

LE MONDE DE L'OTOLOGIE

Une vision translationnelle de l'audition et de l'équilibre

Rédaction en chef : Pr Alexis Bozorg Grayeli, Service ORL, CHU Dijon
et laboratoire ImVia, Université Bourgogne Franche-Comté

N° 14 - Octobre 2022

Le vieillissement réussi de l'oreille interne

ÉDITO

Le vieillissement de la population dans les pays occidentaux s'accélère sous l'influence de l'allongement de l'espérance de vie et de la chute du taux de natalité. D'après l'Insee, les Français de 65 ans et plus représentent 20,5 % de la population, un taux qui a augmenté de 5 % en vingt ans [1]. Cette évolution soulève la question de la qualité de vie et de l'autonomie de ces sujets seniors de plus en plus nombreux.

La prévalence de la surdité dans la population senior (> 74 ans) est de 35 % en France et dans les autres pays européens. La surdité détériore la qualité de vie, augmente la dépendance aux aides sociales et favorise la dépression [2]. Bien que l'on constate une prise de conscience à travers une augmentation du taux d'appareillage des seniors (36 % en 2009, 48 % en 2022), la marge de progression est encore importante : seulement 70 % des surdités sévères à profondes sont appareillées et l'appareillage auditif est acquis trois ans après le début de la gêne [2]. Devant une surdité en 2022, 81 % des patients consulteraient un ORL et seulement 64 % obtiendraient une prescription d'appareillage [2].

La perte auditive agit négativement sur la qualité de vie, conduisant vers une altération de l'image de soi, des liens sociaux et de l'autonomie [3]. Couplée au vieillissement cognitif, la presbycusie accroît le risque de démence [4]. De multiples études prospectives et contrôlées montrent que la surdité liée à l'âge est le facteur de risque modifiable le plus important de la démence. Ce risque existe même pour les pertes les plus faibles (25 dB) et pour les surdités

d'installation tardive (> 65 ans). Ce risque est éliminé si la surdité est prise en charge [5-7]. Les mécanismes exacts du lien entre la surdité et la démence ne sont pas encore élucidés du fait de la multiplicité des facteurs (tabagisme, dépression, diabète, retrait social...) et de leurs interactions. Cependant, l'effet bénéfique de la réhabilitation peut être observé sur la mémoire de travail, l'effort d'écoute, les interactions sociales et la qualité de vie.

En parallèle, le vieillissement labyrinthique participe à la détérioration des performances posturales dans un schéma complexe mêlant les troubles visuels, ostéo-articulaires, musculaires, sensitifs et le ralentissement des réflexes [8]. L'impact des performances posturales sur la qualité de vie et l'autonomie est considérable [9]. De multiples mesures préventives, de réhabilitation et de compensation peuvent être mises en place à condition de bien analyser les différents facteurs dans chaque cas [10].

Ainsi, à défaut de pouvoir stopper le processus du vieillissement, les réflexions convergent vers son optimisation. La notion du vieillissement réussi repose sur la préservation des capacités cognitives, mentales et physiques à un niveau qui permet l'autonomie et l'épanouissement malgré les maladies et les adversités. Cet objectif ne peut être atteint qu'avec une détection précoce des déficits, suivie de leur optimisation, d'une réhabilitation et d'une compensation menées en parallèle à la démarche étiologique.

Pr. Alexis Bozorg Grayeli, Chef de Service d'ORL, CHU de Dijon

Références

1. Insee références paru le 27/02/2020. Accès : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277619?sommaire=4318291#documentation>, dernier accès 16/09/2022.
2. Étude Eurotrak France 2022, Hearing Instrument Manufacturers Association (EHIMA), Accès : <https://www.ehima.com/surveys/> dernier accès 16/09/2022.
3. Ingrand I, Paccalin M, Liou E, Gil R, Ingrand P. Positive Perception of Aging is a Key Predictor of Quality-of-Life in Aging People. *PLoS One*. 2018;13:e0204044.
4. Wei J, Hu Y, Zhang L, Hao Q, Yang R, Lu H, Zhang X, Chandrasekar EK. Hearing Impairment, Mild Cognitive Impairment, and Dementia: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2017 Dec 21;7(3):440-452.
5. Loughrey DG, Kelly ME, Kelley GA, Brennan S, Lawlor BA. Association of Age-Related Hearing Loss With Cognitive Function, Cognitive Impairment, and Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Feb 1;144(2):115-126.
6. Golub JS, Brickman AM, Ciarleglio AJ, Schupf N, Luchsinger JA. Association of Subclinical Hearing Loss With Cognitive Performance. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Jan 1;146(1):57-67.
7. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Costafreda SG, Dias A, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Ogunniyi A, Orgeta V, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia Prevention, Intervention, and Care: 2020 Report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020 Aug 8;396(10248):413-446.
8. Ambrose AF, Paul G, Hausdorff JM. Risk Factors for Falls among Older Adults: A Review of the Literature. *Maturitas*. 2013;75(1):51-61.
9. Fernandez L, Breinbauer HA, Delano PH. Vertigo and Dizziness in the Elderly. *Front Neurol*. 2015;6:144.
10. Tricco AC, Thomas SM, Angeliki Veroniki A, Hamid JS, Cogo E et al. Comparisons of Interventions for Preventing Falls in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis *JAMA*. 2017;318:1687-99.

AVIS DE L'EXPERT

► Le vieillissement cochléaire et les différents types de presbycousie

Pr Mathieu Marx^{1,2} | 1. Service d'ORL, otoneurologie et ORL pédiatrique, Hôpital Pierre-Paul Riquet, CHU Purpan, Toulouse, 2. Laboratoire Cerveau et Cognition (CerCo), UMR 5549, CNRS-Université Paul-Sabatier Toulouse III, Pavillon Baudot, CHU Purpan, Toulouse



Du bébé au senior, le vieillissement cochléaire et la presbycousie sont inévitables.

Les lois biologiques du vieillissement s'imposent à la cochlée et à la fonction auditive, comme aux autres systèmes physiologiques. Dans ce processus global, qui aboutit inéluctablement à la perte cellulaire, aux dysfonctionnements d'appareil, mais qui s'associe parfois à des phénomènes de compensation remarquables, les spécificités de l'atteinte cochléaire sont à souligner.

On connaît bien les caractéristiques cliniques et audiométriques les plus typiques de la presbycousie. Le déclin auditif débute généralement entre 50 et 60 ans, avec l'installation progressive d'une surdité neurosensorielle bilatérale, symétrique, débutant sur les fréquences aiguës puis s'étendant vers les fréquences moyennes, responsable d'une altération de la discrimination de la parole prédominant dans le bruit. L'importance de l'atteinte est variable d'un individu à l'autre, selon une relative prédisposition d'origine génétique et l'exposition à certains facteurs de risque, au premier rang desquels le bruit. Les mécanismes à l'œuvre et les lésions à la base de cette surdité sont des informations moins diffusées, qui doivent pourtant demeurer la cible principale des actions préventives et thérapeutiques permettant de limiter la sévérité d'une presbycousie.

Le vieillissement cochléaire

Biologie du vieillissement cochléaire

Plusieurs phénomènes biologiques interviennent dans le processus de vieillissement [1], qu'il concerne l'audition ou les autres grandes fonctions (cognition, vision, locomotion...). Le premier qui peut être cité est le phénomène de stress oxydatif, qui aboutit à la production de radicaux libres, toxiques pour l'ADN cellulaire et mitochondrial, et qui peut conduire à la mort cellulaire. Le stress oxydatif est caractérisé par un déséquilibre entre cette production et l'activité enzymatique antioxydante. Ce déséquilibre génère des radicaux libres en excès. Les lésions de l'ADN au niveau de la mitochondrie vont considérablement perturber son rôle de « poumon » de la cellule et précipiter les dommages à l'étage cellulaire.

La notion de sénescence cellulaire, ou mort cellulaire programmée, doit également être évoquée. Ce mécanisme décrit par Hayflick dès les années 1960 [2], probablement ubiquitaire dans l'organisme, prévoit que les cellules arrêtent de se renouveler au-delà d'un certain nombre de divisions. La chronologie de cet arrêt est déterminée d'un point de vue génétique et peut être accélérée par les lésions de l'ADN cellulaire et mitochondrial.

Facteurs prédisposant au vieillissement cochléaire

La prédisposition génétique est évidemment le premier facteur de vulnérabilité à considérer quand il s'agit de surdité neurosensorielle, chez l'adulte comme chez l'enfant. Plusieurs travaux d'importance ont démontré la contribution de l'hérédité dans la presbycousie, en s'appuyant notamment sur des études réalisées chez des sujets jumeaux ou tout du moins génétiquement liés. On peut citer l'étude de Karlsson *et al.* [3] qui a souligné la similarité des seuils auditifs chez 250 jumeaux monozygotes, en comparaison à une population de plus de 300 jumeaux dizygotes pour lesquels l'atteinte auditive variait de l'un à l'autre. Gates *et al.* [4] ont estimé que 35 à 55 % de la variabilité observée au niveau des seuils auditifs pouvaient être mis sur le compte de facteurs génétiques.

Les facteurs environnementaux constituent la deuxième grande catégorie de facteurs prédisposant à l'apparition et à l'aggravation d'une presbycousie. L'exposition au bruit est incontestablement le facteur le plus répandu et peut-être le plus redoutable. Si les lésions qu'il provoque au niveau cochléaire débutent par les cellules ciliées externes, c'est bien l'ensemble des structures intra-

cochléaires qui se révèlent à risque en cas d'exposition, depuis les cellules ciliées jusqu'aux premiers neurones auditifs. Ces derniers pourraient d'ailleurs être en réalité les premiers éléments touchés dans le cadre des synaptopathies cochléaires, qui seraient elles-mêmes responsables des surdités dites « cachées » [5]. Outre le bruit, l'exposition à des produits chimiques ototoxiques, notamment dans le cadre de l'exercice professionnel, fait l'objet de plus en plus de travaux : le toluène, le trichloroéthylène ou le styrène [6] sont autant de substances identifiées comme délétères pour la fonction auditive. Certaines comorbidités apparaissent comme des facteurs de risque par elles-mêmes, tels le diabète ou les antécédents de traumatisme crânien sévère, ou par les potentiels traitements ototoxiques qui les accompagnent, comme les aminosides à forte dose dans certaines infections sévères.

