HAL open science

Olfaction, cognition et émotions : liens dans la maladie d'Alzheimer, l'apathie et la COVID-19

Magali Cogordan Payne

To cite this version:

Magali Cogordan Payne. Olfaction, cognition et émotions : liens dans la maladie d'Alzheimer, l'apathie et la COVID-19. Médecine humaine et pathologie. Université Côte d'Azur, 2022. Français. NNT : 2022COAZ6013 . tel-03815120

HAL Id: tel-03815120

https://theses.hal.science/tel-03815120v1

Submitted on 14 Oct 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR

ÉCOLE DOCTORALE
SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ

Olfaction, cognition et émotions : liens dans la maladie d'Alzheimer, l'apathie et la COVID-19

Magali PAYNE

Laboratoire Cognition, Behaviour, Technology (CoBTeK)

Présentée en vue de l'obtention du grade de docteur en Sciences de la Vie et de la Santé, Recherches cliniques et thérapeutiques d'Université Côte d'Azur
Dirigée par : Philippe Robert et Auriane Gros

Soutenue le : 5 juillet 2022

Devant le jury, composé de :
Peggy Gatignol, PU, Sorbonne Université Paris

Auriane Gros, MCF-HDR, Université Côte d'Azur

Philippe Robert, PU-PH, Université Côte d'Azur

Thi Mai Tran, MCF-HDR, Université de Lille

Dominique Valentin, MCF-HDR, Institut Agro Dijon

Olfaction, cognition et émotions : liens dans la maladie d'Alzheimer, l'apathie et la COVID-19

Jury :
Président du jury : Peggy Gatignol, PU, Sorbonne Université Paris
Rapporteurs :
Peggy Gatignol, PU, Sorbonne Université Paris
Thi Mai Tran, MCF-HDR, Université de Lille

Examinatrice :
Dominique Valentin, MCF-HDR, Institut National supérieur des sciences agronomiques de l'alimentation et de l'environnement, Institut Agro Dijon

Titre :
Olfaction, Cognition et émotions : liens dans la Maladie d'Alzheimer, l'apathie et la COVID-19.

Résumé et mots clés :

Dans cette thèse nous avons créé un test olfactif et vérifié son utilité pour dépister des troubles en lien avec la pathologie d'Alzheimer ou celle de l'apathie, ou encore dans la COVID-19.

Après avoir recueilli l'avis des cliniciens et les recommandations des experts chimistes, nous avons ensuite sélectionné quatorze odeurs, mis au point un test olfactif informatisé qui permet d'obtenir automatiquement le score de seuil de perception et d'identification. Ce travail a permis le dépôt d'un Brevet d'invention pour le « Test Olfactif de dépistage de la maladie d'Alzheimer et de l'apathie », ou TODA.

Nous avons vérifié l'intérêt du TODA en pratique de soins courants dans l'aide au diagnostic de la maladie d'Alzheimer auprès de malades d'Alzheimer et contrôles sains, en France et au Québec. Les scores olfactifs différenciaient très significativement les sujets, et étaient corrélés à la mesure cognitive globale. Le TODA permettait aussi de repérer une identification des odeurs différente en fonction de la culture et de la pathologie.

Dans une population de sujets présentant un Trouble Cognitif Mineur avec ou sans apathie, les résultats au TODA permettaient de différencier les sujets très significativement, notamment dans la sous-dimension sociale des Critères de l'Apathie.

Auprès de sujets présentant une post-infection à la COVID-19, le TODA a été utilisé en parallèle du Sniffin'Sticks Test, gold-standard actuel, pour vérifier la validité des résultats du TODA. Le TODA a aussi permis de mettre en évidence des confusions d'odeurs proches, révélant une atteinte de leurs propriétés olfactives. Son utilisation en cas de suspicion d'atteinte sémantique associée a elle aussi été concluante.

La comparaison des scores obtenus au TODA par les sujets MA et par les sujets post-COVID-19 a révélé que les résultats étaient similaires. Seule l'étude des odeurs les plus significatives a permis de faire la différence entre les deux pathologies.

Mots clés : Maladie d'Alzheimer. Troubles Cognitifs Mineurs. Test olfactif. Odeurs. Apathie. COVID-19.

Title:

Olfaction, Cognition and emotions, links in Alzheimer's disease, apathy and COVID-19.

Abstract:

In this thesis we created an olfactory test to measure its usefulness to detect disorders such as Alzheimer's disease or apathy syndrome or COVID-19.

First, we collected the opinions of clinicians and the recommendations of expert chemists. We then selected fourteen odors, and we developed a computerized olfactory test that was able to calculated threshold and identification automatically using these odors. We submitted a Patent for this test named "Olfactory Test for screening Alzheimer's disease and apathy" (TODA).

We verified the interest of TODA in everyday care practice in the diagnosis of Alzheimer's disease. Using subjects with Alzheimer's disease and healthy control subjects, both in France and Quebec, the test scores significantly differentiate AD subjects from control subjects. This test allowed cognitive monitoring of patients and highlighted odor identification regardless of culture and pathology.

With a population of subjects with Minor Cognitive Disorder, with and without apathy, the results were able to significantly differentiate subjects, in particular, with a social sub-dimension of Criteria of Apathy.

With subjects suffering from post-COVID-19 infection we tested with the TODA, and in parallel we used the Sniffin' Sticks Test, a gold standard, to verify the validity of the TODA results. The TODA also allowed us to highlight the problems identifying similar odors. Finally, we also highlighted the interest of using the TODA in the case of suspected associated semantics impairment.

The comparison of the TODA scores obtained by AD subjects and COVID-19 subjects, showed that there was no difference between the two groups. Only the study of the most significant odors made it possible to differentiate between the two pathologies.

Key words: Alzheimer's disease. Minor Cognitive Disorders. Apathy. COVID-19. Olfactive test. Odors.

Mes remerciements vont en premier lieu à mon directeur de thèse Philippe Robert, qui a su m'accueillir et m'accompagner dans ce travail de manière si déterminée et infaillible. Il est un pilier même si la fin s'approche et que l'ère de l'autonomie arrive, il restera une référence sans égale pour moi,

Je remercie également Auriane Gros qui a été à l'instigation de tout ce travail, sans elle rien de cela n'aurait été possible, je la remercie pour sa générosité, sa présence et sa positivité indestructible.

Je remercie bien particulièrement Peggy Gatignol et Tran Mai d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ma thèse ainsi que Dominique Valentin d'avoir accepté de suivre mon travail tout au long de ces années et de faire partie de mon jury.

Je remercie Roxane Fabre pour son écoute, sa patience, son aide pour les statistiques, les données, sa discrétion !

Je remercie Justine Lemaire, notre ARC, la compagne fidèle, consolatrice des moments difficiles, maman d'amour !

Merci à toute l'équipe du CoBTeK, Valeria, son efficacité redoutable et son soutien indispensables, sa positivité à toute épreuve, Alexandra Plonka qui a assuré un support indispensable, François Bremond qui m'a soutenue et guidée pendant ces trois années, Rachid et tous les autres.

Merci aux collègues neuropsychologues du CMRR, mention spéciale à Elsa et Christelle, nous nous sommes tricoté des souvenirs mémorables de symbolisme !

Merci à Alexandre bien sûr dont le travail accompagne tous mes projets.

Ce travail est l'aboutissement de trois années de travail qui ont été extrêmement intenses et rien n'aurai pu se faire sans le projet Bien Vieillir à Nice et son équipe, le Pr Olivier Guérin que je remercie sincèrement.

Merci au Pr Xavier Fernandez et aux étudiants du Master Foqual sans qui le TODA n'aurait jamais vu le jour, mention spéciale à Yvan Bongiraud et Camille Delecloye.

Merci aux parfumeuses Laure de Saint Lary et Aude Galouye le « nez », qui ont fait du travail sur les odeurs un grand moment de plaisir.

Je remercie aussi l'équipe de l'IUFC qui m'a accueillie, le Dr Clair Vandersteen, merci de ton soutien !
Je remercie aussi Gilles Leloup, qui m'a mise sur les rails de la recherche.
Enfin et s'il n'en reste qu'un ce serait lui, merci à Julian, mon binôme depuis 30 ans, qui a su rester à mes côtés avec toute la disponibilité, la compétence et l'amour qui le caractérisent.
On fait une belle équipe !

Je dédie cette thèse à toutes les femmes de ma vie, Lucy, Rachel, ma mère, mes sœurs, mes nièces ainsi qu'à mes fils et mon petit-fils, ainsi que ceux à venir encore, je les aime inconditionnellement.
Pour toutes et tous,
Merci.

Table des matières

Introduction 12
Partie théorique 17
I- Les fonctions cérébrales de l'olfaction 18
1 Le système olfactif 18
1.1 La transmission de l'information olfactive 18
1.1.1 L'Epithélium et le bulbe olfactif 19
1.1.2 Le cortex olfactif 19
1.1.3 Les molécules odorantes et leur classification 21
1.2 Evaluation de l'olfaction 23
1.2.1 Les tests 23
1.2.2 La terminologie et les biais des tests 26
1.3 L'évolution des capacités olfactives 27
2 Mémoire et olfaction 28
2.1 La mémoire 29
2.1.1 La mémoire de travail 30
2.1.2 La mémoire épisodique et sémantique 31
2.1.3 La mémoire non déclarative (implicite) 31
2.2 La mémoire olfactive 32
2.2.1 La composante oubliée 32
2.2.2 La structure de la mémoire olfactive 32
3 Langage et olfaction 34
3.1 Le lexique sémantique 34
3.2 Les régions cérébrales du langage 35
3.3 Les liens sémantiques et l'olfaction 36
4 Emotions et olfaction 38
4.1 Les émotions 38
4.2 Corrélats anatomiques 39
4.3 Les émotions olfactives. 40
4.3.1 Odeurs et comportements 40
4.3.2 Classification des odeurs selon leur valence 41
II- Le Trouble Olfactif 42
1 La Maladie d'Alzheimer 42
1.1 Les différents stades d'évolution dans la Maladie d'Alzheimer 42
1.2 Le trouble olfactif dans la MA 44
1.2.1 L'olfaction comme marqueur précoce 44
1.2.2 Des anomalies et déficits spécifiques 44
2 L'Apathie 45

2.1 La motivation et l'apathie 45
2.1.1 Critères diagnostiques 46
2.1.2 Evaluation de l'apathie 49
2.1.3 Apathie et Maladie d'Alzheimer 50
2.2 Apathie et olfaction 50
3 Le SARS-CoV-2 52
3.1 Troubles olfactifs inauguraux 52
3.2 Les manifestations à risque de trouble neurodégénératif 53
3.3 Les troubles centraux de l'olfaction dans le COVID-19 54
Partie Expérimentale 56
1 Etude 1 : L'olfaction dans la Maladie d'Alzheimer : état des lieux, avis des cliniciens et recommandations des experts 57
1.1 Justification scientifique de l'étude 57
1.2 Avis et Recommandations des cliniciens et des experts 57
1.2.1 Avis des cliniciens 57
1.2.2 Recommandations des chimistes 58
1.3 Elaboration du test olfactif 59
1.3.1 Développement du matériel olfactif 59
1.3.2 Développement de la séquence informatisée 61
1.3.3 Les scores et résultats 64
1.4 Conclusion 65
2 Etude 2 : Utilisation du TODA dans l'aide au diagnostic de la Maladie d'Alzheimer 66
2.1 Objectifs de l'étude 66
2.2 Matériel et méthode 66
2.2.1 Sujets 66
2.2.2 Déroulement 68
2.3 Analyses statistiques 69
2.4 Résultats 70
2.4.1 Différence des scores olfactifs entre les malades d'Alzheimer et les témoins, en France et au Québec et apport de l'olfaction dans le suivi de la cognition 70
2.4.2 Différence dans l'identification des odorants selon la culture. 72
2.4.3 Odorants les moins reconnus chez les témoins en France et au Québec 73
2.4.4 Odorants les plus significatifs pour l'aide au diagnostic dans la Maladie d'Alzheimer en France et au Québec. 75
2.5 Discussion et conclusion 76
2.5.1 Discussion 76
2.5.2 Conclusion 81
3 Etude 3 : Intérêt du TODA pour le diagnostic de l'apathie. 82

3.1 Justification scientifique 82
3.2 Objectifs 82
3.3 Population 82
3.4 Analyses statistiques 83
3.5 Résultats 83
3.5.1 Différence au test olfactif chez les patients apathiques et non apathiques 83
3.5.2 Odeurs les plus significatives pour différencier l'apathie. 86
3.6 Discussion 87
3.7 Conclusion 89
4 Etude 4 : intérêt du TODA dans l'évaluation des TO post-COVID-19 90
4.1 Justification scientifique 90
4.2 Objectifs 90
4.3 Population 90
4.4 Matériel et Méthode 91
4.5 Analyse statistique 92
4.6 Résultats 92
4.6.1 Validité convergente entre SST et TODA 92
4.6.2 Corrélations entre les scores au test sémantique verbal et aux tests olfactifs, SST et TODA 95
4.7 Discussion et conclusion 95
5 Etude 5 : comparaison des résultats au TODA pour les sujets COVID-19 et MA 98
5.1 Contexte 98
5.2 Objectifs 98
5.3 Population 98
5.4 Analyse statistique : 99
5.5 Résultats 99
5.5.1 Résultats moyens au TODA 99
5.5.2 Résultats par odeur et par pathologie 101
5.6 Discussion et conclusion 102
5.6.1 Discussion 102
5.6.2 Conclusion 103
Conclusion générale et perspectives 104
Contributions personnelles dans le cadre de ces études 107
Communications orales 107
Publications 107
Dépôt de Brevet 107
Bibliographie 108
Annexe : Article publié (Payne et al.2022). 140

Figures :

Figure 1 : Le réseau cortical olfactif. Adapté de Fjaeldstad (2017).....20
Figure 2 : Chronologie des tests d'olfaction orthonasale développés entre 1963 et 2012, adapté de Su (2021).....24
Figure 3 : Evolution de l'olfaction dans le temps, adapté de Mackay-Sim et al. (2006).....28
Figure 4 : Représentation de la mémoire à court terme et ses composants multiples, adapté de Baddeley (2003). 30
Figure 5 : Modèle de mémoire multiple, avec buffer olfactif, adapté de White (2009). 33
Figure 6 : Les outils d'évaluation de l'apathie depuis 1991.....49
Figure 7 : Matériel olfactif. 61
Figure 8 : Séquence de base informatisée de la présentation d'une odeur.....61
Figure 9 : Ecran d'identification pour l'odeur « amande ».....62
Figure 10 : Etude MarcoSens, Corrélations MMSE/scores d'Identification.....72
Figure 11 : Odorants présentant les différences maximales d'identification olfactive en France et au Québec. 74
Figure 12 : Odorants présentant les différences minimales d'identification olfactive en France et au Québec.....75
Figure 13 : Courbe de corrélation au T.SST- erreurs sémantiques proches au TODA. 94
Figure 14 : Courbe de corrélation au I.SST -erreurs sémantiques proches au TODA. 94
Figure 15 : Pourcentage d'identification par odeur et par pathologie, MA et COVID-19.....102

Tableaux :

