineural hearing loss and its aetiology in childhood: The contribution of computerised tomography in aetiological diagnosis and management. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 51, 91–99.
- Banga, R., Doshi, J., Child, A., et al. (2013). Bone-Anchored hearing devices in children with unilateral conductive hearing loss: A patient-Carer perspective. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 122, 582–587.
- Beck, R.L., Aschendorff, A., Hassepass, F., et al. (2017). Cochlear Implantation in Children With Congenital Unilateral Deafness: A Case Series. *Otol. Neurotol. Off. Publ. Am. Otol. Soc. Am. Neurotol. Soc. [and] Eur. Acad. Otol. Neurotol.*, 38, e570–e576.
- Bess, F.H., Tharpe, A.M. (1986). Case history data on unilaterally hearing-impaired children. *Ear Hear.*, 7, 14–19.
- Bess, F.H., Tharpe, A.M., Gibler, A.M. (1986). Auditory performance of children with unilateral sensorineural hearing loss. *Ear Hear.*, 7, 20–26.
- Briggs, L., Davidson, L., Lieu, J.E.C. (2011). Outcomes of conventional amplification for

- pediatric unilateral hearing loss. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 120, 448–454.
- Christensen, L., Richter, G.T., Dornhoffer, J.L. (2010). Update on bone-anchored hearing aids in pediatric patients with profound unilateral sensorineural hearing loss. *Arch. Otolaryngol. Head. Neck Surg.*, 136, 175–177.
- Cohen J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* Routledge., New York, NY.
- Cooper, H., Hedges, L. V, Valentine, J.C. (2019). *The handbook of research synthesis and meta-analysis*, Russell Sage Foundation.
- Cox, R.M., Alexander, G.C. (1995). The Abbreviated Profile of Hearing Aid Benefit.
- Culbertson, J.L., Gilbert, L.E. (1986). Children with unilateral sensorineural hearing loss: Cognitive, academic, and social development. *Ear Hear.*, 7, 38–42.
- Doshi, J., Banga, R., Child, A., et al. (2013). Quality-of-life outcomes after bone-anchored hearing device surgery in children with single-sided sensorineural deafness. *Otol. Neurotol. Off. Publ. Am. Otol. Soc. Am. Neurotol. Soc. [and] Eur. Acad. Otol. Neurotol.*, 34, 100–103.
- Egger, M., Smith, G.D., Schneider, M., et al. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj*, 315, 629–634.
- English, K., Church, G. (1999). Unilateral Hearing Loss in Children: An Update for the 1990s. *Lang. Speech. Hear. Serv. Sch.*, 30, 26–31.
- Fitzpatrick, E.M., Whittingham, J.A., Durieux-Smith, A. (2014). Mild bilateral and unilateral hearing loss in childhood: A 20-year view of hearing characteristics, and audiologic practices before and after newborn hearing screening. *Ear Hear.*, 35, 10–18.
- Follmann, D., Elliott, P., Suh, I., et al. (1992). Variance imputation for overviews of clinical trials with continuous response. *J. Clin. Epidemiol.*, 45, 769–773.
- Ghogomu, N., Umansky, A., Lieu, J.E.C. (2014). Epidemiology of unilateral sensorineural hearing loss with universal newborn hearing screening. *Laryngoscope*, 124, 295–300.

- Gleser, L.J., Olkin, I. (2009). Stochastically dependent effect sizes. *Handb. Res. Synth. Meta-analysis*, 357–376.
- Gordon, K.A., Jiwani, S., Papsin, B.C. (2013a). Benefits and detriments of unilateral cochlear implant use on bilateral auditory development in children who are deaf. *Front. Psychol.*, 4, 719.
- Gordon, K.A., Wong, D.D.E., Papsin, B.C. (2013b). Bilateral input protects the cortex from unilaterally-driven reorganization in children who are deaf. *Brain*, 136, 1609–1625.
- Gruber, M., Brown, C., Mahadevan, M., et al. (2017). Concomitant imaging and genetic findings in children with unilateral sensorineural hearing loss. *J. Laryngol. Otol.*, 131, 688–695.
- Hartvig Jensen, J., Johansen, P.A., Børre, S. (1989). Unilateral sensorineural hearing loss in children and auditory performance with respect to right/left ear differences. *Br. J. Audiol.*, 23, 207–213.
- Hassepass, F., Aschendorff, A., Wesarg, T., et al. (2013). Unilateral deafness in children: audiologic and subjective assessment of hearing ability after cochlear implantation. *Otol. Neurotol. Off. Publ. Am. Otol. Soc. Am. Neurotol. Soc. [and] Eur. Acad. Otol. Neurotol.*, 34, 53–60.
- Hedges, L. (1981). Distribution Theory for Glass's Estimator of Effect Size and Related Estimators. *J. Educ. Stat.*, 6, 107–128.
- Hedges, L. V., Vevea, J.L. (1998). Fixed-and random-effects models in meta-analysis. *Psychol. Methods*, 3, 486.
- Hoyt, W.T., Del Re, A.C. (2018). Effect size calculation in meta-analyses of psychotherapy outcome research. *Psychother. Res.*, 28, 379–388.
- Huang, H.M., Chiang, S.H., Shiau, Y.S., et al. (2013). The universal newborn hearing screening program of Taipei City. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 77, 1734–1737.
- Jiwani, S., Papsin, B.C., Gordon, K.A. (2016). Early unilateral cochlear implantation

- promotes mature cortical asymmetries in adolescents who are deaf. *Hum. Brain Mapp.*, 37, 135–152.
- Johnstone, P.M., Nábělek, A.K., Robertson, V.S. (2010). Sound localization acuity in children with unilateral hearing loss who wear a hearing aid in the impaired ear. *J. Am. Acad. Audiol.*, 21, 522–534.
- Kenworthy, O.T., Klee, T., Tharpe, A.M. (1990). Speech recognition ability of children with unilateral sensorineural hearing loss as a function of amplification, speech stimuli and listening condition. *Ear Hear.*, 11, 264–270.
- Kiese-Himmel, C. (2002). Unilateral sensorineural hearing impairment in childhood: analysis of 31 consecutive cases. *Int. J. Audiol.*, 41, 57–63.
- Kishon-Rabin, L., Kuint, J., Hildesheimer, M., et al. (2015). Delay in auditory behaviour and preverbal vocalization in infants with unilateral hearing loss. *Dev. Med. Child Neurol.*, 57, 1129–1136.
- Kitterick, P.T., Smith, S.N., Lucas, L., et al. (2016). Hearing Instruments for Unilateral Severe-to-Profound Sensorineural Hearing Loss in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ear Hear.*, 37, 495–507.
- Klee, T.M., Davis-Dansky, E. (1986). A comparison of unilaterally hearing-impaired children and normal-hearing children on a battery of standardized language tests. *Ear Hear.*, 7, 27–37.
- Knapp, G., Hartung, J. (2003). Improved tests for a random effects meta-regression with a single covariate. *Stat. Med.*, 22, 2693–2710.
- Kral, A., Hubka, P., Heid, S., et al. (2013). Single-sided deafness leads to unilateral aural preference within an early sensitive period. *Brain*, 136, 180–193.
- Kral, A., Hubka, P., Tillein, J. (2015). Strengthening of hearing ear representation reduces binaural sensitivity in early single-sided deafness. *Audiol. Neurotol.*, 20, 7–12.
- Kunst, S.J.W., Hol, M.K.S., Mylanus, E.A.M., et al. (2008). Subjective benefit after BAHA system application in patients with congenital unilateral conductive hearing

