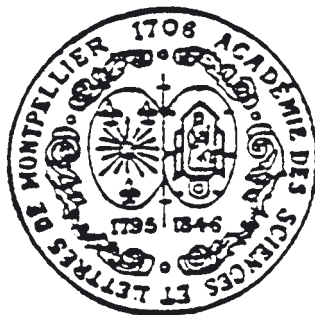


**BULLETIN**  
**DE**  
**L'ACADÉMIE DES SCIENCES**  
**ET LETTRES**  
**DE**  
**MONTPELLIER**



NOUVELLE SÉRIE  
TOME 39  
ANNÉE 2008

ISSN 1146-7282

*Séance du 17 mars 2008*

**Le vertige positionnel paroxystique bénin.  
Apport de la recherche fondamentale.**

**par Alain SANS**

Le vertige positionnel paroxystique bénin (VPPB) est provoqué par une position précise de la tête, toujours la même. Il s'agit d'un vertige violent qui survient par crises, durant moins d'une minute, mais pendant une période de 10 jours environ. D'origine vestibulaire périphérique, il ne présente aucun caractère de gravité. Le VPPB est fréquent chez les personnes de plus de 50 ans et les femmes en sont deux fois plus atteintes que les hommes.

La cause du vertige paroxystique bénin (VPPB) est communément associée, depuis l'observation de Schuknecht (1969) montrant des dépôts anormaux d'une substance homogène et pierreuse sur la cupule du canal postérieur, à des otoconies qui se seraient détachées des membranes otoconiales utriculaires ou sacculaires. Les otoconies en partie désagrégées formeraient des débris qui, associés à des protéines, donneraient un amalgame plus ou moins adhérent sur la cupule des ampoules ou flottant dans les canaux semi circulaires. Cette théorie, bien que non démontrée, présente l'avantage d'expliquer l'efficacité des manoeuvres libératoires. Cependant, de nombreuses questions se posent malgré tout aux praticiens :

- les otoconies peuvent-elles vraiment se détacher de la membrane otoconiale?
- une fois formées restent-elles stables tout au long de la vie ou sont-elles l'objet d'un renouvellement permanent?
- pourquoi les femmes sont-elles plus sujettes au VPPB que les hommes?

Nous allons tenter de répondre à ces interrogations dans la mesure où ces dernières années, des progrès considérables ont été réalisés concernant la composition et la formation des otoconies. De plus, des recherches expérimentales récentes permettent d'émettre une nouvelle hypothèse sur les causes de la fréquence du VPPB chez les femmes (Vibert et al. 2008)

### **Hypothèses sur les causes du VPPB**

L'oreille interne est composée de la cochlée, organe de l'audition et du vestibule, organe de l'équilibration. Le vestibule renferme les récepteurs ampullaires et maculaires qui nous renseignent sur la position de la tête dans l'espace. Les récepteurs ampullaires enregistrent les accélérations angulaires. Ils se trouvent dans un élargissement (ampoule), des canaux semi-circulaires. Ces derniers sont situés perpendiculairement les uns par rapport aux autres dans les trois plans de l'espace. Quant aux récepteurs maculaires, formés de l'utricule et du saccule, ils sont situés dans la cavité vestibulaire et ont pour rôle de capter la gravité (Fig. 1)

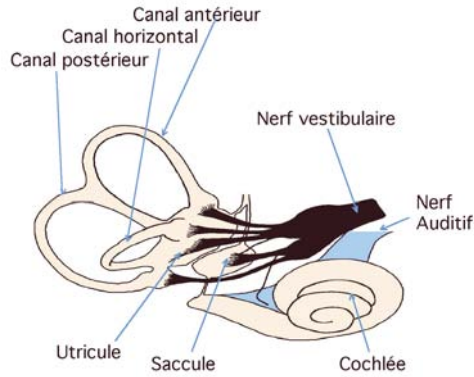


Figure 1 – Schéma représentant l'oreille interne droite, avec la cochlée et le vestibule. Les trois canaux semi-circulaires et les macules (utricle et saccule) sont représentés.

### Les macules, les otoconies et la membrane otoconiale

Les macules, de quelques millimètres carré sont situées sur le plancher du vestibule dont la cavité est remplie d'un liquide, l'endolymphe. Elles sont principalement constituées d'otoconies. Selon leur localisation, striole (centre) ou zone périphérique, les otoconies ont une taille variable, comprise entre 3.5 et 30  $\mu\text{m}$  (Fig. 2).

