

e ntre...O.R.L

LE BIMESTRIEL DE L'ACTUALITÉ O.R.L.

VIEILLISSEMENT SENSORIEL ET ALZHEIMER : perte des sens et perte du sens

De nombreuses études longitudinales ont récemment suggéré que le déclin des fonctions olfactives et/ou auditives pouvait précéder d'une dizaine ou d'une quinzaine d'années celui des fonctions cognitives et constituer par conséquent un marqueur préclinique de démence, notamment de la maladie d'Alzheimer (MA).

Une conférence organisée par le National Institute for Aging a rassemblé les données actuelles sur les interactions entre vieillissement sensoriel et survenue d'une démence. En l'état, elles conduisent l'ORL à considérer la presbycousie et/ou une dysosmie comme un possible stade préclinique, avec pour corollaire la séduisante perspective d'un traitement préventif.

Se sentir vieillir

Il est établi de longue date que les patients atteints de MA présentent fréquemment une hypo- ou une anosmie et que celle-ci est souvent signalée plusieurs années avant l'installation de la maladie. De fait certaines études épidémiologiques ont montré qu'elle constitue chez des sujets normaux un symptôme prédictif de l'apparition de troubles cognitifs modérés et chez ceux présentant ces derniers de l'évolution

vers une authentique MA. Toutefois ce symptôme est peu discriminant car un déclin de l'olfaction est habituel chez les personnes âgées du fait du simple vieillissement ou de pathologies rhinosinusiennes ou traumatiques concomitantes.

Ce manque de spécificité rend intéressante la constatation de stigmates histopathologiques spécifiques de la MA (dépôts de protéines amyloïdes β ou dégénérescences neurofibrillaires) dans les structures olfactives

périphériques et centrales, qu'il s'agisse de l'épithélium olfactif, du bulbe olfactif ou du cortex entorhinal. D'où une théorie pathogénique qui, un temps, impliqua l'atteinte du système olfactif en tant que porte d'entrée de l'affection. Mais là encore, pareilles lésions sont observées chez des sujets ne présentant aucune atteinte cognitive et il reste donc à établir si elles sont réellement prédictives d'une démence et comment elles peuvent impacter la fonction olfactive.

en 2 mots

- Le déclin des fonctions olfactives et/ou auditives pourrait constituer un marqueur préclinique de démence, notamment de la maladie d'Alzheimer (MA).
- En l'absence de cause évidente, une hypo- ou une anosmie chez un sujet de plus de 60 ans justifie un bilan cognitif à la recherche de troubles mnésiques.
- La presbycousie serait plus marquée chez les MA.
- Mais ces atteintes olfactives ou auditives ne sont pas spécifiques car pouvant être le seul fait de l'âge ou d'affections inflammatoires ou autres.
- Les sujets porteurs du génotype APOE ϵ 4 seraient à risque de développer une maladie d'Alzheimer.
- L'analyse des biomarqueurs du LCR (protéines A β , tau et phospho tau) et de l'imagerie par PET scan des plaques amyloïdes est aujourd'hui le moyen le plus fiable d'identifier précocement les patients à risque de MA.

D'autres arguments d'ordre génétique et radiologique viennent cependant étayer l'implication d'un trouble de l'odorat dans la survenue d'une démence. Ainsi les performances olfactives sont-elles significativement altérées chez les apparentés d'Alzheimer ainsi que chez les sujets porteurs de l'allèle *APOEε4*, lequel est considéré comme le marqueur génétique le plus robuste de risque de développer la maladie. Il est également montré que la diminution du volume de l'hippocampe et du cortex entorhinal mesuré par IRM constituait un marqueur de conversion d'un déficit cognitif modéré en MA confirmée. Enfin chez ces derniers, l'IRM fonctionnelle et les Potentiels Evoqués Olfactifs révèlent qu'en réponse à une stimulation odorante l'activation des structures olfactives centrales et les latences des ondes tardives qui reflètent la composante cognitive de la perception sensorielle sont respectivement diminuées et retardées. Ainsi, la combinaison de tests génétiques et de la fonction olfactive pourrait permettre d'identifier les sujets à risque de développer la MA.

L'ensemble de ces données suggèrent donc, sans formellement l'affirmer, que les troubles olfactifs pourraient constituer un marqueur prédictif de la MA. Elles invitent fortement à rechercher de principe une hypo- ou une anosmie chez tout sujet de plus de 60 ans et, en l'absence d'étiologie évidente, à entreprendre alors des tests olfactifs, un bilan radiologique voire une enquête génétique. Et plus encore un suivi des fonctions cognitives.