- impairment. *Otol. Neurotol.*, 29, 353–358.
- Kuppler, K., Lewis, M., Evans, A.K. (2013). A review of unilateral hearing loss and academic performance: Is it time to reassess traditional dogmata? *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 77, 617–622.
- Lau, J., Schmid, C.H., Chalmers, T.C. (1995). Cumulative meta-analysis of clinical trials builds evidence for exemplary medical care. *J. Clin. Epidemiol.*, 48, 45–57.
- Lekue, A., Lassaletta, L., Sánchez-Camón, I., et al. (2013). Quality of Life in Patients Implanted With the BAHA Device Depending on the Aetiology. *Acta Otorrinolaringol. (English Ed.)*, 64, 17–21.
- Lewis, D., Schmid, K., O’Leary, S., et al. (2016). Effects of Noise on Speech Recognition and Listening Effort in Children With Normal Hearing and Children With Mild Bilateral or Unilateral Hearing Loss. *J. Speech. Lang. Hear. Res.*, 59, 1218–1232.
- Liberati, A., Altman, D.G., Tetzlaff, J., et al. (2009). The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions : Explanation and Elaboration. , 6.
- Lieu, J.E.C. (2013). Unilateral hearing loss in children: Speech-language and school performance. *B-ENT*, 107–115.
- Lieu, J.E.C., Tye-Murray, N., Fu, Q. (2012). Longitudinal study of children with unilateral hearing loss. *Laryngoscope*, 122, 2088–2095.
- Lieu, J.E.C., Tye-Murray, N., Karzon, R.K., et al. (2010). Unilateral hearing loss is associated with worse speech-language scores in children. *Pediatrics*, 125, e1348-55.
- Lin, L. (2018). Bias caused by sampling error in meta-analysis with small sample sizes. *PLoS One*, 13, e0204056. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204056>.
- Lin, P.H., Hsu, C.J., Lin, Y.H., et al. (2017). Etiologic and audiologic characteristics of patients with pediatric-onset unilateral and asymmetric sensorineural hearing loss. *JAMA Otolaryngol. - Head Neck Surg.*, 143, 912–919.
- Liu, C.C., Livingstone, D., Yunker, W.K. (2017). The role of bone conduction hearing aids

- in congenital unilateral hearing loss: A systematic review. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 01.
- Mertens, G., De Bodt, M., Van de Heyning, P. (2017). Evaluation of Long-Term Cochlear Implant Use in Subjects With Acquired Unilateral Profound Hearing Loss: Focus on Binaural Auditory Outcomes. *Ear Hear.*, 38, 117–125.
- Mertens, G., Desmet, J., De Bodt, M., et al. (2016). Prospective case-controlled sound localisation study after cochlear implantation in adults with single-sided deafness and ipsilateral tinnitus. *Clin. Otolaryngol.*, 41, 511–518.
- Mertens, G., Kleine Punte, A., De Bodt, M., et al. (2015). Binaural auditory outcomes in patients with postlingual profound unilateral hearing loss: 3 years after cochlear implantation. *Audiol. Neurootol.*, 20 Suppl 1, 67–72.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., et al. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J. Clin. Epidemiol.*, 62, 1006–1012.
- Murad, M.H., Wang, Z., Chu, H., et al. (2019). When continuous outcomes are measured using different scales: Guide for meta-analysis and interpretation. *BMJ*, 364, 1–6.
- Nelissen, R.C., Mylanus, E.A.M., Cremers, C.W.R.J., et al. (2015). Long-term compliance and satisfaction with percutaneous bone conduction devices in patients with congenital unilateral conductive hearing loss. *Otol. Neurotol.*, 36, 826–833.
- Niskar, A.S., Kieszak, S.M., Holmes, A.E., et al. (2001). Estimated prevalence of noise-induced hearing threshold shifts among children 6 to 19 years of age: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994, United States. *Pediatrics*, 108, 40–43.
- Orwin, R.G. (1983). A fail-safe N for effect size in meta-analysis. *J. Educ. Stat.*, 8, 157–159.
- Paul, A., Marlin, S., Parodi, M., et al. (2017). Unilateral Sensorineural Hearing Loss: Medical Context and Etiology. *Audiol. Neurootol.*, 22, 83–88.

- Penaranda, D., Garcia, J.M., Aparicio, M.L., et al. (2018). Retrospective analysis of skin complications related to bone-anchored hearing aid implant: association with surgical technique, quality of life, and audiological benefit. *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, 84, 324–331.
- Peters, J.P.M., Ramakers, G.G.J., Smit, A.L., et al. (2016). Cochlear Implantation in Children With Unilateral Hearing Loss : A Systematic Review Search Strategy and Study Selection. , 713–721.
- Polonenko, M.J., Carinci, L., Gordon, K.A., et al. (2016). Hearing Benefit and Rated Satisfaction in Children with Unilateral Conductive Hearing Loss Using a Transcutaneous Magnetic-Coupled Bone-Conduction Hearing Aid. *J. Am. Acad. Audiol.*, 27, 790–804.
- Polonenko, M.J., Papsin, B.C., Gordon, K.A. (2017). Children With Single-Sided Deafness Use Their Cochlear Implant. *Ear Hear.*
- Polonenko, M.J., Papsin, B.C., Gordon, K.A. (2019). Cortical plasticity with bimodal hearing in children with asymmetric hearing loss. *Hear. Res.*, 372, 88–98.
- Priwin, C., Jonsson, R., Hulcrantz, M., et al. (2007). BAHA in children and adolescents with unilateral or bilateral conductive hearing loss: a study of outcome. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 71, 135–145.
- Purcell, P.L., Jones-Goodrich, R., Wisneski, M., et al. (2016a). Hearing devices for children with unilateral hearing loss: Patient- and parent-reported perspectives. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 90, 43–48.
- Purcell, P.L., Shinn, J.R., Davis, G.E., et al. (2016b). Children with unilateral hearing loss may have lower intelligence quotient scores: A meta-analysis. *Laryngoscope*, 126, 746–754.
- Ramos Macías, Á., Borkoski-Barreiro, S.A., Falcón González, J.C., et al. (2019). Single-sided deafness and cochlear implantation in congenital and acquired hearing loss in children. *Clin. Otolaryngol.*, 44, 138–143.