Presbyacousie : quelles lésions cochléaires ?

La classification de Schuknecht

Harold Schuknecht est une figure incontournable pour qui s'intéresse aux pathologies de l'oreille en général, et à l'histologie de la presbyacousie en particulier. Ce pionnier, au rôle décisif et précurseur dans bien des domaines de l'otologie moderne, se destinait initialement à l'ophtalmologie. Et c'est à l'encombrement de cette filière au début de son internat que l'on doit finalement son orientation vers notre belle spécialité. Après sa formation à l'Université de Chicago et un passage à Detroit, Harold Schuknecht arrive en 1961 en tant que chef de service à Boston au Massachusetts Eye and Ear Infirmary, rattaché à l'Université d'Harvard. Il monte d'emblée un laboratoire d'histopathologie de l'os temporal à la réputation bientôt internationale. La collection du laboratoire dépasse aujourd'hui les 2000 spécimens anatomiques et la nouvelle équipe dirigeante, menée par le Dr Alicia Quesnel, propose de nombreuses ressources pédagogiques avec les images de coupes histologiques correspondantes, facilement accessibles en ligne (<http://otopathologylaboratory.org/>).

Pendant de nombreuses années, et au travers de multiples publications [7,8 *notamment*], Schuknecht s'est attaché à mettre en relation les lésions tissulaires et cellulaires observées sur les os temporaux provenant de dons avec les seuils auditifs des mêmes individus de leur vivant. Initialement, il décrit quatre principaux types de presbyacousies :

- ▶ 1. La presbyacousie sensorielle, caractérisée par la diminution des cellules ciliées internes et externes du tour basal, et une courbe audiométrique descendante sur les fréquences aiguës ;
- ▶ 2. La presbyacousie neurale, caractérisée par une atteinte uniforme des neurones sur toute la longueur cochléaire, et par une préservation des cellules ciliées et de la strie vasculaire ;
- ▶ 3. La presbyacousie striale, caractérisée par une atrophie de la strie vasculaire et une perte audiométrique relativement homogène sur l'ensemble des fréquences, secondaires à une atteinte métabolique ;
- ▶ 4. La presbyacousie de conduction cochléaire qui reste une observation d'élimination des trois types précédents, et pour laquelle ont été évoqués une rigidification et un épaississement de la membrane basilaire, par atteinte du ligament spiral.

La première classification des lésions cochléaires dans la presbyacousie a été proposée par Schuknecht il y a près de soixante-dix ans.

La presbyacousie mixte a été décrite comme forme supplémentaire, correspondant à une combinaison de deux ou plus des catégories précédentes.

Cette classification a régulièrement été remise en question, devant la difficulté de reproduire de telles corrélations histoaudiométriques sur des modèles animaux. La presbyacousie de conduction cochléaire est en particulier visée dans les critiques qui lui sont adressées, puisqu'aucun épaississement de la

membrane basilaire n'a pu être mis en évidence de manière certaine et reproductible. Cependant, la classification de Schuknecht demeure la référence « *gold standard* » à laquelle sont confrontées les propositions de catégorisation alternatives ou les descriptions de nouvelles anomalies.

Histopathologie des lésions cochléaires

Les travaux publiés depuis le début du XXI^e siècle s'appuient ainsi sur ces recherches fondatrices pour décrire les anomalies et autres lésions observées en cas de presbyacousie. Ces descriptions se concentrent principalement sur trois types cellulaires ou structures intracochléaires.

Les altérations des cellules neurosensorielles ciliées avec l'âge, à l'œuvre dans la presbyacousie sensorielle, concernent principalement les cellules ciliées externes. Contrairement à ce que l'atteinte prédominant sur les fréquences aiguës laisse à croire, ces lésions débutent, d'un point de vue quantitatif, à la fois à la partie la plus apicale et à la partie la plus basale de la cochlée. C'est l'impact qualitatif de cette perte qui se manifeste plus volontiers sur les hautes fréquences, pour lesquelles l'amplification apportée par l'électro-motilité des cellules ciliées externes est plus significative (environ 50 dB, contre 20 dB pour les fréquences graves). La perte des cellules ciliées internes avec l'âge existe, mais dans une moindre mesure, et se manifeste par la perte de sensation auditive pour la fréquence spécifique correspondant à chaque cellule ciliée interne lésée.

Les lésions de la strie vasculaire observées par Schuknecht ont été confirmées par plusieurs travaux s'intéressant au vieillissement de la gerboise, qui en ont analysé les modifications structurelles et fonctionnelles. Ces études décrivent une diminution du volume de la strie vasculaire ou de sa surface, avec une dégénérescence débutant aux extrémités apicale et basale pour s'étendre progressivement vers le tour moyen de la cochlée et aboutir à l'atrophie striale. Cette dégénérescence est probablement imputable aux anomalies

de la micro-vascularisation cochléaire s'installant avec l'âge et l'exposition aux facteurs ototoxiques. Chez l'homme, la prédominance de ces lésions striales serait responsable d'une perte neurosensorielle touchant toutes les fréquences de manière homogène, d'intensité légère à modérée, contrastant avec une relative préservation de l'intelligibilité [8]. L'atrophie du ligament spiral est souvent rapprochée de ces lésions striales, avec lesquelles elle se retrouve classée par certains parmi les presbyacousies d'origine métabolique [9]. Les effets spécifiques d'une telle atrophie demeurent discutés, notamment la perte d'élasticité de la membrane basilaire initialement décrite.

Les lésions neurales liées retrouvées en cas de presbyacousie ont fait l'objet d'un nombre remarquable de publications depuis la récente mise en avant du phénomène de synaptopathie cochléaire, initialement décrite en cas d'exposition répétée au bruit et en association avec une élévation transitoire des seuils auditifs (voir [5] pour une revue de la littérature). Plusieurs travaux dans un modèle murin de vieillissement indiquent son implication dans la perte auditive liée à l'âge. Leurs résultats suggèrent que la réduction du nombre de synapses en ruban, entre les cellules ciliées internes et les premières fibres afférentes du nerf auditif, est une des premières atteintes cochléaires liées au vieillissement, existant avant les altérations des cellules neurosensorielles. Le mécanisme supposé de ces lésions synaptiques est à mettre sur le compte de l'excitotoxicité d'un fameux neurotransmetteur, le glutamate, et les lésions qu'il provoque au niveau de l'extrémité dendritique des ganglions spiraux, dans les heures et jours suivant l'exposition au bruit. Ces anomalies localisées à la partie la plus distale des fibres nerveuses,

au contact de la synapse faite avec les cellules ciliées internes ont été décrites à plusieurs reprises, avant même l'émergence du concept de synaptopathie [10].

Cette réduction se fait typiquement sans retentissement majeur sur l'audiogramme tonal mais serait, chez l'homme, le principal suspect en cas d'altération significative de la discrimination de la parole dans le bruit à audiogramme normal. Dans les études portant sur des os temporaux humains, une diminution du nombre de rubans avec l'âge est rapportée pour différents sites cochléaires avec seulement deux à sept rubans retrouvés par cellule ciliée interne chez les individus les plus âgés contre plus de dix chez des individus de moins de 60 ans [11]. Makary *et al.* [12] ont publié une étude souvent considérée comme référence en matière de vieillissement normal puisque les donneurs ne présentaient pas de pathologie otologique connue. Dans cette série de 100 os temporaux provenant de donneurs âgés de moins de 1 an à 100 ans, a été montrée une réduction de plus de 30 % du nombre de ganglions spiraux chez les individus les plus âgés par rapport à la période néo-natale, contrastant avec une préservation globale du nombre de cellules ciliées. Dans une étude portant sur 30 os temporaux de patients atteints de différents types de surdités, Sagers *et al.* [13] ont observé une corrélation significative entre la sévérité de la perte auditive et l'importance de la perte neuronale, avec une chute moyenne de 6 dB par fréquence testée pour 10 % de population neuronale perdus.

L'ensemble de ces résultats suggère que la synaptopathie pourrait être un stade précurseur de presbyacousie neurale, définie par Schuknecht & Gacek [1] comme une perte de plus de 50 %

des ganglions spiraux, sans pathologie apparente des cellules ciliées internes ou externes. La presbyacousie neurale aurait ainsi une origine périphérique, localisée au niveau de la synapse, pour atteindre progressivement le corps du neurone au niveau du ganglion. À cette diminution quantitative du nombre global de synapses pourraient s'ajouter des dysfonctionnements qualitatifs des synapses en ruban restantes, ce qui a conduit Heeringa et Köppl à proposer un nouveau type de presbyacousie, dit synaptopathique [14]. Il faut cependant noter que la démonstration des effets de telles lésions chez le patient reste à faire et que la transposition à l'homme de cette pathologie décrite chez le rongeur pose problème. L'hypothèse qui prévaut actuellement est que l'altération de la compréhension dans le bruit est un processus complexe impliquant plusieurs étages, depuis la cochlée jusqu'aux centres auditifs, et que l'évaluation d'un étage spécifique, tel que la synapse cochléaire, nécessite de multiples tests pour isoler les différents processus les uns des autres. Certains travaux ont ainsi associé de nombreuses mesures électrophysiologiques (électrocochléographie, potentiels évoqués auditifs, Frequency Following Response), psychophysiques (capacité de perception des sons à forte intensité, performances pour la discrimination de la parole dans le bruit, pour la détection des modulations d'amplitude ou de fréquence fondamentale) à des évaluations cognitives de la mémoire de travail, et plus largement des fonctions exécutives. Ces études, particulièrement robustes, réalisées sur des populations dépassant les 100 sujets, n'ont pas permis de retenir jusqu'ici d'argument fort en faveur d'une dysfonction isolée de la synapse cochléaire chez l'homme [15,16]. Il n'en demeure pas moins que les lésions

Trois catégories de presbyacousies

Les presbyacousies sont classées en trois grandes catégories selon le type de lésion cochléaire qui prédomine :

- 1/ Dans les presbyacousies sensorielles, ce sont principalement les cellules ciliées externes qui sont touchées, à la base et à l'apex cochléaire, avec un retentissement plus marqué sur les seuils des fréquences aiguës.
- 2/ Les presbyacousies métaboliques sont marquées par des lésions de la strie vasculaire et du ligament spiral. Elles se traduisent par une altération des seuils sur toutes les fréquences.
- 3/ Les presbyacousies neurales touchent plus particulièrement les ganglions spiraux et ont une importante répercussion sur l'intelligibilité dans le bruit. Les synaptopathies cochléaires pourraient intégrer ce cadre, mais la démonstration de leur existence chez l'homme est encore discutée.

pré-synaptiques et synaptiques observées sont des cibles thérapeutiques clairement identifiées pour les traitements oto-protecteurs en développement.