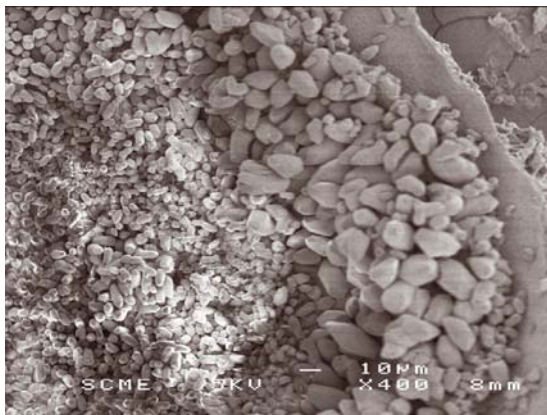


Figure 2 – Otoconies sur une macule utriculaire. Remarquez qu'elles sont plus grandes à la périphérie que dans le centre de la macule.

Elles sont disposées sur plusieurs couches et emprisonnées dans une sorte de filet à mailles lâches, adhérent à la surface d'une matrice gélatineuse rigide, la membrane otoconiale. Cette dernière surplombe l'épithélium sensoriel auquel elle est amarrée par de fins filaments au niveau des cellules de soutien. (Fig. 3)

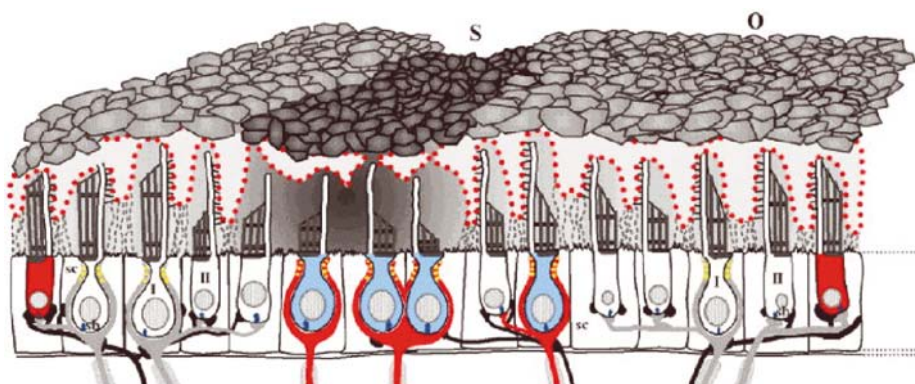


Figure 3 – Schéma de l'utricule montrant les cellules sensorielles (type I et II), contactées par les fibres nerveuses et surmontées de la membrane otoconiale sur laquelle sont disposées les otoconies. sc, indique les cellules de soutien, o, les otoconies, s, striole. (Sans et al. 2001)

### Efficacité de la manœuvre libératoire

L'hypothèse communément admise concernant la cause du VPPB est que des otoconies se détachent de la surface des macules et par gravité tombent, dans les canaux semi-circulaires et vont s'accoler sur la cupule des ampoules, entraînant un vertige paroxystique. La manœuvre libératoire consiste, pour le médecin, à modifier brusquement la position de la tête du patient de telle manière que les otoconies suivent le chemin inverse et retombent dans la cavité vestibulaire. (Fig. 4)

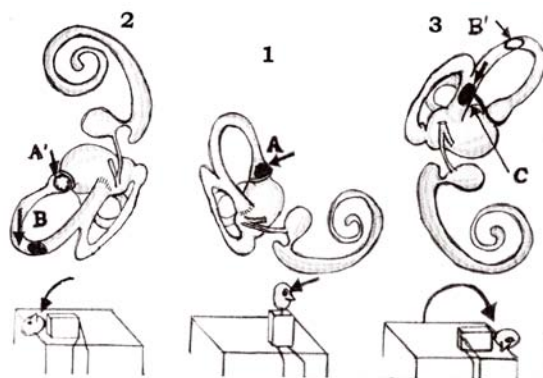


Figure 4 – La figurine du milieu (1) est assise en position orthostatique. Le culot d'otoconies détachées (A) est placé sur l'ampoule du canal antérieur. La figurine de droite (2) est en décubitus dorsal; Les otoconies tombent par gravité de (A') en (B). Le sujet est alors basculé, figurine de droite (3), en sens inverse, tête vers le bas. Les otoconies passent de la position (B') à celle de (C) Schéma dû à la courtoisie du pr. Sauvage (Vertiges 2005)