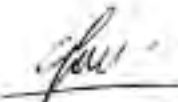
- Ratuszniak, A., Skarzynski, P.H., Gos, E., et al. (2019). The Bonebridge implant in older children and adolescents with mixed or conductive hearing loss: Audiological outcomes. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 118, 97–102. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.12.026>.
- Reeder, R.M., Cadieux, J., Firszt, J.B. (2015). Quantification of speech-in-noise and sound localisation abilities in children with unilateral hearing loss and comparison to normal hearing peers. *Audiol. Neurootol.*, 20 Suppl 1, 31–37.
- Ries, P.W. (1994). Prevalence and characteristics of persons with hearing trouble: United States, 1990-91. *Vital Health Stat. 10.*, 1–75.
- Rohlf, A.K., Friedhoff, J., Bohnert, A., et al. (2017). Unilateral hearing loss in children: a retrospective study and a review of the current literature. *Eur. J. Pediatr.*, 176, 475–486.
- Roland, L., Fischer, C., Tran, K., et al. (2016). Quality of Life in Children with Hearing Impairment: Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol. Head. Neck Surg.*, 155, 208–219.
- Ross, D.S., Visser, S.N., Holstrum, W.J., et al. (2010). Highly variable population-based prevalence rates of unilateral hearing loss after the application of common case definitions. *Ear Hear.*, 31, 126–133.
- Ruscetta, M.N., Arjmand, E.M., Pratt, S.R. (2005). Speech recognition abilities in noise for children with severe-to-profound unilateral hearing impairment. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 69, 771–779.
- Sangen, A., Dierckx, A., Boudewyns, A., et al. (2019). Longitudinal linguistic outcomes of toddlers with congenital single-sided deafness-Six with and twelve without cochlear implant and nineteen normal hearing peers. *Clin. Otolaryngol.*, 44, 671–676.
- Sangen, A., Royackers, L., Desloovere, C., et al. (2017). Single-sided deafness affects language and auditory development - a case-control study. *Clin. Otolaryngol.*, 42, 979–987.

- Schmidt, S., Debensason, D., Mühlhan, H., et al. (2006). The DISABKIDS generic quality of life instrument showed cross-cultural validity. *J. Clin. Epidemiol.*, 59, 587–598.
- Schmithorst, V.J., Plante, E., Holland, S. (2014). Unilateral deafness in children affects development of multi-modal modulation and default mode networks. *Front. Hum. Neurosci.*, 8, 164.
- Shamseer, L., Moher, D., Clarke, M., et al. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (prisma-p) 2015: Elaboration and explanation. *BMJ*, 349, 1–25. Available at: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.g7647>.
- Shargorodsky, J., Curhan, S.G., Curhan, G.C., et al. (2010). Change in prevalence of hearing loss in US adolescents. *JAMA*, 304, 772–778.
- Simons, J.P., Mandell, D.L., Arjmand, E.M. (2006). Computed tomography and magnetic resonance imaging in pediatric unilateral and asymmetric sensorineural hearing loss. *Arch. Otolaryngol. - Head Neck Surg.*, 132, 186–192.
- Sladen, D.P., Carlson, M.L., Dowling, B.P., et al. (2017). Early outcomes after cochlear implantation for adults and children with unilateral hearing loss. *Laryngoscope*, 127, 1683–1688.
- Thomas, J.P., Neumann, K., Dazert, S., et al. (2017). Cochlear Implantation in Children with Congenital Single-Sided Deafness. *Otol. Neurotol.*, 38, 496–503.
- Vannson, N., James, C., Fraysse, B., et al. (2015). Quality of life and auditory performance in adults with asymmetric hearing loss. *Audiol. Neurootol.*, 20 Suppl 1, 38–43.
- Vannson, N., James, C.J., Fraysse, B., et al. (2017). Speech-in-noise perception in unilateral hearing loss: Relation to pure-tone thresholds and brainstem plasticity. *Neuropsychologia*, 102, 135–143.
- Vermeire, K., Van de Heyning, P. (2009). Binaural hearing after cochlear implantation in subjects with unilateral sensorineural deafness and tinnitus. *Audiol. Neurootol.*, 14, 163–171.
- Viechtbauer, W. (2007). Confidence intervals for the amount of heterogeneity in meta-

- analysis. *Stat. Med.*, 26, 37–52.
- Viechtbauer, W., Cheung, M.W.-L. (2010). Outlier and influence diagnostics for meta-analysis. *Res. Synth. Methods*, 1, 112–125.
- Wampold, B., Mondin, G., Moody, M., et al. (1997). A meta-analysis of outcome studies comparing bona fide psychotherapies: Empirically, “all must have prizes.” *Psychol. Bull. - PSYCHOL BULL*, 122, 203–215.
- Wang, J., Le Clercq, C.M.P., Sung, V., et al. (2018). Cross-sectional epidemiology of hearing loss in Australian children aged 11-12 years old and 25-year secular trends. *Arch. Dis. Child.*, 103, 579–585.
- Wang, M., Bushman, B. (1998). Using the Normal Quantile Plot to Explore Meta-Analytic Data Sets. *Psychol. Methods*, 3, 46–54.
- Wazen, J.J., Spitzer, J.B., Ghossaini, S.N., et al. (2003). Transcranial contralateral cochlear stimulation in unilateral deafness. *Otolaryngol. - Head Neck Surg.*, 129, 248–254.
- van Wieringen, A., Boudewyns, A., Sangen, A., et al. (2019). Unilateral congenital hearing loss in children: Challenges and potentials. *Hear. Res.*, 372, 29–41. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.heares.2018.01.010>.
- De Wolf, M.J.F., Hol, M.K.S., Mylanus, E.A.M., et al. (2011). Benefit and quality of life after bone-anchored hearing aid fitting in children with unilateral or bilateral hearing impairment. *Arch. Otolaryngol. - Head Neck Surg.*, 137, 130–138.

CONCLUSION

Les répercussions de la surdité unilatérale de l'enfant, notamment sur les capacités auditives, semblent établies (Introduction première partie). Néanmoins, cette pathologie, chez l'enfant, ne bénéficie pas encore de recommandations de prise en charge universelles, du fait du manque de preuve d'efficacité des différentes stratégies de traitement dans les études individuelles. Ce travail de revue systématique de la littérature et de méta-analyse, conduit selon les standards méthodologiques consacrés (Introduction deuxième partie), semble montrer un bénéfice de la réhabilitation de l'audition chez les enfants atteints de surdité unilatérale au moins sévère, en termes de qualité de vie. L'implantation cochléaire en cas de surdité unilatérale profonde semble être la stratégie la plus bénéfique. Néanmoins, le niveau de preuve est insuffisant pour conclure de façon formelle, et les conséquences de la réhabilitation auditive sur les performances scolaires restent à explorer. Un niveau de preuve satisfaisant sera obtenu grâce à des essais contrôlés, randomisés, dont plusieurs protocoles ont été publiés et dont les résultats sont attendus dans les mois ou années à venir.