Conclusion

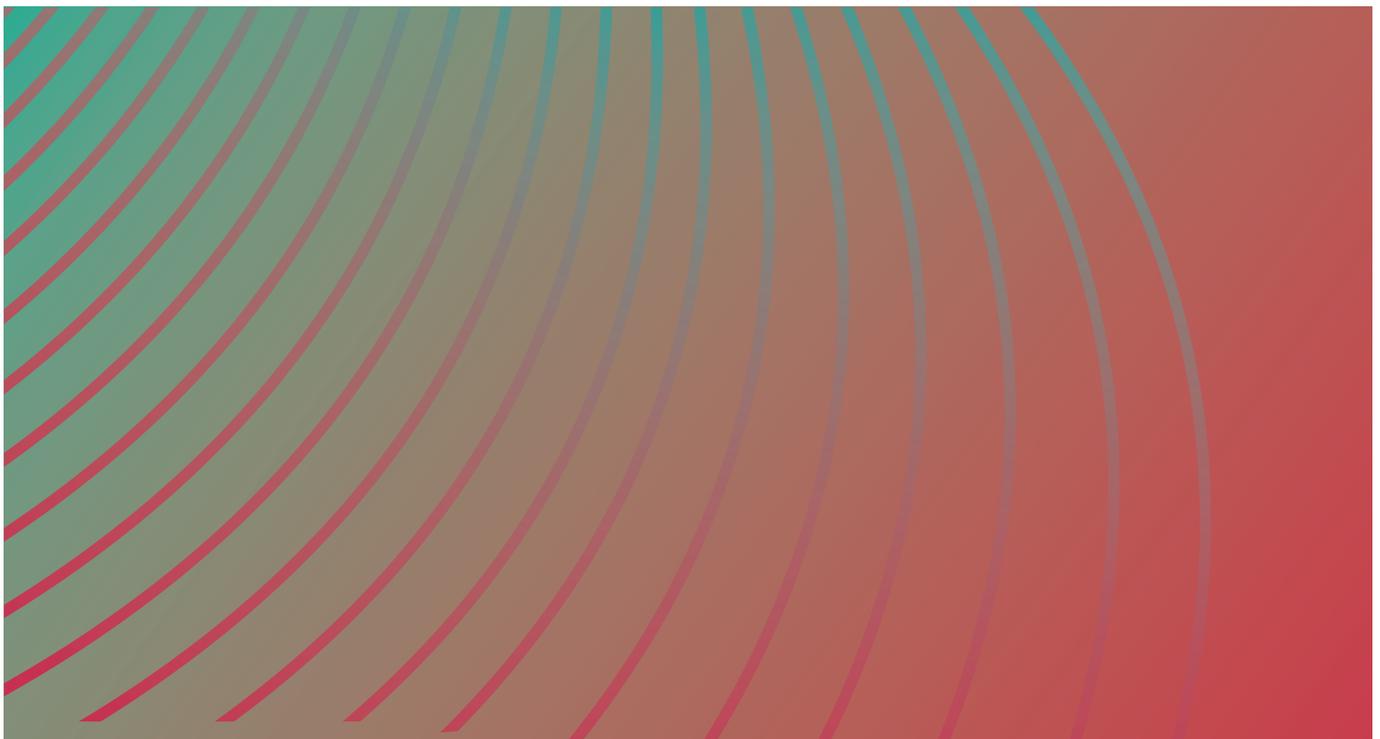
Le stress oxydatif et les altérations de l'ADN cellulaire et mitochondrial sont autant de phénomènes biologiques inhé-

rents au vieillissement qui vont produire des lésions et des dysfonctionnements au niveau de la cochlée. La première classification des lésions cochléaires dans la presbycusie a été proposée par Schuknecht il y a près de soixante-dix ans. Si certaines lésions et leurs mécanismes ont été précisés depuis, elle demeure la référence incontournable en matière d'histopathologie cochléaire.

Les travaux réalisés sur les os temporaux humains provenant de dons comme sur les modèles animaux vivants sont intrinsèquement exigeants sur les plans éthique, humain et technique, mais leurs résultats sont d'une importance cruciale pour le développement de futures cibles thérapeutiques, en matière d'otoprotection comme de régénérescence.

Références

1. Wang J, Puel JL. Presbycusis: An Update on Cochlear Mechanisms and Therapies. *J Clin Med*. 2020 Jan 14;9(1):218.
2. Hayflick L, Moorhead PS. The Serial Cultivation of Human Diploid Cell Strains. *Exp Cell Res*. 1961;25:585-621.
3. Karlsson KK, Harris JR, Svartengren M. Description and Primary Results from an Audiometric Study of Male Twins. *Ear Hear*. 1997;18:114-20.
4. Gates GA, Couropmitree NN, Myers RH. Genetic Associations in Age-Related Hearing Thresholds. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 1999;125:654.
5. Liberman MC, Kujawa SG. Cochlear Synaptopathy in Acquired Sensorineural Hearing Loss: Manifestations and Mechanisms. *Hear Res*. 2017 Jun;349:138-147.
6. Chen GD, Tanaka C, Henderson D. Relation Between Outer Hair Cell Loss and Hearing Loss in Rats Exposed to Styrene. *Hear Res*. 2008 Sep;243(1-2):28-34.
7. Schuknecht HF. Presbycusis. *The Laryngoscope*. 1955;65:402-19.
8. Schuknecht Harold F, Gacek Mark R. *Cochlear Pathology in Presbycusis*. 1993.
9. Dubno JR, Eckert MA, Lee FS, Matthews LJ, Schmiedt RA. Classifying Human Audiometric Phenotypes of Age-Related Hearing Loss from Animal Models. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2013 Oct;14(5):687-701.
10. Puel JL, Ruel J, Gervais d'Aldin C, Pujol R. Excitotoxicity and Repair of Cochlear Synapses after Noise-Trauma Induced Hearing Loss. *Neuroreport*. 1998 Jun 22;9(9):2109-14.
11. Viana LM, O'Malley JT, Burgess BJ, Jones DD, Oliveira CACP, Santos F, et al. Cochlear Neuropathy in Human Presbycusis: Confocal Analysis of Hidden Hearing Loss in Post-Mortem Tissue. *Hear Res*. 2015;327:78-88.
12. Makary CA, Shin J, Kujawa SG, Liberman MC, Merchant SN. Age-Related Primary Cochlear Neuronal Degeneration in Human Temporal bones. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2011;12:711-7.
13. Sagers JE, Landegger LD, Worthington S, Nadol JB, Stankovic KM. Human Cochlear Histopathology Reflects Clinical Signatures of Primary Neural Degeneration. *Sci Rep*. 2017;7:4884.
14. Heeringa AN, Köppl C. The Aging Cochlea: Towards Unraveling the Functional Contributions of Strial Dysfunction and Synaptopathy. *Hear Res*. 2019;376:111-24.
15. Carcagno S, Plack CJ. Effects of Age on Electrophysiological Measures of Cochlear Synaptopathy in Humans. *Hear Res*. 2020 Oct;396:108068.
16. Carcagno S, Plack CJ. Effects of Age on Psychophysical Measures of Auditory Temporal Processing and Speech Reception at Low and High Levels. *Hear Res*. 2021 Feb;400:108117.



AVIS DE L'EXPERTE

► Le vieillissement vestibulaire

Pr. Anne Charpiot | Service d'ORL, CHU de Strasbourg | anne.charpiot@chru-strasbourg.fr

Le vieillissement auditif est bien connu et ses répercussions visibles.

Qu'en est-il du versant vestibulaire de nos fonctions sensorielles ?

Les enjeux du vieillissement sont liés à la prévention des chutes. Les chutes du sujet âgé sont multifactorielles et rarement liées au simple vieillissement vestibulaire. Le vieillissement des autres entrées sensorielles (vision, proprioception) et des centres nerveux est plus souvent en cause.

Cependant, deux situations classiques du sujet âgé impliquent le système vestibulaire :

- 1. Le VPPB, très fréquent et de présentation souvent atypique chez le sujet âgé. Sa prise en charge très simple permet d'éviter les chutes et complications liées à l'instabilité qui est fréquemment retrouvée. Sur 38 patients de plus de 65 ans consultant en soins primaires pour vertige et reconvoqués pour examen spécialisé, 15 avaient un VPPB (Ekvall Hansson E, 2005);
- 2. L'omission vestibulaire est une autre situation non spécifique mais très fréquente chez le sujet âgé, qui correspond à une sous-utilisation des entrées vestibulaires encore souvent très fonctionnelles, au profit des entrées visuelles qui, elles, sont pourtant largement exposées au vieillissement. La rééducation vestibulaire permet, dans ce cas, de retrouver un bien meilleur contrôle postural (prévention des chutes).

