Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2016 **N°**

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

VILLENEUVE Alexandre Simon
Né le 30 Mai 1986 à Périgueux

Présentée et soutenue publiquement le 8 Septembre 2016

TITRE

Déficit auditif chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer

Jury

Président : Monsieur le Professeur Emmanuel LESCANNE, PU-PH, CHRU de Tours

Membres : Monsieur le Professeur Stéphane HANS, PU-PH, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris
Madame le Professeur Caroline HOMMET, PU-PH, CHRU de Tours
Monsieur le Professeur Sylvain MORINIERE, PU-PH, CHRU de Tours
Monsieur le Docteur David BAKHOS, MCU-PH, CHRU de Tours
Madame le Docteur Caroline SOIN, PH, CHR d'Orléans

FACULTÉ DE MÉDECINE
TOURS

29 septembre 2015

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Professeur Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Professeur Henri MARRET

ASSESSEURS

Professeur Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Professeur Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Professeur Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Professeur François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Professeur Philippe ROINGEARD, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

****

DOYENS HONORAIRES
Professeur Emile ARON (†) – *1962-1966*
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- *1966-1972*
Professeur André GOUAZÉ - *1972-1994*
Professeur Jean-Claude ROLLAND – *1994-2004*
Professeur Dominique PERROTIN – *2004-2014*

PROFESSEURS EMERITES
Professeur Alain AUTRET
Professeur Catherine BARTHELEMY
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Philippe BOUGNOUX
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Etienne LEMARIE
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – P. BAGROS – G. BALLON – P.BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – P. BEUTTER – C. BINET – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – B. GRENIER – A. GOUAZE – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – G. LEROY – Y. LHUINTRE – M. MARCHAND – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINE – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – P. RAYNAUD – A. ROBIER – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – J. THOUVENOT – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
	BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
MM.	BARON Christophe	Immunologie
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
	BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne, gériatrie
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
	DUCLUZEAU Pierre-Henri	Médecine interne, nutrition
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
	EHRMANN Stephan	Réanimation d'urgence
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière

GOUPILLE Philippe.....Rhumatologie
GRUEL Yves.....Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILMOT Jean-Louis.....Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
GUYETANT Serge .....Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel .....Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier .....Urologie
HALIMI Jean-Michel .....Thérapeutique
HANKARD Régis.....Pédiatrie
HERAULT Olivier .....Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....Radiologie et imagerie médicale
Mme HOMMET Caroline .....Médecine interne, gériatrie
MM. HUTEN Noël .....Chirurgie générale
LABARTHE François.....Pédiatrie
LAFFON Marc .....Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert .....Chirurgie infantile
LAURE Boris.....Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LEBRANCHU Yvon Immunologie .....MMUNOLOGIE
LECOMTE Thierry.....Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel .....Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude .....Cancérologie, radiothérapie
LORETTE Gérard.....Dermato-vénéréologie
MACHET Laurent.....Dermato-vénéréologie
MAILLOT François .....Médecine interne, gériatrie
MARCHAND-ADAM Sylvain.....Pneumologie
MARRET Henri .....Gynécologie-obstétrique
Mme MARUANI Annabel.....Dermatologie-vénéréologie
MM. MEREGHETTI Laurent.....Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain.....Oto-rhino-laryngologie
Mme MOUSSATA Driffa.....Gastro-entérologie
MM. MULLEMAN Denis .....Rhumatologie
ODENT Thierry .....Chirurgie infantile
PAGES Jean-Christophe .....Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles .....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric .....Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique.....Réanimation médical, médecine d'urgence
PERROTIN Franck.....Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean .....Ophtalmologie
QUENTIN Roland.....Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis .....Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe .....Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....Chirurgie orthopédique et traumatologique
ROYERE Dominique .....Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RUSCH Emmanuel .....Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SALAME Ephrem .....Chirurgie digestive
SALIBA Elie .....Biologie et médecine du développement et de la reproduction
Mme SANTIAGO-RIBEIRO Maria .....Biophysique et médecine nucléaire
MM. SIRINELLI Dominique .....Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre .....Pédiatrie
Mme TOUTAIN Annick.....Génétique
MM. VAILLANT Loïc .....Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane .....Anatomie
VOURC'H Patrick.....Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M. LEBEAU Jean-Pierre
Mme LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MM. ..... MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain.....Médecine Générale
ROBERT Jean .....Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ANGOULVANT Théodora.....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
M. BAKHOS David.....Physiologie
Mme BERNARD-BRUNET Anne.....Cardiologie
M. BERTRAND Philippe.....Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
Mme BLANCHARD Emmanuelle .....Biologie cellulaire
BLASCO Hélène .....Biochimie et biologie moléculaire
M. BOISSINOT Éric.....Physiologie
Mme CAILLE Agnès.....Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
M. DESOUBEAUX Guillaume.....Parasitologie et mycologie
Mmes DOMELIER Anne-Sophie .....Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane .....Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie .Anatomie et cytologie pathologiques
M. GATAULT Philippe .....Néphrologie
Mmes GAUDY-GRAFFIN Catherine.....Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie.....Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
MM. HOARAU Cyrille.....Immunologie
HOURIOUX Christophe.....Biologie cellulaire
Mmes LARTIGUE Marie-Frédérique .....Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
LE GUELLEC Chantal.....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine .....Anatomie et cytologie pathologiques
MM. PIVER Eric.....Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme.....Biophysique et médecine nucléaire
PLANTIER Laurent.....Physiologie
Mme SAINT-MARTIN Pauline .....Médecine légale et droit de la santé
MM. SAMIMI Mahtab .....Dermatologie-vénéréologie
TERNANT David .....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....Neurosciences
ESNARD Annick .....Biologie cellulaire
M. LEMOINE Maël .....Philosophie
Mme MONJAUZE Cécile.....Sciences du langage - orthophonie
M. PATIENT Romuald.....Biologie cellulaire
Mme RENOUX-JACQUET Cécile.....Médecine Générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M. IVANES Fabrice ..... Cardiologie

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

M. BOUAKAZ Ayache ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
Mmes BRUNEAU Nicole ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM. CHARBONNEAU Michel ..... Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
COURTY Yves ..... Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
GAUDRAY Patrick ..... Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GILOT Philippe ..... Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice ..... Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes GOMOT Marie ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GRANDIN Nathalie ..... Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
HEUZE-VOURCH Nathalie ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
MM. KORKMAZ Brice ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric ..... Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
LE PAPE Alain ..... Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
Mme MARTINEAU Joëlle ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM. MAZURIER Frédéric ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-Christophe ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
RAOUL William ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
Mme RIO Pascale ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1069
M. SI TAHAR Mustapha ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme DELORE Claire ..... Orthophoniste
MM. GOUIN Jean-Marie ..... Praticien Hospitalier
MONDON Karl ..... Praticien Hospitalier
Mme PERRIER Danièle ..... Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme LALA Emmanuelle ..... Praticien Hospitalier
M. MAJZOUB Samuel ..... Praticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Au Président de jury, Monsieur le Professeur Emmanuel Lescanne, merci d'évaluer ce travail de thèse, de présider mon jury, et de vos enseignements en otologie et otochirurgie. La confiance que vous m'avez accordée au cours de mon internat, et en particulier au cours de ces derniers mois m'a été précieuse.

A mon Directeur de thèse, Monsieur le Docteur David Bakhos, pour ces semestres à travailler avec toi, ce fut un réel plaisir. La confiance et l'autonomie que tu m'as accordées m'ont grandement fait évoluer dans ma façon de travailler et de prendre en charge les patients. Merci de m'avoir encadré pour ce travail, et bien d'autres.

A Monsieur le Professeur Sylvain Morinière, merci de m'avoir encadré pour mes premiers pas à Bretonneau, plus particulièrement en cancérologie ORL et en robotique, et pour mon mémoire de DES.

A Madame le Professeur Caroline Hommet, merci de votre participation à ce travail. Celui-ci a fini de me convaincre de l'importance de la prise en charge médicale et humaine des patients de gériatrie atteints de troubles cognitifs.

A Monsieur le Professeur Stéphane Hans, pour votre présence dans ce jury malgré la distance. Merci pour votre accueil à l'HEGP et votre confiance tout au long de mon semestre dans votre service.

A Madame le Docteur Caroline Soin, ma première chef de service, pour la rigueur de votre pratique qui m'a servi d'exemple dès le début de mon internat. Merci de juger ce travail.

Je dédie ce travail :

A Audrey, pour toutes ces années passées souvent trop loin, et à notre avenir.

A l'équipe d'ORL de Tours: Pr Emmanuel Lescanne, Pr Alain Robier, Pr Sylvain Morinière, Dr David Bakhos, Dr Soizick Pondaven, Dr Franck Marmouset, Dr Eric Pinlong, Dr Patrick Lecerf, Dr Vincent Bouetel, Dr Jean-Marie Gouin, Dr Ziad Nassif, Dr Claude Fernand.

A l'équipe d'ORL de l'Hôpital Européen Georges Pompidou: Pr Pierre Bonfils, Pr Stéphane Hans, Pr Ollivier Laccourreye, Dr David Malinvaud, Dr Madeleine Ménard. Ce semestre en inter-CHU a été une expérience très enrichissante, que ce soit en rhinologie, en otologie ou en cancérologie cervico-faciale.

A l'équipe d'ORL d'Orléans: Dr Caroline Soin, Dr Aurélia Manceau, Dr Frédéric Lagarde et Dr Denis Dauphin, auprès desquels j'ai fait mes premiers pas dans le monde de l'ORL et qui m'ont conforté dans mon choix de carrière.

A l'équipe de chirurgie maxillo-faciale et plastique d'Orléans: Dr Dominique Dubois, Dr Gaëlle Martin, Dr Sophie Poynard, Dr Aurélie Danin, Dr Clément Wirth. Votre accueil dans le service au cours de mes 2 semestres était parfait.

A tous mes anciens chefs de clinique et assistants par ordre d'apparition: Dr Patrick Lecerf, Dr Karim Hammoudi, Dr Allan Roux, Dr Hassen Hammami, Dr François Rubin, Dr Linda Slaïm, Dr Soo Kim et Dr Clément Bobillier.

A toutes et tous mes anciens co-internes, sans qui les journées auraient été moins enjouées:

- De Tours: Bénédicte, Camille, Julie, les Charles, les Chloé, Kévin, Pierre, Jérémy, Marie, Ouazou
- Mes Purges de Paris: Françoise, Roxane, Jessica, Mickaël
- Les non-ORL: Léa, Audrey et Audrey
- Les autres rencontrés au fil de l'internat: Benoit, François, Clémentine, Sophie, Jimmy, Sonia, Sarah, Tristan, Thibault, Alexandre, Benjamin, Guillaume, Blaise, Pauline, Maëlle, Adélaïde……

A l'équipe paramédicale d'ORL de Tours :

- Les infs et AS d'ORL adulte et pédiatrique: Séverine, Amélie, Anne, Barbara, Noémie, Charline, les Catherine, Maïté, Manuella, Christine, Alix, Olivier, Christelle, Sandrine, Amélie (de nuit !), Mireille, Sylvie, Gilles, Séverine, Delphine, Linda, Djebara, Julien, Catherine, Danielle, Nelly, Georgia, Marie-Laure, Patricia, Kheira, Christine, Véronique, Martine…
- Les secrétaires médicales: Véronique, Laëtitia, Valérie, Anne-Gaëlle, Coralie, Emilie, Sophie
- L'équipe des consults de Bretonneau: Françoise, Laëtitia, Bénédicte, Anne, Cécile.
- Les infs d'audio de Clocheville: Catherine, Karine, Annabelle
- Les IBODE: Tina, Catherine, Elodie, Katia, Fabien, Eloïse, Valérie, Rosa, Noémie, Véronique, Emmanuelle, Delphine, Pada, Florence, Justine, Sébastien, Edwige, Aude
- Les infs de consults de Clocheville: Sylvie (Symvie!) et Valérie
- Les audioprothésistes: Jean-Marie, Karine, Matthieu
- Céline, un grand merci pour avoir accueilli Roxane à tes côtés pour ces quelques semaines

A ma famille :

- Ma mère et mon père, Françoise et Patrick
- Ma sœur, Roxane, et mon beau-frère Marty
- Mon frère, Guillaume et ma belle-sœur Caroline
- Mon neveu, Néo, le plus beau
- Papi et Piouk, mes grands-pères préférés
- Mamie et Moun, mes grands-mères préférées
- Ma belle-famille, Célya, Mathieu, Caroline et Michel
- Mes beaux-parents, Mireille et Jean
- Ma tante Michèle, pour m'avoir accueilli dans son service à mes débuts
- A tout le reste de cette grande famille

Aux ami(e)s, perdus de vue depuis trop longtemps pour certains: le Général Billant, Léna, Florian, Idoia, Clément, Didier, Asmaa, David, Stéphanie, Agnès, Catherine et son bike, Julie, Paul, Victoria, Vincent, Clément, Lauranne, Xav, Dereks, Faubus, Delphine, Fab, Ben, Lucas, Isa, Audrey, Brice, Sylvain, Pierre, Pauline…

RESUME

Introduction: La maladie d'Alzheimer (MA) est la maladie neurodégénérative la plus fréquente affectant les fonctions cognitives et exécutives. Un déficit auditif d'origine périphérique ou centrale est fréquemment retrouvé chez ces patients et peut être un mode de découverte de la MA et un facteur de risque. L'étude de l'audition chez ces patients est un enjeu diagnostique et thérapeutique important qui pourrait ralentir le déclin cognitif. L'objectif de ce travail est de présenter les rapports qui existent entre la MA et la surdité puis d'évaluer la place des potentiels évoqués auditifs stationnaires (ASSR) dans cette population.

Méthode: Nous avons effectué une revue de la littérature sur le lien entre MA et déficit auditif, puis comparé l'audiométrie tonale aux ASSR pour l'évaluation des seuils auditifs chez les patients atteints de troubles cognitifs (Mild-Cognitive Impairment et MA).

Résultats: Le déficit auditif, périphérique et central, est un facteur de risque de développer une démence, d'autant plus qu'il est sévère, et constitue un signe précoce de MA. Il est nécessaire d'évaluer de manière fiable les seuils auditifs. L'audiométrie objective pourrait avoir une place dans cette évaluation.

L'étude comparant l'audiométrie tonale et les ASSR portait sur 23 oreilles de patients atteints de MA, d'âge moyen 82.1 ans (± 4.6) avec un MMSE moyen de 21.3/30 (± 5.7). La corrélation entre l'audiogramme tonal et les ASSR était significative pour les fréquences étudiées: r=0.55 (p=0.006) à 500 Hz, r=0.58 (p=0.005) à 1000 Hz, r=0.61 (p=0.003) à 2000 Hz et r=0.66 (p=0.002) à 4000 Hz.

Conclusion: La réhabilitation auditive précoce des patients atteints de troubles cognitifs, après évaluation précise des seuils auditifs, est un enjeu thérapeutique majeur avec comme objectif probable de freiner le déclin cognitif et de faciliter la compréhension par le patient des thérapeutiques non médicamenteuses. Des recherches cliniques sur l'intérêt de cette réhabilitation auditive permettraient d'évaluer précisément ce bénéfice.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is the most frequent neurodegenerative disease affecting cognitive and executive functions. Peripheral and central auditory dysfunctions are commonly associated to AD and are an early symptom of AD and a risk factor. Auditory thresholds determination is critical to auditory dysfunction evaluation and auditory rehabilitation. The objective of this work is to present the links between AD and hearing loss then to evaluate the place of Auditory Steady State Responses (ASSR) in this population.

Method: We did a review of the literature about the link between AD and hearing loss then we compared pure-tone audiometry and ASSR to determine the auditory thresholds in patients with AD or Mild-Cognitive Impairment (MCI).

Results: Peripheral and central auditory dysfunctions are a risk factor of cognitive impairment and is an early sign of AD. It is necessary to precisely evaluate the auditory thresholds. Objective audiometry might be of help for this evaluation.

The study comparing ASSR and pure-tone audiometry included 23 ears of patients with AD, mean-age 82.1 years-old (± 4.6) with mean MMSE 21.3/30 (± 5.7). The correlation between pure-tone audiometry and ASSR was significant the studied frequencies: r=0.55 (p=0.006) for 500 Hz, r=0.58 (p=0.005) for 1000 Hz, r=0.61 (p=0.003) for 2000 Hz and r=0.66 (p=0.002) for 4000 Hz.

Conclusion: Early auditory rehabilitation of patients with MCI or AD after a precise evaluation of auditory thresholds is a major concern to slow down cognitive decline and enhance the patient's comprehension of non-drug therapies. More clinical research about the auditory rehabilitation could precisely evaluate its benefits.

Mots-clés: Electrophysiologie; Auditory-Steady State Responses; Audiométrie tonale; Maladie d'Alzheimer; Déficit auditif central

Key-words: Electrophysiology; Auditory Steady State Responses; Pure-tone audiometry; Alzheimer's disease; Central auditory dysfunction

TABLE DES MATIERES

Introduction……16

Partie 1: Déficit auditif et maladie d'Alzheimer – Revue de la littérature……...……21

Article 1: Hearing Loss and Alzheimer's Disease……..23

Partie 2: Evaluation audiométrique des patients atteints de la maladie d'Alzheimer…...33

Les Auditory Steady-State Responses……...34

1- Technique……34

2- *Applications*……40

Article 2: ASSR et audiométrie chez les patients atteints de MA…….....….43

Discussion……56

Conclusion……59

Références……61

Annexe……..68

INTRODUCTION

La maladie d'Alzheimer (MA) est la maladie neurodégénérative la plus fréquente touchant préférentiellement la personne âgée. Son incidence est d'environ 7% chez les patients de plus de 85 ans. [1]. Son diagnostic de certitude est anatomopathologique et ne peut être posé qu'en post-mortem. Du vivant du patient, une MA est retenue s'il présente les critères définis par le National Institute on Aging [2] et si les autres causes de démence (curables: infectieuses, inflammatoires, tumorales; non curables: vasculaires, à corps de Lewy) ont été écartées suite au bilan neuro-gériatrique. La MA est caractérisée par un déficit mnésique et cognitif progressif et irréversible lié à une atrophie cérébrale, une dégénérescence neuro-fibrillaire (DNF) et des dépôts β-amyloïdiens, formant les « plaques séniles » diffuses dans l'ensemble du cortex cérébral [3]. La DNF suit un cheminement précis en commençant par le cortex transentorhinal pour toucher tout le lobe temporal, les régions associatives polymodales fronto-pariéto-temporales puis l'ensemble des aires corticales. Ces lésions entrainent un dysfonctionnement du système cholinergique synaptique. Une démence se manifestera cliniquement si les aires associatives polymodales sont atteintes par les plaques séniles; avant ce stade, on parle d'Amnestic Mild Cognitive Impairment (MCI), qui correspond à une phase prodromale de la MA avec troubles mnésiques de type hippocampique, responsable de difficultés de mémorisation des informations nouvelles, sans affecter les fonctions exécutives.

Compte tenu de l'atteinte des aires auditives primaires et associatives, et des voies auditives ascendantes au niveau des colliculi inférieurs et des corps géniculés médians [4] chez les patients atteints de MCI [5] ou de MA, un déficit auditif central (DAC) peut être observé. Le DAC a été identifié comme un facteur prédictif de survenue d'une démence avec un risque relatif de 10.8 [6, 7, 8]. Il est suspecté cliniquement devant des troubles de l'intelligibilité dans le bruit [9]. Sa mise en évidence est difficile en pratique clinique par l'audiométrie subjective (tonale et vocale). L'utilisation du test d'écoute dichotique (TD) permet de mieux préciser ce DAC même si le résultat des études montre principalement un effet de groupe qui est difficile

à généraliser à l'échelon individuel pour le moment [10]. Il met en évidence des difficultés d'identification de mots phonétiquement proches lorsqu'on les présente simultanément à l'oreille gauche et à l'oreille droite. Il existe une prédominance de l'oreille droite chez les patients âgés normo-entendants et malentendants sans DAC et celle-ci s'amplifie encore chez les patients avec une MA ou un MCI, avec des scores de reconnaissance effondrés [11]. De plus, les performances au TD sont corrélées à la sévérité du déclin cognitif [4]. Cet avantage de l'oreille droite serait expliqué par un déficit du transfert inter-hémisphérique par le corps calleux responsable d'une modification de l'asymétrie cérébrale [10]. La majoration de cet avantage chez le patient atteint de MA serait lié à un défaut du contrôle exécutif par des difficultés à fixer l'attention sur l'oreille gauche [12].