19.9.2019

Professeur Olivier DRÉVILLE
Service OTE
CHU Toulouse Purpan TSA 4001
31056 TOULOUSE Cedex 9

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan

Didier CARRIÉ

BIBLIOGRAPHIE

- [1] E. N. Appelbaum, J. B. Howell, D. Chapman, A. Pandya, and K. M. Dodson, “Analysis of risk factors associated with unilateral hearing loss in children who initially passed newborn hearing screening,” *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, vol. 106, no. January, pp. 100–104, 2018.
- [2] H. M. Huang *et al.*, “The universal newborn hearing screening program of Taipei City,” *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, vol. 77, no. 10, pp. 1734–1737, 2013.
- [3] J. Wang *et al.*, “Cross-sectional epidemiology of hearing loss in Australian children aged 11-12 years old and 25-year secular trends,” *Arch. Dis. Child.*, vol. 103, no. 6, pp. 579–585, 2018.
- [4] J. Shargorodsky, S. G. Curhan, G. C. Curhan, and R. Eavey, “Change in prevalence of hearing loss in US adolescents,” *JAMA*, vol. 304, no. 7, pp. 772–778, Aug. 2010.
- [5] P. H. Lin *et al.*, “Etiologic and audiologic characteristics of patients with pediatric-onset unilateral and asymmetric sensorineural hearing loss,” *JAMA Otolaryngol. - Head Neck Surg.*, vol. 143, no. 9, pp. 912–919, 2017.
- [6] E. M. Fitzpatrick, J. A. Whittingham, and A. Durieux-Smith, “Mild bilateral and unilateral hearing loss in childhood: A 20-year view of hearing characteristics, and audiologic practices before and after newborn hearing screening,” *Ear Hear.*, vol. 35, no. 1, pp. 10–18, Jan. 2014.
- [7] E. M. Fitzpatrick, R. S. Al-Essa, J. A. Whittingham, and J. Fitzpatrick, “Characteristics of children with unilateral hearing loss,” *Int. J. Audiol.*, vol. 56, no. 11, pp. 819–828, 2017.
- [8] N. Ghogomu, A. Umansky, and J. E. C. Lieu, “Epidemiology of unilateral sensorineural hearing loss with universal newborn hearing screening,” *Laryngoscope*, vol. 124, no. 1, pp. 295–300, 2014.
- [9] J. P. Simons, D. L. Mandell, and E. M. Arjmand, “Computed tomography and magnetic resonance imaging in pediatric unilateral and asymmetric sensorineural hearing loss,” *Arch. Otolaryngol. - Head Neck Surg.*, vol. 132, no. 2, pp. 186–192, 2006.
- [10] A. Paul *et al.*, “Unilateral Sensorineural Hearing Loss: Medical Context and Etiology,” *Audiol. Neurotol.*, vol. 22, no. 2, pp. 83–88, 2017.

- [11] M. Gruber, C. Brown, M. Mahadevan, and M. Neeff, “Concomitant imaging and genetic findings in children with unilateral sensorineural hearing loss,” *J. Laryngol. Otol.*, vol. 131, no. 8, pp. 688–695, 2017.
- [12] A. S. Niskar, S. M. Kieszak, A. E. Holmes, E. Esteban, C. Rubin, and D. J. Brody, “Estimated prevalence of noise-induced hearing threshold shifts among children 6 to 19 years of age: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994, United States,” *Pediatrics*, vol. 108, no. 1, pp. 40–43, 2001.
- [13] D. S. Ross, S. N. Visser, W. J. Holstrum, T. Qin, and A. Kenneson, “Highly variable population-based prevalence rates of unilateral hearing loss after the application of common case definitions,” *Ear Hear.*, vol. 31, no. 1, pp. 126–133, 2010.
- [14] D. E. Bamiou, L. Savy, C. O’Mahoney, P. Phelps, and T. Sirimanna, “Unilateral sensorineural hearing loss and its aetiology in childhood: The contribution of computerised tomography in aetiological diagnosis and management,” *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, vol. 51, no. 2, pp. 91–99, 1999.
- [15] Hageman J and D. J, “Heterogeneity in Waardenburg Syndrome,” pp. 468–485, 1977.
- [16] C. C. Liu, D. Livingstone, and W. K. Yunker, “The role of bone conduction hearing aids in congenital unilateral hearing loss: A systematic review,” *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, vol. 01, no. 003, 2017.
- [17] S. A. Borton, E. Mauze, and J. E. C. Lieu, “Quality of life in children with unilateral hearing loss: A pilot study,” *Am. J. Audiol.*, vol. 19, no. 1, pp. 61–72, 2010.
- [18] A. Kral, P. Hubka, S. Heid, and J. Tillein, “Single-sided deafness leads to unilateral aural preference within an early sensitive period.,” *Brain*, vol. 136, no. Pt 1, pp. 180–193, Jan. 2013.
- [19] A. Kral, P. Hubka, and J. Tillein, “Strengthening of hearing ear representation reduces binaural sensitivity in early single-sided deafness,” *Audiol. Neurotol.*, vol. 20, no. suppl 1, pp. 7–12, 2015.
- [20] K. A. Gordon, S. Jiwani, and B. C. Papsin, “Benefits and detriments of unilateral cochlear implant use on bilateral auditory development in children who are deaf.,” *Front. Psychol.*, vol. 4, p. 719, Oct. 2013.
- [21] K. A. Gordon, D. D. E. Wong, and B. C. Papsin, “Bilateral input protects the cortex from unilaterally-driven reorganization in children who are deaf,” *Brain*, vol. 136, no. 5, pp. 1609–1625, 2013.
- [22] S. Jiwani, B. C. Papsin, and K. A. Gordon, “Early unilateral cochlear implantation promotes mature cortical asymmetries in adolescents who are deaf.,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 37, no. 1, pp. 135–152, Jan. 2016.

- [23] A. Sharma, M. F. Dorman, and A. Kral, “The influence of a sensitive period on central auditory development in children with unilateral and bilateral cochlear implants.,” *Hear. Res.*, vol. 203, no. 1–2, pp. 134–143, May 2005.
- [24] M. J. Polonenko, B. C. Papsin, and K. A. Gordon, “Cortical plasticity with bimodal hearing in children with asymmetric hearing loss.,” *Hear. Res.*, vol. 372, pp. 88–98, Feb. 2019.
- [25] V. J. Schmithorst, E. Plante, and S. Holland, “Unilateral deafness in children affects development of multi-modal modulation and default mode networks.,” *Front. Hum. Neurosci.*, vol. 8, p. 164, 2014.
- [26] R. M. Reeder, J. Cadieux, and J. B. Firszt, “Quantification of speech-in-noise and sound localisation abilities in children with unilateral hearing loss and comparison to normal hearing peers.,” *Audiol. Neurootol.*, vol. 20 Suppl 1, pp. 31–37, 2015.
- [27] P. M. Johnstone, A. K. Nábělek, and V. S. Robertson, “Sound localization acuity in children with unilateral hearing loss who wear a hearing aid in the impaired ear,” *J. Am. Acad. Audiol.*, vol. 21, no. 8, pp. 522–534, 2010.
- [28] J. E. C. Lieu, N. Tye-Murray, and Q. Fu, “Longitudinal study of children with unilateral hearing loss.,” *Laryngoscope*, vol. 122, no. 9, pp. 2088–2095, Sep. 2012.
- [29] E. A. Shaw, “Transformation of sound pressure level from the free field to the eardrum in the horizontal plane.,” *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 56, no. 6, pp. 1848–1861, Dec. 1974.
- [30] A. W. Bronkhorst and R. Plomp, “The effect of head-induced interaural time and level differences on speech intelligibility in noise.,” *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 83, no. 4, pp. 1508–1516, Apr. 1988.
- [31] R. Carhart, “Considerations in the measurement of speech discrimination.,” *Aeromed. Rev.*, vol. 3, pp. 1–22, Jun. 1965.
- [32] A. W. Bronkhorst and R. Plomp, “A clinical test for the assessment of binaural speech perception in noise.,” *Audiology*, vol. 29, no. 5, pp. 275–285, 1990.
- [33] N. Vannson *et al.*, “Speech-in-noise perception in unilateral hearing loss: Relation to pure-tone thresholds and brainstem plasticity.,” *Neuropsychologia*, vol. 102, pp. 135–143, Jul. 2017.
- [34] F. H. Bess and A. M. Tharpe, “Case history data on unilaterally hearing-impaired children,” *Ear Hear.*, vol. 7, no. 1, pp. 14–19, 1986.
- [35] J. L. Culbertson and L. E. Gilbert, “Children with unilateral sensorineural hearing loss: Cognitive, academic, and social development,” *Ear Hear.*, vol. 7, no. 1, pp. 38–42, 1986.
- [36] J. E. C. Lieu, N. Tye-Murray, R. K. Karzon, and J. F. Piccirillo, “Unilateral hearing