Les pathologies vestibulaires, même si elles sont beaucoup moins fréquentes que les atteintes visuelles ou articulaires avec l'âge, doivent pouvoir être dépistées et diagnostiquées :

- L'examen clinique et les épreuves fonctionnelles vestibulaires restent applicables chez le sujet âgé, le plus souvent sans adaptation des normes ;

- En cas de déficit vestibulaire chez un sujet âgé (déficit aigu de type périphérique « névrite » ou atteinte centrale, déficit progressif lié à un schwannome, déficit chronique ou ancien sur maladie de Menière ou ancienne fracture du rocher...), la compensation centrale est largement sollicitée et ses mécanismes modifiés avec l'âge (Tighilet B, 2021);

- En cas de déficit aigu, la compensation peut être moins efficace, plus lente et partielle ;

- En cas de compensation ancienne (ancienne fracture translabyrinthique...), le vieillissement des réseaux neuro-naux impliqués dans les nouvelles stratégies d'équilibration et de contrôle postural peut être à l'origine de « décompensation » d'un état qui était stable jusque-là.

Quelles sont les altérations cellulaires observées avec l'âge ?

Le vieillissement affecte les cellules ciliées des canaux semi-circulaires (perte de 40 % des cellules au niveau des crêtes ampulaires après 70 ans), les macules otolithiques (dégénérescence progressive des otoconies, perte de 20 % des cellules au niveau des macules), les neurones (diminution du nombre de neurones du ganglion vestibulaire).

Le vieillissement du cerveau implique également des modifications neurochimiques dans les noyaux centraux, parmi lesquels le BDNF (facteur neurotrophique dérivé du cerveau) occupe une place centrale. Il est impliqué dans la fonction vestibulaire normale et sa plasticité (compensation vestibulaire). Activité physique et alimentation saine favorisent l'expression de BDNF (Tighilet B, 2021). Il y a donc des modifications physiologiques quantifiables liées à l'âge, qui peuvent atteindre plus de 50 % des cellules sensorielles.

Elles entraînent une baisse des performances vestibulaires avec un déficit lié

à l'âge qui est mesurable. Cependant les performances des sujets âgés sains restent dans les valeurs normales de nos tests fonctionnels habituels.

La redondance des entrées vestibulaires et l'efficacité extrême du système vestibulaire font que les déficits vestibulaires liés à l'âge se manifestent très peu.

Dans l'équilibre du sujet âgé, les fonctions vestibulaires sont souvent celles sur lesquelles on peut encore s'appuyer.

Réponses physiologiques normales aux différents tests vestibulaires avec l'âge

Altérations physiologiques mesurables

Fonctions canalaire

Hautes fréquences VHIT

Déficit partiel aux hautes fréquences, commençant par les canaux verticaux postérieurs puis les canaux horizontaux.

Les gains restent dans les normes dans le vieillissement normal (VHIT synapsys : gain > 0,8 pour les canaux latéraux, > 0,7 pour les verticaux), (Kim TH, 2018) et en général > 0,5 en cas de presbyvestibulie (donc sans répercussions cliniques si isolé).

L'atteinte progressive isolée au VHIT (mouvements rapides de hautes fréquences) est très évocatrice de la presbyvestibulie. (Figure n° 1).

Pour l'interprétation du VHIT, il n'est pas nécessaire d'adapter les normes à l'âge (Zou SZ, 2019).

Basses fréquences, tests rotatoires et caloriques en VNG

Pas de déficit aux basses fréquences : il n'est pas nécessaire d'adapter les normes pour l'interprétation des

épreuves caloriques et rotatoires sous vidéonystagmographie.

Fonctions otolithiques

Les PEOM cervicaux (sacculaires)

L'absence de PEOM cervicaux est plus fréquente à partir de 70 ans, et corrélée à une augmentation du risque de développer une maladie d'Alzheimer (OD = 3,42) (Harun A, 2016).

Il est nécessaire d'adapter les valeurs normales :

Le seuil des PEOMc augmente avec l'âge. L'amplitude diminue de 0,14 μ V par décennie. Elle est en moyenne de 3 μ V avant 30 ans, de 2 μ V entre 50 et 70 ans et de 1 μ V après 70 ans.

Les PEOM oculaires

Ils explorent la fonction utriculaire et les voies otolithiques :

L'absence de PEOMo est plus fréquente à partir de 80 ans. Le seuil augmente avec l'âge. La latence de n1 augmente de 0,12 ms par décennie et l'amplitude diminue de 2,9 μ V par décennie. Cette dernière est en moyenne de 6 μ V avant 50 ans, de 5 μ V entre 50 et 70 ans et de 3 μ V après 70 ans (Agrawal, 2012).

Les fonctions otolithiques restent toutefois présentes et globalement peu modifiées jusqu'à un âge avancé, permettant d'utiliser les PEOM dans la démarche diagnostique. Ils ont un intérêt particulier dans le pronostic du risque de chute (Li, 2015). L'association entre l'atteinte vestibulaire en général, les anomalies des PEOM en particulier et les fonctions cognitives (Harun, 2016), la mémoire spatiale et l'orientation (Jacob, 2020) a été démontrée.

Bilan postural

Le test d'organisation sensorielle (SOT, Multitest ou equitest) permet d'estimer le poids relatif de chacune des entrées sensorielles utilisées par le sujet dans son système d'équilibration. Parmi ces entrées, le score vestibulaire est fortement influencé par les PEOMO (fonction utriculaire), l'âge et les PEOMc (fonction sacculaire) (Liu, 2017).

Le test d'organisation sensorielle en posturographie montre des scores vestibulaires très bas chez les chuteurs (risque pour un score < 0,65), significativement inférieurs à ceux avec un déficit vestibulaire sans chute et aux sujets sains (Liu, 2017).

Les normes des tests cliniques vestibulaires sont donc bien décrites en fonction de l'âge : l'impact de l'âge sur la physio-

logie du système vestibulaire est connu et mesuré. La part imputable au déclin vestibulaire physiologique dans les troubles de l'équilibre chez la personne âgée est plus difficile à évaluer (Agrawal, 2020).

Nos outils d'exploration restent en routine insuffisants pour détecter le vieillissement vestibulaire sauf aux plus hautes fréquences (diminution progressive du gain du vHIT qui reste toutefois dans les normes). Ceci signifie aussi que les tests habituels utilisés en clinique sont interprétables avec les mêmes normes pour diagnostiquer un déficit vestibulaire chez la personne âgée. Les tests otolithiques semblent de bons indicateurs du déclin cognitif et du risque de chute.

En l'absence de pathologie vestibulaire, les fonctions vestibulaires restent donc très fiables jusqu'à un âge avancé.

Les atteintes vestibulaires liées à des pathologies sont, en revanche, fréquentes au fil de la vie et les outils diagnostiques, notamment les explorations fonctionnelles vestibulaires, restent utilisables et interprétables chez le sujet âgé.

La contradiction entre fonctions vestibulaires relativement préservées et mauvais score vestibulaire aux tests posturaux d'organisation sensorielle révèle une sous-utilisation des entrées vestibulaires au profit des entrées proprioceptives et visuelles, pourtant plus souvent défailantes. Cette « omission vestibulaire » offre des

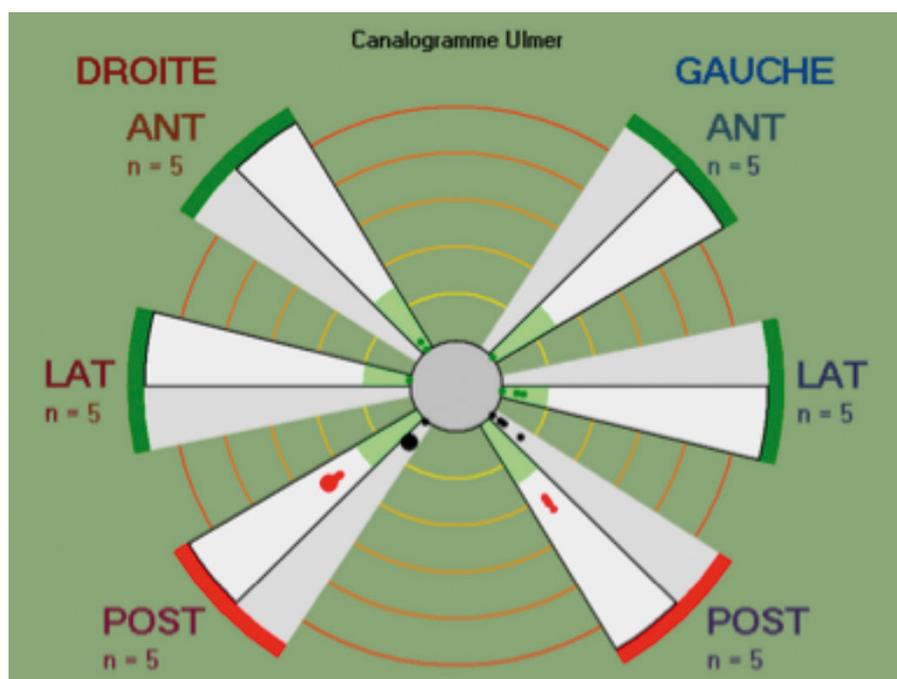


Figure n° 1 : Résultats du VHIT montrant une diminution des gains (0,6) isolée et symétrique touchant les deux canaux postérieurs. Évocateur de presbyvestibulie. Sujet asymptotique.

Encadré n° 1 :

Normes des tests vestibulaires en fonction de l'âge : pas ou peu de nécessité d'adaptation.

Le bilan fonctionnel est utilisable chez le sujet âgé pour un diagnostic de déficit vestibulaire.

Encadré 2 :

Hors pathologie vestibulaire, les PEOM semblent un bon indicateur du déclin cognitif et du risque de chute :

PEOMc et Alzheimer

Score vestibulaire en posturographie (SOT) et chute.

perspectives de rééducation et de prévention des troubles de l'équilibre et des chutes (Tran Ba Huy, 2008) (Figure n° 2).

Une amélioration très significative du SOT (35 %, $p < 0,0001$) après rééducation vestibulaire en posturographie dynamique

a été montrée sur 76 patients âgés et très âgés (Deems, 2019).