Tableau 1 : Tests olfactifs psychophysiques utilisés actuellement (Adapté de Hummel et al., 2017 et Gros et al., 2017).....25
Tableau 2 : Critères diagnostics de l'apathie, échelle B1 pour le comportement et la cognition, B2 pour les émotions et B3 pour les interactions sociales (selon Robert et al., 2018). 47
Tableau 3 : Odeurs utilisées dans les tests olfactifs connus, Biolfa, B-SIT, UPSIT, Sniffin' Sticks, ETOC et TODA.....59
Tableau 4 : Liste des images par odeur en 1ère et 2ème présentation. 63
Tableau 5 : Caractéristiques des participants à l'étude Marco Sens en France et au Québec, âge, diagnostic et Mini Mental State Evaluation. 67
Tableau 6 : Calcul des scores d'évaluation pour le TODA.....68
Tableau 7 : Comparaison des scores olfactifs entre la France et le Québec. 71
Tableau 8 : Odorants dont l'identification ne diffère pas selon la culture ou la pathologie. 73
Tableau 9 : Odorants qui différencient les sujets CS des sujets MA en France et au Québec.....75
Tableau 10 : Résultats olfactifs pour les apathiques VS non Apathiques aux CDA.....83
Tableau 11 : Dimensions cliniques B1, B2 et B3 des critères de l'Apathie (CDA) et scores au TODA, Identification olfactive, Seuil olfactif et score Composite. 85
Tableau 12 : Réponses correctes par odeur et par diagnostic, et significativité (p*).....86
Tableau 13 : Descriptif de la population post COVID-19, âge, sexe, éducation et tabagisme.....91
Tableau 14 : Résultats aux tests olfactifs pour les sujets COVID. 93
Tableau 15 : Corrélations entre les scores au PPTT et aux tests olfactifs, SST et TODA.....95
Tableau 16 : Descriptif de la population totale MA et post-COVID-19, âge et sexe.....99
Tableau 17 : Population et scores olfactifs au TODA, sujets MA et les sujets post COVID-19. 100
Tableau 18 : Comparaison des résultats au TODA pour les sujets MA et COVID avec Test T de Student ajusté sur l'âge. 100
Tableau 19 : Pourcentage d'identification correct par odeur, seuil moyen, par diagnostic MA et COVID-19 (COV). 101

Liste des abréviations :

BO : bulbe olfactif

COF : cortex orbitofrontal

CDA : Critères Diagnostiques de l'Apathie

CP : cortex piriforme

CT : cortex temporal

CDB : comportement dirigé vers un but

DSM-5 : diagnosis manuel-5th edition

LT : lobe temporal

MA : maladie d'Alzheimer

MCT : mémoire à court terme

MLT : mémoire à long terme

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : otorhinolaryngologie

RNO : récepteur de neurone olfactif

RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (ou réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse)

SNC : système nerveux central

SARS-CoV-2 : Syndrome Aigu Respiratoire Sévère à Coronavirus-2

TCMin : trouble cognitif mineur

TO : test olfactif

TODA : Test Olfactif de Dépistage de la maladie d'Alzheimer et de l'Apathie

Introduction

L'odorat est un sens discret resté longtemps méconnu. Pourtant il est porté depuis le nez, situé au centre de notre visage, vers le cerveau, centre de nos émotions, de notre mémoire et de la cognition. On parle d'individus mal-voyants, malentendants, comment parlons-nous de ceux qui ne sentent plus ? Cela ne pourrait être « mal-odorants » car le terme déjà utilisé parle avec justesse de la préoccupation de notre monde pour les attributs sociaux des odeurs liés à l'hygiène et l'esthétisme. Le terme « mal-sentant » n'existe pas, ou pas encore. Qu'en est-il de la perte de l'odorat et de ses conséquences sur la santé des individus ? Je vous propose de considérer ici les fonctions intérieures et centrales liées à l'odorat, les processus cérébraux qui y sont attachés et de comprendre comment l'utilisation d'un test olfactif peut mettre en lumière des fonctions cognitives et des émotions.

Les liens entre olfaction et cognition sont très étroits. Les techniques d'imagerie moderne ont révélé à quel point les structures cérébrales impliquées dans la perception des émotions sont étroitement liées aux structures olfactives. Les processus émotionnels hédoniques sont directement secondaires à la perception olfactive, ainsi que des processus cognitifs que sont l'identification, la discrimination, et la mémoire des odeurs.

L'utilisation d'un test olfactif pourrait donner des informations cruciales pour le diagnostic de certaines pathologies ou certains syndromes.

Toutefois, dans leur majorité, les tests olfactifs actuellement disponibles ne sont pas utilisés en soins courants. Des recommandations ont été publiées mais elles s'avèrent peu suivies. Il est répandu de consulter un médecin ophtalmologue pour la santé des yeux, un ORL pour la santé de l'ouïe mais quid de la santé olfactive ? Il est pourtant connu que la détérioration sensorielle olfactive conduit à la détérioration cognitive et que ses effets sont délétères pour la qualité de vie et le bien-être.

On sait qu'un des signes précurseurs de la maladie d'Alzheimer est le trouble d'identification olfactive. Il est aussi associé au syndrome apathique que l'on observe également chez les individus privés d'olfaction dans la COVID-19.

L'objectif de cette thèse était de développer un test olfactif et de vérifier son intérêt dans ces différentes pathologies ou syndromes, maladie d'Alzheimer, COVID-19 et apathie.

Dans la partie théorique, je vais vous présenter les fonctions cérébrales de l'olfaction, le système olfactif, ainsi que la mémoire, le langage et les émotions en lien avec l'olfaction. Je vous présenterai ensuite le trouble olfactif dans la maladie d'Alzheimer, dans l'apathie et dans l'infection au Sars-CoV-2 ou COVID-19.

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative d'évolution progressive attestée par un déficit cognitif touchant une seule ou deux fonctions dans le cas du Trouble Cognitif Léger, ou plusieurs dans le cas de la démence d'Alzheimer. La vie quotidienne et l'autonomie des personnes touchées sont impactées au fur et à mesure de sa progression. Cette maladie atteint des millions de personnes dans le monde et le ralentissement de sa progression est un véritable enjeu de santé publique. Son diagnostic repose sur un examen clinique mais aussi biologique principalement par un prélèvement du liquide céphalorachidien qui établira le rapport entre les taux de protéine β-amyloïde et de protéine Tau, essentielles au fonctionnement du système nerveux central. C'est la progression lente d'amas neurofibrillaires et de plaques amyloïdes et leur accumulation dans les régions cérébrales qui vont créer une atrophie dégradant progressivement les fonctions cognitives. Cependant, avant l'apparition des premiers signes cliniques de la maladie caractérisée par les difficultés de mémoire, un stade préclinique a été identifié. Il s'agit d'une période pendant laquelle la pathologie d'Alzheimer (protéines Tau et β-amyloïde) peut être repérée et en fonction de la présence d'un ou des deux marqueurs à un taux pathologique, un risque faible (un seul marqueur) ou un risque élevé (deux marqueurs présents) de développer une maladie d'Alzheimer clinique sera déterminé.

Sur le plan anatomique, les lésions s'accumulent à partir des aires olfactives faisant du système olfactif l'atteinte la plus précoce de la pathogenèse de la maladie (Djordjevic et al., 2008). Le déficit olfactif apparait par conséquent très tôt et il est fortement corrélé au Déclin Cognitif Léger (ou Mild Cognitive Impairment, MCI) et à la conversion en maladie d'Alzheimer (Roberts et al., 2016). Pourtant, les tests olfactifs ne sont pas courants dans les consultations mémoire, alors qu'ils pourraient être un outil rapide, peu invasif et utile au diagnostic.

L'apathie est un syndrome clinique caractérisé par une diminution des comportements dirigés vers un but. Elle peut être évaluée lors d'un entretien clinique en utilisant les Critères De l'Apathie, ainsi que par différentes échelles psycho-comportementales et globales. Il existe dans l'apathie une atrophie de certaines structures limbiques très proches de celles constatées dans la maladie d'Alzheimer, incluant le cortex cingulaire et les structures mésiotemporales conjointes. Ainsi, l'apathie est retrouvée à tous les stades de la maladie d'Alzheimer et pourrait être prodromale à celle-ci puisqu'elle peut être observée en période préclinique. Les sujets avec apathie sont concernés par un déclin cognitif plus rapide et ont un risque de conversion du Trouble Cognitif Léger vers la démence d'Alzheimer plus élevé, ce qui en fait un indicateur de sévérité. L'apathie est le symptôme neuropsychiatrique le plus fréquemment observé dans la maladie d'Alzheimer. Dans l'apathie et l'olfaction, les déficits dans les circuits neuronaux communs peuvent expliquer des dysfonctionnements conjoints.

Fin 2019, un nouveau virus, le syndrome respiratoire aigu à forme de coronavirus-2 a été responsable d'une pandémie mondiale. Ce virus, qui présente de multiples mutations, se présentait dans ses formes initiales en s'introduisant par le tractus respiratoire dans l'organisme humain pour se propager selon un tableau clinique ressemblant à un état grippal avec de grandes variabilités individuelles pouvant aller d'une infection asymptomatique à une pneumonie avec détresse respiratoire aigüe. En marge de ces symptômes, on observait dans certains cas une perte totale de l'olfaction et du goût chez des sujets plutôt jeunes et présentant des symptômes moins graves. Parmi eux, un quart ne retrouvaient pas l'olfaction après trois mois (Huang et al., 2021). Très vite les complications neurologiques repérées dans ce virus s'expliquaient par sa pénétration dans le système nerveux central via le bulbe olfactif. Ce virus provoquait des lésions étendues et une inflammation sévère, accompagnées de complications neurologiques qui pouvaient concerner des troubles cognitifs. En réaction à la pénétration du virus dans le système nerveux central se produisait une fabrication de cytokines en excès, générant ainsi une inflammation sévère à risque d'accumulation dans les aires cérébrales touchées, au premier plan les aires olfactives et celles voisines de la mémoire, des émotions et du langage. Ces processus, proches de ceux impliqués dans les maladies neurodégénératives, montrent qu'il existerait un risque accru de développer ce type de maladies dans un futur plus ou moins proche. Les

changements structurels mis en évidence par les données d'imagerie entraîneraient des conséquences fonctionnelles sur la cognition, le langage et la mémoire. Dans ce contexte, il était aussi constaté une hypoactivation des aires olfactives et des troubles de l'olfaction centrale par atteinte des aires olfactives primaires et secondaires. Ces troubles se manifestent comme une agnosie olfactive (Vandersteen et al., 2021) secondaire à une difficulté de traitement du signal sensoriel ou encore par une perte des liens sémantiques, et sont encore constatés à ce jour comme séquelles neurologiques de l'infection.

Dans notre partie pratique, nous présentons plusieurs études réalisées selon notre objectif qui était de développer un test olfactif et de vérifier son intérêt dans différentes pathologies ou syndromes : maladie d'Alzheimer, COVID-19 et apathie.

Dans la première étude, nous avons décidé de mettre au point un test olfactif en partant d'une enquête auprès des professionnels cliniciens, afin d'évaluer leurs pratiques et leurs besoins, en y associant les recommandations des experts de l'olfaction et des odeurs. Un test olfactif informatisé a été développé, le TODA (test Olfactif de Dépistage de la maladie d'Alzheimer et de l'Apathie), il est destiné à recueillir à la fois le seuil de perception et le niveau d'identification des odeurs, afin de vérifier son intérêt en soins courants dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, de l'apathie et de la COVID-19.

Dans une deuxième étude, dans le cadre de soins courants, nous avons utilisé le TODA auprès d'une population de sujets contrôles sains et de sujets malades d'Alzheimer au stade de Trouble Cognitif Léger, en France et à Montréal (Québec). Nos objectifs principaux étaient de vérifier si les résultats obtenus au TODA permettaient de distinguer les malades d'Alzheimer des sujets contrôles de façon significative et s'ils permettaient un suivi global. Nos objectifs secondaires étaient d'identifier les odorants reconnus par les sujets français et les sujets québécois indistinctement de leur pathologie, ainsi que d'identifier les odorants les moins reconnus par les sujets contrôles sains indistinctement de leur origine géographique, et finalement d'identifier les odorants qui permettaient de différencier le plus significativement les sujets contrôles sains des sujets malades d'Alzheimer dans la population totale.

Dans la troisième étude, dans le cadre de soins courants, nous avions comme objectifs de vérifier si le test olfactif permettait de différencier les patients atteints de troubles cognitifs légers apathiques des patients atteints de troubles cognitifs légers non-apathiques, et de vérifier les odeurs qui permettraient de différencier le plus significativement les sujets apathiques des non-apathiques.

Dans la quatrième étude, dans le cadre de soins courants, nous avons étudié la perte olfactive dans la COVID-19 et proposé la passation du test olfactif et du Sniffin'Sticks Test, gold-standard européen. Nos objectifs étaient de vérifier la validité convergente du TODA avec le Sniffin'Stick Test, et de vérifier si les scores de mémoire sémantique corrélaient avec les scores olfactifs obtenus aux deux tests olfactifs.

Après avoir étudié la capacité du TODA à évaluer la maladie d'Alzheimer et les sujets post-COVID-19, il nous restait encore à montrer que ce test pouvait aussi nous permettre de distinguer les deux pathologies afin de ne pas générer des diagnostics erronés. C'est pourquoi, dans la dernière étude, nos objectifs étaient de vérifier si les scores obtenus au TODA par les malades d'Alzheimer et par les sujets post-COVID-19 différaient significativement, et vérifier si les odeurs les plus significatives pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer étaient aussi les plus échouées pour les patients post-COVID-19.

Partie théorique

I- Les fonctions cérébrales de l'olfaction

1 Le système olfactif

La sensorialité olfactive repose sur des indices odorants qui sont efficaces dès la naissance, le nouveau-né est capable de reconnaître l'odeur du lait de sa mère, dont il aura senti et goûté des composantes pendant sa vie fœtale (Schaal & Marlier, 1998). Cela est permis car le sens olfactif est le premier à se développer pendant la vie embryonnaire et il est le premier à se dégrader au cours de l'évolution. La fonction du système olfactif est de fournir des informations sur l'environnement de manière à satisfaire les besoins vitaux : nourriture, dangers, plaisirs, relations et communication.

L'olfaction est un processus complexe qui implique simultanément la voie orthonasale, quand les odeurs passent par le nez, et la voie rétronasale quand les aliments exhalent leurs arômes lors de la mastication (Allis & Leopold, 2012).

Ce système est dépendant de la transmission des odeurs, de leurs propriétés, de la mesure de la capacité olfactive et des capacités olfactives qui évoluent au cours du temps.

1.1 La transmission de l'information olfactive

L'anatomie du système olfactif repose sur le nez et la muqueuse olfactive pour la partie sensible à la présence des odeurs. Elle est constituée de neurones récepteurs olfactifs (NRO), dont les terminaisons, les axones, vont entrer en contact avec des cellules réceptrices de l'épithélium olfactif. Ces cellules réceptrices sont situées dans la muqueuse olfactive, l'épithélium qui est composé de cellules qui traversent la membrane basale pour se diriger vers le cerveau. Dans cet épithélium sensoriel qui est pseudostratifié, se trouvent en superficie les cellules de soutien, les cellules neurosensorielles ou neurones récepteurs olfactifs (NRO) se trouvent au centre et enfin les cellules basales se trouvent dans le tiers supérieur. Les NRO, fusiformes, présentent deux terminaisons : la dendrite dirigée vers les fosses nasales et le mucus portant les cils récepteurs des odeurs, et l'axone dirigé vers le bulbe olfactif à travers la lame criblée de l'ethmoïde (Dennis et al., 2015).