- loss is associated with worse speech-language scores in children.,” *Pediatrics*, vol. 125, no. 6, pp. e1348-55, Jun. 2010.
- [37] L. Kishon-Rabin, J. Kuint, M. Hildesheimer, and D. Ari-Even Roth, “Delay in auditory behaviour and preverbal vocalization in infants with unilateral hearing loss,” *Dev. Med. Child Neurol.*, vol. 57, no. 12, pp. 1129–1136, 2015.
- [38] C. Kiese-Himmel and E. Kruse, “[Unilateral hearing loss in childhood. An empirical analysis comparing bilateral hearing loss].,” *Laryngorhinootologie.*, vol. 80, no. 1, pp. 18–22, Jan. 2001.
- [39] A. Sangen *et al.*, “Longitudinal linguistic outcomes of toddlers with congenital single-sided deafness-Six with and twelve without cochlear implant and nineteen normal hearing peers.,” *Clinical otolaryngology: official journal of ENT-UK; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*. England, Apr-2019.
- [40] A. Sangen, L. Royackers, C. Desloovere, J. Wouters, and A. van Wieringen, “Single-sided deafness affects language and auditory development - a case-control study.,” *Clin. Otolaryngol.*, vol. 42, no. 5, pp. 979–987, Oct. 2017.
- [41] A. van Wieringen, A. Boudewyns, A. Sangen, J. Wouters, and C. Desloovere, “Unilateral congenital hearing loss in children: Challenges and potentials,” *Hearing Research*, vol. 372. pp. 29–41, 2019.
- [42] P. L. Purcell, J. R. Shinn, G. E. Davis, and C. Y. Sie, Kathleen, “Children with unilateral hearing loss may have lower intelligence quotient scores: A meta-analysis,” *Laryngoscope*, vol. 126, no. 3, pp. 746–754, 2016.
- [43] J. L. Lauren Roland, Caroline Fischer, Kayla Tran, Tara Rochakonda, Dorina Kallogjeri, “Quality of life in children who are hearing impaired:systematic review and meta analysis.,” *Am. Acad. otorlarnology*, vol. 155, no. 2, pp. 208–219, 2016.
- [44] H. Noh and Y. G. Park, “How close should a student with unilateral hearing loss stay to a teacher in a noisy classroom?,” *Int. J. Audiol.*, vol. 51, no. 6, pp. 426–432, 2012.
- [45] J. Doshi *et al.*, “Quality-of-life outcomes after bone-anchored hearing device surgery in children with single-sided sensorineural deafness.,” *Otol. Neurotol. Off. Publ. Am. Otol. Soc. Am. Neurotol. Soc. [and] Eur. Acad. Otol. Neurotol.*, vol. 34, no. 1, pp. 100–103, Jan. 2013.
- [46] R. Banga, J. Doshi, A. Child, E. Pendleton, A. Reid, and A. L. McDermott, “Bone-Anchored hearing devices in children with unilateral conductive hearing loss: A patient-Carer perspective,” *Annals of Otolology, Rhinology and Laryngology*, vol. 122, no. 9. pp. 582–587, 2013.

- [47] A. K. Rohlfes *et al.*, “Unilateral hearing loss in children: a retrospective study and a review of the current literature,” *Eur. J. Pediatr.*, vol. 176, no. 4, pp. 475–486, 2017.
- [48] C. M. Chandler J, Higgins JPT, Deeks JJ, Davenport C, “Chapter 1: Introduction. In: Higgins JPT, Churchill R, Chandler J, Cumpston MS (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 5.2.0 (updated June 2017), Cochrane, 2017. Available from www.training.cochrane.org/handbook.”
- [49] L. F. Stead, R. Perera, C. Bullen, D. Mant, and T. Lancaster, “Nicotine replacement therapy for smoking cessation.,” *Cochrane database Syst. Rev.*, no. 1, p. CD000146, Jan. 2008.
- [50] S. Green and J. P. Higgins, “Preparing a Cochrane Review,” in *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Cochrane Book Series*, 2008, pp. 11–30.
- [51] Cochrane AL., “1931-1971: a critical review, with particular reference to the medical profession.,” *Med. year 2000. London Off. Heal. Econ.*, pp. 1–11, 1979.
- [52] S. Green and S. McDonald, “Cochrane Collaboration: more than systematic reviews?,” *Internal medicine journal*, vol. 35, no. 1. Australia, pp. 3–4, Jan-2005.
- [53] R. J. P. M. Scholten, M. Clarke, and J. Hetherington, “The Cochrane Collaboration.,” *Eur. J. Clin. Nutr.*, vol. 59 Suppl 1, pp. S147-9; discussion S195-6, Aug. 2005.
- [54] A. Liberati *et al.*, “The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions : Explanation and Elaboration,” vol. 6, no. 7, 2009.
- [55] L. Shamseer *et al.*, “Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (prisma-p) 2015: Elaboration and explanation,” *BMJ (Online)*, vol. 349, no. December 2014. pp. 1–25, 2015.
- [56] J. P. Higgins and S. Green, “Guide to the Contents of a Cochrane Protocol and Review,” in *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Cochrane Book Series*, 2008, pp. 51–79.
- [57] C. Lefebvre, E. Manheimer, and J. Glanville, “Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.*,” vol. Version 5., no. The Cochrane Collaboration, 2011, p. Available from www.cochrane-handbook.org., 2011.
- [58] K. Dickersin, R. Scherer, and C. Lefebvre, “Identifying relevant studies for systematic reviews.,” *BMJ*, vol. 309, no. 6964, pp. 1286–1291, Nov. 1994.
- [59] S. Hopewell, M. Clarke, C. Lefebvre, and R. Scherer, “Handsearching versus electronic searching to identify reports of randomized trials.,” *Cochrane database Syst. Rev.*, no. 2, p. MR000001, Apr. 2007.