Ecouter le temps qui passe

Affectant près de 80% des sujets au-delà de 70 ans, la presbyacousie représente dans cette frange de population la troisième affection médicale chronique après l'arthrite et l'hypertension artérielle. Mais sa prévalence exacte dans la MA reste inconnue.

Quelques études longitudinales suggèrent qu'un déficit auditif (mesuré moins sur la perte tonale qui traduit plutôt l'atteinte périphérique que sur les scores vocaux qui reflètent davan-

tage la composante cognitive de l'audition) constitue chez le sujet âgé un risque significatif de survenue d'une démence. Deux mécanismes sont possibles : à un stade avancé, la presbyacousie entraîne repli sur soi, dépression, isolement socio-familial, tous facteurs qui, par défaut d'apport informatif, peuvent naturellement contribuer au déclin cognitif. Mais certaines constatations anatomo-pathologiques évoquent un autre facteur : en effet si les stigmates caractéristiques de la MA ne sont pas retrouvés dans le système auditif périphérique, ils sont en revanche fréquemment observés sur les noyaux auditifs, le colliculus inférieur et le mésencéphale, impactant directement les voies auditives. Toutefois ces données ne sont pas déterminantes car d'une part ces lésions ne sont constatées que dans les MA avancées et d'autre part (et pour d'évidentes raisons méthodologiques) il est difficile de démontrer qu'elles sont présentes chez les sujets présymptomatiques...

Au plan génétique, trois gènes - *KCNQ4*, *NAT2* et *GRM7* - sont considérés aujourd'hui comme des gènes de susceptibilité pour la presbyacousie mais ne semblent pas associés à l'apparition d'une MA. A l'inverse, une étude récente a montré que les sujets âgés porteurs du génotype *APOEε4* (cf. supra) mais à fonction cognitive normale présentaient des presbyacousies particulièrement sévères. Il reste donc à démontrer si ces patients développent tous l'affection.

L'électrophysiologie et l'imagerie apportent d'importantes informations. Ainsi, la baisse d'amplitude et l'augmentation des latences des ondes tardives des potentiels évoqués auditifs combinés au dosage de la protéine Aβ dans le LCS permettraient d'identifier les patients porteurs de troubles cognitifs mineurs à risque de conversion en MA. Par ailleurs, l'IRM fonctionnelle objective chez le sujet âgé une baisse du signal des zones auditives centrales corrélée avec le degré de perte auditive. Fait remarquable, cette baisse est associée à un recrutement compensatoire

des régions frontales et temporopariétales ce qui expliquerait pourquoi les patients atteints de MA gardent une bonne compréhension vocale, mais de facto diminuerait d'autant les zones leur permettant d'assurer d'autres tâches cognitives.

L'ensemble de ces données ne permettent donc pas d'affirmer aujourd'hui qu'un déficit auditif constitue un marqueur précoce de MA. Il serait bien sûr intéressant de montrer qu'une suppléance auditive telle que peut l'apporter un appareillage retarderait l'installation d'une démence. Mais une telle étude soulève des difficultés méthodologiques majeures sinon insurmontables.

En résumé

La problématique actuelle est donc de savoir si l'altération des fonctions sensorielles constitue ou non un signe avant-coureur de démence. Il est logique de penser qu'une atteinte périphérique, en réduisant la quantité d'informations adressée au système cognitif, puisse retentir sur l'activité intellectuelle et comportementale. Certaines études récentes démontrent certes une différence significative des performances auditives et olfactives entre patients atteints de MA et une population contrôle, mais trois facteurs interdisent pour l'heure de conclure : 1. Dans nombre de cas, l'atteinte sensorielle ne précède pas le déclin cognitif : il est possible que la MA soit hétérogène, certains sous-groupes comportant un point d'entrée sensoriel, d'autres non ; 2. Les atteintes olfactives ou auditives ne sont nullement spécifiques de la MA car pouvant être le seul fait de l'âge ou d'affections inflammatoires ou autres ; 3. Les stigmates histopathologiques ne sont pas totalement cohérents avec les manifestations cliniques : ils sont présents dans les voies olfactives périphériques bien avant l'apparition de troubles cognitifs alors qu'ils ne sont pratiquement jamais retrouvés dans les voies auditives périphériques. Il n'existe pas non plus de corrélations anatomo-cliniques.