## Les otoconies peuvent-elles se détacher de la surface des membranes otoconiales ?

Les otoconies étaient primitivement appelées otolithes, ce qui signifie, pierres de l'oreille. En effet, elles ont l'aspect de cristaux amorphes de carbonate de calcium. L'analyse biochimique et la microscopie électronique ont permis de montrer que les otoconies étaient formées de biominéraux polymorphes constitués d'un arrangement complexe, de protéines spécifiques, de carbohydrates et de carbonate de calcium s'exprimant sous forme de calcite. La calcite constitue l'enveloppe périphérique des otoconies et cristallise sous la forme de tonnelets dont les extrémités présentent trois faces. La fraction organique centrale est majoritairement (90%) constituée d'une protéine, l'Otoconine, d'un poids moléculaire compris, chez les mammifères et les oiseaux, entre 90 et 95 KD (Pote et Ross, 1991 ; Wang *et al.*, 1998 ; Verpy *et al.*, 1999) Il est remarquable que l'Otoconine soit quant à sa structure chimique, très semblable à la sécrétase pancréatique, la phospholipase A2 (sPLA2), tout en présentant cependant des spécificités propres qui l'en distinguent. Elle possède deux domaines sPLA2 exprimant des sites anioniques lui permettant de lier le calcium, les ions carbonates et de diriger leur assemblage suivant un réseau cristallin spécifique. Cependant l'enveloppe de calcium qui entoure le noyau d'Otoconine n'est pas hermétique. En effet de fins pertuis font communiquer le noyau central d'Otoconine avec le milieu environnant, c'est à dire l'endolymphe (Lins *et al.* 2000) Cette observation paraît importante car elle montre qu'un courant d'échange ionique peut s'effectuer entre la matrice centrale d'Otoconine et l'endolymphe.

Les otoconies sont disposées sur plusieurs couches, à la partie supérieure de la membrane otoconiale. Elles sont enveloppées dans un réseau de filaments formant une sorte de filet à mailles lâches qui semble avoir pour rôle de les maintenir en place. Les filaments constituant ce filet sont les uns, lisses et fins (8 nm), les autres rugueux et épais (15 nm) Certains se terminent directement sur les otoconies alors que d'autres établissent de simples contacts *en passant*. La membrane otoconiale qui supporte les otoconies est composée, quant à elle, d'une matrice gélatineuse, constituée d'un entrelacs tridimensionnel de filaments d'aspect granuleux, d'un diamètre de 22 nm dans leurs parties les plus épaisses et reliés entre eux par des filaments plus fins de 11 nm.

On comprend que dans certaines conditions; choc violent, trépidations intenses, modification du métabolisme concernant la composante calcique des otoconies, le filet protéique qui enserre les otoconies et les maintient en place puisse se rompre et laisse échapper les otoconies dans la lumière vestibulaire.

L'hypothèse sur laquelle se fondent les manœuvres thérapeutiques concernant le VPPB apparaît donc plausible.

## Les otoconies se renouvellent-elles tout au long de la vie ?

Cette question, très controversée ces dernières années, a fait l'objet de nombreuses études de la part d'équipes japonaises. Pour certains, les otoconies se formeraient dans la période prénatale et ne se renouvelleraient pas chez l'adulte (Kawamata et Igarashi 1995) Pour d'autres au contraire, les otoconies ainsi que la membrane otoconiale se renouvelleraient constamment parallèlement à un processus d'érosion, (Takumida *et al.* 1997, Harada *et al.* 1998).