- [60] R. W. Scherer, P. Langenberg, and E. von Elm, “Full publication of results initially presented in abstracts.,” *Cochrane database Syst. Rev.*, no. 2, p. MR000005, Apr. 2007.
- [61] R. W. Scherer, J. J. Meerpohl, N. Pfeifer, C. Schmucker, G. Schwarzer, and E. von Elm, “Full publication of results initially presented in abstracts.,” *Cochrane database Syst. Rev.*, vol. 11, p. MR000005, Nov. 2018.
- [62] J. P. Higgins and J. J. Deeks, “Chapter 07: Selecting studies and collecting data,” *Cochrane Handb. Syst. Rev. Interv.*, pp. 1–28, 2011.
- [63] J. P. Higgins and D. G. Altman, “Assessing Risk of Bias in Included Studies,” in *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Cochrane Book Series*, 2008, pp. 187–241.
- [64] K. F. Schulz, D. G. Altman, and D. Moher, “CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials.,” *BMJ*, vol. 340, p. c332, Mar. 2010.
- [65] J. D. Emerson, E. Burdick, D. C. Hoaglin, F. Mosteller, and T. C. Chalmers, “An empirical study of the possible relation of treatment differences to quality scores in controlled randomized clinical trials.,” *Control. Clin. Trials*, vol. 11, no. 5, pp. 339–352, Oct. 1990.
- [66] A. R. Jadad *et al.*, “Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?,” *Control. Clin. Trials*, vol. 17, no. 1, pp. 1–12, Feb. 1996.
- [67] A.-W. Chan and D. G. Altman, “Identifying outcome reporting bias in randomised trials on PubMed: review of publications and survey of authors.,” *BMJ*, vol. 330, no. 7494, p. 753, Apr. 2005.
- [68] A. Dechartres, I. Boutron, L. Trinquart, P. Charles, and P. Ravaud, “Single-center trials show larger treatment effects than multicenter trials: evidence from a meta-epidemiologic study.,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 155, no. 1, pp. 39–51, Jul. 2011.
- [69] A. Bafeta, A. Dechartres, L. Trinquart, A. Yavchitz, I. Boutron, and P. Ravaud, “Impact of single centre status on estimates of intervention effects in trials with continuous outcomes: meta-epidemiological study.,” *BMJ*, vol. 344, p. e813, Feb. 2012.
- [70] A. B. C. Reeves, J. J. Deeks, J. P. T. Higgins, and G. A. Wells, *Chapter 13: Including non-randomized studies*. 2011.
- [71] J. J. Deeks *et al.*, “Evaluating non-randomised intervention studies.,” *Health Technol. Assess.*, vol. 7, no. 27, pp. iii–x, 1–173, 2003.
- [72] R. Peto, R. Collins, and R. Gray, “Large-scale randomized evidence: large, simple trials and overviews of trials.,” *J. Clin. Epidemiol.*, vol. 48, no. 1, pp. 23–40, Jan.

- 1995.
- [73] M. Eccles *et al.*, “North of England evidence based guidelines development project: methods of guideline development.,” *BMJ*, vol. 312, no. 7033, pp. 760–762, Mar. 1996.
- [74] Australian Government, “NHMRC levels of evidence and grades for recommendations for developers of guidelines,” 2009.
- [75] R. R. MacLehose, B. C. Reeves, I. M. Harvey, T. A. Sheldon, I. T. Russell, and A. M. S. Black, “A systematic review of comparisons of effect sizes derived from randomised and non-randomised studies,” *Health Technology Assessment*, vol. 4, no. 34. 2000.
- [76] S. H. Downs and N. Black, “The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions,” *J. Epidemiol. Community Health*, vol. 52, no. 6, pp. 377–384, 1998.
- [77] A. D. L. Patrick, G. H. Guyatt, and C. Acquadro, “Chapter 17: Patient-reported outcomes,” pp. 1–14, 2011.
- [78] Patrick and Erickson, “A Users’ Guide to the Medical Literature,” .
- [79] G. H. Guyatt, C. D. Naylor, E. Juniper, D. K. Heyland, R. Jaeschke, and D. J. Cook, “Users’ guides to the medical literature. XII. How to use articles about health-related quality of life. Evidence-Based Medicine Working Group.,” *JAMA*, vol. 277, no. 15, pp. 1232–1237, Apr. 1997.
- [80] G. H. Guyatt and R. J. Jaeschke, “Reassessing quality-of-life instruments in the evaluation of new drugs.,” *Pharmacoeconomics*, vol. 12, no. 6, pp. 621–626, Dec. 1997.
- [81] S. Zaza *et al.*, “Data collection instrument and procedure for systematic reviews in the Guide to Community Preventive Services. Task Force on Community Preventive Services.,” *Am. J. Prev. Med.*, vol. 18, no. 1 Suppl, pp. 44–74, Jan. 2000.
- [82] K. N. Lohr and D. M. Steinwachs, “Health services research: an evolving definition of the field.,” *Health Serv. Res.*, vol. 37, no. 1, pp. 7–9, Feb. 2002.
- [83] G. R. Norman, J. A. Sloan, and K. W. Wyrwich, “Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation.,” *Med. Care*, vol. 41, no. 5, pp. 582–592, May 2003.

ANNEXES

PRISMA-P 2015 Checklist

This checklist has been adapted for use with protocol submissions to *Systematic Reviews* from Table 3 in Moher D et al: Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews* 2015 4:1

Section/topic	#	Checklist item	Information reported		Line number(s)
			Yes	No	
ADMINISTRATIVE INFORMATION					
Title					
Identification	1a	Identify the report as a protocol of a systematic review	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Update	1b	If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Registration	2	If registered, provide the name of the registry (e.g., PROSPERO) and registration number in the Abstract	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Authors					
Contact	3a	Provide name, institutional affiliation, and e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Contributions	3b	Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Amendments	4	If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Support					
Sources	5a	Indicate sources of financial or other support for the review	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sponsor	5b	Provide name for the review funder and/or sponsor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Role of sponsor/funder	5c	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in developing the protocol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
INTRODUCTION					
Rationale	6	Describe the rationale for the review in the context of what is already known	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Section/topic	#	Checklist item	Information reported		Line number(s)
			Yes	No	
Objectives	7	Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators, and outcomes (PICO)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
METHODS					
Eligibility criteria	8	Specify the study characteristics (e.g., PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Information sources	9	Describe all intended information sources (e.g., electronic databases, contact with study authors, trial registers, or other grey literature sources) with planned dates of coverage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Search strategy	10	Present draft of search strategy to be used for at least one electronic database, including planned limits, such that it could be repeated	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
STUDY RECORDS					
Data management	11a	Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Selection process	11b	State the process that will be used for selecting studies (e.g., two independent reviewers) through each phase of the review (i.e., screening, eligibility, and inclusion in meta-analysis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Data collection process	11c	Describe planned method of extracting data from reports (e.g., piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Data items	12	List and define all variables for which data will be sought (e.g., PICO items, funding sources), any pre-planned data assumptions and simplifications	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Outcomes and prioritization	13	List and define all outcomes for which data will be sought, including prioritization of main and additional outcomes, with rationale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Risk of bias in individual studies	14	Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DATA					
Synthesis	15a	Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesized	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Section/topic	#	Checklist item	Information reported		Line number(s)
			Yes	No	
	15b	If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods of handling data, and methods of combining data from studies, including any planned exploration of consistency (e.g., I^2 , Kendall's tau)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	15c	Describe any proposed additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	15d	If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Meta-bias(es)	16	Specify any planned assessment of meta-bias(es) (e.g., publication bias across studies, selective reporting within studies)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Confidence in cumulative evidence	17	Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (e.g., GRADE)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Supplemental Digital Content