La presbyacousie est également associée à de moins bonnes performances cognitives [13], d'autant plus qu'elle est sévère [14, 15], et constitue un facteur de risque de dépression avec un odds-ratio de 2.4 (IC 95%: 1.7-3.2) [16].

L'étude de l'audition chez le malade d'Alzheimer passe par l'étude de la part périphérique via l'audiométrie subjective et le résultat du TD peut faire suspecter un DAC au même titre qu'une dégradation des performances à l'audiométrie vocale dans le bruit. Chez ces malades avec troubles cognitifs parfois sévères et des troubles praxiques, l'audiométrie subjective peut être prise en défaut car les consignes ne peuvent être comprises par le patient ou bien il ne peut indiquer à l'examinateur s'il a entendu le stimulus. L'audiométrie objective pourrait pallier ces problèmes.

Il s'agit principalement de techniques électro-physiologiques complémentaires de l'audiométrie subjective dérivées de l'enregistrement électro-encéphalo-graphique (EEG) permettant l'étude des différents composants de la chaîne auditive. Le principe repose sur la présentation de stimuli auditifs et le recueil des réponses évoquées le long des voies nerveuses auditives via des électrodes de surface. Ces examens doivent être réalisés au calme voire

pendant la sieste. Les principales techniques (*Figure 1)* sont: l'électro-cochléographie (EchoG) [17], les potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral (PEA-TC) [18], les potentiels évoqués auditifs stationnaires (ou « Auditory Steady State Responses: ASSR) [19] et les potentiels évoqués auditifs corticaux (PEA-C) [20]. Récemment, le système HEARLab® [21] a été commercialisé et permet l'enregistrement rapide de PEA-C en pratique courante, utiles chez des patients appareillés incapables de dire si leurs aides auditives sont fonctionnelles (enfants, troubles cognitifs). Chaque technique permet l'étude d'une partie de la chaîne auditive. Les PEA sont actuellement le « gold-standard » pour l'évaluation objective du seuil auditif global, mais il n'y pas de sélectivité fréquentielle et le seuil retrouvé correspond à des fréquences allant de 2000 à 4000 Hz. Les ASSR permettent une étude objective plus précise sur 4 fréquences définies, simultanément sur les 2 oreilles.

La validité des ASSR n'a pas été établie chez une population atteinte de la MA en tant qu'examen diagnostique pour les déficits auditifs périphériques. La prise en charge auditive de ces patients étant fondamentale à la prise en charge globale, une estimation fiable de leurs seuils auditifs est indispensable pour proposer une réhabilitation auditive précoce. Devant les difficultés rencontrées lors de l'audiométrie conventionnelle, les ASSR semblent être une technique complémentaire intéressante.

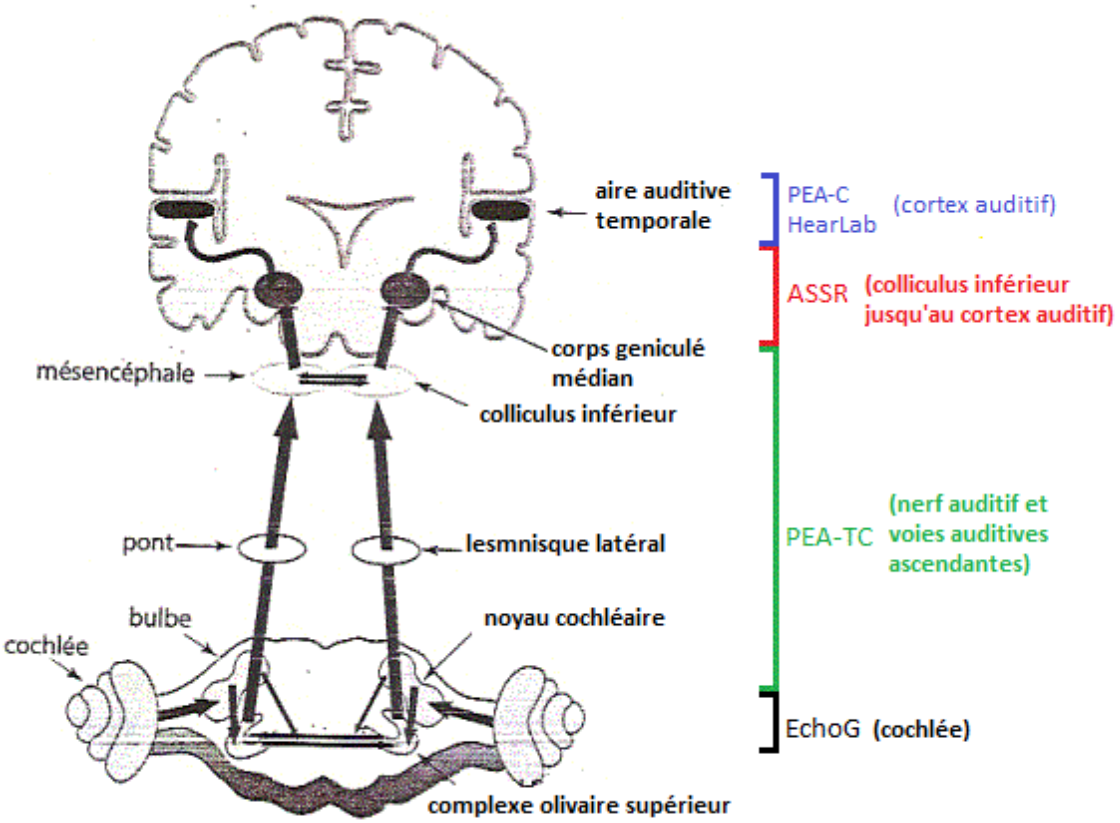


Figure 1: La chaîne auditive depuis la cochlée jusqu'au cortex auditif. Les différentes méthodes d'audiométrie objective permettent l'étude de parties précises de cette chaîne (d'après Charlie Sénécaut, Ecole National Supérieure Section Son, sous la direction de Bernard Auriol et Laurent Millot, modifié pour ce travail)

Ce travail comporte 2 parties. Nous avons d'abord effectué une revue de la littérature sur le lien qui existe entre la MA et le déficit auditif. Dans la seconde partie, nous décrivons une technique électro-physiologique, les ASSR, qui permet l'étude des seuils auditifs sur plusieurs fréquences, puis son application pour le diagnostic de déficit auditif chez les patients atteints de MA.

PARTIE 1: DEFICIT AUDITIF ET MALADIE D'ALZHEIMER

REVUE DE LA LITTERATURE

L'article présenté est une revue de la bibliographie publiée dans *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement* en 2015. Il porte sur le lien entre déficit auditif et MA. Les mots-clés étaient: « central auditory processing, elderly, Alzheimer's disease ». L'objectif était de décrire le DAC, son évaluation et son implication dans la prise en charge des patients atteints de MA.

Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil 2015 ; 13 (2) : 195-204

Déficit auditif et maladie d'Alzheimer

Hearing loss and Alzheimer's disease

David Bakhos[1,2,3]
Alexandre Villeuneuve[1]
Soo Kim[1,2]
Karim Hammoudi[1,2]
Caroline Hommet[2,3]

[1] Service ORL et chirurgie cervico-faciale, CHU Tours, France

[2] Université François-Rabelais, Tours, France

[3] Médecine interne gériatrique, Centre mémoire, ressources, recherche (CMRR) de la région Centre CHU Tours, France
<david.bakhos@univ-tours.fr>

Tirés à part :
D. Bakhos

Résumé. La maladie d'Alzheimer (MA) est une pathologie neurodégénérative liée à l'âge. Les patients atteints de MA peuvent avoir un déficit auditif consécutif à la presbyacousie, mais il peut aussi être d'origine centrale. Récemment, des études ont montré que les patients atteints d'une MA présentaient fréquemment un déficit auditif central (DAC). L'exploration audiométrique classique associant l'audiométrie tonale et vocale permet de faire le diagnostic de presbyacousie. Cependant pour mettre en évidence un DAC, il faut avoir recours à des tests spécifiques comme l'audiométrie dans le bruit et/ou le test d'écoute dichotique. La recherche de ces troubles auditifs centraux n'est actuellement pas standardisée chez les sujets âgés, alors que ce DAC pourrait être précurseur de la MA. De même, le DAC est peu pris en charge chez les patients atteints d'une MA, alors qu'il pourrait contribuer aux difficultés de communication et plus largement au déclin cognitif de ces patients. Les stratégies spécifiques de réhabilitation auditive des DAC devraient être évaluées au travers d'études longitudinales afin d'étudier le retentissement potentiel de la réhabilitation auditive sur la vitesse du déclin cognitif de ces patients.

Mots clés : hypoacousie, presbyacousie, déficit auditif central, maladie d'Alzheimer

Abstract. *Recent studies suggest that subjects with hearing loss are more likely to develop Alzheimer's disease. Hearing loss can be consecutive to presbycusis and/or to central auditory dysfunction. Standard audiometric measures (pure tone and speech intelligibility) allow the diagnosis of presbycusis. However, to demonstrate central auditory dysfunction, specific audiometric tests are needed such as noisy and/or dichotic tests. Actually, no consensus exists to investigate hearing loss in people with Alzheimer's disease though hearing loss may be an early manifestation of Alzheimer's disease. Until now, investigations and clinical procedure related to the diagnosis of Alzheimer's disease ignored the hearing ability of the patient. However, the major part of care management and investigations implies the patient's communication ability with the caregivers. Hearing loss may be one of the most unrecognized deficit in subjects with Alzheimer's disease. Auditory rehabilitation could benefit to the patient in order to lessen cognitive decline, but this must be investigated during longitudinal studies in order to clearly demonstrate their efficiency.*

Key words: *hearing loss, presbycusis, central auditory dysfunction, Alzheimer disease*

Le déficit auditif lié à l'âge, ou presbyacousie, est la principale cause de perte auditive. Elle débute à partir de la quatrième décennie et évolue à des rythmes différents selon les sujets. Elle se définit comme une surdité de perception bilatérale, symétrique, prédominant sur les fréquences aiguës (*figure 1*), et liée au vieillissement de l'ensemble de la voie auditive (de la cochlée au cortex auditif). Ce processus de vieillissement du système auditif périphérique entraîne une altération des cellules ciliées externes (cellules réceptrices), de la qualité des synapses et de celles des fibres du nerf cochléaire. Les atteintes périphériques prédominent au début de la presbyacousie tandis que les atteintes centrales vont se développer dans les formes avancées [1]. Les modifications de l'activité neuronale du système auditif central peuvent être liées aux effets biologiques directs du vieillissement (perte neuronale, réduction du nombre de contacts synaptiques), mais aussi aux conséquences centrales de la détérioration périphérique (conséquences de l'atteinte cochléaire, diminution des afférences neuronales le long des voies auditives ascendantes). Les conséquences de ce déficit auditif sur la qualité de vie du sujet âgé sont nombreuses, notamment en termes de réduction des capacités de communication avec un risque d'isolement social et de dépression [2].

La maladie d'Alzheimer (MA) est la première cause de démence [3, 4]. Il s'agit d'une pathologie neurodégénérative liée à l'âge dont la prévalence double tous les 20 ans, voire triple chaque dizaine d'âge à partir de 75 ans [5-7]. Plusieurs autres facteurs de risque de la MA ont été identifiés par des études épidémiologiques, le sexe féminin (▷ 80 ans), le tabac, l'hypertension artérielle, le diabète, le niveau scolaire acquis dans l'enfance, la sédentarité et

doi:10.1684/pnv.2015.0539

le manque d'intérêt pour les interactions sociales et les loisirs [8]. À ce jour, il n'existe pas de traitement curatif des patients atteints de MA et la place des traitements non médicamenteux reste discutée. Or une réhabilitation cognitive ne peut être envisagée qu'après correction des troubles sensoriels. Ainsi la correction de troubles sensoriels auditifs apparaît nécessaire avant l'instauration de toute réhabilitation cognitive, compte tenu de la prévalence de la presbyacousie à cet âge. Des travaux récents ont décrit l'existence d'un déficit auditif central (DAC) chez les patients atteints de MA [9, 10]. Ce DAC contribuerait au retrait social des patients atteints d'une MA. Des études prospectives récentes ont montré qu'une perte auditive pouvait être un facteur de risque de démence et d'accélération du déclin cognitif des patients [11-14] (*tableau 1*).

Nous avons mené une revue de la littérature sur le DAC dans le vieillissement et la MA. Les mots clés étaient : « *central auditory processing*, *elderly*, *Alzheimer's disease* ». Ainsi, l'objectif de cette revue était de décrire le DAC, les moyens dont nous disposons pour l'évaluer et les conséquences potentielles sur la prise en charge des patients.

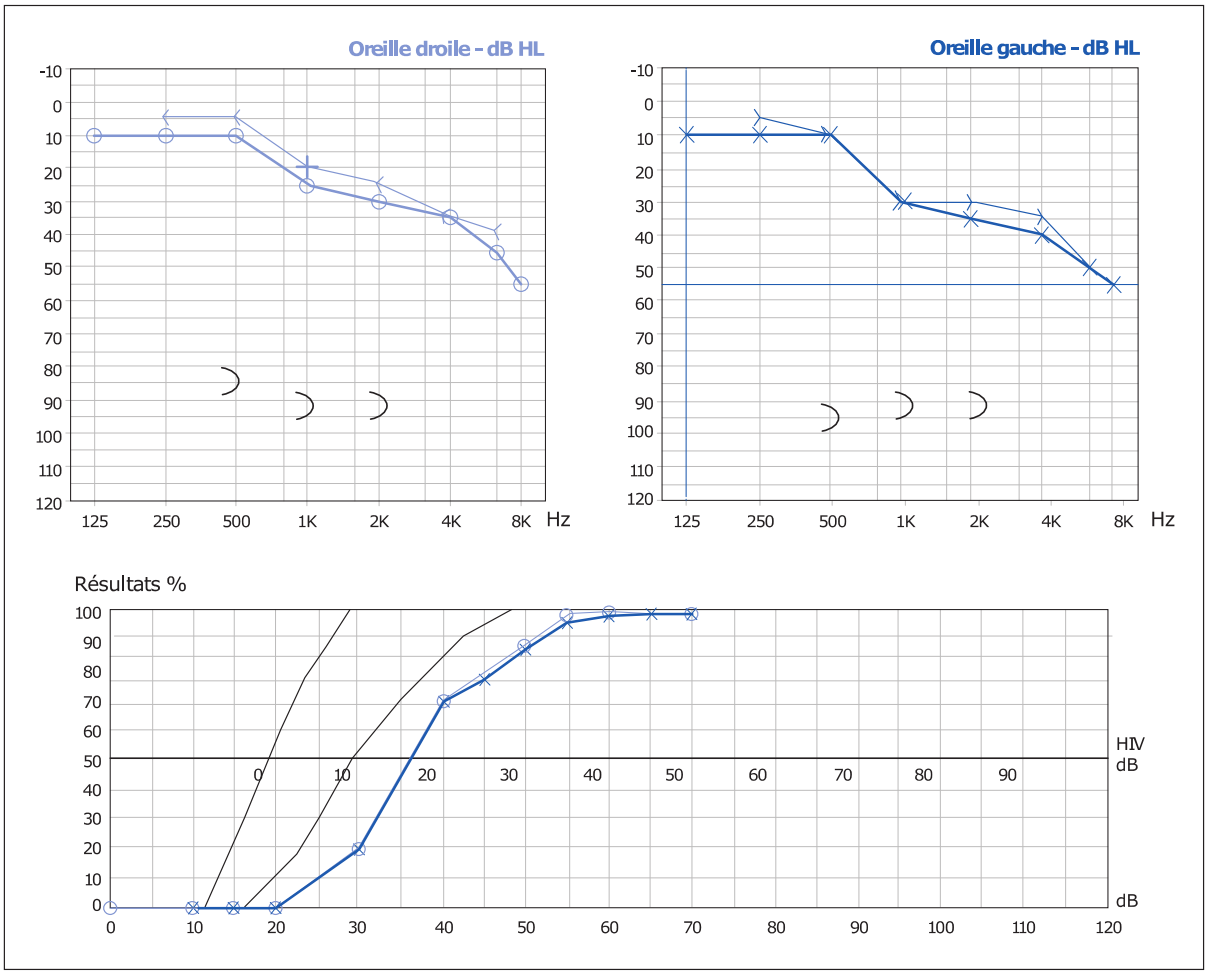


Figure 1. Audiométrie chez un homme de 70 ans qui ne présente pas de démence. L'audiométrie tonale trouve une surdité de perception bilatérale et symétrique qui prédomine sur les fréquences aiguës (hautes fréquences). L'audiométrie vocale est en rapport avec la tonale. La tympanométrie était normale. Cette audiométrie évoque une presbyacousie. Des difficultés de compréhension dans une ambiance bruyante doivent faire évoquer le diagnostic de déficit auditif central.
Figure 1. *Audiometric results in a 70-year old man. Pure tone audiometric thresholds showed a bilateral symmetrical sensorineural hearing loss at high frequencies. Speech audiometry is correlated with pure tone audiometric results. Tympanogram was normal. The diagnosis is presbycusis. In case of difficulty understanding in noise but not in quiet, central auditory dysfunction must be evoked.*

Tableau 1. Études ayant évalué la relation entre déficit auditif périphérique et démence.
Table 1. *Relationship between peripheral auditory deficit and dementia.*

Auteurs (année)	Profil étude	Population(s)	Méthodes d'évaluation Critère de jugement principal	Résultats
Pouchain *et al.* (2007) [11]	Transversale Sujets institutionnalisés (exclusion si MMS ◁ 15)	N = 319 Moy âge 85,3 ans	Audiométrie vocale	Risque de développer des troubles cognitifs plus élevé en cas de déficit auditif OR 2,48 [IC 95% 1,54-3,99]
Lin *et al.* (2011) [12]	*Baltimore longitudinal study of aging* Longitudinale Durée du suivi 11,9 ans	N = 639 sujets (sans démence) Âge : 36-90 ans Classés en 3 groupes selon la sévérité du déficit auditif : sévère (▷ 70 dB), moyen (41-70 dB), léger (déficit de 25 à 40 dB)	Audiométrie tonale Évaluation du nombre de démence incidente	58/639 cas de démence (dont 37 MA) Risque de démence (toutes causes confondues) : augmente avec sévérité du déficit auditif initial - déficit auditif sévère : HR 4,94 [IC 95% 1,09-22,4] - déficit auditif modéré : HR 3 [IC 95% 1,43-6,3] - déficit auditif léger : HR 1,89 [IC 95% 1-3,58]
Gallacher *et al.* (2012) [13]	Longitudinale 17 ans	N = 1 612 (Caerphilly cohort) 2 groupes de sujets (âge médian 55 ans) classés selon leur seuil auditif (évalué à T0 et 9 ans) 1 057 sujets éligibles pour le suivi	Audiométrie tonale Batterie de tests cognitifs Incidence de la démence (vasculaire ou Alzheimer) et déclin cognitif	Déficit auditif associé à une augmentation de l'incidence de démence et de déclin cognitif (ajustement sur l'âge) OR 4,07 [IC 95% 2,21-7,5]
Lin *et al.* (2013) [14]	Prospective Longitudinale 6 ans	N = 1 984 Moy âge 77,4 ans Health ABC study Aucun déficit cognitif à T0	Audiométrie tonale Tests cognitifs (T0, année 5, 8, 10 et 11) Incidence du déclin cognitif	Risque augmenté de l'incidence d'un déficit cognitif HR 1,24 [IC 95% 1,05-1,43]

Dysfonctionnement auditif central

Le DAC est un terme générique et sa fréquence augmente avec l'âge [15]. Il fait référence aux sujets généralement âgés dont l'audition, dans un environnement calme, est normale, mais qui se plaignent de difficultés dans les échanges lors de situations environnementales bruyantes ou les situations de « compétition », par exemple les conversations en présence d'interlocuteurs multiples. Aussi les sujets avec un DAC se plaignent de difficultés à se focaliser sur une source langagière spécifique lorsqu'il existe plusieurs sources simultanées, définissant le phénomène de la *cocktail party* [16].