L'avis de l'expert



Pr Jacques Hugon

Chef de Service du Centre Mémoire Paris Nord Ile-de-France
Service Histologie et Inserm U 942
GH Saint-Louis, Lariboisière, Fernand-Widal Paris France
Université Paris Diderot

La maladie d'Alzheimer est caractérisée classiquement sur le plan clinique par l'apparition progressive de troubles mnésiques suivis sur une période variable par un syndrome associant aphasia, apraxie, agnosie et troubles comportementaux. Cette maladie représente un problème majeur de santé publique en raison :

- 1- du nombre de patients (850 000 à 1 million en France et de 26 à 36 millions dans le monde) conduisant à une dépense publique majorée en matière de dépendance;
- 2- de l'association avec le vieillissement dans des populations où le pourcentage de personnes âgées de plus de 65 ans augmente en permanence;
- 3- du retentissement personnel des perturbations cognitives et comportementales pour le patient et de l'impact affectif et parfois financier sur les familles ainsi que l'organisation de la prise en charge.

La connaissance de l'évolution de la maladie a fait de grands progrès depuis quelques années grâce aux études sur les marqueurs biologiques et par imagerie. L'analyse des biomarqueurs du LCR, A β , tau et phospho tau et de l'imagerie par PET scan des plaques amyloïdes et maintenant des dégénérescences neurofibrillaires a permis de postuler que les anomalies moléculaires cérébrales commençaient probablement une ou deux décades avant les premiers signes cliniques et donc que la maladie restait en grande partie cliniquement silencieuse pendant 10 ans ou plus avant l'apparition du « Mild Cognitive Impairment (MCI) » qui précède souvent de quelques années le diagnostic de démence. Tous les patients ayant un MCI, comme par exemple un trouble mnésique isolé, n'évolueront pas vers un syndrome démentiel mais l'utilisation de biomarqueurs permet de connaître les patients à risque accru d'une telle évolution.

Malheureusement l'arsenal thérapeutique n'a pas suivi pour l'instant les progrès du diagnostic. Il n'existe pas de traitement curatif de la maladie et des recherches sont en cours. Les thérapeutiques anti-amyloïdes comme l'immunothérapie active ou passive ou bien l'utilisation d'inhibiteurs enzymatiques sont actuellement en pointe. De grands essais cliniques se déroulent présentement et c'est un espoir majeur pour tous les patients et leurs familles pour freiner l'évolution inexorable du déclin cognitif des sujets affectés.

Ouvrages à lire

Albers MW et al. At the interface of sensory and motor dysfunctions and Alzheimer's disease. *Alzheimer and Dementia* 2015 ; 11 : 70-98.

Gates GA et al. Central auditory dysfunction may precede the onset of clinical dementia in people with probable Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2002 ; 50 : 482-8.

Papliagkas VT et al. Combination of P300 and CSF beta-amyloid (1-42) assays may provide a potential tool in

the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2010 ; 7 : 295-9.

Doty RL et al. Presence of both odor identification and detection deficits in Alzheimer's disease. *Brain Res Bull* 1987 ; 18 : 597-600.

Graves AB et al. Impaired olfaction as marker for cognitive decline : interaction with apolipoprotein E epsilon 4 status. *Neurology* 1999 ; 53 : 1480-7.

Murphy C et al. Left hippocampal volume loss in Alzheimer's disease is reflected in performance on odor identification : a structural MRI study. *J Int Neuropsychol Soc* 2003 ; 9 : 450-71.

Peele JE et al. Hearing loss in older adults affects neural systems supporting speech comprehension. *J Neurosci* 2011 ; 31 : 12638-43.

Lin FR et al. Hearing loss and cognitive decline in older adults. *JAMA Inter Med* 2013 ; 173 : 293-9.

Un accompagnement personnalisé pour vos patients !



e[n]tendre

La force d'un réseau,
l'implication d'un indépendant

■ L'audioprothésiste Entendre est un indépendant qui s'engage personnellement et engage son équipe pour la satisfaction totale de vos patients.

■ Un accueil et un accompagnement personnalisés de vos patients tout au long des différentes étapes de leur appareillage.

■ Des produits et des services à la pointe de la technologie et de l'innovation, proposés par un réseau national.

■ Une des meilleures centrales d'achats en France, vos patients bénéficieront des meilleurs produits au meilleur prix.