1.1.1 L'Epithélium et le bulbe olfactif

L'épithélium olfactif présente la capacité de régénérer ses cellules (Mackay-Sim et al., 2015) et cette caractéristique se situe au niveau des cellules basales de l'épithélium, qui se divisent en permanence pour permettre un renouvellement des NRO. Le gyrus dentelé, zone hippocampique, produit des cellules granulaires qui migrent selon un courant rostral en direction du bulbe olfactif (BO). Ces cellules, aussi appelées neuroblastes, montrent un degré de plasticité important et peuvent intégrer facilement les circuits du BO. A ce moment-là, si elles sont confrontées à une exposition olfactive intense, leur taux de survie va augmenter (Gheusi et al., 2012 ; Mackay-Sim et al., 2015 ; Rochefort et al., 2002). La perception olfactive, grâce à ce renouvellement cellulaire, va connaître une évolution permanente des images olfactives stockées (Mackay-Sim et al., 2015 ; Moreno et al., 2009). Cette neurogenèse locale dure toute la vie et elle est amplifiée par l'apprentissage.

Depuis l'épithélium, l'axone de la cellule réceptrice olfactive neurosensorielle se connecte avec une cellule mitrale du bulbe olfactif. Cette connexion synaptique se fait au niveau des glomérules qui vont envoyer leurs axones vers les centres nerveux de l'olfaction.

Lorsque les RNO sont activés par une odeur, ils transmettent l'information vers le BO, au niveau des glomérules, premier relai central de l'olfaction. Ces glomérules se répartissent dans l'espace de manière assez homogène et chaque individu possède un réseau propre d'activations selon un système de codage qu'on pourrait représenter sous la forme de cartes olfactives. L'information olfactive qui circule converge par les glomérules pour être transmise aux cellules mitrales qui projettent directement vers le cortex olfactif (Lepousez & Gheusi, 2011). Ces cellules innervent le cortex piriforme, le tubercule olfactif, l'amygdale et le cortex entorhinal qui composent le cortex olfactif.

1.1.2 Le cortex olfactif

Le cortex olfactif primaire :

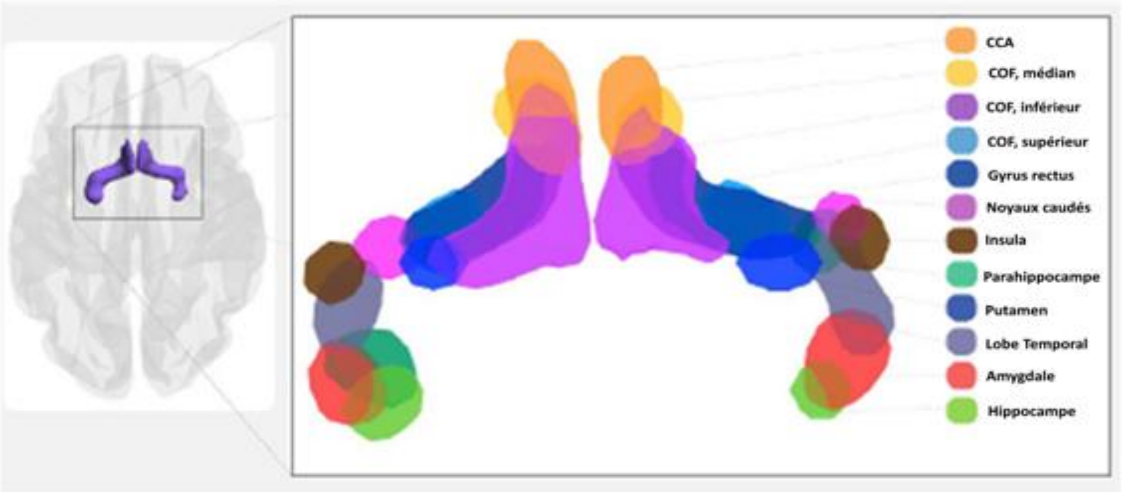
Depuis le bulbe olfactif, l'information est acheminée par le tractus olfactif vers le cortex olfactif primaire composé du noyau olfactif antérieur, du cortex piriforme (CP), du tubercule olfactif, de

l'amygdale et du cortex entorhinal latéral. Le cortex piriforme et le tubercule olfactif constituent le pôle central du cortex olfactif. L'amygdale reçoit les inputs directs du BO.

Le cortex olfactif secondaire :

Le cortex olfactif secondaire comprend le cortex orbitofrontal (COF), le système limbique (avec l'hippocampe et l'amygdale), le thalamus et l'hypothalamus.

Figure 1 : Le réseau cortical olfactif. Adapté de Fjaeldstad (2017).



CCA : Cortex Cingulaire Antérieur ; COF : Cortex Orbitofrontal.

Les réseaux olfactifs ont été étudiés en tractographie et comparés avec les résultats d'IRMf pour améliorer la cartographie fonctionnelle des réseaux neuronaux olfactifs. L'olfaction ne partage pas l'organisation topographique des autres sensorialités et notamment ne passe pas par le thalamus. Des précisions ont été apportées en ce qui concerne l'implication du cortex cingulaire antérieur et des noyaux caudés dans la reconnaissance des odeurs, l'apprentissage associatif et les tâches de mémorisation, ainsi que les processus hédoniques.

La perception consciente de l'odeur est la résultante de projections du cortex olfactif primaire vers le COF. Le COF est le centre des inputs sensoriels de haut niveau et de l'intégration olfactive.

Les projections du cortex olfactif primaire vers le système limbique partent du cortex entorhinal vers la formation hippocampique qui joue un rôle majeur dans l'apprentissage et la mémorisation. L'amygdale est fortement connectée à l'hippocampe et elle est impliquée dans la valence hédonique de l'odeur et le comportement émotionnel.

Le cortex primaire se projette également vers le thalamus et l'hypothalamus en régulant l'attention selon la valence hédonique des odorants. (Baltzer, 2017 ; Fjaeldstad et al., 2017) (Figure 1).

Le pallidum est lui aussi impliqué dans le circuit de l'hédonisme. La partie ventrale du pallidum est en lien avec les circuits motivationnels et le processus de plaisir (Berridge et al., 2009).

L'insula est connectée au CP postérieur et intègre les sensations physiques telles que la soif, le toucher, la douleur, la température. Elle joue un rôle dans la perception gustative.

Le lobe temporal (LT) est une région fortement connectée au cortex olfactif secondaire car il reçoit les projections de l'amygdale, du COF, du CP, de l'Insula. Il joue un rôle important dans les réponses aux stimuli sensoriels de haut niveau et est impliqué dans la rétention des odeurs nommables, c'est-à-dire identifiables et que l'on peut dénommer. Une lésion au niveau des LT diminue la capacité de reconnaissance olfactive.

L'ensemble des capacités olfactives (perception et reconnaissance) sont liées à la taille de l'hippocampe, du cortex entorhinal, du cortex fusiforme et du cortex temporal médian (Dintica et al., 2019).

1.1.3 Les molécules odorantes et leur classification

Les saveurs, odeurs et sensations trigéminales relèvent de la sensibilité chimique et des propriétés moléculaires des stimuli olfactifs (Holley, 2006). Les molécules odorantes sont des composés chimiques d'origine naturelle ou non qui activent les récepteurs sensoriels. Les molécules aux propriétés trigéminales activent les récepteurs associés au nerf trijumeau. Il s'agit de sensations thermiques, douloureuses ou chimiques, de type fraicheur (menthol) ou chaleur (piment) (Thomas-Danguin et al., 2012).

Pour accéder à la partie supérieure de la cavité nasale et pour être détectées, les molécules odorantes doivent être volatiles et de petite taille. Ces molécules sont fonctionnalisées diversement sous forme d'alcool, d'éthers, d'acétone, d'aldéhydes, d'esters ou d'amines. Elles vont établir des liaisons hydrogènes, puis les récepteurs seront activés en fonction de leur spécificité (Thomas-Danguin et al., 2012).

Les molécules odorantes possèdent une note olfactive particulière. Comme les humains peuvent identifier des milliers d'odeurs au moyen de seulement 380 récepteurs olfactifs, il existe un codage combinatoire des odeurs : les groupes de molécules ayant une note odorante commune présentent des éléments de codage communs (Gautschi et al., 2001 ; Saito et al., 2009). Comme la plupart des odorants résultent de mélanges plus ou moins complexes de molécules odorantes, celles-ci activent plusieurs récepteurs olfactifs en même temps (Chaput et al., 2012).

La classification des odeurs constitue un problème assez complexe et il n'existe pas de classification unanimement reconnue. Depuis le signal neuronal transmis aux structures olfactives centrales, se forme la représentation neuronale de l'odeur. Celle-ci pourra être définie sémantiquement en fonction de ses qualités perceptuelles variées, de type "fruitée", "boisée", "florale", "verte". Il en existe 74 définies (Chastrette et al., 1988). Pour l'être humain, les odeurs sont liées à l'environnement et l'alimentation et elles sont le plus souvent classées selon leur hédonicité (caractère plaisant ou non associé à l'odeur) (Baltzer, 2017). Cette classification hédonique en plaisant/déplaisant est la structure la plus admise collectivement (Bensafi, 2002). Les sensations olfactives peuvent également être caractérisées par leur intensité qui est la force de l'odeur ressentie. Il existe différents systèmes de classifications des odeurs tels que la théorie des prototypes et le champ des odeurs. Dans la théorie des prototypes, les odorants se regroupent autour d'un prototype et tout ce qui y ressemble est rangé dans la même catégorie. Elle permet de créer un espace olfactif autour de catégories appartenant à des fondements liés à la saillance, la familiarité, la perception (Chrea et al., 2005). Dans le champ des odeurs, la classification des odorants est établie selon leur champ d'application (Jaubert et al., 1987). Néanmoins, aucune des classifications proposées ne fait actuellement consensus.

1.2 Evaluation de l'olfaction

La fonction olfactive peut se définir quantitativement ou qualitativement. D'une manière quantitative, le degré de perception olfactive est évalué. Qualitativement, les propriétés de l'odorant sont questionnées.

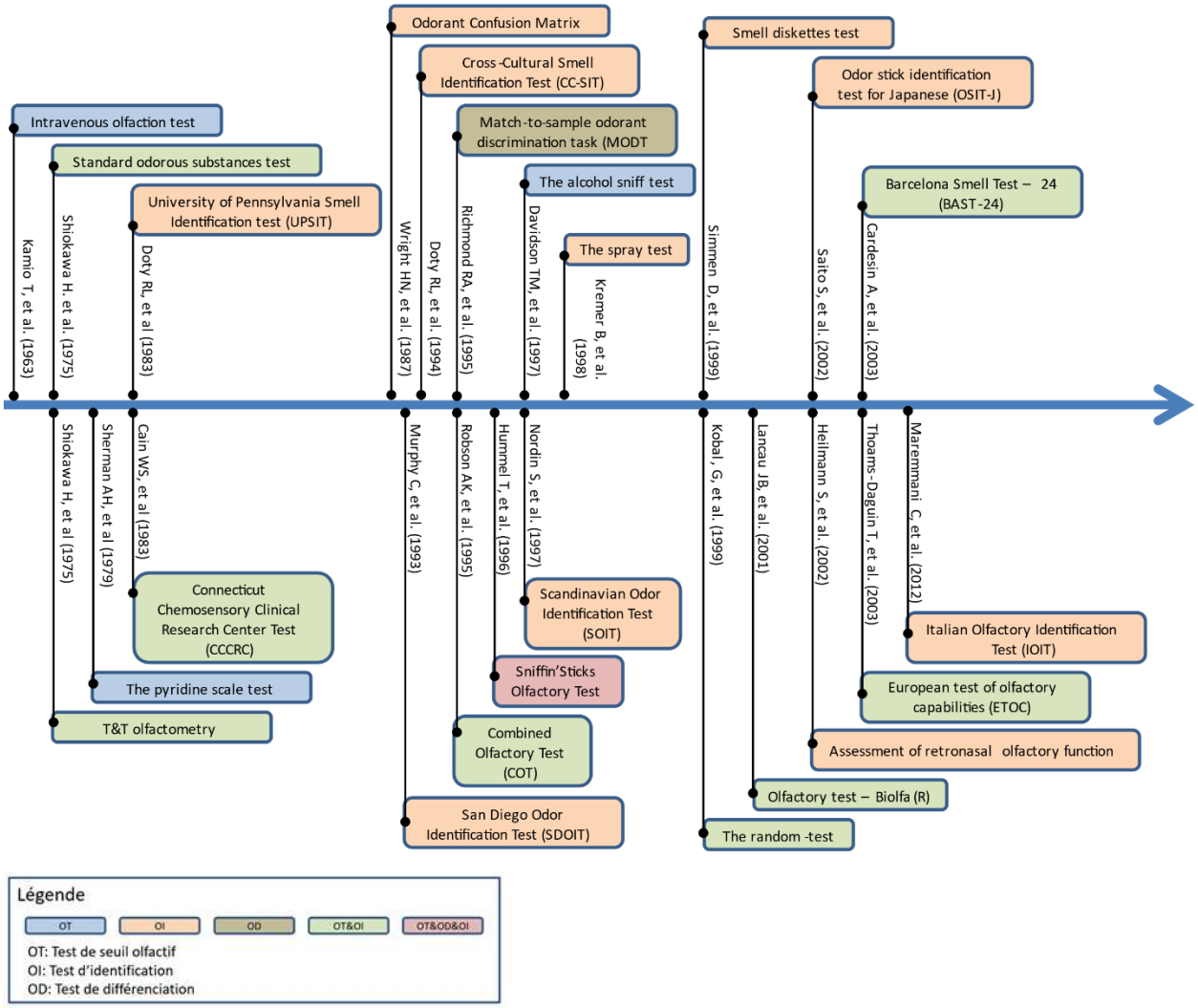
1.2.1 Les tests

De nombreux tests olfactifs ont été développés depuis le XXème siècle (Figure 2). Parmi ces tests, quatre types sont principalement retrouvés : les tests psychophysiques (réponse du patient), électrophysiques (réponse électrique), électrophysiologiques (réponse du système nerveux autonome) et les tests d'imagerie fonctionnelle (réponse cérébrale). Ils mesurent tous différents types de réponses à la suite d'une stimulation olfactive. Les tests psychophysiques sont ceux les plus utilisés en recherche et en clinique. Ils permettent de mesurer le seuil olfactif (tests de détection) ou de perception supraliminale de l'intensité, de reconnaissance, d'identification, de différenciation, de mémorisation et de jugement olfactif. Les résultats de la plupart de ces tests sont corrélés positivement les uns aux autres (Doty, 2020).

Ils consistent en la présentation d'un stimulus olfactif au sujet, qui doit en retour communiquer sa réponse au clinicien, dans la mesure où il est coopérant et qu'il comprend les consignes (Hummel et al., 2017). Les plus connus sont l'UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) (Doty et al., 1984), le CCSIT (Cross Cultural Identification Test) (Doty et al., 1994), le Sniffin'Sticks Olfactory Test (Hummel et al., 1997) et l'ETOC (European test of olfactory Capabilities) (Thomas-Danguin et al., 2003). Dans l'ensemble, ils ont été développés pour quantifier les troubles olfactifs et ils explorent trois domaines : le seuil de perception, la discrimination et l'identification, ensemble ou individuellement suivant les troubles repérés ou recherchés (Su et al., 2021) (Tableau 1). Les troubles olfactifs sont d'étiologies variées et peuvent être classés en fonction de la localisation du trouble. On recense les troubles olfactifs de conduction, les troubles sensori-neuraux, les troubles périphériques et les troubles centraux (Hummel et al., 2017). Un trouble de la conduction est lié à l'obstruction du conduit olfactif avant l'épithélium olfactif ; un trouble sensori-neural résulte d'une perte ou d'une blessure au niveau de l'épithélium ou du nerf olfactif et un trouble central résulte d'une altération des voies centrales du système olfactif.