Le DAC est difficile à évaluer chez le sujet âgé à cause de la fréquence de la presbyacousie, laquelle peut gêner l'interprétation des tests auditifs centraux. En effet, la mise en évidence d'un DAC implique la réalisation de tests audiométriques spécifiques, réalisés en complément de l'audiométrie classique (tonale et vocale). Le principe de ces tests est de détecter des stimuli en situation compétitive et fait appel à des tests auditifs comportementaux, comme l'écoute dichotique ou l'identification de phrases en situation de message compétitif ipsilatéral (SSI-ICM), techniques décrites dans la suite de ce travail.

Le support physiopathologique du DAC pose encore question. Une étude *post mortem*, menée chez des sujets atteints de MA, a rapporté l'existence de plaques séniles et de dégénérescences neurofibrillaires, lésions caractéristiques de la maladie, au niveau des noyaux des voies auditives ascendantes et du cortex auditif [17]. Cependant aucune donnée audiométrique ni comportementale n'était disponible chez ces patients [17]. D'autre part, l'existence d'une corrélation négative entre les capacités auditives des

patients atteints de MA et la sévérité de leurs troubles suggère que le déclin cognitif pourrait être accéléré par une déafférentation auditive [18, 19].

Les techniques spécifiques d'investigation du DAC

L'étude d'un DAC nécessite de réaliser des tests d'audiométrie tonale et vocale puis des tests d'audiométrie spécifiques (audiométrie dans le bruit, test dichotique), pour évaluer la fonction auditive corticale, qui s'inscrivent en complément d'une évaluation des différents domaines de la cognition (attention, mémoire, fonctions exécutives, fonctions instrumentales). La nécessité d'avoir recours à des examens audiométriques de qualité (chambre insonorisée, matériel audiométrique calibré, personnel qualifié) est indispensable pour mettre en évidence une baisse de l'audition et avoir des examens reproductibles. Les tests de dépistage de troubles de l'audition ou les tests effectués à domicile peuvent permettre une orientation, mais doivent systématiquement être confirmés dans un centre compétent ayant le personnel et le matériel qualifiés pour ces examens [14].

Examens d'audiométrie

Les examens d'audiométrie, phase initiale de l'exploration auditive, comportent une audiométrie tonale, vocale et une audiométrie dans le bruit. L'audiométrie tonale va explorer la voie auditive de l'oreille externe jusqu'au cortex auditif primaire car la détection des sons ne nécessite pas de traitement supplémentaire des aires auditives corticales [20]. Ces voies auditives ascendantes à destinée du cortex auditif sont habituellement normales chez les patients atteints de MA [21]. L'audiométrie tonale est un examen subjectif où la participation du patient va permettre de définir les seuils auditifs sur les différentes fréquences. Pour un patient atteint de troubles cognitifs, les seuils auditifs peuvent être difficilement appréciables même après plusieurs tentatives. Il faut alors s'aider de techniques d'audiométrie objective électrophysiologique pour compléter le bilan audiométrique afin d'affiner au mieux le seuil auditif des patients. Ces techniques sont les potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral qui vont explorer les voies auditives ascendantes de la partie distale du nerf cochléaire jusqu'au colliculus inférieur. Leur principale limite est qu'ils n'explorent que les fréquences aiguës. Pour explorer de manière objective les fréquences conversationnelles (500, 1 000, 2 000 et 4 000 Hz), une autre technique s'est développée ces vingt dernières années, il s'agit des potentiels évoqués auditifs stationnaires. Il s'agit d'une mesure objective qui permet de trouver le seuil de perception d'un sujet pour différentes fréquences sans nécessiter la participation du sujet. On utilise des stimuli périodiques sinusoïdaux modulés en amplitude à une fréquence donnée produisant une synchronisation des neurones auditifs [22]. Afin de repérer cette synchronisation, on transforme l'activité de l'EEG du domaine temporel au domaine fréquentiel par une transformée rapide de Fournier (FFT) qui va fournir des valeurs d'amplitude et de phase pour chaque fréquence du spectre. Ceci va permettre de visualiser un pic d'amplitude détaché du bruit de fond et centré sur la fréquence de modulation. Actuellement, cette technique électrophysiologique d'exploration de l'audition est principalement réservée aux cas de doute sur la détermination des seuils lors de l'audiométrie tonale et vocale. Son utilisation pourrait être généralisée pour l'étude des seuils chez les patients atteints de MA, pour qui la détermination des seuils peut s'avérer difficile compte tenu de la subjectivité de cet examen. La complémentarité de ces examens permettrait une meilleure estimation des seuils auditifs. L'audiométrie vocale utilise des phonèmes, des mots et des phrases. Il est demandé au patient de répéter une liste de 10 mots et on calcule le nombre de mots que le patient répète à l'intensité sonore à laquelle les mots ont été envoyés. Au fur et à mesure, l'intensité sonore des listes de mots est augmentée. Cette audiométrie va servir à confirmer les seuils obtenus en tonale. En cas de presbyacousie (*figure 1*), les seuils obtenus en audiométrie tonale concordent avec ceux obtenus en audiométrie vocale, c'est-à-dire que le seuil d'intelligibilité en vocale (niveau le plus bas pour lequel le sujet répète 50 % des mots) correspond à quelques décibels près au seuil tonal moyen (moyenne des seuils obtenus à 500, 1 000 et 2 000 Hz) ; en cas d'atteinte centrale, les scores d'audiométrie vocale sont effondrés de manière bilatérale par rapport aux seuils obtenus en tonale (*figure 2*).

L'audiométrie dans le bruit permet d'essayer de trouver des éléments d'orientation sur l'origine des troubles de discrimination. Le principe consiste à faire entendre en même temps au patient et dans la même oreille une liste de mots et un bruit. Une dégradation des performances dans le bruit peut s'observer au cours d'atteintes périphériques (maladie de Ménière ou sonotraumatique) mais aussi dans les surdités d'origine rétro-labyrinthique (schwannome vestibulaire, sclérose en plaques). L'audiométrie dans le bruit est à distinguer du test d'écoute dichotique (TED) lors duquel une stimulation vocale est proposée au patient en même temps mais dans chaque oreille. Ce test est décrit ci-dessous.

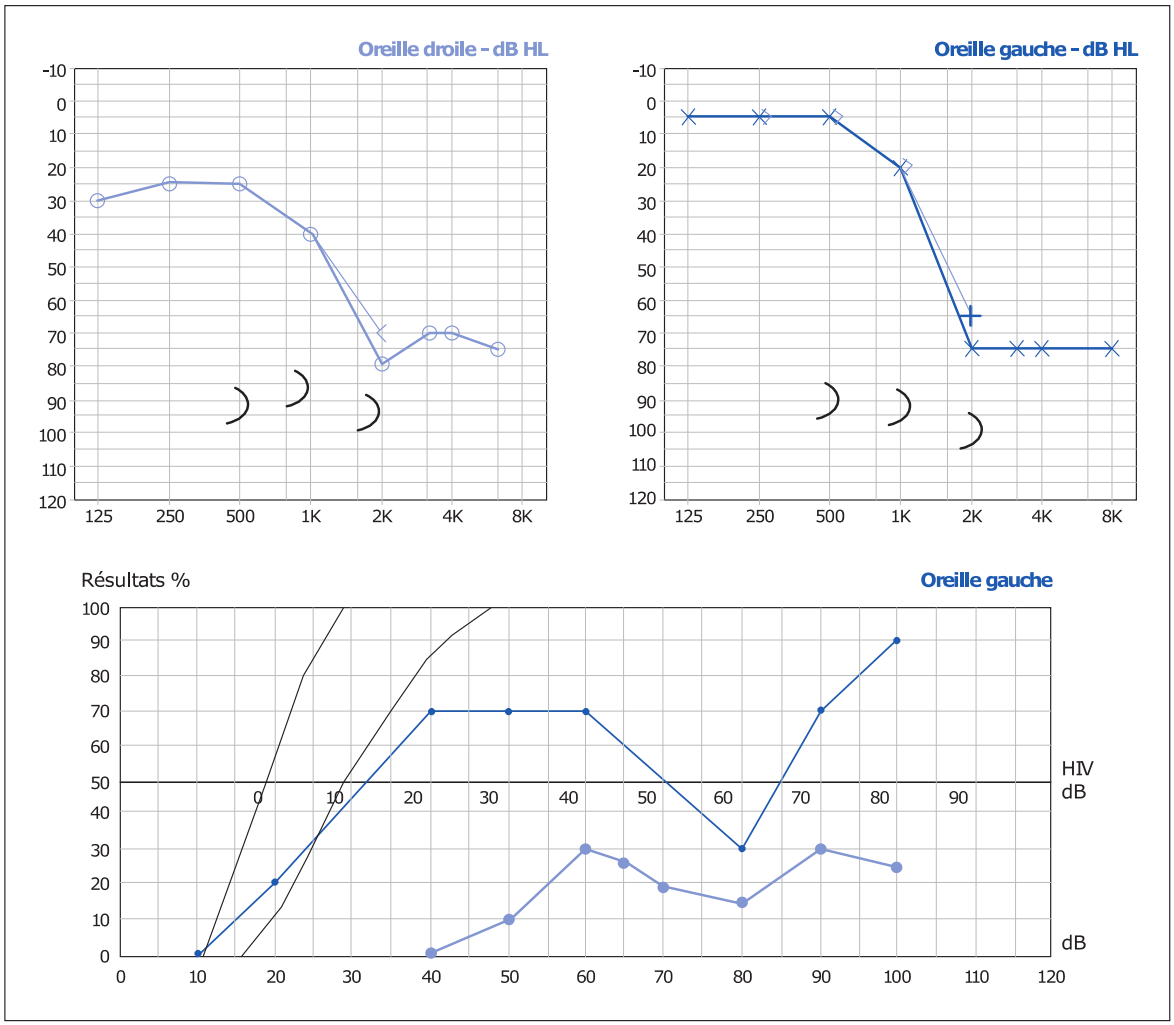


Figure 2. Audiométrie chez un homme de 75 ans, atteint de maladie d'Alzheimer. L'audiométrie tonale montre une surdité de perception bilatérale et symétrique qui prédomine sur les fréquences aiguës (hautes fréquences). L'audiométrie vocale est en rapport avec la tonale. La tympanométrie était normale. Cette audiométrie, avec une dissociation entre les seuils obtenus en audiométrie tonale et les scores en vocale, fait évoquer un déficit auditif central.
Figure 2. *Audiometric results in a 75-year old man with Alzheimer disease. Pure tone audiometric results found a bilateral symmetrical sensorineural hearing loss at high frequencies. Tympanogram was normal. These audiometric results without correlation between tone and speech thresholds suggest a cortical auditory deficit.*

Fonction auditive corticale

La fonction auditive corticale est principalement testée par des tests auditifs comportementaux qui mettent le sujet examiné en situation de comprendre du matériel langagier dans des conditions d'écoute défavorables [23]. Le test d'identification des phrases en situation de message compétitif (*Synthetic sentence identification with ipsilateral competing message*, SSI-ICM) [24] consiste à identifier et comprendre un texte sur lequel se surimposent des phrases, conduisant à une situation de compétition. Le test permettant d'évaluer le fonctionnement auditif central le plus largement utilisé est le TED, mis au point par Broadbent [25] pour tester les capacités attentionnelles des contrôleurs aériens. La technique a ensuite été adaptée par Kimura

[26] pour étudier le fonctionnement hémisphérique latéralisé et le fonctionnement interhémisphérique [27], chez des sujets sains, dans les pathologies neurologiques [28, 29], ou dans les troubles du développement du langage [30, 31]. Toutefois, des travaux plus récents en TED chez les sujets âgés conduisent à reconsidérer cette épreuve, non plus simplement comme un test d'évaluation de la latéralisation du langage et du transfert interhémisphérique, mais aussi comme un moyen d'évaluation de la gestion de doubles tâches au travers la modulation attentionnelle [32]. La technique de présentation en écoute dichotique est dite en champ divisé. Un stimulus différent est délivré simultanément dans chaque oreille (mots, syllabes ou encore chiffres) [26, 28, 33]. Durant le TED, la stimulation de l'oreille droite (OD) entre en compétition avec celle de l'oreille gauche (OG) dans la mise en œuvre des ressources attentionnelles. En d'autres termes, cette compétition peut être assimilée à une situation de gestion de double tâche [33]. Durant une situation classique d'écoute dichotique, le sujet doit diriger son attention des deux côtés, afin de restituer correctement les deux stimuli présentés simultanément aux deux oreilles, ce qui réalise une situation d'attention divisée. Cette situation, qui consiste à gérer deux stimuli simultanément, requiert la mise en œuvre de processus inhibiteurs, en particulier lorsque les instructions attentionnelles privilégient un côté. En effet, lorsque des stimuli langagiers sont utilisés, le sujet a spontanément tendance à restituer plus facilement les stimuli de l'OD (HG).

Les données récentes obtenues grâce à l'imagerie fonctionnelle en TEP et IRMf [34, 35] confirment l'implication des régions temporales (gyrus temporal supérieur et moyen) en situation d'écoute dichotique. L'écoute dichotique ne met pas seulement en jeu les régions temporales et la connectivité interhémisphérique (corps calleux). Elle implique un réseau cortical qui s'étend au-delà des aires primaires de réception des messages auditifs et fait intervenir les cortex frontaux (gyrus frontal inférieur, gyrus frontal moyen) et cingulaires, impliqués dans le contrôle attentionnel des processus cognitifs [36, 37] ainsi que les régions pariétales. La situation d'écoute dichotique TED implique aussi les processus exécutifs, sous tendus par les régions frontales. Ces dernières sont le support des fonctions exécutives inhibitrices, comme le contrôle attentionnel [27, 37]. Les régions pariétales sont, quant à elles, impliquées dans les aspects de désengagement de l'attention, en d'autres termes, quand l'attention doit se mobiliser d'un lieu à un autre dans l'hémi-espace controlatéral [38]. Ces profils d'activation soulignent que l'écoute dichotique ne fait pas exclusivement intervenir les aspects réceptifs du langage mais aussi les processus attentionnels, la mémoire de travail et les fonctions exécutives par le biais de la sélection des réponses. La situation d'échange en conversation pourrait aussi reproduire une situation de gestion de tâches multiples. Le fait de focaliser son attention vers une source spécifique de langage joue un rôle important dans la perception du message. Dans la vie quotidienne, la situation d'écoute dichotique peut être assimilée à une situation de gestion du langage dans un environnement dégradé [39]. Ainsi, dans un environnement dégradé, le système perceptif doit pouvoir se focaliser automatiquement sur des composants nouveaux du langage et les reconnaître. La gestion d'informations conflictuelles, en particulier langagières, pourrait dépendre de la capacité à inhiber l'attention vers certains stimuli, grâce à l'efficience des processus exécutifs [40].

Déficit auditif et fonctionnement cognitif

Déficit auditif : facteur de risque de démence ?

Plusieurs travaux plaident pour un rôle du déficit auditif, périphérique ou central, dans la survenue ultérieure d'un syndrome démentiel. Ces études sont présentées dans les *tableaux 1 et 2*. Le DAC pourrait être un signe précoce de déclin cognitif et constituer un facteur prédictif de survenue d'une MA [1, 9, 10, 14]. Le risque de développer une démence semble augmenter avec la sévérité de la surdité [12]. Le *tableau 2* résume les études ayant évalué le lien entre la sévérité du déficit auditif et le risque de développer une démence [24, 41-43]. Ces études ont l'intérêt de soulever la question du lien entre surdité et démence. Cependant des études prospectives plus larges sont nécessaires. Il reste aussi à définir plus précisément les critères audiométriques pour évaluer ces patients.

DAC : survenue précoce dans la MA

Des travaux récents suggèrent des liens possibles entre le DAC et le fonctionnement cognitif chez le sujet âgé [44]. Le DAC pourrait être une manifestation précoce de la MA, voire un de ses facteurs de risque. Plusieurs études cas-témoins ont montré que la prévalence d'une surdité de perception (30 dB ou plus) était plus élevée chez des sujets MA que chez des sujets contrôles appariés [45]. De même, les sujets atteints de MA (stade léger-modéré) ont un déficit du traitement auditif central, comparés à des sujets contrôles appariés [15, 43, 46]. (*tableau 3*). En cas de suspicion de MA ou chez un patient dont le diagnostic est posé, il est important d'évaluer le fonctionnement auditif central, non exploré par les examens d'audiométrie classiques. Les

Tableau 2. Études ayant évalué la relation entre déficit auditif central et fonctionnement cognitif.
Table 2. *Relationships between central auditory deficit and cognitive functions.*

Auteurs (année)	Profil étude	Population(s)	Méthodes d'évaluation Critère de jugement principal	Résultats
Gates *et al.* (1996) [41]	3-12 ans Étude prospective de cohorte	*Framingham heart study* Fonctionnement cognitif normal	Audiométrie tonale Fonctionnement auditif central : identification de phrases en situation de message compétitif	Déficit auditif central sévère (seuil d'identification bas en situation de message compétitif) : prédictif de la survenue d'une démence (RR 12,5)
Gates *et al.* (2002) [24]	Étude prospective de cohorte Suivi en moyenne 8,4 ans	*Framingham heart study* 740 sujets de la cohorte Âge 63-95 ans	Identification du nombre de démences incidentes Dysfonctionnement auditif central : identification de phrases en situation de message compétitif ◁ 50 %	Dysfonctionnement auditif central : prédictif de la survenue d'une MA (RR 10,8) [IC 95% 4,6-25,2]
Gates *et al.* (2011) [42]	Longitudinale 4 ans	Sujets âgés n = 274 Moyenne âge 79,6 ans 2 populations selon leurs scores en TED à T0 : score ◁ ou ▷ plus à 50 % d'identification	Tests auditifs centraux : identification de phrases en situation de message compétitif et écoute dichotique de phrases et chiffres Évaluation du nombre de démence incidente	23 sujets ont développé une démence (21 de type MA) Scores aux tests auditifs centraux : plus faibles chez sujets qui ont développé une démence HR 9,1 [IC 95% 3,4-24,5]
Lin *et al.* (2011) [43]	*Baltimore longitudinal study of aging* Transversale	347 sujets Âge ≥ 55 ans Sans déficit cognitif (ni MCI ni MA)	Audiométrie tonale (seuil auditif) Large batterie de tests cognitifs : MMS, mémoire, fonctions exécutives, langage, vitesse de traitement	Un déficit auditif plus grand est associé à de moins bonnes performances cognitives (MMS ? fonctions non verbales et fonctions exécutives)

Tableau 3. Déficit auditif et maladie d'Alzheimer.
Table 3. *Auditory deficit in AD.*

Auteurs	Type d'étude	Population	Méthode	Résultat
Strouse *et al.* (1995) [46]	Transversal	10 sujets MA 10 sujets contrôles appariés par âge	Audiométrie tonale Tests auditifs centraux : Identification de phrases en situation de message compétitif et écoute dichotique de phrases et chiffres	Déficit auditif central chez sujets MA
Gates *et al.* (2008) [15]	Transversal	313 sujets 3 groupes : pas de troubles cognitifs (232), déficit mnésique sans démence (64), démence (17)	Tests auditifs centraux : identification de phrases en situation de message compétitif et écoute dichotique de phrases et chiffres	Déficit auditif central de gravité croissante selon les groupes : plus important chez MA, que dans déficit mnésique
Lin *et al.* (2011) [43]	*Baltimore longitudinal study of aging* Transversal	347 sujets Âge ≥ 55 ans Sans déficit cognitif (ni MCI ni MA)	Audiométrie tonale (seuil auditif) Large batterie de tests cognitifs : MMS, mémoire, fonctions exécutives, langage, vitesse de traitement	Un déficit auditif plus grand est associé à de moins bonnes performances cognitives (MMS, fonctions non verbales et fonctions exécutives)

mécanismes impliqués dans le fait qu'une surdité puisse être associée à un risque accru de troubles neurocognitifs plus ou moins sévères sont encore hypothétiques : effets des troubles cognitifs initiaux sur la perception auditive ; déafférentation sensorielle et défaut d'interactions sociales, mobilisation plus grande de la réserve cognitive. On dispose de peu de données anatomiques mais des modifications anatomiques ont été décrites, en particulier une diminution du volume temporal accompagnant le déficit auditif [47].