Pour notre part, dans un travail expérimental mené chez la rate, (Vibert *et al.* 2008), nous n'avons pas trouvé d'incorporation de calcium dans les otoconies de l'adulte, alors qu'elle s'est avérée très importante, chez le jeune rat âgé d'une semaine. Par ailleurs, il a été démontré qu'au cours du vieillissement la concentration en calcium des otoconies diminue sensiblement. Dans ces conditions, il nous semble raisonnable de considérer que le renouvellement des otoconies est vraisemblablement très faible, sinon nul. Cette opinion semble confortée par les connaissances biochimique et génétique acquises ces dernières années, concernant la formation des otoconies. En effet celle ci a lieu essentiellement au cours des périodes embryonnaires et postnatales chez les rongeurs ce qui correspond, chez l'Homme, à la période située entre la 14<sup>ème</sup> et la 16<sup>ème</sup> semaine de vie foetale. Les otoconies étant formées en leur centre, essentiellement d'Otoconine et à leur périphérie de carbonate de calcium. La sécrétion d'Otoconine commence dès le 10<sup>ème</sup> jour embryonnaire, chez la souris, soit cinq jours avant le début de la minéralisation des otoconies (Wang *et al.* 1998 ; Thalmann *et al.* 1999 ; 2001). Il faut noter que le gène *Ocn-95* (responsable de la formation d'Otoconine) ne s'exprime fortement, chez la souris, que pendant une courte période précédant la naissance et qu'il cesse totalement de s'exprimer dans la période post natale. (Fig. 4 D)

Le calcium est excrété un peu plus tardivement que l'Otoconine grâce à l'action de l'enzyme PMCA2 (enzyme plasmique membranaire liant le calcium) Cette enzyme se trouve en abondance dans les membranes des cellules de l'oreille interne et en particulier dans les stéréocils des cellules sensorielles et dans les cellules de soutien, au niveau de la matrice de la future membrane otoconiale. Ainsi, le mécanisme serait le suivant: l'Otoconine (sécrétée par le labyrinthe membraneux) se lierait au calcium, présent dans la membrane otoconiale sous forme d'ions Ca<sup>++</sup> ou CaCO<sub>3</sub>, entraînant sa cristallisation. Les microcristaux de calcium viendraient s'agréger autour des noyaux d'Otoconine qui de fait, après avoir initié les otoconies, en contrôlèrent la croissance, la forme et la taille. En effet, chez la souris, on a retrouvé au 15<sup>ème</sup> jour postnatal, une isoforme plus courte de l'Otoconine 95, tronquée au niveau du second domaine sPLA2. Cette isoforme aurait la propriété d'inhiber la croissance des otoconies. On peut donc en déduire que l'Otoconine serait légèrement différente dans sa conformation suivant le stade de développement, ce qui modifierait ses propriétés lui permettant d'induire ou d'inhiber la croissance des otoconies.

On a récemment découvert une protéine essentielle pour la formation des otoconies: l'Otopetrine. La présence de cette protéine au niveau de la membrane otoconiale serait indispensable à la formation des otoconies en créant autour de l'Otoconine, des micro domaines au pH favorable à la concentration du calcium et à sa cristallisation. Ainsi il pourrait s'agir d'une protéine de structure sécrétée dans la membrane otoconiale et nécessaire à la nucléation des otoconies, (Hughes *et al.* 2004)

La formation d'otoconies se situe donc, chez les mammifères, dans les périodes embryonnaires et post-natales. Par la suite, à l'âge adulte, il n'y aura plus de sécrétion d'otoconies. Celles ci sont cependant susceptibles de subir des remaniements puisque chez les personnes âgées, elles sont érodées et que leur concentration en calcium diminue. En effet, la structure des otoconies dépend de la composition ionique de l'endolymphe, en particulier du Ca<sup>2+</sup>, du K<sup>+</sup>, du Na<sup>+</sup>, du Cl<sup>-</sup>, du PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> et du Mg<sup>2+</sup>. Toute modification dans l'endolymphe de la concentration de

ces ions aura pour conséquence une mobilisation du calcium contenu dans la phase minérale des otoconies (Ross et Williams 1979 ; Takumida et Zhang 1997) favorisé par l'existence de micro canaux dans l'enveloppe cristalline faisant communiquer le noyau central d'Otoconine et l'endolymphe (cf. chapitre précédent) De surcroît, les échanges entre les deux milieux permettent à l'Otoconine de contrôler en permanence la taille des otoconies en fonction de l'évolution de la composition de l'endolymphe (Fig. 5).