Dans ses recommandations parues en 2017, Hummel considère que les tests psychophysiques doivent idéalement comporter un examen du seuil de perception et un examen central tel que l'identification (Hummel et al., 2017). En effet, les études ont montré que le seuil de perception permet de mettre en évidence une atteinte périphérique de l'olfaction alors que les tests de discrimination ou d'identification sont axés sur des causes centrales ou cognitives de la perte olfactive (Whitcroft et al., 2017).

Figure 2 : Chronologie des tests d'olfaction orthonasale développés entre 1963 et 2012, adapté de Su (2021).



Le seuil de perception est établi en déterminant la concentration minimale en deçà de laquelle le sujet n'est pas en mesure de détecter l'odorant. Il ne s'agit pas d'identifier ce qui est senti mais plutôt de distinguer la présence en comparaison de l'absence d'une odeur. Ce test a un coût cognitif assez faible car il n'utilise qu'un degré assez limité de mémoire à court terme (Hedner et al., 2010 ; Hummel et al., 2017). Une odeur est présentée de manière répétitive et ajustée en augmentant sa concentration quand elle n'est pas perçue et en la diminuant quand elle est perçue, afin de déterminer le premier niveau de perception du système olfactif périphérique. Cela permet d'établir le niveau de sensibilité olfactive et cela détermine le fonctionnement du système olfactif périphérique.

Le niveau central : pour ces tests, l'odeur est présentée à un seuil détectable.
La discrimination olfactive évalue la capacité du sujet à différencier la qualité odorante de paires ou triplets de stimuli. C'est une habileté non verbale mais qui demande la préservation de la mémoire de travail pour le rappel des odeurs senties au préalable.
L'identification olfactive consiste à identifier une odeur isolée, en utilisant des choix écrits ou visuels et selon une procédure de choix forcé. L'utilisation d'images réduit les risques de biais culturels de cette épreuve qui est sous-tendue par la connaissance antérieure du stimulus (Kobayashi et al., 2006 ; Krantz et al., 2009; Su et al., 2021). C'est une tâche qui s'appuie sur les habiletés de détection ainsi que sur la mémoire sémantique (Hummel et al., 2017), ce que nous développerons plus tard.

Tableau 1 : Tests olfactifs psychophysiques utilisés actuellement (Adapté de Hummel et al., 2017 et Gros et al., 2017).

Tests Psychophysiques	**Composantes Olfactives testées**
"Sniffin'Sticks Test", version originale	Seuil, Discrimination, Identification
Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test	Seuil, Identification
T&T Olfactomètre	Seuil, Identification
University of Pennsylvania Smell Identification Test, UPSIT	Identification

Smell Diskettes Test	Identification
Cross-Cultural Smell Identification Test	Identification
Pocket Smell Test	Identification
San Diego Odor Identification Test	Identification
Scandinavian Odour Identification Test	Identification
Smell Threshold Test	Seuil
Olfactory Perception Threshold Test	Seuil
Barcelona Smell Test (BAST-24)	Détection, Identification, Mémoire
Odourized Marker Test	Identification
Snap & Sniff Olfactory Test System	Seuil
Open Essence	Identification
ETOC, European Test of Olfactory Capabilities	Détection, Identification
SST-12	Identification
B-SIT	Identification

1.2.2 La terminologie et les biais des tests

On désigne comme normosmique une capacité olfactive normale et hyposmique une capacité olfactive diminuée. L'anosmie est une altération totale des capacités de détection d'une odeur. Une anosmie fonctionnelle désigne une altération quantitative de l'olfaction suffisante pour perturber la vie courante. Il existe des cas d'anosmie partielle, auquel cas il y a une altération quantitative de l'olfaction pour une ou quelques odeurs spécifiques. Quand c'est la qualité de l'odeur qui est distordue, alors il s'agit de parosmie (Hummel et al., 2017).

Les tests permettent de pouvoir qualifier le type d'atteinte olfactive et son degré. Néanmoins, ils présentent des biais. En effet, les tests d'identification présentent des biais culturels de familiarité et doivent être développés en tenant compte de cet aspect. Quant aux tests de seuil, ils sont chronophages et difficiles à comparer selon le diluant et la méthode de diffusion utilisée (Doty, 2007).

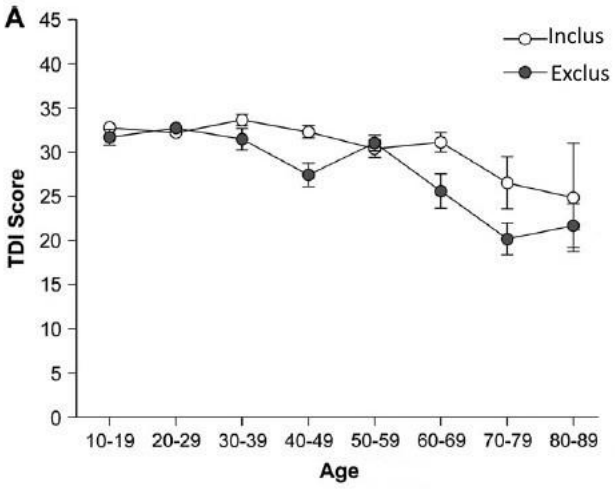
Les tests sont conçus pour un usage clinique en ORL ce qui peut limiter leur usage avec des sujets atteints de pathologies neurodégénératives (Gros et al., 2017) pour lesquels il est conseillé de les associer à une batterie de tests neurocognitifs (Hummel et al., 2017).

1.3 L'évolution des capacités olfactives

Un trouble olfactif peut être d'origine post-infectieuse, post-traumatique ou encore consécutive à une exposition aux médicaments ou aux toxiques. Parmi les causes des troubles olfactifs, on peut ainsi retrouver des dommages iatrogènes, des tumeurs, des comorbidités et des causes idiopathiques. Dans tous ces cas les troubles peuvent évoluer graduellement ou disparaître sans traitement. Ils ne donnent pas de parosmies. Les pathologies post-virales peuvent causer des dégâts au niveau de l'épithélium olfactif mais aussi au niveau des voies centrales de l'olfaction en raison de la transmission pathogène via le nerf olfactif. Dans ce cas, le tissu épithélial peut se régénérer mais avant que le processus ne soit complet, les neurones récepteurs olfactifs (NRO) restent épars et en nombre réduit ce qui génère des parosmies. En cas de perte ou diminution des capacités olfactives, le volume du bulbe olfactif diminue ainsi que la taille des dendrites dont le volume décroît. Dès que la récupération est complète, le volume du BO et les dendrites récupèrent leur taille initiale.

Cette régénérescence neuronale perdure au cours de la vie et permet un maintien des capacités sensorielles olfactives en protégeant l'olfaction du vieillissement. Les cellules NRO se détériorent suite à des lésions oxydatives secondaires au vieillissement mitochondrial (Temmel et al., 2002), mais les cellules souches olfactives alimentent la muqueuse olfactive en permanence et agissent en facteurs protecteurs (Mackay-Sim et al., 2006). Il apparaît que la presbyosmie, ou déclin de l'olfaction au cours du temps, affecte peu de sujets après 65 ans à condition qu'ils soient en bonne santé, non-fumeurs et sans antécédents de pathologies sinusiennes (Mackay-Sim et al., 2006) (Figure 3). Elsner (2001) avait déjà montré un déclin minime de l'olfaction après 65 ans, en ajoutant comme facteur de risque les maladies neurodégénératives (Elsner, 2001).

Figure 3 : Evolution de l'olfaction dans le temps, adapté de Mackay-Sim et al. (2006).



TDI : Total Discrimination Index score incluant un test de seuil de perception (T), un score de discrimination (D) et un score d'identification.

Inclus : individus de tous sexes en bonne santé, non-fumeurs et sans antécédents de pathologies sinusienne.

Exclus : individus de tous sexes avec médication, fumeurs, avec pathologie sinusienne.

En cas de perte de l'olfaction, des effets délétères sur la santé et sur la qualité de vie peuvent être constatés (Croy et al., 2014). Les personnes concernées par l'anosmie peuvent notamment se désintéresser de l'alimentation et voir leur appétit et leur plaisir de manger diminuer (Bramerson et al., 2004 ; Nordin, 2017), elles peuvent présenter des difficultés à maintenir leur hygiène corporelle et leurs relations sociales ou encore de vivre dans la crainte d'accidents domestiques (Croy et al., 2014 ; Temmel et al., 2002). Elles présentent plus facilement des symptômes dépressifs, surtout les femmes ainsi que les sujets jeunes souffrant d'anosmie persistante (Philpott & Boak, 2014 ; Temmel et al., 2002).

2 Mémoire et olfaction

Les inputs olfactifs ont des connexions directes avec le cortex olfactif primaire (Bulbe Olfactif (BO) et le Cortex Piriforme (CP) et sur deux structures clés de l'émotion et de la mémoire que sont l'amygdale et l'hippocampe. La mémoire sémantique est impliquée dans les processus cognitifs liés à l'olfaction.

2.1 La mémoire

Notre olfaction se construit au fil de nos rencontres sensorielles, et se définit par des perceptions qui vont s'encoder en premier lieu dans notre mémoire immédiate puis dans notre mémoire à long terme pour former des souvenirs qui s'expriment ensuite par des mots et des émotions. C'est par exemple ce qui se produit lorsque nous flairons un arôme ou un parfum qui instantanément nous ramène vers des souvenirs enfouis de personnes aimées, de repas de famille, de lieux ou même de situations alarmantes. Ce phénomène est connu sous le terme de « phénomène de Proust » et met en évidence le pouvoir du souvenir olfactif, qui va faire ressurgir des souvenirs liés à la mémoire autobiographique et à valeur émotionnelle forte.

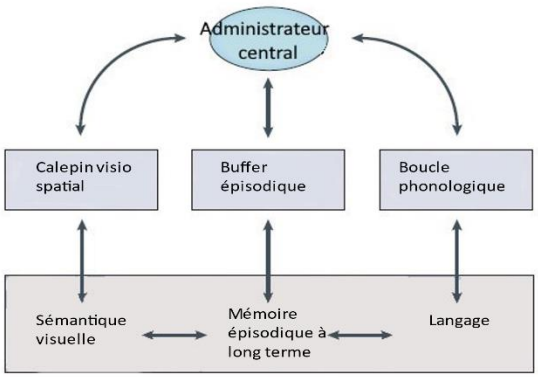
Pour cela, la mémoire humaine s'appuie sur trois processus chronologiques : apprendre, conserver, récupérer. Elle a été modélisée à partir des travaux de Tulving (Tulving, 1972) et s'appuie sur plusieurs systèmes correspondants aux concepts de mémoire de travail, mémoire épisodique, mémoire sémantique, mémoire implicite et mémoire procédurale (Adam & Collette, 2007). Ces sous-systèmes interagissent en permanence et sont définis par la nature des représentations mnésiques concernées. Ils constituent un modèle schématique destiné à une meilleure compréhension de la tâche et du fonctionnement de chaque sous système. La mémorisation ou le rappel peuvent être conscients ou inconscients, et le rappel indicé ou spontané. Les informations mémorisées peuvent concerner des événements personnels, des savoirs, des gestes techniques ou spécialisés, des sons, des odeurs ou des images.

La mémoire de travail sous-tend les capacités permettant de stocker et manipuler des informations en quantité limitée, nécessaires à une tâche en cours. Les autres composantes sont utiles pour stocker les informations à long terme. La mémoire déclarative, c'est-à-dire impliquant le rappel explicite de l'information mémorisée, est composée d'une part de la mémoire épisodique, qui concerne les expériences personnelles, et d'autre part de la mémoire sémantique, qui gère le stockage des connaissances. La mémoire non déclarative regroupe la mémoire implicite et la mémoire procédurale, cette dernière concernant l'acquisition des capacités perceptives, motrices et cognitives. Cette mémoire influence le sujet en dehors de toute perception conscience (Adam & Collette, 2007).

2.1.1 La mémoire de travail

Les travaux sur la mémoire de travail se sont centrés sur la mémoire visuelle et la mémoire auditive, mettant en évidence que la trace sensorielle est maintenue en mémoire pendant une durée brève qui dépend de sa modalité : la trace visuelle entre 300 et 500 millisecondes et la trace auditive 2 à 3 secondes. Les informations sont traitées par un administrateur central (ou système exécutif central) qui sélectionne les informations sensorielles pertinentes. Elles sont ensuite prises en charge par la mémoire de travail, ou mémoire à court terme (MCT), dont la capacité de traitement est limitée à plus ou moins 7 éléments et qui montre une grande sensibilité aux interférences. Son rôle est de maintenir temporairement les informations phonologiques (par le biais de la boucle phonologique) et visuelles (grâce au calepin visuo-spatial). Elle établit les stratégies nécessaires à l'accomplissement de la tâche cognitive : permettre leur compréhension par une action de répétition mentale ou à voix haute, ou leur manipulation lors d'opérations mentales ou leur mémorisation définitive par un codage en profondeur précédent leur transfert dans la mémoire à long terme (MLT) (Croisile, 2009) (Figure 4).

Figure 4 : Représentation de la mémoire à court terme et ses composants multiples, adapté de Baddeley (2003).



En gris les connaissances à long terme. Le buffer épisodique agit comme une interface entre les sous-systèmes de la MDT et la MLT.

La mémoire à long terme :

Elle est définie par les travaux de Tulving (Roediger & Tulving, 1979 ; Tulving, 1972) et de Squire (Squire, 1980) et met en jeu 3 processus :

L'encodage de l'information qui s'effectue selon une organisation basée sur les attributs, la forme, la couleur, la catégorie, le nom et le contexte environnemental et émotionnel. Le stockage de l'information qui s'appuie sur la consolidation, la répétition et le sommeil paradoxal. La restitution, ou récupération des souvenirs qui va dépendre de la qualité de l'organisation du codage (Plailly et al., 2005).

2.1.2 La mémoire épisodique et sémantique

La mémoire épisodique ou mémoire autobiographique, est le lexique mental de chacun, qui engage les événements personnellement vécus. Elle requiert un contexte spatio-temporel intact et attribue une signification au monde qui nous entoure (Frouin et al., 2014 ; Plailly et al., 2005). Elle peut être rétrospective ou prospective. La mémoire épisodique rétrospective concerne des souvenirs passés, elle s'examine à l'aide de tâches de rappel, et ses performances déclinent avec l'âge. La mémoire de source en fait partie, et concerne la capacité à se rappeler où, quand et comment une information a été collectée. Elle aussi se détériore avec l'âge (Dujardin & Lemaire, 2008). Elle implique le recours à l'hippocampe pour la consolidation des informations en MLT.

La mémoire sémantique :

Elle concerne les connaissances sur le monde et son contenu est détaché du contexte spatio-temporel d'acquisition des connaissances. Les connaissances épisodiques sont influencées par les connaissances sémantiques, elles-mêmes considérées comme étant issues des connaissances épisodiques décontextualisées. Cette dernière implique deux types de reconnaissances : le souvenir qui implique le contexte spatio-temporel et la familiarité qui consiste en la récupération d'informations liées à un item associé à une sensation de déjà-vu (Plailly et al., 2005).