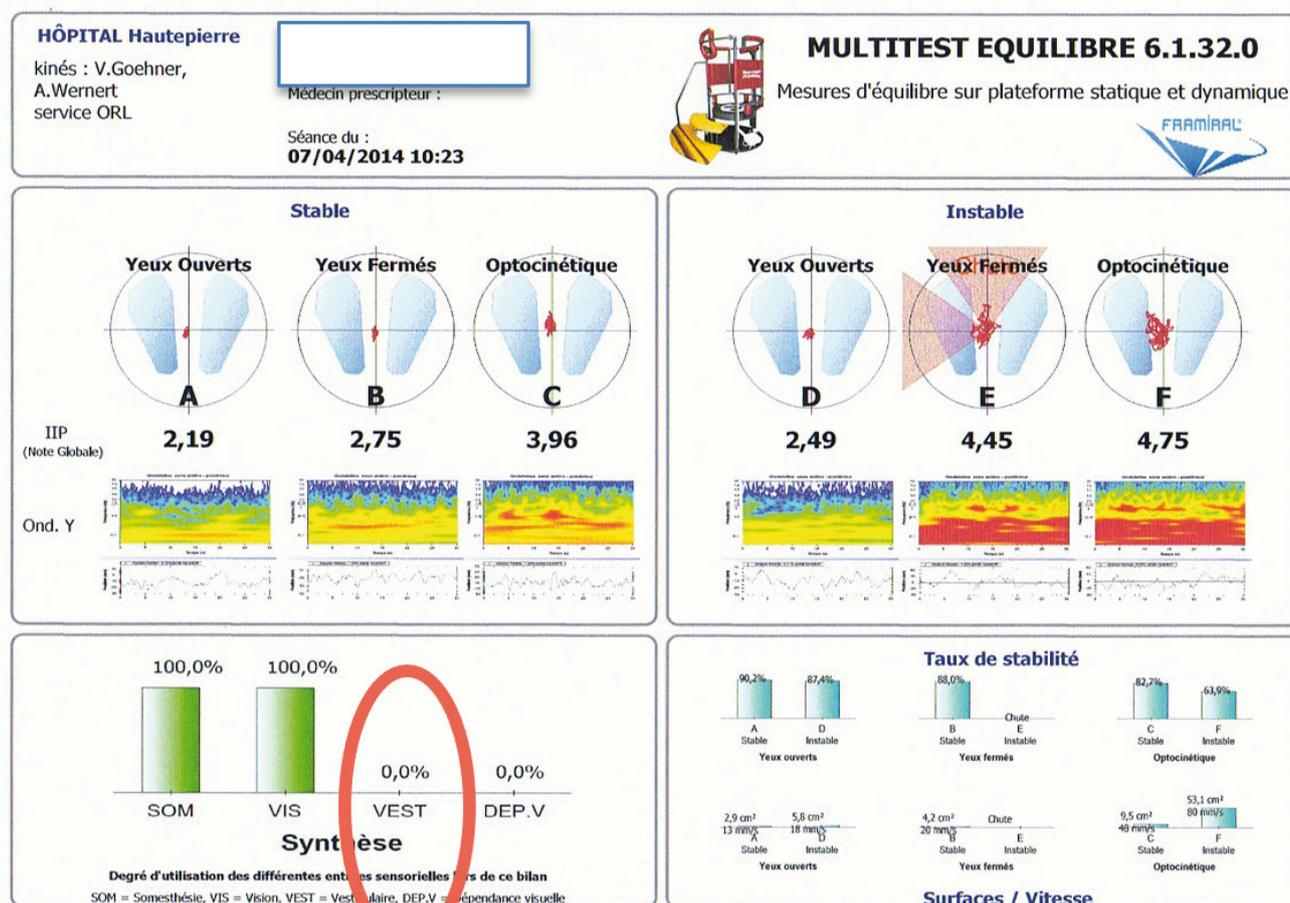


Figure n° 2: Multitest montrant une non-utilisation des entrées vestibulaires chez un patient instable, sans déficit vestibulaire aux tests fonctionnels en particulier PEOM présents chez ce patient (« omission vestibulaire »). Indication à une rééducation vestibulaire avec bon pronostic d'amélioration. Les entrées somesthésiques et visuelles sont prioritairement utilisées alors que le patient est porteur d'une prothèse de hanche et connaît une baisse d'acuité visuelle dans un contexte de diabète. La même situation (score vestibulaire bas au SOT) avec absence de PEOM indiquerait un fort risque de chute avec pronostic plus réservé de la rééducation vestibulaire.

Références:

- Ekvall Hansson E, Mansson NO, Håkansson A. Benign Paroxysmal Positional Vertigo among Elderly Patients in Primary Health Care. *Gerontology*. 2005 Nov-Dec;51(6):386-9.
- Brahim Tighilet. Compensation vestibulaire et vieillissement: Un exemple de résilience cellulaire et comportementale à l'épreuve du temps. *médecine/sciences*, EDP Sciences, 2021, 37 (10), pp.851-862.
- Kim TH, Kim M-B. Effect of Aging and Direction of Impulse in Video Head Impulse Test. *Laryngoscope*. 2018 Jun;128(6):E228-E233.
- Zou SZ, LI JR, Liu Y, Ding YL, Wang YQ. Preliminary Study on Age Stability of VOR Gain Values of Video Head Impulse Test in Healthy Subjects. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2019 May;33(5):393-397.
- Harun A, Oh E S, Bigelow RT, Studenski S, Agrawal Y. Vestibular Impairment in Dementia. *Otol Neurotol*. 2016 Sep;37(8):1137-42.
- Agrawal Y, Zuniga MG, Davalos-Bichara M, Schubert MC, Walston JD, Hughes J, et al. Decline in Semicircular Canal and Otolith Function with Age. *Otol Neurotol*. 2012 Jul;33(5):832-839.
- Li C, Layman AJ, Carey J, Agrawal Y. Epidemiology of Vestibular Evoked Myogenic Potentials: Data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Clin Neurophysiol*. 2015 Nov;126(11):2207-2215.
- Deems DA, Deems RO, O'Malley BW Jr. Managing Challenges in an Aging Vestibular System: Rehabilitation Strategies Normalize Balance Function in a Cohort of Patients up to 99 Years. *Ear Nose Throat J*. 2019 Jan;98(1):37-43.
- Jacob A, Tward DJ, Resn Jacobick S, Smith PF, Lopez C, Rebello E, et al. Vestibular Function and Cortical and Sub-Cortical Alterations in an Aging Population. *Heliyon*. 2020 Aug18;6(8):e04728.
- Liu J, Zhou R, Liu B, Leng Y, Liu J, Liu D, et al. Sensory Organization Test Principally Reflects Utricular Function. *Acta Otolaryngol*. 2017 Nov;137(11):1143-1148.
- Agrawal Y, Merfeld DM, Horak FB, Redfern MS, Manor B, Westlake KP, et al. Aging, Vestibular Function, and Balance: Proceedings of a National Institute on Aging/National Institute on Deafness and Other Communication Disorders Workshop. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020 Nov 13;75(12):2471-2480.
- Tran Ba Huy P, Charfi S. Bases physiopathologiques et pratiques de la rééducation vestibulaire. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 2008 Nov;125(5):273-81.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

► Bases génétiques du vieillissement de l'oreille interne

Dr Aziz El-Amraoui | *Directeur de recherche Institut Pasteur, Institut de l'Audition, Progressive Sensory Disorders, Pathophysiology and Therapy unit, Inserm-UMRS1120, Paris Université Cité, 75012 Paris, France | contact: aziz.el-amraoui@pasteur.fr*

Introduction

Pour un handicap souvent décrit comme invisible, la perte d'audition représente un enjeu majeur de santé publique avec un impact économique et sociétal très important. Selon l'Organisation mondiale de la santé, la prévalence de la déficience auditive passera de plus de 466 millions en 2020 (plus de 5 % de la population mondiale) à plus d'un milliard d'individus d'ici 2050 [1]. La presbycusie, ou surdité liée à l'âge, est l'une des affections les plus courantes, avec une personne sur trois atteinte au-delà de 70 ans, soit près de 500 millions de cas d'ici 2025 (<http://www.who.int>; voir aussi [2]). La presbycusie se manifeste le plus souvent par une élévation des seuils auditifs, touchant en premier les hautes fréquences (la base de la cochlée), avant de s'étendre ensuite aux autres fréquences sonores. La perte auditive se traduit par des difficultés de discrimination de la parole, ainsi que de détection et de localisation des sons, en particulier dans le bruit. Des facteurs intrinsèques (capital génétique) et extrinsèques (environnement, mode de vie...), agissant seuls ou de concert, sont à l'origine du déclin auditif. La survenue tardive de l'atteinte et la difficulté à déterminer l'ampleur de l'interaction entre la prédisposition génétique et les facteurs de risques environnementaux rendent difficile la discrimination entre les causes primaires et les conséquences secondaires à l'origine de la perte d'audition. Aujourd'hui, les seules options thérapeutiques reposent principalement sur des appareils auditifs tels que les prothèses auditives et les implants cochléaires [1]. Dans ce chapitre, nous discuterons de l'état actuel des connaissances sur les bases génétiques, des conséquences du vieillissement cochléaire, et des récents progrès sur la découverte des mécanismes cellulaires et moléculaires à l'origine du déclin de la fonction auditive lié à l'âge, ainsi que des options de traitements pour y remédier.