Prise en charge des patients avec un DAC

Les liens entre audition et cognition sont complexes. Une surdité de perception, dans le cadre d'une presbyacousie, conduit classiquement à une amplification audioprothétique qui donne les meilleurs résultats en binaural [48]. Très fréquemment, l'appareillage auditif, proposé aux sujets âgés, conduit à un inconfort et peut être considéré comme un échec. Ce résultat décevant pourrait être lié à la présence d'un déclin cognitif non repéré, qui aura des conséquences négatives sur l'efficacité d'un appareillage auditif.

Chez un sujet atteint d'un DAC, la mise en place d'audioprothèses est indiquée pour pallier la perte auditive. Chez les sujets âgés avec un DAC, il a été montré que les performances auditives dans le bruit étaient meilleures avec une réhabilitation monaurale, comparées à celles obtenues avec réhabilitation binaurale [49, 50]. Cette donnée pourrait être liée à une désynchronisation de la binauralité ou à un déficit cognitif.

L'amélioration du seuil auditif pourrait avoir un effet bénéfique sur le fonctionnement cognitif, en particulier les fonctions exécutives [44]. Chez les sujets atteints d'une MA, peu d'études ont évalué le bénéfice d'une réhabilitation audioprothétique. Classiquement, elles montrent une réduction des troubles comportementaux notés par les aidants [51].

Un DAC justifierait une prise en charge adaptée spécifique. Cependant, à l'heure actuelle, aucune technique n'a fait ses preuves. L'objectif d'une telle prise en charge serait d'améliorer les performances auditives dans le bruit. Des travaux sont nécessaires afin d'évaluer les bénéfices de la réhabilitation auditive chez le patient atteint d'une MA, en fonction du stade de la maladie. En effet, à ce jour, aucune approche thérapeutique dans le domaine de l'audition n'a été évaluée chez le patient atteint d'une MA.

À travers cette revue de la littérature, il apparaît que les patients atteints de MA ont un risque de déficit auditif périphérique au moins équivalent à celui d'une population normo-entendante de même âge, parfois associé à une atteinte centrale de l'audition. Cependant, chez les patients atteints d'une MA, le repérage des DAC est parfois difficile car il fait appel à des mécanismes complexes, et de là insuffisamment mis en œuvre. La réhabilitation auditive n'est, à ce jour, pas codifiée et doit faire l'objet de travaux. Une étude estimait que seuls 10 % des patients atteints d'une MA avaient bénéficié d'une réhabilitation audioprothétique contre 60 % pour une population de sujets non atteints [52]. Ce défaut de prise en charge peut avoir des effets négatifs sur une « réafferentation » auditive.

Points clés

- Les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer peuvent aussi avoir un déficit auditif central (DAC).
- La mise en évidence d'un DAC implique la réalisation de tests audiométriques spécifiques, réalisés en complément de l'audiométrie classique (tonale et vocale).
- Le principe de ces tests est de détecter des stimuli en situation compétitive en faisant appel à l'écoute dichotique, ou à l'identification de phrases en situation de message compétitif ipsilatéral.
- Le DAC pourrait contribuer aux difficultés de communication et plus largement au déclin cognitif des patients atteints de maladie d'Alzheimer.
- Des études longitudinales sont nécessaires afin d'évaluer les bénéfices potentiels d'une prise en charge adaptée au DAC sur le déclin cognitif, qui pourrait faire appel, outre l'appareillage auditif, à une réhabilitation dans les domaines de l'attention et/ou des fonctions exécutives.

Conclusion

La compréhension d'un message langagier va au-delà de la simple perception de sons verbaux. Anatomiquement, elle n'implique pas exclusivement les aires corticales associatives, mais aussi les régions cérébrales impliquées dans le fonctionnement exécutif (mémoire de travail, attention, inhibition, prise de décision). De plus en plus de travaux s'intéressent à identifier un DAC chez les sujets âgés, ce qui pourrait contribuer à la difficulté de compréhension dans une atmosphère bruyante. La recherche d'un DAC doit être réalisée chez les sujets âgés qui se plaignent de leur audition et fait appel à des techniques d'évaluations spécifiques, comme le TED. Le DAC peut aussi être un signe de déclin cognitif et pourrait constituer un signe précoce de MA. Il n'est pas exclu que le DAC puisse avoir des conséquences sur la vitesse de déclin cognitif et sur la prise en charge,

tant cognitive que du déficit sensoriel, chez les sujets âgés atteints de MA.

Le DAC, encore trop peu exploré chez le sujet âgé, doit être considéré comme un facteur participant possiblement aux difficultés à identifier les messages langagiers. Il peut conduire, s'il n'est pas repéré, à un échec de l'appareillage auditif car il n'est pas exclusivement amélioré par l'appareillage auditif et nécessite probablement des stratégies de réhabilitation plus spécifiques. Ces stratégies de réhabilitation, qui pourraient faire appel à une prise en charge orthophonique associée à une réhabilitation dans les domaines de l'attention et/ou des fonctions exécutives, doivent faire l'objet d'évaluations grâce à des études longitudinales.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Gates GA, Feeney MP, Mills D. Cross-sectionnal age-changes of hearing in the elderly. *Ear Hear* 2008 ; 2 : 865-74.

2. Mulrow CD, Aguilar C, Endicott JE, Velez R, Tuley MR, Charlip WS, *et al*. Association between hearing impairment and the quality of life of elderly individuals. *J Am Geriatr Soc* 1990 ; 38 : 45-50.

3. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet* 2011 ; 377 : 1019-31.

4. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, *et al*. Incidence of dementia and major subtypes in Europe : a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000 ; 54(Suppl. 5) : S10-5.

5. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, *et al*. Global prevalence of dementia : a Delphi consensus study. *Lancet* 2005 ; 366 : 2112-7.

6. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia : a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement* 2013 ; 9 : 63-75.

7. Ramaroson H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues JF, PAQUID. Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over : updated results of the PAQUID cohort. *Rev Neurol (Paris)* 2003 ; 159 : 405-11.

8. Coley N, Andrieu S, Gardette V, Gillette-Guyonnet S, Sanz C, Vellas B, *et al*. Dementia prevention : methodological explanations for inconsistent results. *Epidemiol Rev* 2008 ; 30 : 35-66.

9. Gates GA, Beiser A, Rees TS, D'Agostino RB, Wolf PA. 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.

10. Idrizbegovic E, Hederstierna C, Dahlquist M, Kämpfe Nordström C, Jelic V, Rosenhall U. Central auditory function in early Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment. *Age Ageing* ; 40 : 249-54.

11. Pouchain D, Dupuy C, San Jullian M, Dumas S, Vogel MF, Hamdaoui J, *et al*. La presbyacousie est-elle un facteur de risque de démence ? Étude AcouDem. *Revue de Gériatrie* 2007 ; 32 : 439-45.

12. Lin FR, Metter EJ, O'Brien RJ, Resnick SM, Zonderman AB, Ferrucci L. Hearing loss and incident dementia. *Arch Neurol* 2011 ; 68 : 214-20.

13. Gallacher J, Ilubaera V, Ben-Shlomo Y, Bayer A, Fish M, Babisch W, *et al*. Auditory threshold, phonologic demand, and incident dementia. *Neurology* 2012 ; 79 : 1583-90.

14. Lin FR, Yaffe K, Xia J, Xue QL, Harris TB, Purchase-Helzner E, *et al*. *JAMA Intern Med* 2013 ; 173 : 293-9.

15. Gates GA, Anderson ML, Feeney MP, McCurry SM, Larson EB. Central auditory dysfunction in older persons with memory impairment or Alzheimer dementia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008 ; 134 : 771-7.

16. Cherry EC. Some experiments on the recognition of speech, with one or two ears. *J Acoust Soc Am* 1953 ; 25 : 975-9.

17. Sinha UK, Hollen KM, Rodriguez R, Miller CA. Auditory system degeneration in Alzheimer's disease. *Neurology* 1993 ; 43 : 779-85.

18. Peters CA, Potter JF, Scholer SG. Hearing impairment as a predictor of cognitive decline in dementia. *J Am Geriatr Soc* 1988 ; 36 : 981-6.

19. Uhlmann RF, Larson EB, Koepsell TD. Hearing impairment and cognitive decline in senile dementia of the Alzheimer's type. *J Am Geriatr Soc* 1986 ; 34 : 207-10.

20. Pickles JO. *An introduction to the physiology of hearing*, Third edition. Waltham (MA) : Academic Press, 2008.

21. Grimes AM, Grady CL, Pikus A. Auditory evoked potentials in patients with dementia of the Alzheimer type. *Ear Hear* 1987 ; 8 : 157-61.

22. Galambos R, Makeig S, Talmachoff PJ. A 40-Hz auditory potential recorded from the human scalp. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981 ; 78 : 2643-7.

23. Speaks C, Jerger J. Method for measurement of speech identification. *J Speech Hear Res* 1965 ; 8 : 185-94.

24. Gates GA, Beiser A, Rees TS, D'Agostino RB, Wolf PA. 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.

25. Broadbent DE. The role of auditory localization in attention and memory span. *J Exp Psychol* 1954 ; 47 : 191-6.

26. Kimura D. Some effects of temporal-lobe damage on auditory perception. *Can J Psychol* 1961 ; 15 : 156-65.

27. Hugdahl K, Thomsen T, Ersland L, Rimol LM, Niemi J. The effects of attention on speech perception : an fMRI study. *Brain Lang* 2003 ; 85 : 37-48.

28. Bryden MP. Correlates of the dichotic right-ear effect. *Cortex* 1988 ; 24 : 313-9.

29. Boatman D, Alidoost M, Bergey G, Gordon B, Crone N, Hart J, *et al*. Right hemisphere language dominance in a right-handed patient with late-onset seizures. *Epilepsy Behav* 2000 ; 1 : 281-6.

30. Hommet C, Billard C, de Toffol B, Autret A. Functional brain lateralization in children : developmental theories and implication for developmental diseases. *Rev Neurol (Paris)* 2003 ; 159 : 997-1007.

31. Duvelleroy-Hommet C, Gillet P, Billard C, Loisel ML, Barthez MA, Santini JJ. Study of unilateral hemisphere performance in children with developmental dysphasia. *Neuropsychologia* 1995 ; 33 : 823-34.

32. Hommet C, Mondon K, Berrut G, Gouyer Y, Isingrini M, Constans T, *et al*. Central auditory processing in aging : the dichotic listening paradigm. *J Nutr Health Aging* 2010 ; 14 : 751-6.

33. Hugdahl K, Helland T, Faerevaag MK, Lyssand ET, Asbjørnsen A. Absence of ear advantage on the consonant-vowel dichotic listening test in adolescent and adult dyslexics : specific auditory-phonetic dysfunction. *J Clin Exp Neuropsychol* 1995 ; 17 : 833-40.

34. Jäncke L, Shah NJ. Does dichotic listening probe temporal lobe functions ? *Neurology* 2002 ; 58 : 736-43.

35. Jäncke L, Specht K, Shah JN, Hugdahl K. Focused attention in a simple dichotic listening task : an fMRI experiment. *Brain Res Cogn Brain Res* 2003 ; 16 : 257-66.

36. Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition : an empirical review of PET studies with normal subjects. *J Cogn Neurosci* 1997 ; 9 : 1-26.

37. Gootjes L, Bouma A, Van Strien JW, Van Schijndel R, Barkhof F, Scheltens P. Corpus callosum size correlates with asymmetric performance on a dichotic listening task in healthy aging but not in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 2006 ; 44 : 208-17.

38. Posner MI, Walker JA, Friedrich FJ, Rafal RD. Effects of parietal injury on covert orienting of attention. *J Neurosci* 1984 ; 4 : 1863-74.

39. Saetrevik B, Hugdahl K. Priming inhibits the right ear advantage in dichotic listening : implications for auditory laterality. *Neuropsychologica* 2007 ; 45 : 282-7.

40. Hommet C, Beauchet O, Moroni C, Mondon K, Perrier D, Berrut G, *et al*. Cerebral lateralization and hemispheric interaction in aging : what about dichotic listening ? *Psychol NeuroPsychiatr Vieil* 2009 ; 7 : 65-72.

41. Gates GA, Cobb JL, Linn RT, Rees T, Wolf PA, D'Agostino RB. Central auditory dysfunction, cognitive dysfunction, and dementia in older people. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996 ; 122 : 161-7.

42. Gates GA, Anderson ML, McCurry SM, Feeney MP, Larson EB. Central auditory dysfunction as a harbinger of Alzheimer dementia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011 ; 137 : 390-5.

43. Lin FR, Ferrucci L, Metter EJ, An Y, Zonderman AB, Resnick SM. Hearing loss and cognition in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neuropsychology* 2011 ; 25 : 763-70.

44. Gates GA, Gibbons LE, McCurry SM, Crane PK, Feeney MP, Larson EB. Executive dysfunction and presbycusis in older persons with and without memory loss and dementia. *Cogn Behav Neurol* 2010 ; 23 : 218-23.

45. Uhlmann RF, Larson EB, Rees TS, Koepsell TD, Duckert LG. Relationship of hearing impairment to dementia and cognitive dysfunction in older adults. *JAMA* 1989 ; 261 : 1916-9.

46. Strouse AL, Hall 3rd. JW, Burger MC. Central auditory processing in Alzheimer's disease. *Ear Hear* 1995 ; 16 : 230-8.

47. Lin FR, Ferrucci L, An Y, Goh JO, Doshi J, Metter EJ, Davatzikos C, *et al*. Association of hearing impairment with brain volume changes in older adults. *NeuroImage* 2014 ; 90 : 84-92.

48. Parham K, Lin FR, Coelho DH, Sataloff RT, Gates GA. Comprehensive management of presbycusis : central and peripheral. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013 ; 148 : 537-9.

49. Henkin Y, Waldman A, Kishon-Rabin L. The benefits of bilateral versus unilateral amplification for the elderly : are two always better than one ? *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2007 ; 18 : 201-16.

50. Chmiel R, Jerger J. Hearing aid use, central auditory disorder, and hearing handicap in elderly persons. *J Am Acad Audiol* 1996 ; 7 : 190-202.

51. Palmer CV, Adams SW, Bourgeois M, Durrant J, Rossi M. *J Speech Lang Hear Res* 1999 ; 42 : 312-28.

52. Durrant JD, Gilmartin KJ, Holland A, Kamerer DB. Hearing disorder management in Alzheimer's disease patients. *Hearing Instruments* 1991 ; 42 : 32-3.

PARTIE 2: EVALUATION AUDIOMETRIQUE DES PATIENTS ATTEINTS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

LES AUDITORY STEADY-STATE RESPONSES

1. Technique

Les ASSR sont une technique électro-physiologique d'audiométrie objective d'utilisation récente, décrite en 1981 [22]. Il s'agit d'une mesure des seuils auditifs sur les fréquences 500, 1000, 2000 et 4000 Hz, sans participation active du sujet [23] et de manière simultanée pour certains appareils ou fréquence par fréquence pour d'autres. Pour des fréquences inférieures à 500 Hz et supérieures à 4000 Hz, les ASSR ne sont pas fiables [24], d'autant que l'évaluation des seules fréquences 500 à 4000 Hz permet une bonne évaluation des fréquences conversationnelles. En effet, les fréquences dites "conversationnelles" s'étendent classiquement de 500 à 2000 Hz [25]. Les modalités de réalisation de l'examen et les particularités techniques sont décrites.

1.1 Installation et réalisation pratique

Le patient est en décubitus dorsal, tête surélevée à 30°, les bras le long du corps, dans l'obscurité. Après détersion cutanée, 4 électrodes sont mises en place, avec comme interface électrode/peau une pâte conductrice type Regaponce® afin de diminuer l'impédance (< 3 kΩ). Deux électrodes sont posées sur le front (électrode référence et masse) et une électrode sur chaque mastoïde *(Figure 2a)*. Les électrodes sont reliées à la plateforme Eclipse® *(Figure 2b)* via l'adaptateur d'impédance. La plateforme Eclipse® est reliée à l'ordinateur sur lequel est installé le logiciel OtoAccess. Les inserts ER3A sont insérés dans le conduit auditif externe, de manière étanche, et sont reliés à la plateforme Eclipse®. L'étude des seuils en champ libre est possible sous réserve d'avoir les équipements adéquats. Le seuil de départ est de: *seuil sur l'audiogramme à la fréquence X + 10 dB HL*. Une fois le seuil validé sur une fréquence, le suivant est recherché en diminuant l'intensité de 10 dB HL. La validation d'un seuil est effective

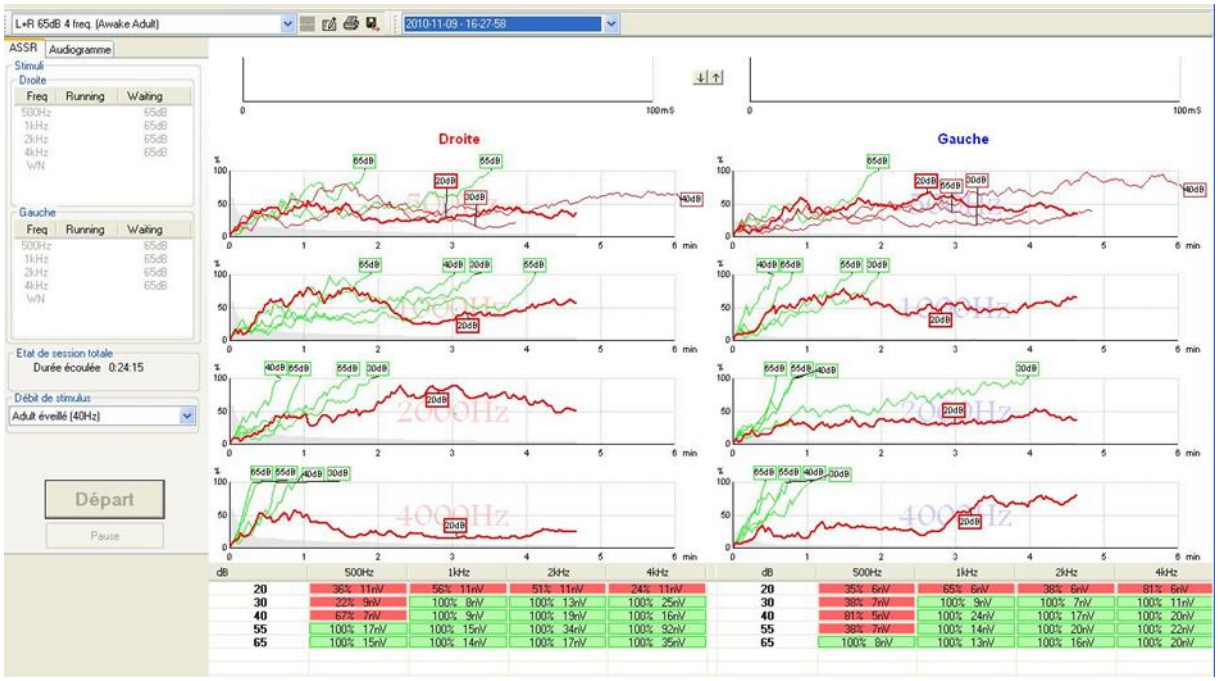
lorsque la courbe atteint 100% (probabilité proche de 100% que le seuil auditif soit validé). Si la courbe n'atteint pas 100% au bout de 6 minutes, alors le seuil n'est pas validé et le seuil définitif retenu correspond à l'intensité la plus basse ayant été validée. Le dernier seuil validé pour chaque fréquence est pris en compte pour l'audiogramme estimé. *Figure 3.*

a b

Figure 2:

a) Electrodes et inserts intra-auriculaires (mousse jaune modelable et expansible) reliés au préamplificateur permettant l'adaptation d'impédance
b) Plateforme Eclipse® et ordinateur portable, support du logiciel OtoAccess

a



b

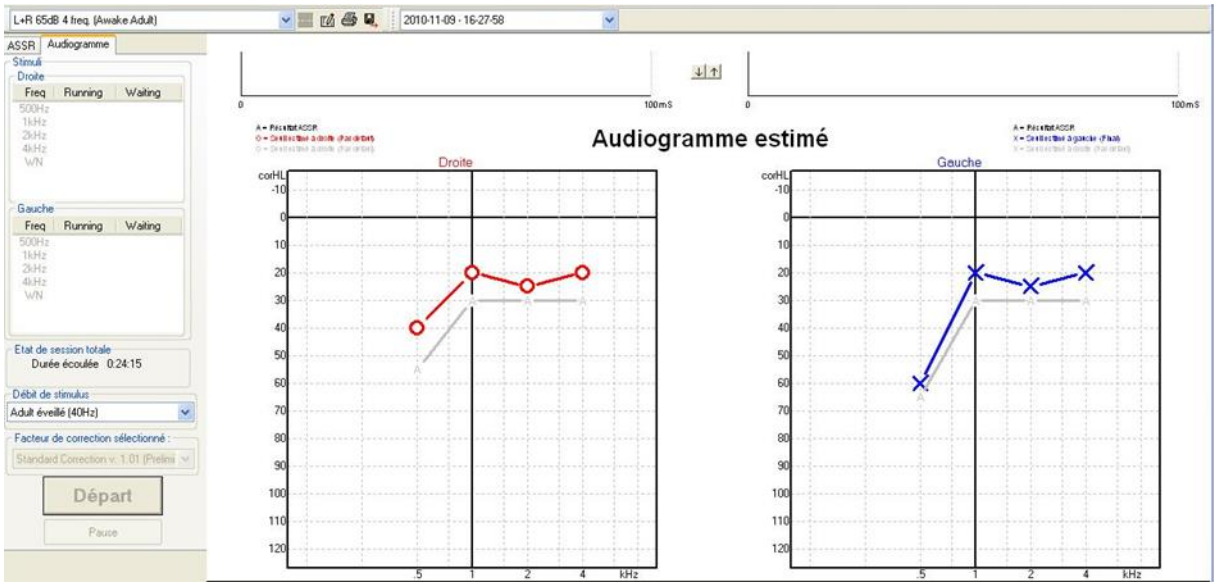


Figure 3:

a) Fenêtre de l'enregistrement ASSR. Les courbes rouges représentent des seuils auditifs non validés, alors que les courbes vertes représentent les seuils validés

b) Audiogramme estimé. Les courbes grises sont les valeurs brutes des ASSR; une table de correction est appliquée pour obtenir les courbes définitives en couleurs.