2.1.3 La mémoire non déclarative (implicite)

Elle est constituée de plusieurs sous-systèmes : la mémoire procédurale qui concerne les habiletés motrices automatisées (la conduite automobile ou l'écriture par exemple), le

conditionnement émotionnel, les réflexes conditionnés et l'effet d'amorçage qui est une augmentation de nos capacités faisant suite à une exposition préalable à une information.

2.2 La mémoire olfactive

2.2.1 La composante oubliée

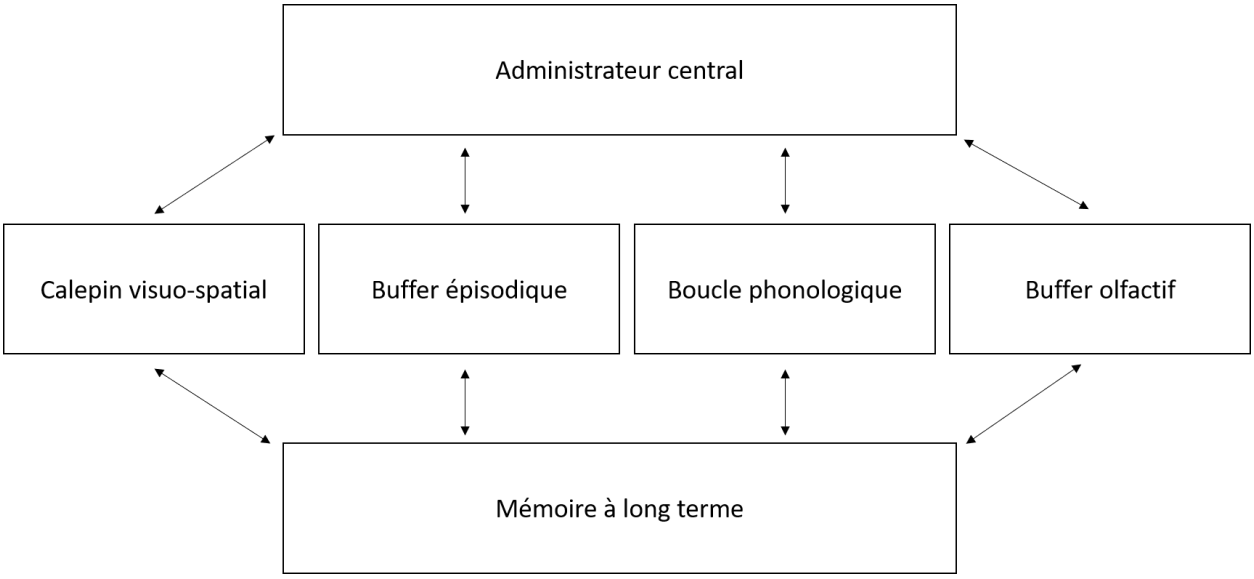
La mémoire olfactive ne se comporte pas tout à fait comme les autres mémoires car la trace olfactive persiste en mémoire à court terme et ne se détériore pas dans le temps contrairement aux autres mémoires sensorielles, mais elle comporte de faibles capacités de génération d'imagerie olfactive (Stevenson & Case, 2005). Elle fonctionne différemment dans l'utilisation du codage verbal et de la révision propre à l'encodage. Les odeurs se présentent comme des ensembles qui peuvent être distincts des évènements et leurs attributs sont peu redondants (Engen & Ross, 1973). Les modèles conceptuels de la mémoire mentionnent peu l'olfaction (Figure 4) bien que le traitement sensoriel multimodal soit identifié au premier plan du processus de mémorisation. Dans ces modèles, l'information sensorielle est stockée au niveau de la mémoire à court terme (MCT) et le processus de récupération dans la mémoire à long terme (MLT) se fait sous forme explicite sémantique et donc linguistique. Les liaisons entre la mémoire olfactive et les autres mémoires semblent limitées, les difficultés étant relatives aux difficultés de verbalisation en lien avec l'olfaction, et aux images mentales liées aux odeurs (Perchec, 1999).

2.2.2 La structure de la mémoire olfactive

Pour White (White, 2009), le cortex responsable des informations olfactives est identique pour la perception de l'odeur et pour les connexions de stockage. L'information olfactive est transmise via les récepteurs olfactifs. Cela demande une disponibilité à l'information, transmise par le système attentionnel, facteur important du processus de mémorisation olfactif. White propose d'analyser le système de mémoire olfactive sous le prisme d'une mémoire unitaire, sans passer par la répartition dépendante du système exécutif central (Figure 5) et qui fusionne MCT et MLT.

Ce modèle intègre l'encodage des stimuli olfactifs par des récepteurs puis leur transmission vers un système de stockage en mémoire dans lequel soit la représentation est activée, soit une nouvelle représentation est créée.

Figure 5 : Modèle de mémoire multiple, avec buffer olfactif, adapté de White (2009).



La fusion de la MCT avec la MLT est justifiée par le système attentionnel, dépendant du contrôle exécutif, qui explique la limitation des capacités de traitement. Une autre cause évoquée pour la limitation du traitement est le partage fréquent pour les odeurs de mêmes attributs et donc le chevauchement possible dans le système de stockage. Il existe une mémoire perceptuelle olfactive (White et al., 1998) et des capacités de maintien des aspects olfactifs en MLT. L'encodage olfactif d'une information active le Cortex Piriforme (CP) et l'hippocampe permettant un stockage spécifique aux odeurs. L'implication du système sémantique à ce niveau est confirmée par les études sur les sujets malades : lors d'une atteinte de l'amygdale ou après résection des lobes temporaux (LT), la reconnaissance d'odeurs est échouée. L'activité du LT est en faveur d'un système unitaire de mémoire. C'est ce que propose le modèle « hub-and-spoke » de la mémoire sémantique (Patterson & Lambon Ralph, 2016) qui démontre l'existence d'un système central sémantique et transmodal, situé dans le lobe temporal et chargé d'intégrer les liens organisés par topographie et par fonction dans le but d'être distribués par région en fonction de leur modalité et de leur spécificité.

3 Langage et olfaction

3.1 Le lexique sémantique

Le lexique est développé par des représentations sémantiques formées très tôt dans le développement de l'être humain et les concepts se génèrent dès la confrontation avec l'objet sensoriel et ses attributs, ce qui permet de catégoriser l'environnement. Les concepts sont répertoriés, encodés, en fonction de leurs attributs formels, de leur utilisation fonctionnelle, de leur taille, de leur couleur et de leur modalité (Olofsson & Gottfried, 2015). La nature des attributs est essentielle pour l'organisation du réseau sémantique, les attributs fonctionnels sont d'ailleurs davantage préservés en mémoire (Tyler & Moss, 1998). Les attributs sémantiques distinctifs, comme la crinière pour le lion ou les rayures pour le tigre ou les attributs sémantiques communs tels que « félin » dans le cas de lion et du tigre, permettent de conceptualiser les représentations proches. Les attributs distinctifs sont plus sensibles et peuvent disparaître précocement de la mémoire dans les premiers stades d'une pathologie neurodégénérative (Laisney et al., 2009).

Les acquisitions sémantiques se font suivant la fréquence à laquelle le mot apparaît dans la langue, ce qui impacte la récupération lexicale en mémoire à la fois en précision et en temps (Frouin et al., 2014). L'âge d'acquisition va aussi avoir un impact sur la trace en mémoire, par un probable effet de réseau renforcé, les mots acquis les plus tôt étant les plus fréquents à apparaître en épreuve de fluence (Ghyselinck et al., 2004). Au regard de ces caractéristiques sémantiques, il existe un concept : la rétrogenèse, qui est un processus selon lequel les acquis les plus tardifs seront ceux qui disparaîtront les premiers lors de la neurodégénérescence (Laisney et al., 2009).

En cas d'atteinte neurocognitive, les troubles de la mémoire épisodique sont au premier plan, en raison de l'impact des troubles sémantiques sur les épreuves verbales. Des difficultés de langage, peuvent se manifester au niveau du lexique expressif par des difficultés de récupération des noms propres et un manque du mot. C'est le cas dans la maladie d'Alzheimer où les perturbations lexicales apparaissent comme un trouble inaugural (Tran et al., 2012). Ces perturbations sont caractérisées par une dégradation du système sémantique et la perte des représentations conceptuelles qui va aboutir à une diversité de manifestations lexico-sémantiques (Laisney et al., 2009). Le premier symptôme apparent est le manque du mot mais des erreurs sémantiquement

proches de la cible peuvent également être observées du fait de défauts d'accès au système sémantique et à la perte des attributs distinctifs (Laisney et al., 2010). Le manque du mot est modulé en fonction de la saillance des attributs, de la familiarité des concepts et de la fréquence lexicale (Laisney et al., 2009).

L'examen du système sémantique se fait au moyen des tâches de fluence sémantique (énumération de mots d'une même catégorie), de dénomination (dénommer une image), de vocabulaire (donner un mot en fonction de sa définition) (Dintica et al., 2019), ou encore par des tâches d'amorçage sémantique (présentation d'un stimulus préalable au traitement d'une cible afin de mesurer l'impact du premier sur la dénomination du second) (Laisney et al., 2009) mais aussi d'épreuves de mémoire sémantique où on associe une cible à un autre en fonction du lien sémantique identifié.

3.2 Les régions cérébrales du langage

Dans leur étude de la neurophysiologie du langage, Planton et Démonet (2012) font une synthèse des données de neuroimageries et de stimulations cérébrales pour une description actualisée des aires cérébrales associées aux fonctions du langage. Nous nous focaliserons seulement sur l'anatomie distribuée et les réseaux associés aux étapes centrales du traitement du système sémantique. Il s'agit de réseaux complexes très interconnectés qui reposent sur trois groupes d'aires cérébrales qui sont communes à toutes les modalités (Binder et al., 2009). Le cortex associatif postérieur, le cortex temporal latéral et le gyrus fusiforme assurent les connaissances concrètes et perceptuelles. Le Cortex Orbitofrontal (COF) dorsal, ventromédian et inférieur assure la récupération sémantique et les connaissances verbales (Planton & Demonet, 2012). Les régions paralimbiques médianes assurent l'encodage des connaissances abstraites multimodales et d'origine épisodique. Le système sémantique active les lobes temporaux (LT) antérieurs de manière amodale, puis se connecte à des régions plus spécifiques aux modalités sensorielles : on parle de cognition incarnée (Planton & Demonet, 2012) c'est-à dire que le langage fait corps avec les perceptions et l'environnement (Dutriaux & Gyselinck, 2016 ; Patterson & Lambon Ralph, 2016).

Dans le modèle d'accès au lexique sémantique intégrant la valence émotionnelle Moritz-Gasser (2015) décrit un réseau de fibres associatives indispensables à l'intégration des processus sémantiques. Ce réseau comprend la voie ventrale indirecte composée du faisceau longitudinal inférieur et le faisceau unciné et la voie ventrale directe composée du faisceau fronto-occipital inférieur. La première est impliquée dans la perception visuelle, la lecture et le langage parlé (pour le faisceau longitudinal inférieur) et la mémoire épisodique, le langage et les processus émotionnels sociaux (pour le faisceau unciné qui connecte le lobe temporal antérieur à l'amygdale et au COF). Son rôle serait de transmettre les informations émotionnelles associées aux mots. La seconde est impliquée dans les processus sémantiques amodaux ainsi que dans la conscience du savoir conceptuel, noétique. Son rôle serait de contrôler la représentation des concepts en incluant la totalité des représentations amodales. Ainsi, les voies ventrales directe et indirecte permettraient une intégration sémantique des concepts riche et complexe, en intégrant l'expérience personnelle de chacun (Moritz-Gasser et al., 2015).

3.3 Les liens sémantiques et l'olfaction

On constate bien souvent la sensation de reconnaissance d'une odeur familière associée à une impossibilité de la nommer. Ce phénomène, décrit comme « l'odeur sur le bout du nez », est équivalent au manque du mot et à l'impression de l'avoir au bout de la langue (Lawless & Engen, 1977).

Les liens corticaux directs depuis le bulbe olfactif vers le cortex piriforme, puis du cortex piriforme vers les régions temporales et enfin du lobe temporal vers le cortex orbitofrontal font que les interactions entre le système olfactif et le système lexico-sémantique sont minimales car trois synapses suffisent pour se trouver en zone centrale de l'olfaction. Le lien entre une odeur et son nom n'est pas direct et les références à la valeur hédonique (Olofsson & Gottfried, 2015) ou même au danger (Bensafi, 2002) sont plus aisées. On parle de lien « faible » (Herz, 1996) mis en évidence par les épreuves de dénomination d'odeurs largement échouées (entre 80 et 50% d'échec) ce qui fait que les attributs olfactifs sont considérés comme étant implicites et peu verbalisables (Rouby et al., 2005).

Les odeurs sont physiologiquement et chimiquement complexes, ce qui induit une difficulté à extraire leurs traits sémantiques distinctifs et conduit à un manque de précision de leurs représentations lexico-sémantiques. La reconnaissance olfactive est une opération très élaborée, chaque récepteur étant capable de reconnaître plusieurs odeurs et chaque odeur étant reliée à de multiples récepteurs, tout cela activant un grand nombre de patterns, suscitant ainsi beaucoup d'erreurs (Zozulya et al., 2001).

L'encodage précoce est lié à la valence de l'odeur, bonne ou mauvaise (Olofsson & Gottfried, 2015) ou au contexte associé. Les descripteurs olfactifs ne sont donc pas forcément verbaux mais fonctionnent plutôt par associations sémantiques : mangeable, aversif, agréable ou autre.

La perception olfactive active directement le CP, qui se charge d'encoder les nouvelles données olfactives. Il est fortement connecté aux régions limbiques et la configuration olfactive est endossée par les émotions et l'expérience. Les connexions vers les régions corticales sont faibles à ce niveau, les configurations lexico-sémantiques le sont aussi. C'est ensuite au niveau du COF qu'est encodé le contenu olfactif et lexico-sémantique, comme pour les autres modalités sensorielles. Les liens vers les représentations lexicales et les objets sensoriels familiers se situent de manière amodale dans le LT gauche, ce qui explique un recrutement indirect. Ainsi, les odeurs sont intégrées dès la 3ème synapse avec peu de possibilités d'assimilation directe des attributs olfactifs. Celle-ci est plutôt générée par le biais de connexions corticales et sous corticales (Pelli & Tillman, 2008) notamment le faisceau fronto-occipital inférieur (Friederici & Gierhan, 2013).

La verbalisation d'une odeur dépend de son niveau de familiarité, c'est pourquoi l'accès au nom de l'odeur s'améliore selon le niveau d'expertise de chacun (Bensafi, 2002). Quand l'odeur est nommable, il est observé une activation du gyrus frontal inférieur (Dubois & Rouby, 1997; Kareken et al., 2003; Royet et al., 1999) puis du LT dorsomédian lors de la dénomination (Mesulam, 2001). Enfin, les tâches de dénomination ou d'identification olfactives sont des activités qui nécessitent un haut niveau d'élaboration corticale nécessitant le recours à un étayage verbal ou visuel (Rouby et al., 2005).

Ainsi, les représentations corticales des odeurs sont peu représentées sémantiquement et se définissent en priorité par des attributs liés aux émotions, activant l'amygdale. Le lexique olfactif n'est pas stocké selon une modalité spécifique et active le COF et le LT médian, cortex sensoriels amodaux. L'activité langagière, en lien avec l'olfaction, est ainsi le fait d'un réseau de connexions et notamment de la voie ventrale caractérisée par le faisceau unciné et le faisceau Fronto-Occipital inférieur qui connectent les régions du cortex temporal activées lors des processus sémantiques, le gyrus temporal moyen pour les processus lexico-sémantiques, le gyrus temporal supérieur et le gyrus angulaire lors des processus sémantiques lexicaux (Friederici & Gierhan, 2013).