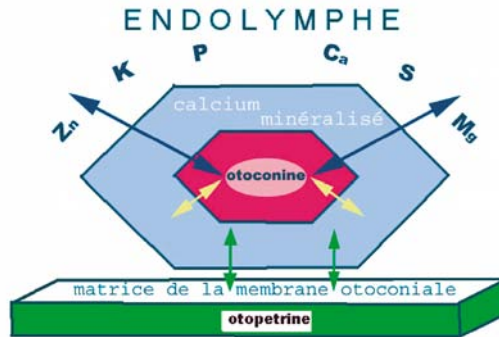


Figure 5 – Processus impliqués dans le métabolisme des otoconies. La figure géométrique centrale symbolise une otoconie. Le cœur (en rouge) constitué d'une protéine, l'Otoconine, contrôle la croissance des otoconies (flèches jaunes), tandis que les échanges avec l'endolymphe par les pertuis de l'enveloppe minérale calcique (en bleu) sont représentés par des flèches noires. Il est essentiel que l'homéostasie des différents ions contenus dans l'endolymphe soit conservée pour maintenir la concentration en calcium dans les otoconies. L'Otopétine est contenu dans la membrane otoconiale. Son rôle dans la minéralisation des otoconies est figuré par les flèches vertes. (Sans ; Vertiges 2008)

En conclusion, il n'existe pas de néogénèse concernant les otoconies mais celles ci peuvent subir des remaniements en fonction de la composition de l'endolymphe qui elle-même dépend du métabolisme général de l'organisme.

### **Pourquoi les femmes sont-elles plus sensibles que les hommes au VPPB ?**

Une étude statistique a montré que les femmes souffraient plus souvent de VPBB que les hommes (Semont et al. 1988; Häusler and Pampurik 1989) Suite à ces travaux une recherche clinique portant sur les femmes de plus de 50 ans semblait indiquer l'existence d'un lien entre la présence d'un VPPB récurrent et une ostéoporose (Vibert et al. 2003) Dans ces conditions, il a été postulé que les mécanismes qui sont responsables de l'ostéoporose, en augmentant la résorption du calcium et en diminuant sa fixation pouvaient être impliqués dans des mécanismes de dislocation des otoconies et entraîner ainsi un VPPB. Pour tester cette hypothèse, on a procédé à une recherche expérimentale chez la rate. Sur des animaux de 300 à 400 grammes on a pratiqué une ovariectomie bilatérale afin d'induire une ostéopénie, celle-ci étant



contrôlée par tomodensitométrie, trois, six et neuf semaines après l'opération. Des animaux contrôles (sham) ont subi le même protocole à l'exception de l'ablation des ovaires. Les utricules des animaux ont alors été examinés au microscope électronique à balayage, d'un point de vue qualitatif mais aussi quantitatif, afin d'évaluer systématiquement le nombre des otoconies et de mesurer leur taille. Chez les rates témoin, les otoconies sont disposées sur la macule utriculaire suivant une configuration spécifique. Au centre des macules se trouvent des otoconies de taille moyenne (5 à 6  $\mu\text{m}$ ) alors qu'à la périphérie sont disposées des otoconies de grande taille (20  $\mu\text{m}$ ) Cet arrangement est très perturbé chez les rates ayant subi une ovariectomie puisque des otoconies géantes de 30  $\mu\text{m}$  se trouvent dans la zone centrale qui en est dépourvues chez les animaux témoins. Du point de vue quantitatif, chez les rates ovariectomisées, la taille des otoconies étaient significativement plus grande et leur densité plus faible que chez les témoins.

Comment expliquer ces changements structuraux des otoconies chez les rates ayant subies une ovariectomie? On a retrouvé des récepteurs aux oestrogènes dans l'épithélium non sensoriel de l'oreille interne (Stenberg et al. 1999; 2001) Il est donc vraisemblable que ces récepteurs soient sensibles l'ablation des ovaires qui entraîne une chute du taux d'oestrogène. Cela entraîne une fuite de calcium de l'endolymphe compensée progressivement par une déminéralisation des otoconies, provoquant leur réorganisation, en augmentant leur taille par accréation du calcium et en diminuant leur nombre.

Si un tel mécanisme a lieu chez la femme de plus de 50 ans souffrant d'ostéoporose, on peut supposer que cette réorganisation des otoconies entraîne à bas bruit, leur libération dans la cavité vestibulaire, libération à l'origine du VPPB. Il faut noter que ce processus relativement lent pourrait expliquer les récives et les résistances aux manœuvres physio thérapeutiques.