1.2 Bruit

L'enregistrement du signal ASSR est, sur une seule période, indissociable de l'enregistrement EEG et se trouve dilué dans les autres bruits liés au patient (mouvement des muscles oculomoteurs, des membres, des muscles faciaux, de la respiration) et à l'environnement. Plusieurs solutions sont utilisées pour faire ressortir le signal par rapport au bruit: rejet des artéfacts, moyennage du signal utile, sommation de l'enregistrement EEG et modulation selon sa phase pour ne pas le prendre en compte dans le moyennage (cf. 1.5), modulation en fréquence et en amplitude de la fréquence porteuse.

1.3 Rejet d'artéfacts

La chaîne de mesure possède un filtre passe-bas, dont le voltage peut être réglé manuellement, par défaut à 40 µV. Tout signal enregistré dépassant 40 µV est considéré comme du bruit et rejeté. Le signal utile ne dépassant pas ces 40 µV, il n'est pas rejeté par excès.

1.4 Stimulation

Les stimuli sont des sons purs périodiques sinusoïdaux de 4 fréquences données pour chaque oreille, présentés simultanément via les inserts ER3A. Ces stimulations permettent une synchronisation des neurones auditifs sur chacune des 4 fréquences étudiées, permettant une bonne sélectivité fréquentielle. L'origine du signal ASSR varie selon la fréquence de modulation: voies ascendantes du tronc cérébral à 80 Hz, tronc cérébral et cortex auditif à 40 Hz. Il semblerait que le signal ASSR corresponde à l'onde V des PEA du tronc cérébral mais à des stimuli de fréquence plus élevée [26]. Chaque fréquence porteuse, soit 8 au total, stimule une zone étroite de la membrane basilaire de la cochlée correspondant à la fréquence de stimulation, respectant la tonotopie cochléaire. Elles sont modulées en amplitude et en fréquence par le dispositif et le stimulus est appelé CE-Chirp®. Il stimule les fibres nerveuses

situées aux différents niveaux de la chaîne auditive simultanément pour augmenter l'amplitude du signal recueilli, alors que le click est un stimulus ponctuel qui déclenche l'activation des fibres nerveuses de proche en proche (*Figure 4)*. Ce type de stimulus permet de meilleures corrélations, notamment sur les 500 Hz en comparaison avec les clicks [27].

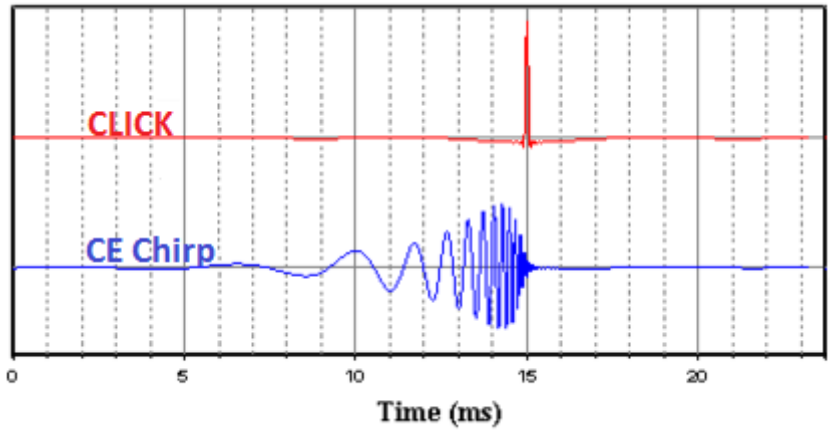


Figure 4: Représentation du click et du CE-Chirp (adapté de Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB))

Chaque fréquence est présentée au patient à différentes intensités sonores (allant de 20 à 110 dB) pour déterminer le seuil auditif à chaque fréquence. Ce dernier est validé si le dispositif d'enregistrement détecte suffisamment de réponses aux stimuli, ce qui se traduit par une ascension de la courbe d'enregistrement jusqu'à 100%.

1.5 Moyennage

L'enregistrement des réponses aux stimuli est, comme dans tout examen électro-physiologique, parasité par le bruit environnant. La répétition de stimuli identiques et

l'enregistrement des réponses, qui sont identiques mais de faible intensité, permet de faire ressortir le signal d'intérêt par rapport au bruit (augmentation du rapport Signal/Bruit) par moyennage des réponses. Celui-ci est indispensable compte tenu de la faible amplitude des réponses enregistrées et explique la nécessité d'un grand nombre de stimuli, afin d'obtenir un grand nombre de réponses.

1.6 Modulation en amplitude

L'amplitude du signal sonore présenté influence la décharge neuronale pour chaque fréquence, provoquant une synchronisation plus ou moins importante des fibres nerveuses stimulées. L'amplitude varie de manière sinusoïdale et les décharges nerveuses suivent ce rythme sinusoïdal imposé par les variations d'amplitude du signal. L'objectif est de synchroniser au mieux les décharges pour faciliter l'enregistrement du signal utile dont on connait la phase de modulation par rapport au bruit aléatoire.

1.7 Modulation en fréquence

La fréquence des stimuli influence la fréquence de stimulation de la membrane basilaire et de toute la chaine auditive, conduisant à une augmentation de l'amplitude des décharges nerveuses et de l'amplitude des réponses enregistrées. On utilise principalement 3 fréquences de modulation selon l'âge du patient et son état d'éveil: 40 Hz pour l'adulte éveillé, 65 Hz pour l'enfant éveillé et 80 Hz pour le patient endormi quel que soit l'âge. Cette modulation permet d'obtenir des réponses plus amples en fonction de l'âge et de l'état d'éveil, afin de raccourcir le temps de réalisation de l'examen. L'objectif est de faire ressortir le signal utile amplifié par rapport au bruit aléatoire. Par ailleurs, chaque fréquence porteuse peut être modulée à une fréquence différente (de 80 à 105 Hz), sans interaction entre les fréquences porteuses, permettant l'émission de stimuli multiples simultanés.

1.8 Modulation mixte

L'utilisation conjointe de la modulation en amplitude et en fréquence a pour objectif de synchroniser la phase des réponses liées à chaque type de modulation. Cette synchronisation permet l'enregistrement d'une réponse proche de la somme des réponses modulées en amplitude et en fréquence. L'augmentation du rapport Signal/Bruit permet un enregistrement plus fiable et plus rapide. Le nombre de réponses enregistrées nécessaires à l'obtention d'un signal exploitable confirmant le seuil est donc moindre.

1.9 Variations selon l'état d'éveil et l'âge

Le sommeil réduit l'amplitude des réponses, en particulier pour une modulation de fréquence à 40 Hz (fréquence utilisée habituellement chez l'adulte éveillé). La réponse est réduite de moitié par rapport à un patient éveillé [28]. Il en est de même lors d'une anesthésie générale. Pour pallier ce problème, une fréquence plus élevée doit être utilisée, à 80 Hz [29, 30]. Il convient d'adapter la fréquence en fonction des conditions d'examen, principalement chez des enfants qui ne peuvent rester immobile, nécessitant de pratiquer l'examen pendant la sieste, sous sédation par exemple par phénobarbital intra-rectal, plus ou moins alimémazine orale [31], ou de manière plus rare sous anesthésie générale, ou des patients plus âgés autistes ou avec troubles du comportement. L'âge doit être pris en compte car l'immaturité des voies auditives modifie l'intégration corticale du signal auditif et l'amplitude des réponses est trop faible pour une modulation à basse fréquence [32].

2. Applications

Les applications en pratique courante sont actuellement limitées, car tous les centres ne sont pas équipés pour la réalisation de cet examen. Ils ont été étudiés dans différentes populations de patients normo-entendants [33, 34] ou atteints de surdité, et d'âges différents. Il

existe une bonne corrélation entre les seuils retrouvés à l'audiogramme et les seuils estimés aux ASSR, en particulier sur les fréquences conversationnelles (de 500 à 2000 Hz) [35, 36, 37]. Certains auteurs ont comparé les seuils obtenus aux ASSR sur 2000 et 4000 Hz avec les seuils obtenus aux PEA chez des enfants endormis, avec de bonnes corrélations [38]. En champ libre, les ASSR peuvent évaluer le gain audioprothétique, impossible à déterminer aux inserts ou au casque. Cette méthode est intéressante chez des patients appareillés dont le niveau de coopération à l'audiogramme est faible (troubles cognitifs et très jeunes enfants).

A contrario, les ASSR ne sont pas corrélés à l'audiogramme chez les patients atteints d'une neuropathie auditive [39]; les ASSR retrouvent des seuils auditifs très élevés (à 100 dB) alors qu'ils sont de 35 dB à l'audiogramme. Compte tenu de cette discordance, il a été suggéré d'utiliser les ASSR en complément de l'audiogramme, des otoémissions acoustiques et des PEA pour le diagnostic de neuropathie auditive [40, 41].

Cette technique, depuis son apparition, a été validée chez les sujets normo-entendants puis chez des groupes de populations (surdité, neuropathie auditive). Le *Tableau 1* résume les principales études effectuées chez l'adulte.

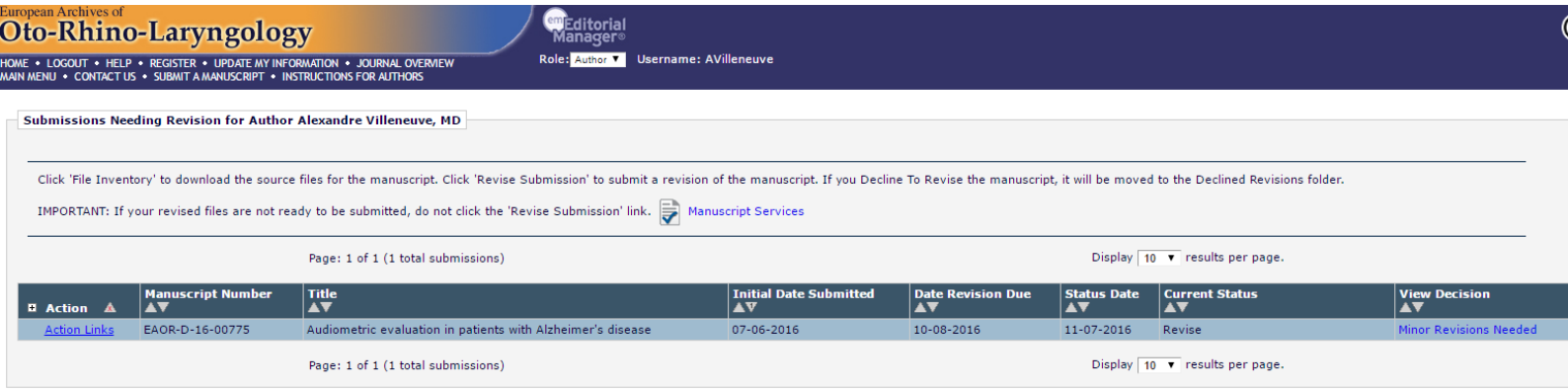
Comme nous l'avons décrit précédemment, il existe un lien entre le déficit auditif et la MA. Il est nécessaire de pouvoir déterminer de manière précise les seuils auditifs chez ces patients pour fixer le degré de surdité et proposer une réhabilitation auditive au patient. La détermination peut s'avérer difficile avec les techniques d'audiométrie subjective. Les ASSR pourraient s'avérer complémentaires à l'audiométrie conventionnelle. Avant l'utilisation des ASSR en pratique clinique, il est nécessaire de valider cette technique pour ce groupe de patients atteints d'une MA.

Auteurs (année)	**Population** (n=nombre de patients)	**Comparaison *audiogramme (dBHL)* et ASSR (edBHL)** 500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz
Beck et al. (2013)	Adultes normo-entendants (n=28)	***11.63*** **18.75** p=0.30	***7.02*** **14.62** p=0.30	***4.81*** **13.08** p=0.30	***5.19*** **14.9** p=0.30
Dimitrijevic et al. (2002)	Adultes malentendants (n=31)	r=0.85 p<0.05	r=0.94 p<0.05	r=0.95 p<0.05	r=0.95 p<0.05
Jafari et al. (2009)	Patients avec neuropathie auditive (n=16)	***50.3*** **93.4** p<0.001	***37.2*** **104.1** p<0.001	***28.1*** **105.3** p<0.001	***28.8*** **106.6** p<0.001

Tableau 1: Résumé de plusieurs études concernant différentes populations de patients et comparant les seuils obtenus à l'audiogramme et aux ASSR.

ASSR ET AUDIOMETRIE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MCI/MA

L'article original en langue anglaise, soumis aux *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, est présenté en Annexe. Il a été accepté pour publication sous réserve de modifications mineures (modifications renvoyées aux reviewers le 21 Juillet 2016). L'article qui suit en est la traduction française.



Date: 11-07-2016
To: "Alexandre Villeneuve" avilleneuve1986@gmail.com
From: "Roland Laszig" susanne.zapf@uk-gm.de
Subject: RE: Your submission

Ref.: Ms. No. EAOR-D-16-00775
Audiometric evaluation in patients with Alzheimer's disease
European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck

Dear Dr. Villeneuve,

Reviewers have now commented on your paper. You will see that they are advising that you revise your manuscript. If you are prepared to undertake the work required, I would be pleased to reconsider my decision.

For your guidance, reviewers' comments are appended below.

If you decide to revise the work, please provide a revised manuscript with all changes clearly marked (e.g. in red) and with your point-by-point responses to each of the reviewers' concerns (with appropriate page, paragraph and line details) included at the start of the manuscript.

Your revision is due by 10-08-2016.

Please note: When uploading your revised files, please make sure only to submit your editable source files (i. E. Word, tex).

To submit a revision, go to http://eaor.edmgr.com/ and log in as an Author. You will see a menu item call Submission Needing Revision. You will find your submission record there.

Yours sincerely

Roland Laszig
Editor-in-Chief
European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck

COMMENTS TO THE AUTHOR:

Reviewer #1: Dear authors,
Although you were only able to examine a very small number of patients and you yourself declared it as a preliminary study the results are interesting and the study is of good value and well organized.
I do suggest only one amendment regarding the actual hearing status of your patients: You gave statistical data about the hearing loss of your patients with SD. But it is interesting how many of your patients had normal hearing or almost normal hearing and whether they behaved differently in ASSR-recordings or if there MCI was milder.
Please include these data in your paper.

—

****

Introduction

Au vu des données de la littérature et de l'avènement des techniques d'ASSR, nous proposons l'utilisation de cette technique électro-physiologique chez une population atteinte de MA. En effet, l'audiométrie subjective est difficile à réaliser chez des patients atteints de troubles cognitifs sévères à cause des difficultés de compréhension des consignes. L'audiométrie objective permet de s'affranchir de ces problèmes. Les ASSR sont une technique électro-physiologique objective pour la détermination des seuils auditifs sur 4 fréquences sans nécessiter de participation active du patient [42]. La validité de cet examen n'a pas encore été établie chez les patients atteints de MCI ou de MA.

L'objectif de cette étude était d'établir la validité des ASSR pour la détermination des seuils auditifs chez les patients atteints de MCI et de MA.

Patients et Méthode

Il s'agissait d'une étude prospective monocentrique, de Novembre 2014 à Avril 2015. Les patients étaient adressés par le Centre Mémoire, Ressources et Recherche (CMRR). Le Comité de Protection des Personnes du CHU a validé cette étude, enregistrée sous le numéro 2014-A01708-39.

Patients

Les critères d'inclusion étaient: patients atteints de MA, selon les critères de l'American National Institute on Aging and the Alzheimer's Association [2] et de MCI, selon les critères de Petersen [43]. Tous les patients avaient plus de 75 ans et un score inférieur à 27/30 au Mini Mental State Examination (MMSE) réalisé par le gériatre. Aucun patient n'avait de réhabilitation auditive.

Les critères d'exclusion étaient: anomalies otoscopiques, antécédent de chirurgie de l'oreille moyenne, tympanogramme anormal, démence autre que MA, lésion rétrocochléaire et maladie du système nerveux central affectant la latéralisation cérébrale.

Aucun des patients n'avait d'antécédent otologique médical ou chirurgical. L'otoscopie et la tympanométrie éliminaient une pathologie du conduit auditif externe, de la membrane tympanique et de l'oreille moyenne.

Dix-huit patients ont été inclus, et 6 femmes ont été exclues car l'audiométrie tonale était impossible compte tenu de troubles cognitifs sévères (MMSE moyen 12/30) et seuls les ASSR avaient pu être réalisés. Pour un autre patient, une oreille n'a pas pu être enregistrée par les ASSR à cause d'artefacts musculaires trop importants. L'audiométrie tonale et les ASSR étaient réalisés par 2 audiométristes.

Méthodes

Suivi des patients

Les patients étaient suivis au CMRR. Le diagnostic de MCI ou de MA était posé après examen clinique, bilan neuropsychologique, examens biologiques et imagerie cérébrale, effectués par leur gériatre.

Audiométrie tonale et audiométrie vocale

Les seuils tonaux étaient déterminés par l'audiométrie tonale pour les fréquences 500, 1000, 2000 et 4000 Hz dans une cabine audiométrique insonorisée avec un audiomètre MADSEN ORBITER 922 version 2, un casque Sennheiser HDA200 pour la conduction aérienne et un oscillateur RadioEar B71 pour la conduction osseuse. Le seuil de reconnaissance vocale (=Speech Recognition Threshold = SRT), le score de discrimination vocale (=Speech Discrimination Score = SDS = SRT + 35 dB HL) et le maximum d'intelligibilité étaient déterminés par l'audiométrie vocale, en utilisant des listes de Fournier. Les seuils tonaux moyens (PTA) étaient calculés à partir des seuils des 4 fréquences 500, 1000, 2000 et 4000 Hz (PTA = (500 + 1000 + 2000 + 4000)/4).

Test d'écoute dichotique (TD)

Le TD était réalisé avec le même audiomètre. Deux listes de mots dissyllabiques (listes de Lafon) étaient présentées simultanément, une pour chaque oreille et le nombre de mots correctement répétés était noté.