Supplemental Digital Content 1 Search Strategy

Supplemental Digital Content 2 PubMed Query (MEDLINE)

Supplemental Digital Content 3 Central Query

Supplemental Digital Content 4 ClinicalTrials Query

Supplemental Digital Content 5 ISRCTN Query

Supplemental Digital Content 6 Adapted Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale

Supplemental Digital Content 7 Special reasons for exclusion (obtained after e-mail correspondence, language used, relevant protocol but ongoing study)

Search Strategy

Theme	Connectors and field	Free terms	Connectors and field	MeSH terms
Children		child*	Or, MeSH term	Child
	Or, title abstract	infant*	Or, MeSH term	Infant
	Or, title abstract	adolescent	Or, MeSH term	adolescent
	Or, title abstract	adolescence		
	Or, title abstract	youngster		
	Or, title abstract	toddler		
	Or, title abstract	pediatric		
	Or, title abstract	paediatric		
	AND			
UHL		deaf*	Or, MeSH term	deafness
	Or, title abstract	"loss of hearing"	Or, MeSH term	hearing loss (expanded)
	Or, title abstract	hearing AND (loss OR impair* OR disorder*)		
		AND		
		single-sided		
	Or, title abstract	one-sided		
	Or, title abstract	unilateral*		
	Or, title abstract	asymmetric*		
	Or, title abstract	monaural*		
	Or, title abstract	unilateral		
	Or, title abstract	asymmetric		
	Or, title abstract	monaural		
		AND		
	Rehabilitation		cochlear AND implant	Or, MeSH term
Or, title abstract		cochlear AND prosthesis*		
Or, title abstract		cochlear AND prosthetic AND device		
Or, title abstract		CI		
Or, title abstract		Implant		
Or, title abstract		Prosthesis*		
Or, title abstract		"cochlear implant*"		
OR, title abstract		hearing AND (aid* OR device OR rehabilitation OR prosthesis OR system OR implant*)	Or, MeSH term	hearing aid
OR, title abstract		auditory AND (aid* OR device OR rehabilitation OR prosthesis OR system OR implant*)	Or, MeSH term	hearing aids
OR, title abstract		listening AND (aid* OR device OR rehabilitation OR prosthesis OR system OR implant*)		
OR, title abstract		CROS		
OR, title abstract		contralateral AND routing		
OR, title abstract		controlateral AND routing		
OR, title abstract		BAHA		
OR, title abstract	bone-anchored			
OR, title abstract	bone AND (fit* OR fix* OR conduct*)			

PubMed Query (MEDLINE)

Search
((((((((((((child*[Title/Abstract]) OR infant*[Title/Abstract]) OR adolescent[Title/Abstract]) OR adolescence[Title/Abstract]) OR youngster[Title/Abstract]) OR toddler[Title/Abstract]) OR pediatric[Title/Abstract]) OR paediatric[Title/Abstract]) OR "child"[MeSH Terms]) OR "infant"[MeSH Terms]) OR "adolescent"[MeSH Terms]) AND (((((deaf*[Title/Abstract]) OR "loss of hearing"[Title/Abstract]) OR (hearing[Title/Abstract] AND (loss[Title/Abstract] OR impair*[Title/Abstract] OR disorder*[Title/Abstract])) OR "deafness"[MeSH Terms]) OR "hearing loss"[MeSH Terms])) AND (((((((single-sided[Title/Abstract]) OR one-sided[Title/Abstract]) OR unilateral*[Title/Abstract]) OR asymmetric*[Title/Abstract]) OR monaural*[Title/Abstract]) OR unilateral[Title/Abstract]) OR asymmetric[Title/Abstract]) OR monaural[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((cochlear[Title/Abstract] AND implant[Title/Abstract])) OR (cochlear[Title/Abstract] AND prosthes*[Title/Abstract])) OR (cochlear[Title/Abstract] AND prosthetic[Title/Abstract] AND device[Title/Abstract])) OR CI[Title/Abstract]) OR implant[Title/Abstract]) OR prosthes*[Title/Abstract]) OR "cochlear implant"[Title/Abstract]) OR "cochlear implantation"[MeSH Terms]) OR (hearing[Title/Abstract] AND (aid*[Title/Abstract] OR device[Title/Abstract] OR rehabilitation[Title/Abstract] OR prosthes*[Title/Abstract] OR system[Title/Abstract] OR implant*[Title/Abstract])) OR (auditory[Title/Abstract] AND (aid*[Title/Abstract] OR device[Title/Abstract] OR rehabilitation[Title/Abstract] OR prosthes*[Title/Abstract] OR system[Title/Abstract] OR implant*[Title/Abstract])) OR (listening[Title/Abstract] AND (aid*[Title/Abstract] OR device[Title/Abstract] OR rehabilitation[Title/Abstract] OR prosthes*[Title/Abstract] OR system[Title/Abstract] OR implant*[Title/Abstract])) OR "hearing aids"[MeSH Terms]) OR CROS[Title/Abstract]) OR (contralateral[Title/Abstract] AND routing[Title/Abstract])) OR (controlateral[Title/Abstract] AND routing[Title/Abstract])) OR BAHA[Title/Abstract]) OR bone-anchored[Title/Abstract]) OR (bone[Title/Abstract] AND (fit*[Title/Abstract] OR fix*[Title/Abstract] OR conduct*[Title/Abstract]))

Central Query

#1 (child*):ti,ab,kw OR (infant* OR adolescent OR adolescence OR youngster OR toddler OR pediatric OR paediatric):ti,ab,kw OR ([mh child] OR [mh infant] OR [mh adolescent]):ti,ab,kw
#2 (deaf* OR "loss of hearing" OR hearing NEXT (loss OR impair* OR disorder*)):ti,ab,kw OR ([mh "hearing loss"]):ti,ab,kw
#3 (unilateral* OR asymmetric* OR monaural* OR unilateral OR asymmetric OR monaural OR one-sided OR single-sided):ti,ab,kw OR ("single sided" OR "one sided"):ti,ab,kw
#4 (cochlear AND implant):ti,ab,kw OR (cochlear AND prosthes*):ti,ab,kw OR (cochlear AND prosthetic AND device):ti,ab,kw OR (CI OR implant OR prosthes* OR (cochlear NEXT implant*)):ti,ab,kw OR ([mh "cochlear implant"]):ti,ab,kw
#5 (hearing AND (aid* OR device OR rehabilitation OR prosthes* OR system OR implant*)):ti,ab,kw OR (auditory AND (aid* OR device OR rehabilitation OR prosthes* OR system OR implant*)):ti,ab,kw OR (listening AND (aid* OR device OR rehabilitation OR prosthes* OR system OR implant*)):ti,ab,kw OR ([mh "hearing aid"]):ti,ab,kw
#6 (CROS):ti,ab,kw OR (controlateral AND routing):ti,ab,kw OR (contralateral AND routing):ti,ab,kw
#7 (BAHA):ti,ab,kw OR (bone-anchored):ti,ab,kw OR ("bone anchored"):ti,ab,kw OR (bone AND (fit* OR fix* OR conduct*)):ti,ab,kw
#8 #1 AND #2 AND #3 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7)