L'oreille interne chez les mammifères : un organe sensoriel unique aux propriétés exceptionnelles

Donner un sens aux sons et pouvoir discriminer les mots repose sur un décodage extrêmement sélectif et rapide des propriétés spectro-temporelles du signal sonore. Cela repose sur l'activité permanente de senseurs hautement spécialisés, les cellules ciliées, qui communiquent avec des milliards de neurones spécialisés pour traiter, décoder, interpréter, intégrer, et agir, ou non, selon les informations perçues. Chez les mammifères, les hautes fréquences (sons aigus) sont traitées à la base de l'organe auditif, la cochlée, et les basses fréquences (sons graves) à l'apex. Chaque région est donc essentielle pour permettre une discrimination fréquentielle fine des informations auditives. Cette architecture remarquable de la cochlée est le fruit de plusieurs centaines de millions d'années d'innovations et de spécialisations moléculaires et cellulaires [1,3]. En effet, l'audition est une invention tardive au cours de l'évolution. L'oreille interne, qui est apparue il y a environ 500 millions d'années, était initialement composée exclusivement d'un organe vestibulaire qui a évolué pour détecter la gravité, puis le mouvement et l'équilibre. Un organe exclusivement dédié à l'audition (*en rose*, *Figure n° 1*), appelé papille basilaire, est apparu chez les amphibiens, lorsque les vertébrés sont passés d'un environnement aquatique à un environnement terrestre il y a environ 380 millions d'années. Au cours des transitions évolutives survenues chez d'autres espèces de vertébrés, il y a eu la spécialisation à marche forcée de structures existantes, mais aussi l'émergence de nouvelles cellules et structures [3]. Parmi les principales nouveautés chez les mammifères, a émergé un type particulier de cellules ciliées, les cellules ciliées externes (CCE), qui ont accompagné le besoin d'amplification nécessaire pour pouvoir percevoir et

mieux discriminer les sons de hautes fréquences [4,5]. Une autre conséquence majeure des transitions évolutives de notre oreille interne est la perte progressive, pour des raisons encore mal comprises, de la capacité des cellules ciliées à se régénérer. En effet, la régénération des cellules ciliées survient, spontanément et de manière continue tout au long de la vie de l'animal chez les poissons, avant de commencer par régresser et finalement disparaître complètement dans la cochlée chez les mammifères [5]. Le corollaire est que tout dommage des cellules ciliées dans la cochlée, ou des neurones associés, est irréversible, ce qui explique, entre autres, le vieillissement naturel cochléaire (*Figure n° 1*).

Les causes de la presbycusie : une interaction constante entre le capital génétique et l'environnement

Au cours du vieillissement, toutes les structures cochléaires subissent à des degrés variables un déclin de leur activité. Plusieurs facteurs, agissant seuls ou de manière combinée pour certains, vont déterminer notre vulnérabilité ou notre résistance au vieillissement cochléaire. Chez l'homme, l'hérédité joue un rôle dans près de 50 % des cas. Plusieurs autres facteurs entrent en jeu, accélérant ou aggravant le déclin auditif : notamment le sexe et l'appartenance ethnique des individus, l'état physiologique et la présence de comorbidités (par exemple, hypertension, diabète), ainsi que les facteurs environnementaux tels que le bruit, l'exposition aux produits chimiques ou le mode de vie (par exemple, tabagisme, consommation d'alcool, alimentation) [1,6].

De nombreuses études de cartographie génétique, via les études d'associations pangénomiques (ou GWAS ; comparant la fréquence de certains allèles associés à une ou plusieurs régions chromosomiques entre une population

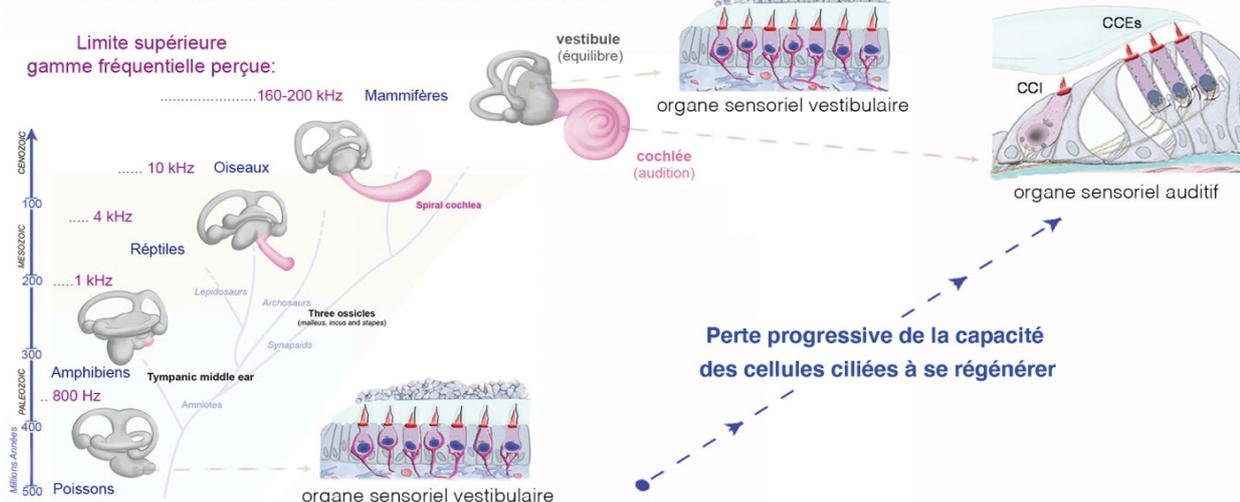
L'audition: une invention tardive au cours de l'évolution


Figure n° 1 : Au cours de l'évolution, alors que l'organisation et la composition de l'organe vestibulaire, essentiel pour la gravité et l'équilibre, sont restées presque inchangées, des changements considérables (comme l'apparition des cellules ciliées externes, CCEs) ont accompagné l'émergence de l'organe auditif, et son adaptation à la perception de fréquences sonores de plus en plus hautes (jusqu'à 20 kHz chez l'homme, 160-200 kHz chez la chauve-souris). (Figure adaptée d'après [3]).

de personnes presbycusiques et une population témoin) ont été réalisées chez l'homme. Ces études ont permis d'identifier une centaine de gènes de susceptibilité à la presbycusie, dont GRM7, GRM8, CDH13, IQGAP2, DCLK1, PTPRD, CMIP, ESRG, ACVR1B, CCBE1, SIK3, SLC28A3, CEP104, PCDH20, SLC28A3, ISG20, TRIOBP, ILDR1, EYA4, GSTM1, NAT2, SOD2, UCP2, GRHL2, SPIRE2, IPP, SPTBN1, ILDR1, TRIL [revu dans 2]. Des études récentes dans le cadre de la biobanque UK, réalisée sur environ 250 000 individus âgés de 40 à 69 ans ayant répondu à un questionnaire « audition » ont permis de sélectionner 44 régions génomiques indépendantes (dont 34 sont nouvelles) associées de manière significative à la présence de difficultés auditives [7]. Avec les progrès des technologies de séquençage, le séquençage de l'exome (WES) ou génome (WGS) entier commence à être utilisé pour le diagnostic de la déficience auditive chez l'adulte. Deux études récentes, en Angleterre [8] et en France [9], montrent qu'outre les facteurs de risque polygéniques (atteintes simultanées dans plusieurs gènes), la presbycusie peut aussi être associée à des variants ultra-rares capables de donner lieu à des formes dites « monogéniques ».

Compte tenu des difficultés à démontrer le caractère causal des variantes génétiques identifiées au sein de cohortes humaines (souvent de taille restreinte), le recours

à l'étude de modèles animaux s'avère le plus souvent nécessaire [1,10,11]. Ces modèles offrent la possibilité de :

- i) identifier les gènes à risque pour la presbycusie ;
- ii) élucider étape par étape, pour chacun des gènes de surdité étudiés, la séquence des événements moléculaires et cellulaires à l'origine du déclin auditif et ;
- iii) suivre les effets de l'âge dans un laps de temps réduit, tout en contrôlant de manière stricte les facteurs intrinsèques (fonds génétiques) et extrinsèques (l'alimentation, l'environnement et l'état de santé) [12,13].

Différents modèles d'études existent : la gerbille, privilégiée dans des études cliniques, car le spectre de fréquences audibles est proche de celui chez l'homme, le rat, et surtout la souris, privilégiée pour les études génétiques. Des études de cartographie génétique chez différentes souches consanguines de souris déjà existantes avaient permis de définir environ 50 régions génomiques liées à la perte d'audition due à l'âge et/ou au bruit [11]. Une étude à grande échelle, ciblée sur le vieillissement, a été réalisée chez la souris, en utilisant une méthode chimique ENU (N-éthyl-N-nitrosourée) entraînant des mutations au hasard dans le génome.

Les lignées de souris [14]

Sur environ 150 lignées analysées issues de cette mutagenèse, 105 avaient un phénotype anormal dans divers

systèmes physiologiques. Vingt-sept pedigrees présentaient des atteintes tardives, avec pour certains une perte progressive de l'audition [14]. Il est à noter, également, que le consortium IMPC (International Mouse Phenotyping Consortium) a pour objectif d'inactiver un à un l'ensemble des gènes du génome de la souris (quelque 20 000 gènes ; <https://www.mousephenotype.org/>). Aujourd'hui, près d'une centaine de gènes ont été identifiés et classés en quatre classes selon l'atteinte auditive : perte d'audition sévère (25 gènes) ; perte d'audition légère (19 gènes) ; perte d'audition sur les hautes fréquences (13 gènes) et perte d'audition sur les basses fréquences (10 gènes) [15,16].

Toutefois, tant pour les gènes déjà identifiés que pour les gènes encore attendus (600 autres gènes de surdité [14-16]), leur degré de pathogénicité réel chez l'homme devra être validé. Pour les gènes impliqués dans la presbycusie, il faudra clairement déterminer si la détérioration de l'audition est due à l'atteinte de variants rares ou ultra-rares, chacun intervenant avec des effets à grande échelle, ou si le déclin auditif est lié à un grand nombre de variants dans plusieurs gènes, chacun contribuant à un faible niveau de risque. La ségrégation familiale et la pénétrance complète ou incomplète de ces variants doivent faire l'objet d'études plus approfondies afin de mieux identifier les mécanismes pathophysiologiques sous-jacents.

Histopathologie des pertes d'audition liées à l'âge, dont le concept des surdités cachées

Il y a plus de trente-cinq ans déjà, l'analyse d'un grand nombre de coupes histologiques de cochlées humaines, en corrélation avec les résultats d'audiogrammes des individus obtenus auparavant, a conduit à une classification de la presbyacousie en six catégories [17]:

- 1) Presbyacousie sensorielle;
- 2) neurale;
- 3) striale, ou métabolique;
- 4) conductrice, ou mécanique;
- 5) mixte;
- 6) indéterminée.

Cette classification, dite de Schuknecht, a pendant longtemps servi pour discriminer les différentes présentations de la presbyacousie, mais il est maintenant bien établi que la plupart des cas presbyacousiques présentent des changements pathologiques mixtes, dont la combinaison et la progression varient avec le temps.