## RÉFÉRENCES

- Harada Y., Kasuga S., Mori N. The process of otoconia formation in guinea pig utricular supporting cells. *Acta Otolaryngol. (Stockh)* 18:74-9, 1998.
- Häusler R., Pampurik J. Die chirurgische und die physiotherapeutische Behandlung des benignen paroxysmalen Lagerungsschwindels. *Laryngo-Rhino-Otol.* 68: 349-354, 1989.
- Hughes I., Blasiolo B., Huss D., Warchol M., Rath N., Hurle B. Ignatova E., Dickman J., Thalmann R., Levenson R., Ornitz D. Otopetrin 1 is required for otolith formation in the zebrafish *Danio rerio*. *Dev.Biol.*; 391-402, 2004.
- Kawamata S., Igarashi Y. Growth and turnover of rat otoconia as revealed by labeling with tetracycline. *Anat. Rec.* 242: 259-266, 1995.
- Lins U., Farina M., Kurc M., Riordan G., Thalmann R., Thalmann ., Kachar B. The otoconia of the guinea pig utricle: internal structure, surface exposure, and interactions with the filament matrix. *J. Struct. Biol.* 131(1):67-78, 2000.
- Pote KG., Ross MD. Each otoconia polymorph has a protein unique to that polymorph. *Comp. Biochem. Physiol.* 98:287-295, 1991.



Ross MD., Williams TJ. Otoconial complexes as ion reservoirs in endolymph. *Physiologist*. 22:S63-S64, 1979.

Sans A. Les otoconies. In: Sauvage JP, Chays A, Gentine A. (eds). *Vertiges Positionnels. Rapport de la société française d'ORL et de chirurgie cervico-faciale* Paris; 63-70, 2007

Sans A., Dechesne CJ., Demêmes D. The Mammalian otolithic receptors: a complex morphological and biochemical organization. In: Tran Ba Huy P and Toupet M. (eds) *Otolith functions and disorders. Adv. Otorhinolaryngol.* Karger, Basel; vol 58: pp 1-14, 2001.

Schuknecht HF. Cupulolithiasis. *Arch. Otolaryngol.* 90(6):765-78, 1969.

Semont A., Freyss G., Vitte E. Curing the BPPV with a liberatory maneuver. *Adv. Otorhinolaryngol.* Karger, Basel, vol 42: pp. 290-293, 1988.

Stenberg AE., Wang H., Fish III J., Schrott-Fischer A., Sahlin L., Hultcrantz M. Estrogen receptors in the normal adult and developing human inner ear and in Turner's syndrome. *Hear. Res.* 157: 87-92, 2001.

Stenberg AE., Wang H., Sahlin L., Hultcrantz M. Mapping of estrogen receptors a and b in the inner ear of mouse and rat. *Hear. Res.* 136:29-34, 1999.

Takumida M., Zhang DM. Electron probe X-ray microanalysis of otoconia in guinea pig inner ear: a comparison between young and old animals. *Acta Otolaryng.* 117:529-537,1997.

Takumida M., Zhang DM., Yajin K., Harada Y. Polychromatic labelling of otoconia for the investigation of calcium turnover. *ORL* 59:4-9, 1997.

Thalmann R., Echols R., Wang Y. Unresolved areas in biology and pathology of otoconia. In *Equilibrium in Research and Equilibrimetry*. Elsevier.Amsterdam/New York., pp. 113-119, 1999.

Thalmann R., Ignatova E., Kachar B., Ornitz DM., Thalmann I. Development and maintenance of otoconia: biochemical considerations. *Ann. NY Acad. Sci.* 942: 162-178, 2001.

Verpy E., Leibovici M., Petit C. Characterization of otoconin-95, the major protein of murine otoconia, provides insights into the formation of these inner ear biominerals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 96 : 529-534;1999.

Vibert D., Kompis M., Häusler R. Benign paroxysmal positional vertigo in older women may be related to osteoporosis and osteopenia. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 112: 885-889, 2003.

Vibert D., Sans A., Kompis M., Travo C., Mühlbauer R., Tshudi I., Boukhaddaoui H., Häüssler R. Ultrastructural changes in otoconia of osteopenic rats. *Audiology and Neurotology*. 2008. in press

Wang Y., Kowalski P., Thalmann I., Ornitz D., Mager D., Thalmann R. Otoconin-90, the mammalian otoconial matrix protein, contains two domains of homology to secretory phospholipaseA2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*; 95: 15345-15350,1998.