ClinicalTrials Query

Single-sided OR one-sided OR asymmetric* OR monaural* OR unilateral* / Unilateral Deafness OR unilateral hearing loss / Child
Also searched for Hearing losses, Unilateral and Deafness.
Applied Filters : Child (birth-17)

ISRCTN Registry Search

"children OR child* OR infant* OR toddler OR youngster or adolescent or pediatric or paediatric AND (Hearing loss OR loss of hearing OR deaf OR deafness OR hearing disorder OR hearing impairment) AND (unilateral OR asymmetric OR monaural OR single-sided OR single sided OR one-sided OR one sided OR unilateral* or asymmetric* or monaural*)"

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE for COHORT STUDIES (maximum 9 stars) or CASE SERIES (maximum 6 stars)

A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average children with unilateral hearing loss in the community *
- b) somewhat representative of the average children with unilateral hearing loss in the community *
- c) selected group of users (for example, referral hospital patients)
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non exposed cohort (UHL children with no rehabilitation)

- a) drawn from the same community as the exposed cohort *
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure (hearing rehabilitation)

- a) secure record (for example, medical or surgical records) *
- b) structured interview *
- c) written self report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was the same at start of study (quality of life / academic performances)

- a) yes *
- b) no
- c) not applicable (case series)

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for socio-economic level *
- b) study controls for any additional factor * (gender, age, IQ, UHL severity, age at diagnosis)
- c) not applicable (case series)

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment *
- b) record linkage *
- c) self report
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes (at least 3 months after hearing aids first set up, at least 6 months after a surgical procedure, BAHA, CI or other) *
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for *
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias : small number lost, > 80 % follow up, or description provided of those lost *
- c) follow up rate < 80 % and no description of those lost
- d) no statement

Adapted Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale

Author	Year	Reasons for exclusion
Cañete	2017	The child patient was using a BAHA before cochlear implantation, and he answered the quality of life questionnaire as a BAHA user (no condition without rehabilitation).
Sylvester	2013	They did not study children with UHL (only adults with UHL or children with BHL).
Verhaert	2011	Only 4 in the 5 children who were included completed the APHAB. The only child with UHL (patient 2) was the one who did not complete it.
Niehaus	1995	Article in German
Kiese Himmel Kruse	2001	Article in German
Tao	2013	Article in Chinese
Siegert	2014	Article in German
Müller	2017	Article in German
Cohen	protocol	Study still recruiting : "Use of Amplification in Children With Unilateral Hearing Loss" (last update posted : November 2, 2018). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02269124
Brown	protocol	Study still active (not recruiting) : " Cochlear Implantation in Pediatric Cases of Unilateral Hearing Loss (CIPUHL)" (last update posted : April 25, 2019). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02963974

Special Reasons For Exclusions (obtained after e-mail correspondence, language used, relevant protocol but ongoing study)

AUTEUR : Sarah NICOLAS

TITRE : Hearing Rehabilitation for Unilateral Hearing Loss in Children : a Systematic Review and Meta-analysis

DIRECTEURS DE THÈSE : Professeur Mathieu MARX, Professeur Bernard FRAYSSE

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Toulouse, le Mercredi 9 Octobre 2019

RÉSUMÉ :

Objectives: To evaluate the benefits and side-effects of hearing rehabilitation in children with unilateral hearing loss, considering their quality of life and academic performances as main criteria. The following questions were addressed : compared to no intervention on hearing, is there a benefit or a harm in conducting any validated type of hearing rehabilitation in those children? Is there a specific type of hearing rehabilitation that seems to be more effective or harmful on quality of life and/or academic performances ? **Design:** A systematic review of the literature and meta-analysis was conducted. The MEDLINE (PubMed interface), CENTRAL (Wiley interface), ISRCTN Registry, ClinicalTrials databases were searched with no restrictions on language. The search started on September 17, 2018 and ended on May 21, 2019. References of eligible studies were checked. The Population, Intervention, Control, Outcomes, and Study design strategy was used to create inclusion criteria for relevance. Children from 6 to 15 years old with moderate to profound unilateral hearing loss were included. All study designs were included. Articles were screened and data were collected independently by 2 authors. The risk of bias was evaluated prior to conducting the meta-analysis, using the Cochrane tool for risk of bias evaluation, the Newcastle-Ottawa Scale adapted to the needs of this study, and considering the adjustment to the risk of confounding. In the studies of lowest risk of bias, a random-effect meta-analysis was conducted. **Results:** 731 unique articles were identified from the primary search. Of these, 18 articles reporting 15 studies fulfilled the Population, Intervention, Control, Outcomes and Study design selection criteria. There was not enough data about academic results to conduct a meta-analysis, and results were presented in a narrative synthesis. Considering quality of life outcomes, the risk of bias was judged high in 8 studies that were case-series, that were therefore excluded from the meta-analysis. Two retrospective cohort studies and 6 before and after comparisons were included in the meta-analysis. In a total sample of 135 children, quality of life was measured 43 months (8-162) after rehabilitation. Children with moderate unilateral hearing loss who received conventional hearing aids seem to have the same quality of life as those who had no rehabilitation (results of the 2 cohort studies, $g=-0,28$ and $g=-0,18$, small to negligible effect sizes). Children with single sided deafness who were fitted with cochlear implants seem to have better quality of life after the treatment than before (results of the 6 before and after comparisons). Overall, the summary effect shows a beneficial effect of hearing rehabilitation on quality of life for children with unilateral hearing loss ($g=0.93$, $p < .05$, 95% CI [0.04, 1.82]). Cumulative meta-analysis results suggest the existence of a possibly significant publication bias. **Conclusions:** There might be a benefit on quality of life in conducting hearing rehabilitation in children with unilateral hearing loss, but the level of proof is insufficient to conclude. It is possible that cochlear implantation in cases of single sided deafness might be the most effective rehabilitation.

Mots-Clés : Surdité unilatérale, Enfant, P diatrie, Audioproth se, Implant   ancrage osseux, CROS, Implant cochléaire, Qualité de vie, Résultats subjectifs, Résultats scolaires

Discipline administrative : OTORHINOLARYNGOLOGIE ET CHIRURGIE CERVICO-FACIALE

Faculté de Médecine Purpan – 37 allées Jules Guesdes – 31000 TOULOUSE - France