4 Emotions et olfaction

4.1 Les émotions

L'olfaction influence les comportements alimentaires, les envies, les choix, la sensation de satiété, et participe à la gestion de l'information émotionnelle. L'émotion se définit comme un ressenti en réaction à un événement. Les émotions sont multiples, positives ou négatives (Watson & Clark, 1992), basiques ou complexes (Damasio, 1995) conscientes ou implicites. Elles se définissent de préférence selon leur valence affective, positive ou négative (Anderson et al., 2003) et selon un axe hédonique continu suivant une dimension simple constituée de comportements d'approche et de retrait, sur lequel la motivation intervient (Russell & Carroll, 1999). La motivation intervient dans les processus cognitifs et émotionnels mettant en jeu les comportements dirigés vers un but (Schultz, 1999). Il existe un nombre limité d'émotions de base (la tristesse, la peur, la joie, la surprise, la colère, le dégoût) auxquelles s'ajoutent des caractéristiques faciales et des comportements physiologiques associés (Ekman et al., 1983).

En modalité olfactive, c'est le système d'approche et de retrait qui prévaut (Rolls, 2008) et l'approche olfactive se fait en fonction des affects de base (Vernet-Maury & Robin, 1999). Les aspects hédoniques sont d'une grande importance dans les processus olfactifs (Richardson & Zucco, 1989) et apparaissent comme innés chez l'être humain (Khan et al., 2007) ainsi que la dimension comestible (alimentaire/non alimentaire) (Zarzo, 2008).

Les odeurs ont une influence sur des expériences liées au plaisir et aux émotions (Wang et al., 2020). Elles peuvent induire des sentiments positifs ou négatifs susceptibles de modifier l'humeur (Schiffman et al., 1995), le comportement et la cognition (Atanasova et al., 2010) ainsi que l'activité cérébrale (Royet et al., 2003).

Il existe des altérations de l'olfaction à la fois périphériques et centrales dans la dépression majeure (Lombion-Pouthier et al., 2006 ; Pause et al., 2001) qui suggère que ces altérations pourraient être en lien avec des régions cérébrales impliquées à la fois dans l'olfaction et dans les processus émotionnels (Atanasova et al., 2010 ; Soudry et al., 2011).

4.2 Corrélats anatomiques

Les processus chimiosensoriels et les processus émotionnels sont fortement reliés car ils partagent plusieurs substrats (Soudry et al, 2011). La diminution des habiletés olfactives lors d'atteintes émotionnelles telles que la dépression et la schizophrénie (Pause 2003, Croy 2014) confirme ce lien qui s'actualise dans le fonctionnement de l'amygdale (Soudry 2011). L'amygdale joue un rôle prépondérant dans le conditionnement chimiosensoriel via les entrées depuis le CP et le cortex entorhinal (Otto et al, 2000). La réaction de l'amygdale est conditionnée aux attributs olfactifs et sa réponse est plus marquée en présence d'odeurs fortement concentrées et présentant une valence émotionnelle forte. Les odeurs plaisantes semblent majoritairement latéralisées à gauche alors que les odeurs déplaisantes sont traitées par l'amygdale droite (Patin et Pause 2015). La réponse amygdalienne s'accompagne d'activations du COF gauche ou droit, ainsi que d'activations du CP bilatéral. Dans la réactivité émotionnelle, la composante physiologique est directement liée à l'activation amygdalienne et régulée par le vécu et les liens sociaux liés au COF. Il y a donc interaction entre la composante physiologique liée à l'activation de l'amygdale (Pessoa et al., 2002) et la composante cognitive liée à l'activité du COF (Fossati, 2012). La régulation des émotions est en lien avec la composante attentionnelle chargée de centrer l'attention sur les stimuli saillants (Blair et al., 2007 ; Pessoa et al., 2002 ; Yang et al., 2012). Pour Bensafi (2002) cela se traduit par un système de reconnaissance du danger, archaïque et sous-cortical (l'amygdale) et un système de détection et de situations plaisantes impliquant principalement le COF (Paradiso et al., 1999).

La réponse émotionnelle aux odeurs est sous-tendue par un large réseau neuronal latéralisé dans l'hémisphère gauche avec une forte implication de l'amygdale et du CP. L'activité du CP est dissociée selon un axe rostro-caudal avec une forte activation du CP antérieur en présence d'odeurs déplaisantes, (Ehrlichman et al., 1995; Ehrlichman & Bastone, 1992) et moindre en cas d'odeurs plaisantes . Le CP postérieur s'active quelle que soit la dimension de l'odeur. Dans tous les cas, son activité diminue dans le temps en présence d'odeur déplaisante et reste constante et maintenue en cas d'odeur plaisante (Gottfried et al., 2002). Dans le cas d'odeur aversive, c'est le cortex insulaire qui est activé lors de la perception olfactive (Wicker et al., 2003). Aussi, ce sont les odeurs aversives qui induisent les plus grandes variations dans la conductance cutanée et le rythme cardiaque (Alaoui-Isam et al., 1997 ; Plailly et al., 2005).

4.3 Les émotions olfactives.

4.3.1 Odeurs et comportements

Les odeurs influencent les comportements humains (Gottfried et al., 2002), l'humeur (Atanasova et al., 2010), le bien-être (Allis & Leopold, 2012) et le temps de présence (Croy et al., 2013). Elles influencent les émotions lors des processus cognitifs et lorsqu'elles sont utilisées en amorçage dans des tâches de dénomination la valence affective du stimulus influence la vitesse des réponses. Les odeurs agréables interfèrent avec le temps de l'évaluation adéquat du stimulus par un procédé de mise à jour du contexte chronophage et inconscient (Lorig, 1994). Le rappel de souvenirs positifs est influencé par la confrontation aux odeurs, et notamment les odeurs agréables qui appellent les souvenirs agréables (Ehrlichman & Halpern, 1988). La perte de l'olfaction entraîne une baisse de la qualité de vie (Bianchi et al., 2015 ; Croy et al., 2014), des troubles du comportement alimentaire, des risques d'intoxication ou de dénutrition (Bonfils et al., 2004 ; Demarquay et al., 2007). On constate aussi des difficultés d'interactions sociales, de comportement sexuel et de perte du plaisir (Croy et al., 2013). Les odeurs modifient nos comportements et les odeurs plaisantes, qui se maintiennent davantage dans le temps que les odeurs déplaisantes (Croy et al., 2013), sont utilisées dans les techniques de marketing car elles participent à l'évaluation positive de l'environnement commercial, augmentent le temps de présence, améliorent l'expérience et les intentions de consommation (Spangenberg et al., 1996). Les odeurs induisent des sentiments de plaisir subjectifs ; par exemple l'odeur de lavande

diffusée dans un restaurant augmente le temps passé et le montant dépensé (Guéguen & Petr, 2006).

4.3.2 Classification des odeurs selon leur valence

Comme nous l'avons vu précédemment, l'aspect plaisant est pris en compte dans un premier temps lors du traitement olfactif et cela de manière innée. Il en résulte que les odeurs sont classées pour chacun selon cette valence, comme un réseau réparti dans l'espace (Khan et al., 2007). Il existe différentes tentatives de classification des odeurs qui se basent sur des descripteurs sémantiques, désignés selon un choix et ordonnés ou alors nommés spontanément. La dimension de cet espace olfactif se fera en fonction des relations positives avec l'odeur, son hédonicité, son intensité, sa familiarité, sa comestibilité, son acceptabilité ou son caractère cosmétique. Les aspects les plus saillants sont l'hédonicité et l'intensité, ils permettent de développer des cartographies olfactives de basse dimension (Chrea et al., 2004) utilisées aussi à des fins commerciales (Zarzo, 2008). La comestibilité prend aussi une part importante dans la dimension psychique de la perception de l'espace olfactif (Zarzo, 2008).

La perception des odeurs est très dépendante du contexte et des attentes liées à l'odeur (de Araujo et al., 2005 ; Zelano et al., 2005). Elle dépend de la convergence multisensorielle (Rolls, 2004) et des influences modulantes (Murakami et al., 2005). Ainsi le contexte d'apprentissage de l'odeur, hautement dépendant de l'expérience et de l'exposition (Croy et al., 2013) influence sa dimension, qui évolue au fil des apprentissages en raison de la plasticité neuronale olfactive (Mandairon et al., 2006).

II- Le Trouble Olfactif

1 La maladie d'Alzheimer

1.1 Les différents stades d'évolution dans la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (MA) est la plus fréquente des démences du sujet âgé, et est en constante progression. Il y a actuellement des millions de séniors âgés de plus de 65 ans touchés à travers le monde, et cela pourrait croître jusqu'à 130 millions d'ici 2050 car la prévalence double tous les 5 ans. En France, en 2020, un octogénaire sur quatre était concerné par cette maladie.

Le diagnostic et la définition de la maladie d'Alzheimer (MA) sont encadrés par les critères internationaux du DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) et du NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Alzheimer Disease and relative Disorders) et de la CIM-10, Classification Internationale des maladies dans sa 10° édition (Organisation Mondiale de la Santé, 1994).

Le DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) décrit la maladie d'Alzheimer comme un trouble neurodégénératif marqué par un déficit observé cliniquement qui touche une ou plusieurs fonctions cognitives. La maladie d'Alzheimer débute de façon insidieuse et progresse dans le temps ; elle se caractérise par une altération de la mémoire (Tifratene et al., 2015) qui va être associée à d'autres troubles cognitifs ayant un impact sur la vie quotidienne et sur l'autonomie (Eustache et al., 2013). Les différents troubles cliniques observés précocement consistent en un déclin de la mémoire épisodique, de la vitesse psychomotrice, de la fluence verbale et de la formation de concepts (Dubois et al., 2016). Les troubles cognitifs observés représentent un déclin par rapport au fonctionnement antérieur (CIM 11 OMS, 2019) et se caractérisent en troubles mineurs (Troubles Cognitifs Mineurs) quand une seule fonction cognitive est touchée et tant que l'autonomie de la personne n'est pas altérée, ou en troubles majeurs (Troubles Cognitifs Majeurs) quand plusieurs fonctions cognitives sont altérées et que l'autonomie de la personne est atteinte. Le taux de prévalence du Trouble Cognitif Mineur est de 10 à 20% chez les personnes de plus de 65 ans, et le taux de conversion à la démence, incluant la démence d'Alzheimer, est de 5 à 15% par an (Tonacci et al., 2017).

Sur le plan physiopathologique, la pathologie d'Alzheimer cause la disparition progressive des neurones, consécutive à deux sortes de lésions du système nerveux central : le dysfonctionnement d'une protéine essentielle aux neurones, la protéine tau, et l'apparition des dépôts de plaques de la protéine β-amyloïde. Il en résulte une dégénérescence neurofibrillaire et une accumulation de plaques amyloïdes dans le cerveau, le tout étant qualifié de tauopathie. Ces lésions envahissent peu à peu les régions supérieures en progressant depuis la région hippocampique vers l'ensemble du cerveau (Braak et al., 2006; B. Dubois et al., 2016). Des techniques d'exploration des lésions intra neuronales post mortem ont permis d'analyser le processus de dégradation qui s'écoule sur de longues années de manière assez prévisible (Braak & Braak, 1991). La progression s'établit selon la densité de dépôt neurofibrillaire dans les cellules situées à l'intérieur de la formation hippocampique antérieure, au niveau de l'uncus et de portions du gyrus orbitofrontal (Braak et al., 2006).

Depuis une dizaine d'années et grâce à l'évolution de la recherche sur les biomarqueurs, un changement conceptuel a vu le jour car la maladie est considérée comme un continuum. Il est possible d'identifier la maladie avant l'apparition des premiers symptômes cliniques, à un stade qui concentre désormais beaucoup de recherches, le stade préclinique. En 2016, lors de la réunion du Groupe de Travail International (International Working Group, IGW), Dubois et collègues (2016) ont défini la maladie d'Alzheimer préclinique comme un stade précédent l'apparition des symptômes cliniques. Il apparait que les marqueurs biologiques sont présents de très nombreuses années avant la phase clinique de la maladie et qu'en fonction des résultats des marqueurs de protéine β-amyloïde ou Tau on puisse dégager des profils précliniques selon la probabilité de risque élevé ou faible de développer la maladie d'Alzheimer.

Le terme de maladie d'Alzheimer préclinique est destiné aux profils à risque particulièrement élevé tels que les marqueurs associés de Tau et de protéine β-amyloïde à des niveaux au-delà des seuils pathologiques. Le terme « à risque de développer la MA » est réservé aux cas où l'évolution vers la MA clinique est moins probable ou doit encore être précisée. Cela concerne les cas où seulement un biomarqueur de pathophysiologie est anormal (Dubois et al., 2016).

Le début de la MA peut être considéré avant même l'apparition de signes cognitifs, à partir du moment où il y a peu de doutes sur la progression attendue à court terme. Aujourd'hui une

intervention précoce avant la phase déclarée de la maladie a pour objectif prévenir la progression vers le stade clinique.

1.2 Le trouble olfactif dans la MA

1.2.1 L'olfaction comme marqueur précoce

Nous venons de voir qu'au niveau anatomique les lésions s'accumulent à partir des aires olfactives faisant du système olfactif l'atteinte la plus précoce de la pathogenèse de la maladie (Djordjevic et al., 2008 ; Mesholam et al., 1998). Il a été mis en évidence dans la littérature un déficit olfactif apparaissant très tôt, probablement dans le stade pré clinique et de manière certaine dès la phase de déclin cognitif mineur (TCMin). Il existe une forte corrélation entre les troubles olfactifs constatés lors du déclin cognitif mineur (ou Mild Cognitive Impairment, MCI) et la conversion en maladie d'Alzheimer (Demarquay et al., 2007 ; Devanand et al., 2000 ; Morgan et al., 1995 ; Roberts et al., 2016). Le trouble olfactif présente un aspect prédictif pour le diagnostic de la MA (Demarquay et al., 2007 ; Devanand et al., 2010 ; Doty et al., 1987). Il est démontré qu'un test olfactif se montre adapté pour distinguer les sujets sains âgés des sujets atteints de TCMin (Vyhnalek et al., 2015 ; Wilson et al., 2007) et qu'une mesure olfactive incluse dans le screening est tout à fait envisageable pour mesurer et identifier la maladie et permettre un diagnostic précoce (Breitner et al., 2016 ; Roalf et al., 2017).

1.2.2 Des anomalies et déficits spécifiques

Des modifications anatomiques décelées au niveau du système olfactif central (Vasavada et al., 2015) s'expriment sur le plan clinique sous la forme d'un déclin des fonctions olfactives consécutif à l'atrophie du cortex entorhinal et hippocampique (Devanand et al., 2010) avec aggravation progressive des troubles en fonction de l'atteinte sous-jacente (Demarquay et al., 2007). Les dégénérescences neurofibrillaires s'observent initialement dans le cortex trans-entorhinal pour gagner ensuite le cortex entorhinal, l'hippocampe et l'amygdale. Les examens post-mortem montrent que les dysfonctions olfactives observées du vivant sont corrélées avec la pathologie neurofibrillaire et les plaques séniles dans les régions cérébrales (Wesson et al., 2010).