Récemment, des données quantitatives sur des cellules ciliées, des fibres nerveuses auditives et la strie vasculaire de 120 oreilles internes humaines obtenues à l'autopsie montrent que le degré de perte auditive et les modèles audiométriques du vieillissement peuvent être prédits à partir de l'importance de la perte de cellules ciliées. L'inclusion des dom-

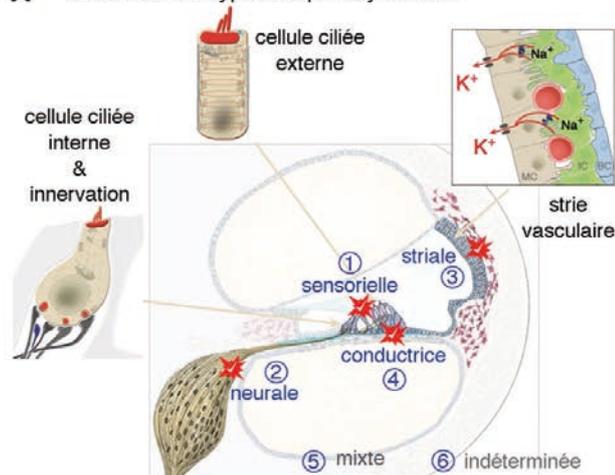
mages de la strie vasculaire, auparavant considérée comme le principal lieu de dysfonctionnement auditif lié à l'âge, n'améliore pas la prédiction [18]. Des études similaires ont aussi révélé l'existence des « synaptopathies cochléaires », situations dans lesquelles les synapses neuronales cochléaires entre les cellules ciliées internes et les fibres nerveuses auditives diminuent, tandis que le nombre de cellules ciliées est préservé [19]. De manière intéressante, ces études menées également chez l'animal, montrent que la perte des terminaisons nerveuses, souvent largement limitée aux fibres à seuil élevé et faible taux de décharge spontanée, peut se produire sans modification évidente de la courbe audiométrique, d'où le nom de « surdité cachée ». En effet, les tests classiques (audiométrie tonale, audiométrie vocale, otoémissions acoustiques, potentiels évoqués auditifs) de la sensibilité auditive ne permettent pas toujours de dépister une atteinte partielle des fibres des nerfs auditifs, une partie d'entre elles étant suffisante pour analyser les sons. Ainsi, face à des tests normaux mais une plainte persistante d'un patient, notamment une plainte correspondant à une mauvaise compréhension en environnement bruyant, il est nécessaire d'effectuer une audiométrie vocale en environnement bruyant. D'autres tests, comme la réponse auditive du tronc cérébral ou l'électrocochléographie sont à l'étude pour rendre compte de telles lésions précoces.

Que savons-nous des voies moléculaires impliquées dans le vieillissement cochléaire ?

Les connaissances acquises sur les gènes associés à la presbyacousie, chez l'homme et chez l'animal, ont mis en évidence des altérations dans un large éventail de processus physiologiques à l'origine du déclin auditif. De par leur demande énergétique très forte et leur place dans le traitement de l'information sonore, les cellules ciliées auditives (en particulier les cellules ciliées externes, cellules uniques aux mammifères), les neurones auditifs et la strie vasculaire sont parmi les cibles cellulaires principales associées au vieillissement cochléaire (Figure n° 2B). Les causes du déclin auditif peuvent se manifester par une altération morphologique à l'échelle d'une structure de la cellule ou de l'organe, ou correspondre à un défaut de signalisation au sein d'un type cellulaire particulier. Parmi les voies multiples impliquées, selon le ou les types cellulaires en jeu, on peut citer :

- i) Le stress oxydatif, lié à un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et d'espèces azotées (RNS), et la détoxification de leurs réactifs intermédiaires par les enzymes antioxydantes;
- ii) Le dysfonctionnement des mitochondries;

A Classification types de presbyacousie



B Diversité des voies moléculaires impliquées dans le vieillissement cochléaire

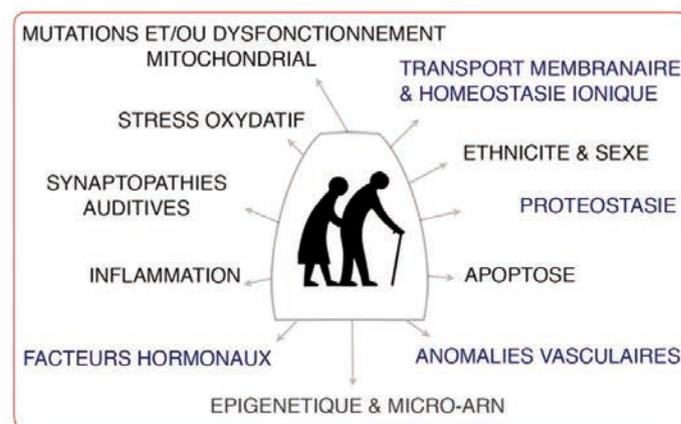


Figure n° 2 : (A) : Classification des types de presbyacousie selon Schuknecht. (B) : La surdité liée à l'âge implique un large éventail de processus biologiques favorisant la dégénérescence de cellules cochléaires et la perte de l'audition ; autant de cibles biologiques pour de potentiels traitements (Figure adaptée d'après [2]).

- iii) L'état d'inflammation chronique, déclenchée par les dommages oxydatifs locaux ou liée au dysfonctionnement ou au vieillissement du système immunitaire ;
- iv) Les facteurs hormonaux, comme le niveau des œstrogènes qui pourraient jouer un rôle neuro-protecteur préservant une meilleure audition ;
- v) Les déficits en transport membranaire, homéostasie ionique, et pathologies microvasculaires dues à des changements systémiques, comme l'hypertension, le diabète sucré, l'hyperlipoprotéïnémie, l'hyperlipidémie ou les maladies auto-immunes peuvent entraîner une insuffisance striale et accélérer la perte d'audition liée à l'âge, et enfin ;
- vi) Des facteurs épigénétiques (miRNA, méthylation de l'ADN) ajoutent encore une autre couche de complexité à la compréhension actuelle des facteurs de risques contribuant à la presbycusie (Figure n° 2B).

Quels traitements pour le vieillissement cochléaire ?

Aujourd'hui, les aides auditives et/ou l'implant cochléaire sont les seuls moyens pour pallier la perte d'audition chez les personnes âgées. Ces prothèses continueront à jouer un rôle majeur dans le traitement de la perte auditive, mais les efforts doivent se poursuivre pour améliorer leurs performances et adapter leur apport selon les besoins propres de chaque individu. Parmi les pistes étudiées pour préserver l'audition résiduelle et améliorer le degré de restauration du déficit auditif, on peut citer :

- i) L'optimisation des techniques de chirurgie d'implantation pour préserver au maximum l'audition résiduelle ;
- ii) L'ingénierie des électrodes (longueur optimale, nues ou recouvertes de molécule thérapeutiques : dexaméthazone, facteurs trophiques ? ou autres), ou ;
- iii) L'appui sur de nouveaux logiciels et programmes « intelligents » pour des

implants et aides auditives capables de moduler l'apport selon les fréquences et améliorer l'intelligibilité de la parole, notamment dans le bruit.

Des recherches sont en cours pour développer des thérapies curatives

Outre les développements prothétiques, les progrès récents sur les bases moléculaires du vieillissement cochléaire et les facteurs responsables des troubles auditifs laissent espérer le développement de thérapies préventives et curatives des déficiences auditives plus personnalisées.

en tirant avantage des connaissances acquises sur les mécanismes à l'origine des atteintes auditives. L'objectif est de mieux comprendre l'origine de la surdité pour mieux la traiter. Des avancées considérables ont été réalisées ces dernières années en utilisant la thérapie génique (remplacement ou correction du gène défectueux) pour corriger les déficits auditifs chez des modèles reproduisant différentes atteintes monogéniques de l'oreille interne [1]. De telles approches peuvent être envisagées pour la presbycusie, notamment dans les formes pour lesquelles le caractère génétique est confirmé [8,9,20]. Néanmoins, compte tenu de la grande hétérogénéité génétique et de l'impact de facteurs externes pour les surdités liées à l'âge, le développement de thérapies indépendantes de l'identité du gène est nécessaire. Ainsi, pouvoir supprimer l'effet délétère d'une voie donnée ou, à l'inverse, amplifier l'effet protecteur d'une autre, constituerait des pistes prometteuses pour arrêter ou corriger le déclin auditif. De telles approches, pouvant s'appliquer à des atteintes touchant plusieurs voies moléculaires communes, peuvent tirer avantage des progrès récents sur les mécanismes moléculaires essentiels afin de maintenir une audition normale.

Conclusion et recommandations

Si le vieillissement naturel est inéluctable, le début, la progression et la sévérité du déclin auditif dépendront tant du patrimoine génétique que du vécu auditif. Chaque individu malentendant est unique, et pour une meilleure prise en charge, tant pour le diagnostic que pour le traitement, l'approche devra être adaptée à l'échelle de l'individu ou de sous-catégorie(s) homogène(s).

Pour pouvoir obtenir une meilleure stratification des cas, les futures explorations devraient être transdisciplinaires, plus approfondies et plus intégratives, pour inclure des données différenciées selon le sexe, la catégorie d'âge, des informations sur les facteurs de risques (exposition sonore, tabagisme, comorbidités, etc.) et, idéalement

aussi, la carte génétique/génomique. Chez l'homme, il sera important de mettre en œuvre de nouveaux tests différentiels plus performants afin de détecter plus tôt et de discriminer la perte d'audition due aux synaptopathies auditives et la presbycusie centrale et/ou périphérique. Ceci permettra de diagnostiquer la survenue de déficits sensoriels le plus tôt possible, ce qui permettrait d'intervenir à temps (en cas de pathologie tardive et progressive) pour éviter l'aggravation, lente ou rapide, des symptômes.