ASSR

Les ASSR étaient enregistrés avec la plateforme Eclipse (Interacoustics®, Assens, Denmark), qui permet la stimulation simultanée des 2 oreilles sur 4 fréquences. Les stimuli étaient des sons purs avec des fréquences porteuses de 500, 1000, 2000 et 4000 Hz, avec une modulation en fréquence de 40 Hz et présentés via des inserts auriculaires (EAR TONE ABR3A). Le niveau de stimulation maximale était 110 dB HL. Le premier niveau étudié

correspondait au seuil en audiométrie tonale à la fréquence X + 10 dB HL, puis l'intensité de stimulation était ajustée en fonction des réponses évoquées (par paliers de 5 à 10 dB). Cet examen était indolore et bien toléré par les patients (la plupart dormaient pendant l'examen). Le logiciel ASSR appliquait une table de correction (v 2.0) pour convertir les valeurs ASSR brutes (nHL) en un audiogramme estimé (eHL). Le seuil moyen était calculé par la formule (500 + 1000 + 2000 + 4000)/4.

Analyse des données

Les seuils tonaux étaient comparés aux seuils ASSR. Pour chaque fréquence, un coefficient de corrélation de Pearson et une régression linéaire étaient effectués. Ces tests statistiques étaient effectués pour estimer la corrélation entre le score au MMSE et la différence moyenne entre les seuils ASSR et d'audiométrie tonale. Un t-test a été réalisé pour comparer le nombre de bonnes réponses données par oreille et déterminer une prédominance d'un côté par rapport à l'autre. Les résultats étaient significatifs si $p < 0.05$ (α=5%). Le logiciel Prism v.6 était utilisé pour tous les tests statistiques.

Résultats

Douze patients (6 femmes) ont été inclus (8 MA et 4 MCI), d'âge moyen 82.1 (± 4.6) ans. Le score moyen au MMSE était de 21.3 (± 5.7) [25.5 (± 0.6) pour les patients avec un MCI et 19.25 (± 6.1) pour les patients avec une MA]. Vingt-trois oreilles ont été analysées. Dans un cas, compte tenu des artéfacts musculaires, les réponses n'ont pas pu être analysées pour une oreille. La durée de l'audiométrie tonale était de 20 (± 4) minutes et 35 (± 12) minutes pour les ASSR.

Le seuil tonal moyen (moyenne des seuils sur les fréquences 500, 1000, 2000 et 4000 Hz) était 50.2 (± 23.1) dB HL. Les moyennes des seuils tonaux pour chacune des fréquences étaient 37.6 (± 20.8), 42.4 (± 21.2), 54.3 (± 20.7) et 66.3 (± 19.7) dB HL pour 500, 1000, 2000 et 4000 Hz, respectivement. Les moyennes des seuils ASSR pour chacune des fréquences étaient 47.1 (± 22), 52.3 (± 19.2), 55.5 (± 15.6) et 64.2 (±14) dB eHL pour 500, 1000, 2000 et 4000 Hz, respectivement.

La différence entre les seuils tonaux et ASSR pour chaque patient n'était pas corrélée au score au MMSE sur chacune des fréquences. Les coefficients de corrélation de Pearson étaient r=0.08 (p=0.8) pour 500 Hz, r=0.02 (p=0.9) pour 1000 Hz, r=0.33 (p=0.3) pour 2000 Hz et r=0.27 (p=0.4) pour 4000 Hz.

La *Figure 5* montre les seuils estimés aux ASSR (en dB eHL) en fonction des seuils tonaux pour chaque fréquence. Les coefficients de corrélation de Pearson étaient r=0.55 (p=0.006) pour 500 Hz, r=0.58 (p=0.005) pour 1000 Hz, r=0.61 (p=0.003) pour 2000 Hz et r=0.66 (p=0.002) pour 4000 Hz. Ces résultats montraient une corrélation statistiquement significative entre les seuils tonaux et les seuils estimés aux ASSR sur toutes les fréquences.

En audiométrie vocale, le SRT moyen était 61 ± 24 dB HL et le SDS moyen était 39% (± 45). Il existait une discordance entre le SRT et le seuil tonal moyen [50.2 ± 23.1 dB HL].

Au TD, il existait une différence significative (p=0.4) entre les réponses à droite (51%) et à gauche (24%).

Une réhabilitation auditive par audioprothèses était prescrite en binaural. Un patient a préféré un appareillage monaural dans son suivi.

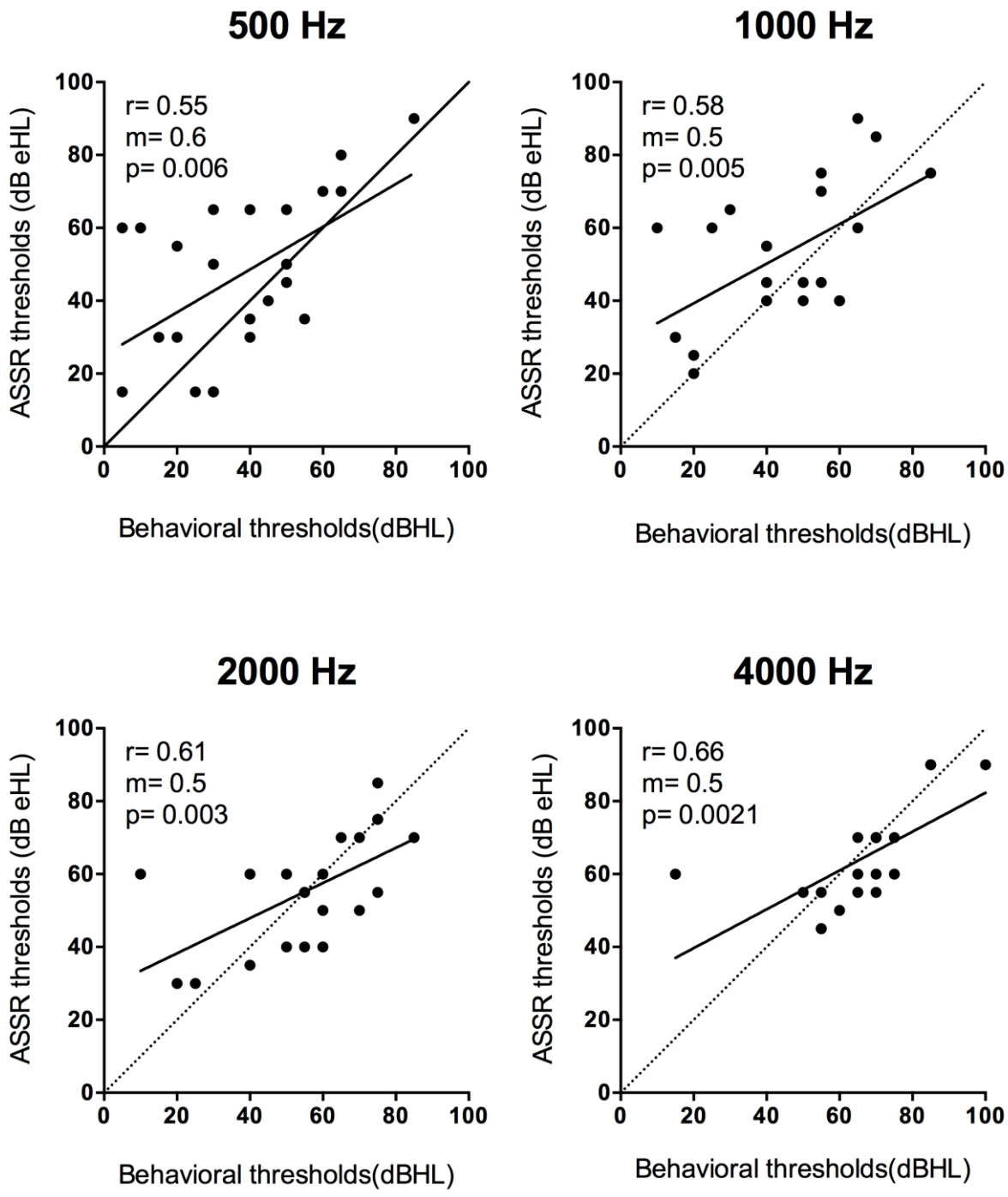


Figure 5: Seuils aux ASSR en fonction des seuils tonaux pour chaque fréquence. Les coefficients de corrélation (r) de Pearson étaient significatifs ($p<0.05$) et la pente des courbes est indiquée (m).

Discussion

Il s'agit d'une étude qui a évalué l'intérêt des ASSR chez des patients atteints d'une MA ou d'un MCI, cette technique nécessitant d'être validée avant une utilisation en pratique courante. Il existait une corrélation significative ($p<0.05$) entre l'audiométrie tonale et les ASSR sur toutes les fréquences testées. Nous avons obtenu des coefficients de corrélation plus faibles que ceux obtenus dans d'autres études [37, 39, 44, 45] sur des populations différentes (*Tableau 1*), mais notre population était plus âgée (>75 ans) et avec des troubles cognitifs (MMSE < 27/30). Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette faible corrélation.

Dans notre étude, la valeur du coefficient de corrélation de Pearson augmentait des basses fréquences vers les hautes fréquences (de 0.55 pour 500 Hz à 0.66 pour 4000 Hz), conformément à l'étude de Ross [28]. Elle avait montré que la corrélation était plus importante chez des patients avec une surdité neurosensorielle, probablement à cause du phénomène de recrutement qui entraînerait une amplitude des réponses évoquées plus importante, les rendant plus facilement identifiables par rapport au bruit de fond de l'enregistrement. La plus faible corrélation sur 500 Hz peut être expliquée par les difficultés techniques à extraire le signal utile du bruit de fond car les fréquences du bruit de fond sont proches de 500 Hz [46]. Compte tenu de l'origine corticale supposée du signal ASSR à une fréquence de modulation de 40 Hz (utilisée dans notre étude), les lésions de DNF et les dépôts amyloïdiens corticaux pourraient expliquer la plus faible corrélation entre seuils tonaux et seuils aux ASSR comparé aux patients sans atteinte corticale. L'origine exacte du signal enregistré aux ASSR est encore incertaine, mais l'on considère qu'il provient du cortex auditif primaire et du tronc cérébral pour une fréquence de modulation de 40 Hz et uniquement du tronc cérébral pour une modulation de fréquence de 80 Hz [26]. Une fréquence de modulation de 80 Hz pourrait être intéressante chez les patients avec des atteintes corticales pour obtenir des réponses provenant uniquement du

tronc cérébral. Nous n'avons pas pu utiliser cette fréquence de modulation dans notre étude car notre équipement ne le permettait pas.

Nous ne retrouvions pas de corrélation entre le score au MMSE et la différence entre les seuils tonaux et aux ASSR pour chaque fréquence. L'importance du déclin cognitif ne semble pas affecter la corrélation entre les seuils tonaux et les seuils aux ASSR. Les ASSR pourraient être utilisés chez des patients ne pouvant réaliser une audiométrie tonale satisfaisante.

Pour obtenir une évaluation objective précise des seuils auditifs, les PEA-TC sont le « gold-standard ». L'avantage des ASSR sur les PEA-TC est l'évaluation des seuils sur 4 fréquences précises, simultanément sur les 2 oreilles, alors que les PEA-TC permettent l'évaluation d'un seuil global sur une plage de fréquence de 2000 à 4000 Hz, une oreille après l'autre.

Une étude récente a montré que des patients presbyacousiques avec audioprothèses efficaces avaient un déclin cognitif similaire aux patients normo-entendants de même âge et de même niveau socio-éducatif [47]. Ces résultats suggèrent qu'une réhabilitation auditive précoce permettrait de prévenir le déclin cognitif, d'où l'intérêt majeur de déterminer précisément les seuils auditifs chez les patients atteints de troubles cognitifs pour proposer une réhabilitation auditive efficace et précoce; elle serait un facteur de stabilisation du déclin cognitif via une stimulation continue des aires auditives corticales avec un bénéfice sur les fonctions exécutives et une réduction des troubles du comportement [47, 48]. L'amélioration de la communication avec les thérapeutes est un autre bénéfice attendu de la réhabilitation auditive, améliorant l'efficacité des thérapies neuropsychologiques. De plus l'isolement social pourrait être réduit, entrainant une amélioration de la qualité de vie du patient et de son entourage.

Actuellement, de nombreux praticiens ne prescrivent pas de réhabilitation auditive aux patients atteints de troubles cognitifs pour plusieurs raisons: perte fréquente des audioprothèses, difficultés à les manipuler du fait des troubles des fonctions exécutives et de la petite taille des

audioprothèses, temps d'utilisation quotidienne faible ou considérations financières [49]. Le DAC rend la réhabilitation auditive d'autant plus difficile à cause des troubles de l'intelligibilité confirmés par l'audiométrie vocale (SRT et SDS bas). Le phénomène de *rolling-over* sur la courbe vocale correspond à une chute des capacités de discrimination des mots aux intensités plus fortes que celle correspondant au SRT. C'est un facteur prédictif de difficultés de réhabilitation auditive. Ce phénomène est confirmé par de faibles scores au TD. Le *rolling-over* et de faibles scores au TD sont en faveur d'un DAC. Nos résultats confirment que nos patients présentent un DAC (51% de réponses pour l'oreille droite et 24% pour l'oreille gauche en moyenne) et sont plus difficiles à appareiller efficacement à cause du *rolling-over* (SRT = 61 dB HL et SDS = 39%). Ces difficultés prévisibles d'appareillage sont contrebalancées par les bénéfices potentiels d'une réhabilitation auditive chez ces patients, d'autant que le *rolling-over* chez des patients âgés est suspect d'un déficit cognitif débutant.

Certains auteurs ont montré qu'une réhabilitation auditive monaurale était préférée par le patient comparé à une binaurale [50], probablement suite à la désynchronisation binaurale [49]. Pour un usage quotidien en monaural, les patients préfèrent l'audioprothèse sur leur meilleure oreille; l'index de latéralité [10] déterminé par le TD [51] pourrait aider à choisir l'oreille à appareiller. Comme dans notre étude, la plupart des patients ont une prédominance de l'oreille droite [52], traduite par un taux de réponses plus élevé à droite au TD, mais cet index n'est pas significatif à l'échelle individuelle [10], rendant le choix de l'oreille difficile. Nous prescrivions pour notre part systématiquement une réhabilitation bilatérale compte tenu de cette difficulté.

Conclusion

A cause de difficultés techniques et liées aux patients avec des troubles cognitifs, l'évaluation précise des seuils auditifs est un défi compte tenu de l'importance de la réhabilitation auditive chez ces patients. L'audiométrie tonale est habituellement le premier examen pratiqué, mais les ASSR sont une technique complémentaire intéressante pour préciser les seuils auditifs et prescrire une réhabilitation auditive adaptée à chaque patient. Les difficultés dans la vie quotidienne de chaque patient doivent être prises en compte pour le choix des audioprothèses, en particulier concernant la taille, le changement des piles ou l'utilisation d'audioprothèses rechargeables. D'autres études prospectives sur le long terme pourraient confirmer le ralentissement du déclin cognitif et l'amélioration de la qualité de vie après réhabilitation auditive.

Conflits d'intérêt: aucun

DISCUSSION

Ces travaux ont confirmé par notre revue de la littérature le lien entre la MA et le déficit auditif, qu'il soit périphérique ou central. Ce déficit auditif peut être un signe précoce d'entrée dans une MA et un facteur de risque de troubles cognitifs. S'il existe de nombreuses techniques d'évaluation de la fonction auditive périphérique, il n'y actuellement pas de consensus sur les examens à réaliser pour le diagnostic de DAC. La seconde étude a montré une corrélation significative entre l'audiométrie subjective et les ASSR, montrant l'intérêt de cette technique électro-physiologique dans l'arsenal diagnostique. Nous pouvons considérer que les ASSR constituent un examen auditif objectif à part entière, complémentaire de l'audiométrie tonale lorsque celle-ci est difficilement réalisable ou douteuse.

Récemment il a été montré que la réhabilitation audioprothétique de patients presbyacousiques permettait de ralentir le déclin cognitif par rapport à des patients presbyacousiques non appareillés, et de se rapprocher d'un vieillissement « normal » comparable à des sujets normo-entendants [47]. Nous avons initié au CHRU de Tours un Projet Hospitalier de Recherche Clinique inter-régional avec les CHU d'Angers, de Poitiers, et les CH du Mans et de la Rochelle, intitulé «Réhabilitation auditive et cognition chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer ou d'un déclin cognitif léger», code étude PHRI15 – DB / RACO-MA. Il s'agit d'un essai randomisé contrôlé, multicentrique, en double aveugle, en groupes parallèles, portant sur 184 patients, suivis pendant 12 mois. L'objectif principal est de démontrer que le port de l'audioprothèse permet un ralentissement du déclin cognitif à 12 mois comparativement à l'abstention thérapeutique lors d'un déficit auditif périphérique et/ou central chez les patients atteints d'une MA (au stade léger-modéré et au stade prodromal ou MCI amnésique). Cet objectif principal sera évalué par le score global de déclin cognitif (ADAS-Cog), mesuré initialement, 6 et 12 mois après l'inclusion. En plus du déclin cognitif, la qualité de vie des patients, la charge de l'aidant, le confort auditif et le gain audioprothétique seront étudiés. Deux groupes seront randomisés: un groupe avec audioprothèse fonctionnelle et un

groupe avec audioprothèse factice. Le résultat attendu est un ralentissement du déclin cognitif chez les patients atteints d'une MA avec une réhabilitation auditive (*Figure 6)*. Les retombées attendues de cette étude sont nombreuses si l'objectif principal est démontré: proposition d'une réhabilitation auditive dans l'arsenal thérapeutique de la MA en cas de surdité prouvée, alors que les traitements médicamenteux spécifiques font encore défaut; réduction de l'isolement social et amélioration de la qualité de vie et de la prise en charge; amélioration du confort auditif et de la communication avec la famille et les soignants; réduction de la charge de l'aidant. Les premières inclusions sont prévues pour début 2017.

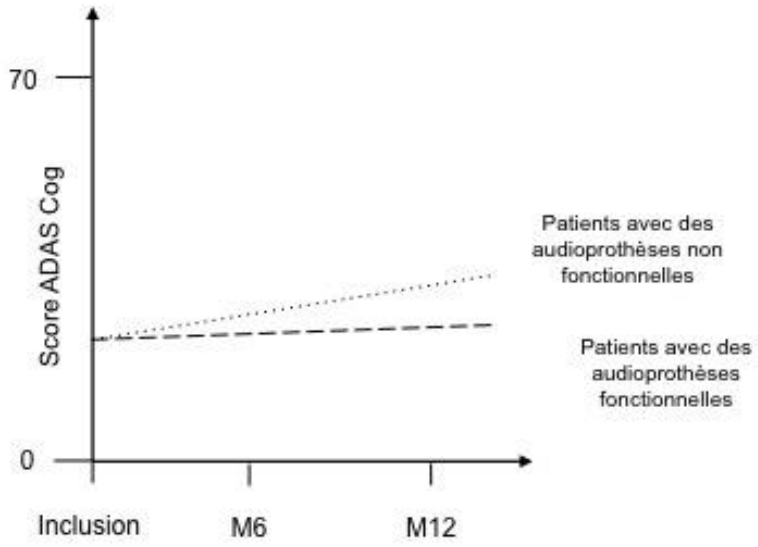


Figure 6: Résultat attendu: ralentissement du déclin cognitif chez les patients atteints d'une MA avec une réhabilitation auditive. Le score à l'échelle ADAS-Cog diminue au cours du temps (plus le score à l'échelle ADAS-Cog est élevé, plus le déficit cognitif est important).

CONCLUSION

L'émergence de la recherche sur le lien entre la cognition et l'audition a conduit à l'utilisation croissante des tests auditifs objectifs. Les ASSR sont une technique d'audiométrie objective relativement récente utilisable dans de nombreuses circonstances afin de préciser les seuils auditifs tonaux. Leur application aux adultes et enfants normo- et malentendants est déjà établie, cependant, chez les patients avec troubles cognitifs et déficit auditif central, il n'avait pas été montré de corrélation avec l'audiométrie. L'étude menée dans le service nous permet d'envisager les ASSR comme une technique d'audiométrie à part entière pour des patients non testables par audiométrie conventionnelle.