Les déficits olfactifs constatés dans le TCMin concernent le seuil de détection, l'identification, la discrimination et la mémoire. L'identification est l'atteinte la plus marquée (Roalf et al., 2017) et elle est considérée comme un marqueur olfactif de la MA. Les capacités d'identification olfactives

sont corrélées aux performances obtenues aux tests neuropsychologiques (Djordjevic et al., 2008 ; Velayudhan et al., 2013) et aux résultats des marqueurs biologiques et de neuroimagerie. Le niveau d'identification olfactif serait aussi sensible que les marqueurs biologiques et d'imagerie pour diagnostiquer la MA. (Breitner et al., 2016 ; Devanand, 2016 ; Lafaille-Magnan et al., 2017). Le déficit d'identification olfactive est donc considéré comme un marqueur sensoriel précoce (Ottaviano et al., 2016 ; Silva et al., 2018) et qui pourrait s'avérer très utile pour prédire l'évolution de la maladie dans le temps (Devanand, 2016).

A ce titre l'inclusion de tests olfactifs dans la batterie de tests diagnostiques serait d'une utilité comparable aux biomarqueurs la ponction lombaire et le PET scan qui sont utilisés en clinique courante malgré leur coût et leur aspect invasif (Devanand, 2016). Néanmoins, actuellement le recours aux tests olfactifs en clinique reste exceptionnel (Eibenstein et al., 2005) malgré une utilité reconnue (Velayudhan, 2015).

2 L'Apathie

2.1 La motivation et l'apathie

L'apathie est un syndrome clinique caractérisé par une baisse de l'activité auto-initiée dirigée vers un but, à l'exclusion de tout trouble moteur ou sensoriel, ni de toute autre comorbidité de type médicamenteuse ou consommation de drogue, ou de maladie intercurrente (Chong, 2020). Sa définition et ses critères d'évaluation évoluent depuis la première définition en 1990 (Marin, 1990). Jusqu'en 2006 l'apathie reposait sur le concept de motivation (Cummings et al., 1994 ; Sockeel, 2006), à partir de 2006 (Levy & Dubois, 2006) et jusqu'en 2020, est introduit le concept de comportement dirigé vers un but (CDB) (Ang et al., 2017 ; Chong, 2020 ; Husain & Roiser, 2018 ; Robert et al., 2018 ; Starkstein & Leentjens, 2008) qui est plus facile à objectiver. Des études mettent en évidence la présence d'apathie dans la dépression (Wang et al., 2020), dans la MA (Landes et al., 2001) et dans la schizophrénie (Strauss et al., 2013).

La liste des dimensions cliniques de l'apathie a évolué avec le temps, et plusieurs dimensions ont été définies. L'apathie comportementale se définit comme une diminution de la volonté pour initier ou maintenir des activités volontaires, motivées, physiques ou dans la vie courante. L'apathie cognitive fait référence à une réduction spontanée des idées et des intérêts ou de la curiosité intellectuelle, avec moins d'envie de résoudre les problèmes de la vie courante et moins

d'envie de s'engager dans des activités cognitives difficiles. L'apathie émotionnelle, aussi appelée émoussement émotionnel, se traduit par une diminution de l'empathie, de l'émotion spontanée, de la réponse émotionnelle ou de l'intensité émotionnelle. Enfin, l'apathie sociale se définit par une baisse de l'initiation d'activités ou d'interactions sociales (Ang et al., 2017 ; Chong, 2020 ; Robert et al., 2018).

Les mécanismes sous-jacents de l'apathie sont ceux qui sous-tendent l'activité et peuvent être résumés à deux voies cérébrales, celle des comportements dirigés vers un but et celle du système de récompense, dans lesquelles c'est le bénéfice personnel qui motive l'activité qui est touché (Der-Avakian et al., 2015 ; Treadway & Zald, 2011). Dans le réseau de la motivation il s'agit d'un ensemble de processus reliés, intégrés, motivés et émotionnels, cognitifs et moteurs qui vont permettre la traduction d'un état interne pour atteindre un but par un comportement (Robert et al., 2010 ; Schultz, 1999). Le réseau de la récompense et de la dopamine, qui est arbitré par les projections mésolimbiques et négrostriatales, justifie qu'un stimulus devienne attractif, génère de l'attention et suscite un comportement volontaire (Robert et al., 2010). Sur le plan cérébral, la prise de décision chez le sujet apathique présente un coût supérieur au bénéfice. Les études en neuroimagerie montrent que l'apathie, dans les conditions de neurodégénérescence, est associée à l'atrophie ou au dysfonctionnement du cortex cingulaire antérieur (CCA), du cortex préfrontal ventro-médian, du COF, du striatum ventral et de l'aire tegmentale ventrale ainsi que des aires cérébrales qui leurs sont corrélées (Le Heron et al., 2018). Husain et Roisier (2018) expliquent que les régions cérébrales de l'apathie se superposent avec celles de l'anhédonie, un état observé dans la dépression qui correspond à une baisse de l'intérêt ou du plaisir pour les actes de la vie courante, ou une perte de l'expérience du plaisir ou de la motivation à agir pour un bénéfice (Treadway & Zald, 2011). Le manque de motivation qui s'observe dans l'apathie comme dans l'anhédonie pourrait se produire quand une des étapes nécessaires à la prise de décision motivée par un bénéfice est altérée.

2.1.1 Critères diagnostiques

L'apathie a été définie en 2018 comme une diminution significative des comportements dirigés vers un but (critère A), les symptômes doivent persister depuis plus de 4 semaines et affecter au

moins deux des trois domaines de l'apathie, comportement et/ou cognition (critère B1), émotions (critère B2) et les relations sociales (critère B3). Pour chacun de ces critères des exemples précis sont proposés (Tableau 2). L'apathie doit être à l'origine de troubles identifiables (critère C) et ne peut pas être attribuée à d'autres facteurs comme l'usage de drogues ou de médicaments ou des changements majeurs dans l'entourage du patient (critère D).

Tableau 2 : Critères diagnostics de l'apathie, échelle B1 pour le comportement et la cognition, B2 pour les émotions et B3 pour les interactions sociales (selon Robert et al., 2018).

B1. COMPORTEMENT & COGNITION		
Perte ou diminution des comportements dirigés vers un but et de l'activité cognitive mis en évidence par la présence d'un des aspects suivants :	Oui	Non
Niveau d'activité général : Le patient présente une réduction du niveau d'activité à la maison soit au domicile ou au travail, fournit moins d'efforts pour initier ou accomplir des tâches de manière spontanée, ou a besoin d'être incité pour les réaliser.		
Persistance des activités : Il/Elle persiste moins dans le maintien d'une activité ou d'une conversation, dans la recherche de solutions à un problème ou dans l'élaboration de voies alternatives pour les résoudre lorsqu'elles deviennent difficiles.		
Prendre des décisions : Il/Elle a moins d'intérêt et prend plus de temps pour prendre des décisions quand différentes alternatives existent (par ex pour choisir des programmes tv, préparer des repas, choisir un menu, etc.).		
Intérêt pour des enjeux externes : Il/Elle a moins d'intérêt, réagit moins aux nouvelles qu'elles soient bonnes ou mauvaises ou à moins d'intérêt pour faire de nouvelles activités.		
Bien-être personnel : Il/Elle s'intéresse moins à sa santé et son bien-être ou à son image (apparence générale, toilette, habits, etc.).		

B2. EMOTION		
Perte ou diminution des émotions mises en évidence par au moins un des aspects suivants :	Oui	Non
Emotions spontanées : Il/Elle montre moins d'émotions spontanées (auto générée) pour ses propres affaires, ou semble moins intéressé par des évènements qui devraient l'affecter ou affecter ses proches.		

Réactions émotionnelles face à l'environnement : Il/Elle exprime moins de réactions en réponse à des évènements positifs ou négatifs dans son environnement qui le/la touchent directement ou les personnes qu'Il/Elle connaît bien (répond à une blague, à des informations à la TV ou aux scènes d'un film, ou quand Il/Elle est perturbé ou incité à effectuer des tâches déplaisantes).		
Impact sur autrui : Il/Elle est moins concernée par l'impact de ses actions ou de ses sentiments ou de ses sentiments envers les personnes qui l'entourent.		
Empathie : Il/Elle a moins d'empathie envers les émotions ou sentiments de l'autre (être heureux ou triste quand l'autre est heureux ou triste ou inversement, triste quand l'autre est triste, ou être touché émotionnellement quand une personne a besoin d'aide).		
Expressions verbales ou physiques : Il/Elle montre moins de réactions verbales ou physiques qui indiquent son ressenti émotionnel.		

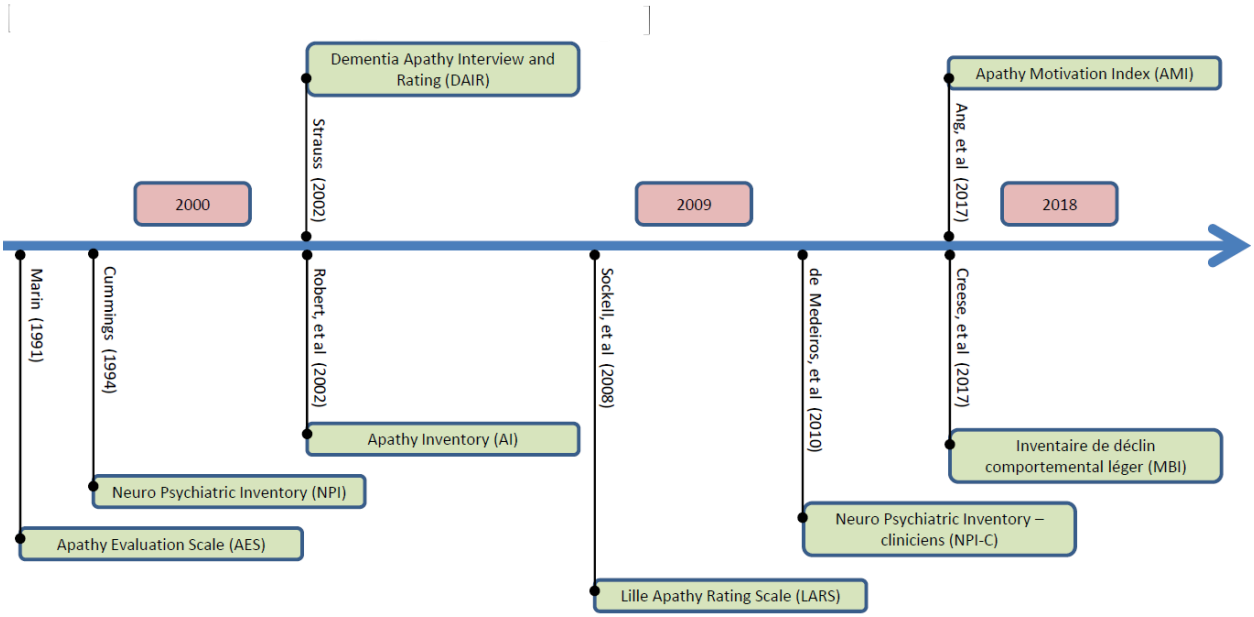
B3. INTERACTIONS SOCIALES		
Perte ou diminution de l'engagement dans des interactions sociales mises en évidence par au moins un des aspects suivants :	Oui	Non
Initiatives sociales spontanées : Le patient prend spontanément moins d'initiatives pour proposer des activités sociales ou de loisir à sa famille ou autres.	-	
Interactions sociales stimulées par l'environnement : Il/Elle participe moins ou est moins à l'aise ou plus ou est indifférent aux activités, sociales ou de loisirs, proposées par son entourage.		
Relations avec les proches : Il/Elle s'intéresse moins aux membres de la famille (par ex savoir ce qu'il leur arrive, les voir ou les contacter).		
Interactions verbales : Il/Elle initie moins ou n'initie plus de conversation, ou l'interrompt précocement.		
Domicile : Il/Elle préfère rester chez lui/elle plus fréquemment ou plus longuement que d'habitude et s'intéresse moins à sortir pour voir ses proches ou ses amis.		

En 2021, Miller et collaborateurs ont proposé des critères diagnostiques de l'apathie spécifiques pour les patients présentant des troubles neurocognitifs. Les critères ont la même structure (critères A, B, C et D), mais la liste des dimensions a été encore mis à jour, pour inclure : 1) une diminution de l'initiative (comportement), 2) une diminution des intérêts (cognition) et 3) une diminution des émotions (émotions). La dimension sociale a été incluse dans les 3 autres dimensions.

2.1.2 Evaluation de l'apathie

En complément de l'entretien clinique pour vérifier si le patient respecte les critères de l'apathie (CDA), l'apathie peut être évaluée avec différents instruments et échelles. L'évaluation du patient inclut la passation d'échelles psycho-comportementales et globales, auto ou hétéro administrées qui ont évolué en fonction des critères de l'apathie (Figure 6).

Figure 6 : Les outils d'évaluation de l'apathie depuis 1991.



Légende : 20xx. *Années de redéfinition des critères.*

Il s'agit de la LARS (Lille Apathy Rating Scale) (Sockeel, 2006), la CDA (Diagnosis Criteria for Apathy, (Robert et al., 2018), la DAS (Dimensional Apathy Scale) (Radakovic & Abrahams, 2014), le Neuropsychiatric Inventory (Cummings et al., 1994) et l'Apathy motivation Index (Ang et al., 2017). Cependant, il existe un certain nombre de biais dans ces échelles liés au contexte de passation qui manque d'objectivité ce qui conduit à développer des outils complémentaires objectifs utilisant les nouvelles technologies (Zeghari et al., 2020). Des outils issus des nouvelles technologies ont été développés en parallèle incluant l'actigraphie, l'analyse vocale et les jeux sérieux (Robert et al., 2018).

2.1.3 Apathie et maladie d'Alzheimer

Dans la MA, il y a une atrophie précoce des structures limbiques, incluant le cortex cingulaire et les structures mésiotemporales conjointes, avec une atrophie des noyaux périventriculaires et du striatum. Ces atrophies constatées dans des régions anatomiquement proches expliqueraient la prévalence de l'apparition précoce de l'apathie dans la MA (Robert et al., 2010). Dans l'apathie, caractérisée par une baisse de l'activité motivée vers un but (Chong, 2020), il y a une hypoactivation du gyrus cingulaire antérieur, du gyrus frontal inférieur, du COF, des noyaux caudés et de l'insula (Robert et al., 2010).

La prévalence de l'apathie chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer varie beaucoup en fonction du stade de la maladie et des outils utilisés pour son diagnostic. Comme les critères diagnostiques sont en évolution constante depuis la définition de Marin (1990) la prévalence de l'apathie dépend de l'échelle utilisée. Selon Ishii et collègues (2009) elle peut ainsi atteindre de 32 à 93 % en utilisant le NPI comme outil diagnostique, et 24 à 86 % en utilisant l'IA. Selon Manera et collègues (2019) en utilisant les Critères Diagnostiques de l'Apathie (CDA), il y aurait 25% des personnes âgées atteintes de troubles cognitifs légers et 77% de celles atteintes de trouble cognitif majeur concernées par l'apathie, ce qui en fait le syndrome le plus fréquemment rencontré dans la MA.

L'apathie est retrouvée à tous les stades évolutifs de la maladie, mais elle pourrait être prodromale à la MA (Lanctôt et al., 2017; Van Dalen et al., 2018) et s'observer aussi en période préclinique (Aarsland et al., 2009). Les sujets qui développent une apathie sont concernés par un déclin cognitif plus rapide (Starkstein, 2006) avec un risque de conversion depuis le TCMin vers la MA qui s'avère bien supérieur en présence d'apathie(Robert et al., 2002; Ruthirakuhan et al., 2019).