Outre les développements prothétiques, les progrès récents sur les bases moléculaires du vieillissement cochléaire et les facteurs responsables des troubles auditifs laissent espérer le développement de thérapies préventives et curatives des déficiences auditives plus personnalisées. Des thérapies combinatoires (prothétiques et gène(s) ou voie(s) spécifiques) pouvant aider à prévenir et/ou à corriger le vieillissement cochléaire sont possibles. La diversité des causes impose le développement de pistes thérapeutiques multiples, car il est peu probable qu'une approche puisse, seule, protéger contre le vieillissement cochléaire. Outre les efforts pour permettre la régénération ou le

remplacement de cellules ciliées défectueuses, l'approche envisagée devra être adaptée à la nature de l'atteinte auditive, de la (ou des) cellule(s) cible(s) de cette atteinte (cellules ciliées, cellules de soutien, ou neurones), et au problème à résoudre (protection, prévention, res-

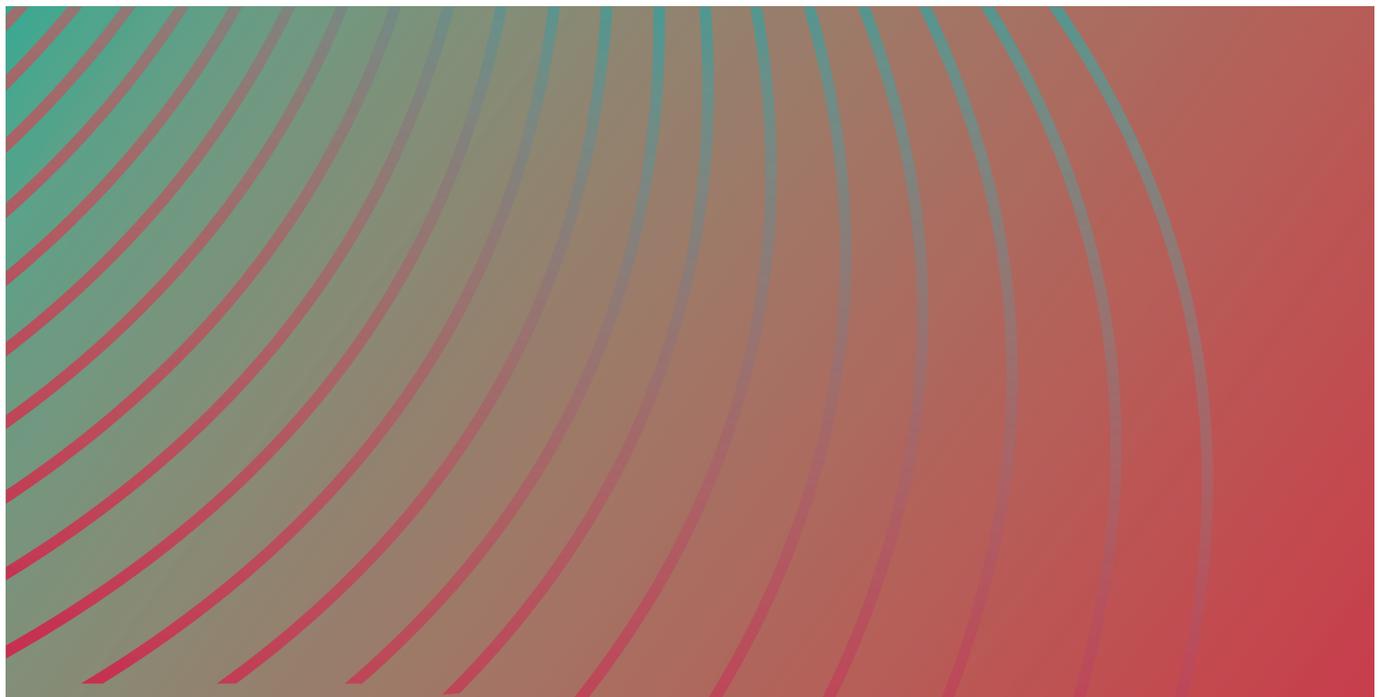
tauration fonctionnelle, remplacement cellulaire, etc.).

Aujourd'hui, en l'absence de traitement, la protection de son propre système auditif, dès le plus jeune âge, et tout au long de la vie, est impérative pour

préserver son propre capital auditif. Surmonter l'ensemble des défis qui menacent notre audition nécessitera des collaborations soutenues entre scientifiques, cliniciens, audiologistes et autres acteurs du domaine de l'audition.

Références

1. Delmaghani S, El-Amraoui A. Inner Ear Gene Therapies Take Off: Current Promises and Future Challenges. *J Clin Med*. 2020 Jul 21;9(7):2309.
2. El-Amraoui A. Vieillesse de l'oreille interne : bases génétiques et conséquences à l'échelle cellulaire et moléculaire. Rapport 2021 de la Société française d'ORL et de chirurgie cervico-faciale; Éditions Elsevier Masson. 2021:23-34.
3. Maudoux A, Vitry S, El-Amraoui A. Vestibular Deficits in Deafness: Clinical Presentation, Animal Modeling and Treatment Solutions *Front Neurol*. 2022 Apr 4;13:816534.
4. Ashmore J. *et al*. The Remarkable Cochlear Amplifier. *Hear Res*. 2010 Jul;266(1-2):1-17.
5. Köppl C, Manley GA. A Functional Perspective on the Evolution of the Cochlea. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019 Jun 3;9(6):a033241.
6. Wang J, Puel JL. Presbycusis: An Update on Cochlear Mechanisms and Therapies. *J Clin Med*. 2020 Jan 14;9(1):218.
7. Wells HRR. *et al*. GWAS Identifies 44 Independent Associated Genomic Loci for Self-Reported Adult Hearing Difficulty in UK Biobank. *Am J Hum Genet*. 2019;105:788-802.
8. Lewis MA. *et al*. Whole Exome Sequencing in Adult-Onset Hearing Loss Reveals a High Load of Predicted Pathogenic Variants in Known Deafness-Associated Genes and Identifies New Candidate Genes. *BMC Med Genomics*. 2018 Sep 4;11(1):77.
9. Boucher S. *et al*. Ultrarare Heterozygous Pathogenic Variants of Genes Causing Dominant Forms of Early-Onset Deafness Underlie Severe Presbycusis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Dec 8;117(49):31278-31289.
10. Bowl MR, Dawson SJ. Age-Related Hearing Loss. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019 Aug 1;9(8):a033217.
11. Ohlemiller KK. Mouse Methods and Models for Studies in Hearing. *J Acoust Soc Am*. 2019 Nov;146(5):3668.
12. Dulon D. *et al*. Clarin-1 Gene Transfer Rescues Auditory Synaptopathy in Model of Usher Syndrome. *J Clin Invest*. 2018;128:3382-3401.
13. Dunbar LA, Patni P, Aguilar C, Mburu P, Corns L, Wells HR, Delmaghani S, Parker A, Johnson S, Williams D, Esapa CT, Simon MM, Chessum L, Newton S, Dorning J, Jeyarajan P, Morse S, Lelli A, Codner GF, Peineau T, Gopal SR, Alagramam KN, Hertzano R, Dulon D, Wells S, Williams FM, Petit C, Dawson SJ, Brown SD, Marcotti W, El-Amraoui A, Bowl MR. Clarin-2 is Essential for Hearing by Maintaining Stereocilia Integrity and Function. *EMBO Mol Med*. 2019 Sep;11(9):e10288.
14. Potter PK. *et al*. Novel Gene Function Revealed by Mouse Mutagenesis Screens for Models of Age-Related Disease. *Nat Commun*. 2016 Aug 18;7:12444.
15. Bowl MR. *et al*. A Large Scale Hearing Loss Screen Reveals an Extensive Unexplored Genetic Landscape for Auditory Dysfunction. *Nat Commun*. 2017 Oct 12;8(1):886.
16. Ingham NJ. *et al*. Mouse Screen Reveals Multiple New Genes Underlying Mouse and Human Hearing Loss. *PLoS Biol*. 2019 Apr 11;17(4):e3000194.
17. Schuknecht HF, Gacek MR. Cochlear Pathology in Presbycusis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1993;102:1-16.
18. Wu PZ, O'Malley JT, de Gruttola V, Liberman MC. Age-Related Hearing Loss Is Dominated by Damage to Inner Ear Sensory Cells, Not the Cellular Battery That Powers Them. *J Neurosci*. 2020;40:6357-6366.
19. Liberman MC, Kujawa SG. Cochlear Synaptopathy in Acquired Sensorineural Hearing Loss: Manifestations and Mechanisms. *Hear Res*. 2017;349:138-147.
20. Wells HRR, Newman TA, Williams FMK. Genetics of Age-Related Hearing Loss. *J Neurosci Res*. 2020;98:1698-1704.



Formations nationales Amplifon 2022

19 novembre 2022 LYON*	8^e Journée lyonnaise ORL Pr E. Truy, Pr P. Ceruse, Pr S. Tringali
26 novembre 2022 TOULOUSE*	Prise en charge des surdités mixtes, quoi de neuf à l'horizon 2022? Pr M. Marx, Dr B. Baladi, Dr N.M. Calmels, Dr D. Dupin Deguine, Dr C.E. Molinier, Dr Y. Gallois, Dr S. Nicolas, Pr O. Deguine, Dr A. Weckel, Dr B. Escude, Dr G. Iversenc, P. Roger (audioprothésiste)
26 novembre 2022 DIJON*	Les urgences en ORL Pr A. Bozorg Grayeli, Dr C. Guigou, Dr S. Bernard
3 décembre 2022 PARIS*	Quoi de neuf en rhinologie? Pr J.F. Papon, Pr B. Verillaud, Pr J.B. Lecanu, Dr E. Bequignon

SFORL



Renseignements et
inscription,

FLASHEZ ICI

orl.amplifon.fr

amplifon
Solutions auditives

* Nos événements se dérouleront conformément aux mesures sanitaires en vigueur à date. **Lieu en attente de confirmation

Amplifon crée un nouveau site web dédié à l'ORL



Retrouvez l'ensemble de nos publications sur orl.amplifon.fr

Agenda et Replay de nos formations

Rechercher par mots clés

Trouver un centre d'expertise dans votre région



Consulter des articles d'actualités spécialisés en ORL

Contactez un expert Amplifon

orl.amplifon.fr

amplifon