Pour le diagnostic de DAC, il n'y a pour le moment aucune attitude consensuelle sur les examens à effectuer, même si le TD est un examen reconnu dans l'évaluation du DAC.

La poursuite du PHRC inter-régional nous permettra d'appareiller efficacement une centaine de ces patients et de suivre leur évolution cognitive afin de confirmer que la réhabilitation auditive a un effet bénéfique sur l'évolution de la MA par une stimulation corticale auditive continue.

REFERENCES

[1] Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. Nat Rev Neurol. 2011; 7: 137-152

[2] McKhann GM et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommandations from the National Institute on Aging – Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011; 7(3): 263-269

[3] Sinha UK, Hollen KM, Rodriguez R, Miller CA. Auditory system degeneration in Alzheimer's disease. Neurology 1993; 43: 779-785

[4] Idrizbegovic E, Hederstierna C, Dahlquist M, Nordström C K, Jelic V, Rosenhall U. Central auditory function in early Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment. Age and aging 2011; 40: 249-254

[5] Sperling RA et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011; 7: 280-292

[6] Gates GA, Cobb JL, Linn RT, Rees T, Wolf PA, D'Agostino RB. Central auditory dysfunction, cognitive dysfunction, and dementia in older people. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1996; 122(2): 161-167

[7] Gates GA, Beiser A, Rees TS, D'Agostino RB, Wolf PA. Central auditory dysfunction may precede the onset of clinical dementia in people with probable Alzheimer's disease. JAGS. 2002; 50: 482-488

[8] Gates GA, Anderson ML, McCurry SM, Feeney MP, Larson EB. Central auditory dysfunction as a harbinger of Alzheimer's dementia. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2011 April; 137(4): 390-395

[9] Goll JC, Kim LG, Ridgway GR et al. Impairments of auditory scene analysis in Alzheimer's disease. Brain 2012; 135: 190-200

[10] Hommet C, Beauchet O, Moroni C, Mondon K, Perrier D, Berrut G, Constans T. Cerebral lateralization and hemispheric interaction in aging: what about dichotic listening ? Psychol Neuro Psychiatr Vieil 2009; 7(1): 65-72

[11] Strouse A, Wilson RH, Brush N. Recognition of dichotic digits under pre-cued and post-cued response conditions in young and elderly listeners. Br J Audiol 2000; 34: 141-51

[12] Gootjes L, Bouma A, Van Strien JW, Scheltens P, Stam CJ. Attention modulates hemispheric differences in functional connectivity: evidence from MEG recordings. Neuroimage 2006; 30: 245-53

[13] Lin FR, Ferrucci L, Jeffrey Metter E, An Y, Zonderman AB, Resnick SM. Hearing Loss and cognition in the Baltimore longitudinal study of aging. Neuropsychology. 2011; 25(6): 763-770

[14] Gallacher J, Ilubaera V, Ben-Shlomo Y et al. Auditory threshold, phonologic demand, and incident dementia. Neurology. 2012 Oct 9; 79(15): 1583-90

[15] Lin FR, Yaffe K, Xia J, et al. Hearing loss and cognitive decline among older adults. JAMA Intern Med. 2013 Feb 25; 173(4)

[16] Li CM, Zhang X, Hoffman HJ,Cotch MF, Themann CL, Wilson MR. Hearing impairment associated with depression in US adults, national health and nutrition examination survey 2005-2010. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015; 140(4): 293-302

[17] Park JH, Lee SY, Song JJ, Choi BY, Koo JW. Electrocochleographic findings in superior canal dehiscence syndrome. *Hearing Res.* 2015; 323: 61-67

[18] Bargen GA. Chirp-evoked auditory brainstem response in children: a review. *Am J Audiol.* 2015; 24: 573-583

[19] Korczak P, Smart J, Delgado P, Strobel TM, Bradford C. Auditory steady-state responses. *J Am Acad Audiol*. 2012; 23(3): 146-170

[20] Yuvaraj P, Mannarukrishnaiah J. Cortical evoked potentials and hearing aids in individuals with auditory dys-synchrony. *J Int Adv Otol.* 2015; 11(3): 236-242

[21] Munro KJ, Purdy SC, Ahmed S, Begum R, Dillon H. Obligatory cortical auditory evoked potential waveform detection and differenciation using a commercially available clinical system: HEARLab™. Ear Hear. 2011; 32(6): 782-786

[22] Galambos R. A 40-Hz auditory potential recorded from the human scalp. *Nicolet Potentials.* 1981; 1: 12

[23] Deguine O, Darrouzet V. *Electrophysiologie en ORL.* Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou. 2008; 64-71

[24] Tlumak AI, Durrant JD, Collet L. 80 Hz auditory steady-state responses (ASSR) at 250 Hz and 12000 Hz. *International Journal of Audiology.* 2007; 46: 287-292

[25] Artières F, Bizaguet E, Bouccara D, Dauman R, Meyer B, Meyer-Bisch C, Ohresser M, Renard X, Collette JL. Le guide de bonnes pratiques en audiométrie de l'adulte. 2015

[26] Stapells DR. Frequency-specific ABR and ASSR threshold assessment in young infants. RC Seewald and AM Tharpe (eds), Comprehensive handbook of pediatric audiology (pp 409-448)

[27] Cho SW, Han KH, Jang HK, Chang SO, Jung H, Lee JH. Auditory brainstem responses to CE-Chirp® stimuli for normal ears and those with sensorineural hearing loss. *Int J Audiol*. 2015; 54(10): 700-4

[28] Ross B, Pantev C. Auditory steady-state responses reveal amplitude modulation gap detection thresholds. Journal of the Acoustical Society of America. 2004; 115 (5): 2193-2206

[29] Rickards FW, Tan LE, Cohen LT, Wilson OJ, Drew JH, Clark GM. Auditory-steady state evoked potential in newborns. British Journal of Audiology. 1994; 28: 327-337

[30] Cohen LT, Rickards FW, Clark GM. A comparison of steady-state evoked potentials to modulated tones in awake and sleeping humans. Journal of the Acoustical Society of America. 1991; 90: 2467-2479

[31] François M, Teissier N, Barthod G, Nasra Y. Sedation for children 2 to 5 years of age undergoing auditory brainstem response and auditory steady state responses recordings. International Journal of Audiology. 2012; 51(4): 282-286

[32] Savio G, Cardenas J, Perez-Abalo M, Gonzalez A, Valdes J. The low and high frequency auditory steady-state responses mature at different rates. Audiology and Neurotology. 2001; 6: 279-287

[33] Beck RM, Ramos BF, Grasel SS, Ramos HF, Moraes MF, Almeida ER, et al. Comparative study between pure-tone audiometry and auditory steady-state responses in normal hearing subjects. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. 2014; 80: 35-40

[34] Mülher R, Mentzel K, Verhey J. Fast hearing-threshold estimation using multiple auditory steady-state responses with narrow-band chirps and adaptive stimulus pattern. The Scientific World Journal. 2012; Article ID 192178, 7 pages

[35] Canale A, Lacilla M, Cavalot AL, Albera R. Auditory steady-state responses and clinical applications. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2006; 263: 499-503

[36] Perez-Abalo MC, Savio G, Torres A, Martin V, Rodriguez E, Galan L. Steady state responses to multiple amplitude-modulated tones: an optimized method to test frequency-specific thresholds in hearing-impaired children and normal-hearing subjects. Ear Hear. 2001 Jun; 22(3): 200-11

[37] Duarte JL, Alvarenga KF, Garcia TM, Costa Filho OA, Lins OG. Auditory steady-state response in the auditory evaluation: clinical application. PróFono Revista de Atualização. 2008 abr-jun; 20(2): 105-10

[38] Scherf F, Brokx J, Wuyts FL, Van de Heyning PH. The ASSR: clinical application in normal-hearing and hearing-impaired infants and adults, comparison with the click-evoked ABR and pure-tone audiometry. International Journal of Audiology. 2006; 45(5): 281-286

[39] Jafari Z, Malayeri S, Ashayeri H, Farahani MA. Adults with auditory neuropathy: comparison of auditory-steady state response and pure-tone audiometry. Journal of American Academy of Audiology. 2009; 20(10): 621-628

[40] Kaga K. Auditory nerve disease and auditory neuropathy spectrum disorders. Auris Nasus Larynx. 2015; http://dx.doi.org/10.1016/j.anl.2015.06.008

[41] Starr A, Picton TW, Sininger Y, Hood LJ, Berlin CI. Auditory Neuropathy. Brain. 1996; 25: 233-238

[42] Galambos R, Makeig S, Talmachoff PJ. A 40 Hz auditory potential recorded from the human scalp. Proc Natl Acad Sci. 1981; 78(4): 2643–2647

[43] Petersen RC, Aisen P, Boeve BF et al. Mild cognitive impairment due to Alzheimer disease in the community. Ann Neurol. 2013; 74(2):199-208

[44] Miquelino de Oliveira Beck R, Faria Ramos B, Schuster Grasel S et al. Comparative study between pure tone audiometry and auditory steady-state responses in normal hearing subjects. Braz J Otorhinolaryngol. 2014; 80(1): 35-40

[45] Dimitrijevic A, John MS, Van Roon P et al. Estimating the audiogram using multiple auditory steady-state responses. J Am Acad Audiol. 2002; 13: 205–224

[46] Burkard RF, Don M, Eggermont JJ. Auditory Evoked Potentials – Basic principles and clinical application. Lippincott, Williams and Wilkins. 1st edition; 2006: 454

[47] Amieva H, Ouvrard C, Giulioli C et al. Self-reported hearing loss, hearing aids, and cognitive decline in elderly adults: a 25-year study. JAGS. 2015; 63: 10

[47] Gates GA, Gibbons LE, McCurry SM et al. Executive dysfunction and presbycusis in older persons with and without memory loss and dementia. Cogn Behav Neurol. 2010; 23: 218-23

[48] Palmer CV, Adams SW, Bourgeois M et al. Reduction in caregiver-identified problem behaviors in patients with Alzheimer disease post-hearing-aid fitting. J Speech Lang Hear Res. 1999 Apr; 42(2): 312-28

[49] Bakhos D, Villeneuve A, Kim S et al. Hearing loss and Alzheimer's disease. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2015; 13(2): 195-204

[50] Henkin Y, Waldman A, Kihon-Rabin L. The benefits of bilateral versus unilateral amplification for the elderly: are two always better than one? J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2007; 18: 201-216

[51] Kimura D. Some effects of temporal-lobe damage on auditory perception. Can J Psychol. 1961; 15: 156-65

[52] Hugdahl K. Dichotic listening in the study of auditory laterality. In: Hugdahl K, Davidson RJ, eds. The asymmetrical brain. Cambridge MA: MIT Press. 2003; 441-75

ANNEXE

Audiometric evaluation in patients with Alzheimer's disease

Corresponding author:

Alexandre Villeneuve, MD – Department of ENT – Head and Neck Surgery – Regional Hospital University Centre of Tours – 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 9, Fax: 02 47 47 36 00

Short title: ASSR and pure-tone audiometry in patients with Alzheimer's disease

Key-Words: Alzheimer's disease; Pure-tone audiometry; Auditory steady-state responses; Pearson's coefficient; Central auditory dysfunction

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Abstract

Objectives: to assess the validity of ASSR as a complementary diagnostic test for peripheral hearing loss by proving a significant correlation between behavioral thresholds and ASSR.

Design: monocentric prospective study from November 2014 to April 2015.

Setting: The ENT – Head and Neck Surgery Department and Geriatrics Department in a French Regional and University Hospital.

Participants: Patients over 75 years-old with cognitive impairment (Alzheimer's disease or mild-cognitive impairment) with a Mini Mental State Examination score under 27/30, and without hearing aids. Exclusion criterias were: otoscopic and middle ear abnormalities, retro-cochlear lesion, other types of dementia and central nervous system disease altering cerebral lateralization.

Intervention: Pure-tone audiometry, speech audiometry, dichotic listening test and auditory steady-state responses recording.

Measurements: The correlations between these exams were studied with Pearson's correlation coefficient and Student's t-test. Results were significant if $p<0.05$.

Results: Twenty-three ears were analyzed, from twelve patients. There were 6 women and 6 men with cognitive impairment, mean-age 82.1 (± 4.6) years-old and mean MMSE score was 21.3/30 (± 5.7). The correlation between pure-tone audiometry and ASSR was significant for all frequencies: $r=0.55$ ($p=0.006$) for 500 Hz, $r=0.58$ ($p=0.005$) for 1000 Hz, $r=0.61$ ($p=0.003$) for 2000 Hz and $r=0.66$ ($p=0.002$) for 4000 Hz. There was no significant correlation between the MMSE and the difference between ASSR and PTA on each frequency. The dichotic listening test showed a right ear advantage (50.9%, $p=0.039$).

Conclusion: The ASSR in patients with cognitive impairment and understanding troubles is a promising complementary technique to estimate the hearing thresholds.

Introduction

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease affecting elderly subjects. It is the major cause of dementia; its prevalence doubles for every twenty years in age, and it even triples every decade after 75 years old [1]. The annual incidence of AD is approximately 7% in patients older than 85 years [2]. The American National Institute on Aging and the Alzheimer's Association reported diagnosis criteria of AD [3]. Risk factors have been identified, including mutations of apolipoprotein E (ε4 allele), female sex in patients older than 80 years old, diabetes, high blood pressure, smoking, sedentary lifestyle, short schooling and low social interactions [4]. More recently, hearing loss has been suspected to increase the risk of AD [5]. Prodromal AD is integrated into the larger concept of Amnestic Mild Cognitive Impairment (MCI), which usually represents the prodromal phase of AD. It is defined as subjects showing episodic memory loss of the hippocampal type (characterized by a free recall deficit on testing, not normalized with cueing) not severe enough to affect the instrumental activities of daily living and thus do not warrant a diagnosis of dementia. Actually, no formal diagnosis exists, the diagnosis is made on post-mortem histopathological examination. The main lesions are caused by glial amyloid-β fibrils deposits and intra-axonal neurofibrillary tangles (NFT) in the cerebral cortex, starting in the transentorhinal cortex and spreading to the whole cortex in advanced AD. NFT follow a precise pattern, starting in the transentorhinal cortex and then progressing to the whole temporal lobe. These lesions will spread to the auditory cortex (primary, secondary and association auditory cortical areas. The length of pyramidal neurons in the planum temporale is also shorter in AD patients with a decrease of hemispheric asymmetry [6], although hemispheric asymmetry increases in healthy elderly subjects [7].

Both MCI and AD are associated with auditory dysfunction due to NFT reaching primary, secondary and associative cortical auditory areas. Post mortem study, of subjects with AD, showed NFT and amyloid-β fibrils in auditory areas in all patients and in ascending

auditory pathways (inferior colliculi and medial geniculate bodies) [8]. This auditory dysfunction is called central auditory dysfunction (CAD). In cases of CAD, we usually observe a discordance between the behavioral threshold and the speech recognition performance during audiometric tests [9]. The CAD can also be studied with dichotic listening tests (DT) [10]: performances can be weaker in cases of CAD, but DT is actually considered as a group factor, not an individual marker. Previous studies showed that peripheral hearing loss (presbycusis) is a risk factor for AD [11] and the degree of hearing loss is correlated with the degree of cognitive impairment [12]. Consequence of hearing loss is reduced social interaction and isolation [13]. All of these data on hearing loss and cognition and quality of life are important and support the importance of diagnosis and auditory rehabilitation in these patients.

The determination of hearing thresholds is the first step to decide an auditory rehabilitation. Usually, pure-tone audiometry (PTA) is used to determine the behavioral thresholds on several frequencies. However, PTA might be difficult to perform in patients with severe cognitive impairment because of their difficulties in understanding the instructions. Objective electrophysiological audiometry might solve these problems. Auditory steady-state response (ASSR) is an electrophysiological objective measure for determining hearing thresholds on four frequencies without subjects' participation [14]. The validity of ASSR has not been established to determine hearing thresholds in AD/MCI subjects.

The aim of this study was to assess the validity of ASSR as a complementary diagnostic test to determine hearing thresholds in AD/MCI subjects.

Patients and Methods

Our study is a single centre prospective study conducted from November 2014 to April 2015. Patients were recruited in the memory clinic (Memory, Resources and Research Centre).

Patients

Inclusion criteria included cognitive impairment in patients: AD according to the American National Institute on Aging and the Alzheimer's Association [3] and MCI according to Petersen's criteria [15]. All patients were 75 years old or older and had a Mini-Mental State Examination (MMSE) under 27/30, determined by their geriatrician. None of the patients had an auditory rehabilitation.

Exclusion criteria were otoscopic abnormalities, middle ear surgery, abnormal tympanogram, other types of dementia than AD, retro-cochlear lesion or central nervous system disease altering cerebral lateralization.

None of the patients had surgical or medical otologic history. Otoscopy and tympanometry excluded any pathology of the external auditory canal, tympanic membrane and middle ear.

Eighteen patients were included, and six women were excluded because PTA was impossible due to excessive cognitive impairment (mean MMSE 12/30). ASSR only were performed for these patients. The correlation between ASSR and PTA was impossible to perform for these patients. For another patient one ear was not recorded with ASSR due to muscular artefacts during the recordings. Two different audiologists performed the threshold determinations using behavioral audiometry and the ASSR system.

Methods

Patients follow-up

Patients were followed in the Geriatric Department and Memory Clinic. The diagnosis of AD or MCI was performed after clinical, neuropsychological, biological and brain imaging exams by their geriatrician according to the criteria of AD reported by the American National Institute on Aging and the Alzheimer's Association [5].

PTA and speech audiometry

Behavioral thresholds were measured using PTA at 500, 1000, 2000 and 4000 Hz in a soundproof booth with a MADSEN ORBITER 922 version 2 audiometer, Sennheiser HDA200 headphones for air-conduction and a RadioEar B71 oscillator for bone-conduction. The speech recognition threshold ((SRT), the softest level in dB (HL) at which the patient can correctly repeat the words 50% of the time), speech discrimination score ((SDS), corresponding to number of words that the patient can repeat at the level of SRT + 35 dB) and the maximum intelligibility (with Fournier's word lists) were determined in speech audiometry. Mean audiometric behavioral threshold was defined by the mean of threshold values at 500, 1000, 2000 and 4000 Hz ((500 + 1000 + 2000 + 4000)/4).

Dichotic listening test

The DT was performed with the same audiometer; two lists of dissyllabic words were used simultaneously (dichotic test from Lafon) and presented at the SDS level (SRT + 35 dB). The number of recognized words in each ear was noted.

ASSR

ASSRs were recorded using the Eclipse platform (Interacoustics®, Assens, Denmark), which allows simultaneous stimulation at four frequencies on both ears. ASSR thresholds were measured using pure-tone stimuli at carrier frequencies of 500, 1000, 2000 and 4000 Hz using a modulation frequency of 40 Hz and presented via insert earphones (EAR TONE ABR3A).

The maximum stimulation level was 110 dB HL. The starting level was the PTA threshold at frequency X + 10 dB HL, then intensity of the stimulation was adjusted (10 dB down and 5 dB up step sizes). This test was unharmful and very well tolerated by the patients (most of them nearly slept during the test). The ASSR system provides a correction table (v.2.0) to convert the raw ASSR values (nHL) and to estimate the HL (eHL) audiogram.

Data analysis

Behavioral audiometric thresholds were compared to ASSR thresholds (eHL). Pearson's correlation and linear regression were performed at each frequency. We used these tests to estimate the correlation between the MMSE and the mean difference between ASSR and PTA thresholds. The t-test was performed to compare the responses in the DT. Results were considered significant if $p < 0.05$ (α=5%). We used the software Prism v.6 to perform these statistical analysis.

The local ethics committee approved this study under number 2014-A01708-39.

Results

Twelve patients (6 women) were included (8 AD and 4 MCI), mean age 82.1 (± 4.6) years old. Global MMSE score was 21.3/30 (± 5.7) [25.5/30 (± 0.6) for MCI and 19.25 (± 6.1) for AD patients]. Twenty-three ears were analyzed. In one case, given muscular artefacts, the responses were not analyzed for one ear. The duration of the PTA was 20 (± 4) minutes and 35 (± 12) minutes for the ASSR.

Mean PTA (average on 500, 1000, 2000 and 4000 Hz) was 50.2 (± 23.1) dB HL. Mean audiometric behavioral thresholds were 37.6 (± 20.8), 42.4 (± 21.2), 54.3 (± 20.7) and 66.3 (± 19.7) dB HL for 500, 1000, 2000 and 4000 Hz, respectively. Mean estimated ASSR thresholds were 47.1 (± 22), 52.3 (± 19.2), 55.5 (± 15.6) and 64.2 (±14) dB eHL for 500, 1000, 2000 and 4000 Hz, respectively.

The difference between PTA and ASSR thresholds for each patient were not correlated to the MMSE on each frequency. Pearson's correlation coefficients were r=0.08 (p=0.8) for 500 Hz, r=0.02 (p=0.9) for 1000 Hz, r=0.33 (p=0.3) for 2000 Hz and r=0.27 (p=0.4) for 4000 Hz.

Figure 1 shows estimated ASSR thresholds (in dB eHL) as a function of behavioral thresholds for each frequency. Pearson's correlation coefficients were r=0.55 (p=0.006) for 500 Hz, r=0.58 (p=0.005) for 1000 Hz, r=0.61 (p=0.003) for 2000 Hz and r=0.66 (p=0.002) for 4000 Hz. These results demonstrate a significant correlation ($p<0.05$) between behavioral thresholds and estimated ASSR thresholds for all frequencies.

Concerning speech audiometry, the mean SRT was 61 (± 24) dB HL and mean SDS was 39% (± 45). We observed a discordance between SRT and mean PTA threshold [50.2 (± 23.1) dB HL].

In the DT, the number of correct responses was 51% for the right ear and 24% for the left ear. A significant difference was observed ($p = 0.039$).

Hearing aids were prescribed binaurally but one patient preferred a monaurally auditory rehabilitation.

Discussion

This is a preliminary study of auditory evaluation in AD and MCI patients to evaluate the ASSRs in these populations because this technique requires validation before routine use in clinical practice. We demonstrated a significant correlation ($p<0.05$) for all frequencies between PTA and ASSR in patients with AD and MCI. Compared to previous studies [16-19] on normal hearing adults, we obtained a weaker correlation (*Table 1)*, but we studied a quite different population of aged (> 75 years-old) and cognitive impaired (MMSE < 27/30) patients. Several hypotheses can explain this weaker correlation.

In this study, the Pearson's correlation coefficient between PTA and ASSR increased from low to high frequencies (from 0.55 for 500 Hz to 0.66 for 4000 Hz). This finding has been demonstrated in a previous study [20]. The authors showed that the correlation coefficients were higher in patients with a sensorineural hearing loss, probably due to recruitment that induces a higher amplitude of responses above the threshold and makes it easier to distinguish from EEG noise. The lower correlation for 500 Hz can be explained by the technical difficulties to extract the ASSR signal from the background noise, because the frequency of the background noise is close to 500 Hz [21]. Given the supposed cortical origin of the ASSR signal with a 40 Hz modulation frequency that we used, cortical lesions induced by DNF and amyloid-β fibrils could explain the lower correlation between ASSR and PTA compared to patients without cortical lesions. The exact origin of the recorded ASSR is still uncertain but it is considered that it originates from both the primary auditory cortex and the brainstem with a 40 Hz modulation frequency and from the brainstem only with an 80 Hz modulation frequency [22]. An 80 Hz modulation frequency could be studied in these subjects to obtain brainstem-only ASSR responses. We could not use the 80 Hz modulation frequency because our equipment did not allow its use.

Our findings concerning the results of the MMSE were not correlated with the differences between ASSR and PTA thresholds for each frequency, suggesting that the depth of cognitive decline does not affect the correlation between ASSR and PTA. A major interest would be the use of ASSR instead of PTA for patients who can't perform a satisfying PTA.

To obtain a precise evaluation of hearing thresholds, subjective tests such as PTA are usually performed, and ABR is still the gold-standard for an objective evaluation of hearing capacities. However, the advantage of ASSR is the frequency-specific assessment at several frequencies simultaneously, whereas ABR provides a global threshold for a large frequency range around 2000 to 4000 Hz, without any specificity, though 4000 Hz is considered the main frequency in ABR stimuli. ASSR should be considered as a complement to ABR and PTA in these subjects.

A recent study showed that hearing-impaired patients fitted with hearing aids had the same profile of cognitive decline over 25 years as normal-hearing patients of the same age and educational level [7]. These findings suggest that early auditory rehabilitation permit to prevent cognitive decline, so threshold determination in the population with cognitive impairment is critical to propose hearing aids. Thus, auditory rehabilitation could be a factor for stabilization of cognitive decline via a continuous stimulation of the cortical auditory areas with some benefits on executive functions and reduction of behavioral disorders [23; 24]. Another benefit is the increased communication with the therapists and certainly increased effectiveness of neuropsychological therapies. Consequently, social isolation might be avoided or at least reduced.

At the present time, many physicians do not suggest an auditory rehabilitation for patients with cognitive decline for several different reasons: loss of the hearing aids due to memory problems, manipulation difficulties because of executive dysfunctions and the small size of the hearing aids, short time of everyday use or financial considerations [25]. Additionally, the CAD

makes the auditory rehabilitation harder because of impaired speech recognition ability as shown by poor results on speech audiometry in our population with low SRT and low SDS. The rolling-over on the vocal curve corresponds to the decrease of the word recognition scores with higher intensities than the SRT. It is predictable of harder auditory rehabilitation. It is confirmed by poor scores on the DT. The rolling-over and poor DT scores are in favor of CAD. Our results confirmed that our patients present a CAD (51% of responses for the right ear and 24% for the left ear) and are more difficult to rehabilitate because of the rolling-over (SRT = 61 dB HL and SDS = 39%). Although the auditory rehabilitation may be difficult, these difficulties are counter-balanced by the potential foregoing benefits. Furthermore, rolling-over on the vocal curve in elderly patients is suspect of early cognitive impairment.

Concerning rehabilitation modalities, some authors have shown that monaural rehabilitation could be better than binaural [26], possibly due to binaural desynchronization [25] via binaural interference. For everyday use, patients prefer the best-hearing ear for monaural amplification; the laterality index [27] determined by the DT [28] may help in choosing which ear to amplify. As we found in our series, most patients have a right ear advantage [29], meaning that they have better results for the right ear during the DT. The laterality results were not significant on a single individual level but were on a large group level [27].

Conclusion

Because of technical and patient-related difficulties, a precise evaluation of hearing thresholds is challenging in this population, given the importance of auditory rehabilitation for these patients. PTA is usually the first exam performed, but ASSR is a complementary technique to determine auditory thresholds and to prescribe the most well adapted auditory rehabilitation for each patient. The specific difficulties in everyday living of each patient must be considered when selecting and fitting hearing aids including size of the instrument, use of batteries or rechargeable devices. Additional longitudinal long-term studies should be performed to confirm the slowing of cognitive decline after auditory rehabilitation and the changes in quality of life.

References

[1] Ferri CP, Prince M, Brayne C et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet. 2005; 366: 2112-2117

[2] Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. Nat Rev Neurol. 2011; 7: 137-152

[3] McKhann GM et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging – Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011; 7(3): 263-269

[4] Coley N, Andrieu S, Gardette V et al. Dementia prevention: methodological explanations for inconscient results. Epidemiol Rev. 2008; 30: 35-66

[5] Amieva H, Ouvrard C, Giulioli C et al. Self-reported hearing loss, hearing aids, and cognitive decline in elderly adults: a 25-year study. JAGS. 2015; 63: 10

[6] Kutova M, Mrzilkova J, Kirdajova D et al. Simple method for evaluation of planum temporale pyramidal neurons shrinkage in post-mortem tissue of Alzheimer disease patients. BioMed Research International. 2014; Article ID 607171: 6 pages

[7] Jerger J. Asymmetry in auditory function in elderly persons. Semin Hear. 2001; 22: 255-269

[8] Sinha UK, Hollen KM, Rodriguez R et al. Auditory system degeneration in Alzheimer's disease. Neurology 1993; 43: 779-785

[9] Idrizbegovic E, Hederstierna C, Dahlquist M et al. Central auditory function in early Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment. Age and aging 2011; 40: 249-254

[10] Hommet C, Mondon K, Berrut G et al. Central auditory processing in aging: the dichotic listening paradigm. J Nutr Health Aging. 2010 Nov; 14(9): 751-756

[11] Gates GA, Anderson ML, McCurry SM et al. Central auditory dysfunction as a harbinger of Alzheimer dementia. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2011; 137: 390-395

[12] Gallacher J, Ilubaera V, Ben-Shlomo Y et al. Auditory threshold, phonologic demand, and incident dementia. Neurology. 2012 Oct 9; 79(15): 1583-90

[13] Mulrow CD, Aguilar C, Endicott JE et al. Association between hearing impairment and the quality of life of elderly individuals. J Am Geriatr Soc. 1990 Jan; 38(1): 45-50

[14] Galambos R, Makeig S, Talmachoff PJ. A 40 Hz auditory potential recorded from the human scalp. Proc Natl Acad Sci. 1981; 78(4): 2643–2647

[15] Petersen RC, Aisen P, Boeve BF et al. Mild cognitive impairment due to Alzheimer disease in the community. Ann Neurol. 2013; 74(2): 199-208

[16] Duarte JL, Alvarenga KF, Garcia TM et al. Auditory steady-state response in the auditory evaluation: clinical application. PróFono Revista de Atualização. 2008 abr-jun; 20(2): 105-10

[17] Miquelino de Oliveira Beck R, Faria Ramos B, Schuster Grasel S et al. Comparative study between pure tone audiometry and auditory steady-state responses in normal hearing subjects. Braz J Otorhinolaryngol. 2014; 80(1): 35-40

[18] Dimitrijevic A, John MS, Van Roon P et al. Estimating the audiogram using multiple auditory steady-state responses. J Am Acad Audiol. 2002; 13: 205–224

[19] Jafari Z, Malayeri S, Ashayeri H et al. Adults with Auditory Neuropathy: Comparison of Auditory Steady State Response and Pure Tone Audiometry. J Am Acad Audiol. 2009; 20(10): 621-628

[20] Ross B, Pantev C. Auditory steady-state responses reveal amplitude modulation gap detection thresholds. J Acoust Soc Am. 2004; 115(5): 2193-2206

[21] Burkard RF, Don M, Eggermont JJ. Auditory Evoked Potentials – Basic principles and clinical application. Lippincott, Williams and Wilkins. 1st edition; 2006: 454

[22] Stapells DR. Frequency-specific ABR and ASSR thresholds assessment in young infants. Comprehensive handbook of pediatric audiology. RC Seewald and AM Tharpe editions. San Diego, 2011: pp.409-48

[23] Gates GA, Gibbons LE, McCurry SM et al. Executive dysfunction and presbycusis in older persons with and without memory loss and dementia. Cogn Behav Neurol. 2010; 23: 218-23

[24] Palmer CV, Adams SW, Bourgeois M et al. Reduction in caregiver-identified problem behaviors in patients with Alzheimer disease post-hearing-aid fitting. J Speech Lang Hear Res. 1999 Apr; 42(2): 312-28

[25] Bakhos D, Villeneuve A, Kim S et al. Hearing loss and Alzheimer's disease. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2015; 13(2): 195-204

[26] Henkin Y, Waldman A, Kihon-Rabin L. The benefits of bilateral versus unilateral amplification for the elderly: are two always better than one? J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2007; 18: 201-216

[27] Hommet C, Beauchet O, Moroni C et al. Cerebral lateralization and hemispheric interaction in aging: what about dichotic listening? Psychol NeuroPsychiatr Vieil. 2009; 7(1): 65-72

[28] Kimura D. Some effects of temporal-lobe damage on auditory perception. Can J Psychol. 1961; 15: 156-65

[29] Hugdahl K. Dichotic listening in the study of auditory laterality. In: Hugdahl K, Davidson RJ, eds. The asymmetrical brain. Cambridge MA: MIT Press. 2003: 441-75

Graphics

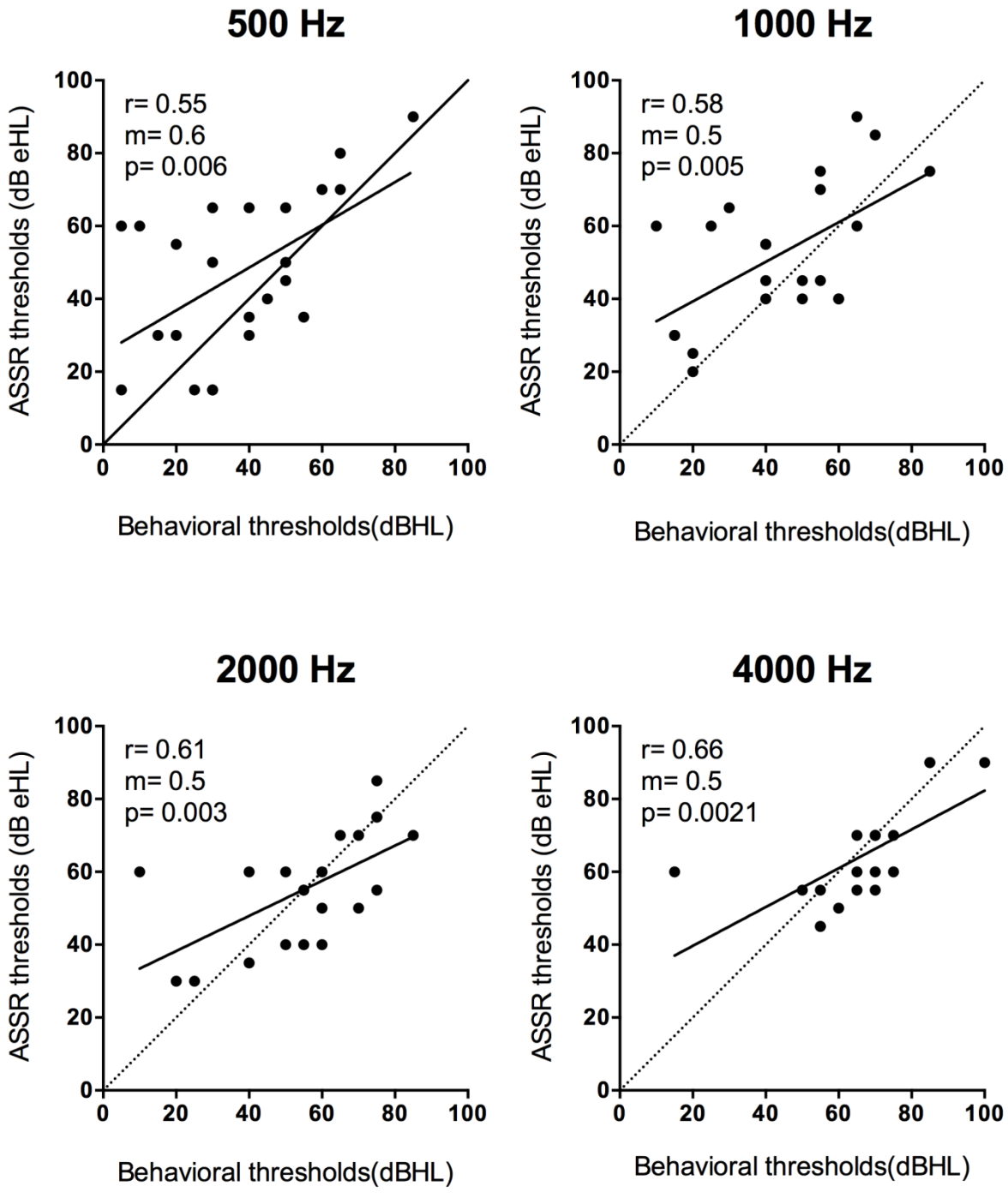


Figure 1

Authors, year	Population (n=number of patients)	Comparison between *PTA (dBHL)* et ASSR (edBHL)			
		500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz
Miquelino de Oliveira Beck et al., 2014 [17]	Normal-hearing adults (n=28)	p=0.30	p=0.30	p=0.30	p=0.30
Jafari et al., 2009 [19]	Patients with auditory neuropathy (n=16)	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
Dimitrijevic et al., 2002 [18]	Hearing-impaired adults (n=31)	r=0.85 p<0.05	r=0.94 p<0.05	r=0.95 p<0.05	r=0.95 p<0.05
Duarte et al. , 2008 [16]	Hearing-impaired adults and children (n=48)	r=0.88 p<0.01	r=0.93 p<0.01	r=0.93 p<0.01	r=0.88 p<0.01
Present study, 2015	Elderly patients with cognitive decline (n=12)	r=0.55 p=0.006	r=0.58 p=0.005	r=0.61 p=0.003	r=0.66 p=0.0021

Table 1

Legends

Figure 1: ASSR thresholds as a function of behavioral thresholds for each frequency. The Pearson's correlation coefficients (r) are all significant ($p<0.05$) and the slope of the curve is indicated (m).

Table 1: Studies that compared pure-tone audiometry (PTA) and ASSR in various populations of different hearing levels. Some used a Pearson's correlation coefficient (Dimitrijevic, Duarte and our study) and others compared the mean thresholds with a Student's t-test (Beck and Jafari).

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen
de la Faculté de médecine de TOURS

Académie d'Orléans – Tours

Université François-Rabelais

Faculté de Médecine de TOURS

VILLENEUVE Alexandre Simon

88 pages – 1 tableau – 6 figures

Résumé :

Introduction : La maladie d'Alzheimer (MA) est la maladie neurodégénérative la plus fréquente affectant les fonctions cognitives et exécutives. Un déficit auditif d'origine périphérique ou centrale est fréquemment retrouvé chez ces patients et peut être un mode de découverte de la MA et un facteur de risque. L'étude de l'audition chez ces patients est un enjeu diagnostique et thérapeutique important qui pourrait ralentir le déclin cognitif. L'objectif de ce travail est de présenter les rapports qui existent entre la MA et la surdité puis d'évaluer la place des potentiels évoqués auditifs stationnaires (ASSR) dans cette population.
Méthode : Nous avons effectué une revue de la littérature sur le lien entre MA et déficit auditif, puis comparé l'audiométrie tonale aux ASSR pour l'évaluation des seuils auditifs chez les patients atteints de troubles cognitifs (Mild-Cognitive Impairment et MA).
Résultats : Le déficit auditif, périphérique et central, est un facteur de risque de développer une démence, d'autant plus qu'il est sévère, et constitue un signe précoce de MA. Il est nécessaire d'évaluer de manière fiable les seuils auditifs. L'audiométrie objective pourrait avoir une place dans cette évaluation.
L'étude comparant l'audiométrie tonale et les ASSR portait sur 23 oreilles de patients atteints de MA, d'âge moyen 82.1 ans (± 4.6) avec un MMSE moyen de 21.3/30 (± 5.7). La corrélation entre l'audiogramme tonal et les ASSR était significative pour les fréquences étudiées: r=0.55 (p=0.006) à 500 Hz, r=0.58 (p=0.005) à 1000 Hz, r=0.61 (p=0.003) à 2000 Hz et r=0.66 (p=0.002) à 4000 Hz.
Conclusion : La réhabilitation auditive précoce des patients atteints de troubles cognitifs, après évaluation précise des seuils auditifs, est un enjeu thérapeutique majeur avec comme objectif probable de freiner le déclin cognitif et de faciliter la compréhension par le patient des thérapeutiques non médicamenteuses. Des recherches cliniques sur l'intérêt de cette réhabilitation auditive permettraient d'évaluer précisément ce bénéfice.

Mots clés :

Electrophysiologie ; Auditory Steady-State Responses ; Audiométrie tonale ; Maladie d'Alzheimer ; Déficit auditif central

Jury :

Président : Monsieur le Professeur Emmanuel LESCANNE, PU-PH, CHRU de Tours
Membres : Monsieur le Professeur Stéphane HANS, PU-PH, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris
Madame le Professeur Caroline HOMMET, PU-PH, CHRU de Tours
Monsieur le Professeur Sylvain MORINIERE, PU-PH, CHRU de Tours
Monsieur le Docteur David BAKHOS, MCU-PH, CHRU de Tours
Madame le Docteur Caroline SOIN, PH, CHR d'Orléans

Date de la soutenance : 8 Septembre 2016