2.2 Apathie et olfaction

Les substrats communs établissent des liens forts entre les stimuli olfactifs et leur traitement dépendant de leur contenu émotionnel. Ceux-ci impliquent à la fois le COF pour la perception consciente de l'odeur et l'amygdale pour la composante affective ou hédonique. Selon Soudry (2011) il y aurait un traitement à trois niveaux, celui des pulsions nécessaires à la survie qui fait intervenir les noyaux gris centraux et le tronc cérébral, par le biais des récepteurs opiacés

impliqués dans le contrôle des pulsions nécessaires à la survie (se nourrir, se défendre), puis le système limbique (amygdale, hippocampe, cortex parahippocampique et cortex cingulaire) qui gère la mémoire et régule les émotions, et enfin le néocortex qui est le support de nos perceptions, actions et cognitions. La régulation émotionnelle et motivationnelle est assurée par une boucle fronto-limbique impliquant aussi les fonctions motrices, la cognition et les mouvements oculomoteurs. Le cortex dorsolatéral et les noyaux gris centraux supportent la motivation ; associé au cortex cingulaire postérieur et au cortex préfrontal médian, il assure la cognition sociale et l'attribution de la valence émotionnelle à une odeur (Rolls et al., 2010). Le COF traite le contexte émotionnel, relié au système limbique par le cortex cingulaire et permet l'intégration des émotions aux cognitions (Bechara, 2000).

Il existe des interactions cérébrales multiples et conjointes qui expliquent les liens entre apathie et troubles olfactifs. Ces interactions s'articulent autour du cortex cingulaire et de ses projections vers le COF dorsolatéral et justifient que les liens entre l'olfaction et les émotions doivent être recherchés (Soudry et al., 2011). Les liens entre le ressenti hédonique de l'odeur et les processus affectifs ont notamment été mis en évidence par les études sur les ressentis hédoniques dans la dépression (Atanasova, 2012 ; Atanasova et al., 2010). L'anhédonie, ou absence de plaisir, présente dans la dépression, pourrait conduire à une anhédonie olfactive, à savoir la perte du plaisir que procure une odeur suite à une altération liée aux processus affectifs. Le phénomène opposé est aussi présent dans la dépression, c'est l'alliesthésie olfactive qui consiste à ressentir avec plus de force une odeur désagréable. En tenant compte des recoupements qui existent entre apathie et anhédonie (Husain & Roiser, 2018), les processus d'altération du ressenti lié aux odeurs pourraient aussi concerner l'apathie.

On constate une interaction entre apathie et identification olfactive dans le TCMin et la MA. Ainsi l'apathie et l'identification olfactive permettrait, de manière conjointe, de mettre en évidence la progression de la pathologie et les déficits d'identification olfactive seraient corrélés au niveau d'apathie (Seligman et al., 2013). Par conséquent le trouble de l'identification olfactive pourrait être un marqueur précoce de l'apathie.

Nous avons mis en évidence ci-dessus que les atteintes cérébrales dans le cadre de la maladie d'Alzheimer se situent à proximité des aires olfactives et qu'en conséquence un test olfactif pourrait être utilisé pour faciliter le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer ; la proximité des aires olfactives et émotionnelles montrent qu'un test olfactif pourrait aussi être utilisé pour le diagnostic du syndrome apathique.

3 Le SARS-CoV-2

3.1 Troubles olfactifs inauguraux

Un nouveau virus, le SRAS-CoV-2 (syndrome respiratoire aigu sévère à forme de coronavirus-2), a émergé depuis la Chine en 2019, pour se diffuser mondialement et être à l'origine d'une pandémie encore active à ce-jour. Les coronavirus ont été découverts en 1966 et c'est leur morphologie en forme de couronne au microscope qui les a nommés (Almeida et al., 1968). La cible privilégiée de ce virus est la partie inférieure des voies respiratoires qui provoque le SRAS (Berekaa, 2021). L'entrée du virus se fait par le tractus respiratoire avec un tableau clinique similaire à un état grippal avec dyspnée, fièvre, toux, et céphalées (Guan et al., 2020). Il existe cependant une grande variabilité interindividuelle pouvant aller d'une infection asymptomatique à une pneumonie avec détresse respiratoire aigüe (Davenne et al., 2020). Les troubles olfactifs secondaires à cette infection se caractérisent par une perte brutale, partielle ou totale de l'odorat associée à une altération du gout et de la perception des saveurs concomitantes ou précédent la séroconversion au virus (Costa et al., 2020 ; Dawson et al., 2021). Les dysfonctions olfactives persistantes après infection virale sont multiples. Elles peuvent être transitoires à type conductives (blocage tractus aérien), sensorineurales (modification du fonctionnement des neurones récepteurs olfactifs ou dysfonctionnement sensoriel olfactif) ou centrales (dysfonction des bulbes olfactifs ou dysfonctionnement des régions de haut niveau cérébral, cortex piriforme ou cortex orbitofrontal). Elles peuvent devenir chroniques ou permanentes soit par la mort des cellules souches, soit en raison d'une perturbation du traitement central olfactif, soit en raison d'une récupération fonctionnelle incertaine (Xydakis et al., 2021). Une récupération spontanée se fait normalement, dans les atteintes virales et infectieuses dans les 3 semaines, mais dans le cas du COVID-19 en raison de la persistance des symptômes, la temporalité a été redéfinie en décembre 2021. On observe une phase aigüe de l'infection, d'une durée de 4 semaines après un

test positif RT-PCR, suivie par une phase post-aigüe (ou PACS, Post Acurate Complication Syndrom) pouvant durer de 1 à 3 mois. Après 3 mois on parle de COVID-long (Groff et al., 2021). Concernant les troubles olfactifs, 24% des sujets avec anosmie inaugurale rapportent peu ou aucune récupération de leur odorat. Parmi eux, encore six mois après l'infection, 60% présentent toujours une atteinte olfactive sous forme d'hyposmie ou de trouble de l'identification des odeurs incluant une distorsion de la perception et des saveurs (parosmies). Dans les atteintes olfactives post-virales connues le processus de récupération varie de quelques mois à deux ans (Eliezer et al., 2020; Huang et al., 2021). Dans le cas du COVID-19, le déficit olfactif agirait comme un déficit neurologique focalisé qui serait secondaire au transport intracellulaire du virus, au niveau des terminaisons axonales des neurones olfactifs et ainsi d'une transmission localisée de la neuroinflammation (Xydakis et al., 2021).

Les complications neurologiques repérées dans la COVID-19 seraient expliquées par la pénétration du système nerveux central (Dai et al., 2020 ; Fodoulian et al., 2020) via le tractus respiratoire, et le Bulbe olfactif (BO) mettant en danger d'atteinte neurologique par un processus d'inflammation sévère et des lésions étendues la personne infectée (Aragão et al., 2020 ; Li et al., 2021) (Anwar et al., 2020).

Dans les manifestations persistantes post-COVID-19 ont été mises en évidence outre les manifestations olfactives des manifestations neurologiques concernent des troubles cognitifs ou exécutifs sous forme de troubles de la concentration, de la mémoire et d'accès au langage et de manque du mot (Guo et al., 2022).

3.2 Les manifestations à risque de trouble neurodégénératif

En raison des capacités neuroinvasives du virus (Baig et al., 2020; Meinhardt et al., 2021), un risque accru de déclenchement d'une maladie neurodégénérative à moyen ou long terme post-infection est suspecté (Mao & Jin, 2020; Yamashita et al., 2005). Les régions cérébrales olfactives bien connues comme étant atteintes dans les maladies neurodégénératives, ainsi que les régions voisines impliquant la mémoire et le langage (Xydakis et al., 2021) apparaissent comme touchées par la pénétration virale du SARS-CoV-2 dans le système nerveux central (Singh et al., 2020).

En réaction à l'attaque virale, la fabrication de cytokine inflammatoire induit la production et l'accumulation d'alpha-nucléine et de fibres amyloïdes. Ces toxines vont aller s'agréger dans les aires cérébrales pénétrées par le virus (Cuffaro et al., 2020; Toljan, 2020) produisant alors un niveau d'inflammation sévère qui pourrait alors contribuer à l'apparition de troubles neurocognitifs à moyen et à long terme (Anwar et al., 2020; Xydakis et al., 2021). Ce processus conduirait à des phénomènes d'agrégation plus ou moins aggravés par le stress oxydatif, ce qui expliquerait in fine un fonctionnement neuro inflammatoire chronique. Ceci n'est pas sans rappeler les processus en cours dans les maladies neuro-dégénératives (Mahalaxmi et al., 2021 ; Singh et al., 2020). Ce phénomène, en induisant des changements structurels et fonctionnels, pourrait aussi avoir des conséquences sur d'autres fonctions telles que la cognition (Guedj, Million, et al., 2021; Yesilkaya et al., 2021) le langage et la mémoire (Serrano-Castro et al., 2020; Guo et al., 2022).

3.3 Les troubles centraux de l'olfaction dans le COVID-19

Les données d'imagerie ont mis en évidence une hypoactivation des voies olfactives (Guedj et al., 2021;Guedj et Eldin 2021) et quand les troubles olfactifs persistent après 6 mois, on les considère comme un trouble de l'olfaction centrale (Vandersteen et al., 2021) avec une atteinte des régions cérébrales de haut niveau que sont les cortex piriforme (CP) et le cortex orbitofrontal (COF) (Xydakis et al., 2021). Les troubles se manifestent par des difficultés de rappel des odeurs qui pourraient s'expliquer par un défaut d'activation de l'hippocampe, de l'amygdale et de l'hypothalamus. La difficulté de perception consciente olfactive et les liens avec les aspects lexico-sémantiques s'expliqueraient par un manque d'activation du COF. Si on s'appuie sur le modèle sémantique de Patterson et Lambon Ralph (2016), les aires sensorielles primaires traitent de la sémantique puis convergent vers le lobe temporal antérieur pour être transformés par le nœud transmodal qui permettra leur sémantisation (Mesulam, 1998 ; Patterson & Lambon Ralph, 2016). Dans l'atteinte au SARS-CoV-2, il y a une déprivation sensorielle olfactive susceptible d'induire une agnosie olfactive telle que décrite par Vandersteen (2021) et cette agnosie pourrait donc être secondaire à un mauvais traitement du signal perceptif (Martinaud, 2012). Elle pourrait encore être secondaire à la perte des liens sémantiques réciproques entre les différentes

aires associatives car les inputs olfactifs nourrissent les processus cognitifs et sont déterminés par leurs propriétés physiologiques.

Par conséquent l'utilisation d'un Test olfactif créé pour le dépistage de la maladie d'Alzheimer et de l'apathie pourrait être aussi d'intérêt dans l'atteinte olfactive post-COVID-19.

Partie Expérimentale

1 Etude 1 : L'olfaction dans la maladie d'Alzheimer : état des lieux, avis des cliniciens et recommandations des experts

1.1 Justification scientifique de l'étude

Nous avons vu précédemment que le trouble d'identification olfactive est un marqueur précoce de la maladie d'Alzheimer (MA) (Devanand, 2016 ; Lafaille-Magnan et al., 2017). Un test olfactif pourrait ainsi être intégré dans le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer (Eibenstein et al., 2005). Néanmoins, les tets olfactifs demeurent peu utilisés en soin courant ce qui tend à souligner le besoin de développer un tet olfactif adapté à la clinique. Afin de développer un test olfactif de ce type, nous avons interrogé des experts de l'olfaction ainsi que des cliniciens en centre mémoire de façon à recueillir leurs recommandations.

1.2 Avis et Recommandations des cliniciens et des experts

1.2.1 Avis des cliniciens

Afin de comprendre les pratiques cliniques liées à la consultation de diagnostic de la MA et l'utilisation de test olfactif (TO) en son sein, nous avons questionné la pratique en France. Pour cela, un questionnaire développé sur Google Forms©, a été envoyé à tous les Centres Mémoires Recherche et Ressources (CMRR) et Consultations Mémoire (CM) de France. Ce questionnaire ciblait l'utilisation et l'utilité du TO, la durée de passation idéale, la disponibilité des TO et leurs préférences d'utilisation. Entre janvier et août 2018, 124 réponses ont été recueillies. Les réponses étaient des choix multiples et l'analyse s'est faite en taux de pourcentage de réponses.

Les résultats de cette enquête auprès des cliniciens (n=124) indiquaient que 4% utilisaient un TO lors des consultations de diagnostic (n = 5). Dans une grande majorité, ils estimaient que l'usage du TO était adapté au dépistage de l'anosmie (n = 82, 66,1%) et reconnaissaient son utilité dans le dépistage de la MA ou des troubles neurocognitifs (n = 68, 54,8%). Il existait des freins à l'utilisation qui selon les cliniciens résidaient dans le manque de données scientifiques (n = 66, 53,2%) et le manque de disponibilité sur le marché pharmaceutique (n = 71, 57,25%). La durée de passation constituait aussi un obstacle (n = 43, 34,67%). Pour utiliser un TO lors de la consultation de diagnostic de la MA, ils souhaitaient une durée de passation brève, de 5 à 10 mn (n = 114, 91,9%) lors de la consultation médicale (n = 67, 54,8%). L'acquisition d'un TO était conditionnée à une durée de vie d'un an (n = 67, 54,1%).

Il n'y avait donc pas d'utilisation systématique d'un TO dans les consultations de diagnostic précoce de la MA en France, à la fois par manque de tests olfactifs adaptés et connus et disponibles aisément.

1.2.2 Recommandations des chimistes

Compte-tenu de l'importance des composants olfactifs utilisés dans les tests, nous avons demandé des recommandations techniques aux chimistes experts de l'olfaction pour comprendre ce que serait pour eux un TO adapté à la MA. Le groupe de recherche du CNRS Odorants-Odeurs-Olfaction (GDR3O) s'est rassemblé à Nice les 3 et 4 décembre 2018 pour un regroupement annuel. Ce groupe développe des recherches pluridisciplinaires et transdisciplinaires autour des domaines de la perception des odeurs, des composés odorants, des arômes et des parfums. Il réunit des experts du CNRS (Centre National de la Recherche Scientifique), des instituts des Sciences Biologiques, de l'Écologie, de l'Environnement, des Sciences Humaines et des sciences sociales. Il est composé de chimistes, d'enseignants universitaires, de chercheurs, de doctorants, d'étudiants et de chimistes industriels. Après avoir expliqué notre démarche, nous avons distribué un questionnaire papier-crayon à tous les participants et nous avons obtenu 47 réponses anonymes. Le traitement des réponses était calculé selon le pourcentage d'experts ayant répondu à chaque question. Les participants pouvaient donner plusieurs réponses si besoin. Les enquêteurs ne connaissaient pas les participants avant l'enquête et ces derniers ne connaissaient d'eux que la présentation de leurs recherches partagées avant l'étude en assemblée plénière. Les questions concernaient la création d'un test olfactif, la durée de passation souhaitée, les odeurs à privilégier et le format à leur donner, ainsi que la durée de vie. Les réponses furent extrêmement variées et dépendantes des pratiques professionnelles des experts. Des TO étaient utilisés régulièrement (n = 34 ; 72 ,3%) avec une grande diversité dans les pratiques. L'ETOC apparaît parmi les tests commercialisés le plus cité (n = 7 ; 14,9%) suivi du Sniffin' Sticks Test (n = 1, 2%). Des tests d'analyse sensorielle étaient également utilisés en fonction du sujet de recherche (n = 3 ; 6,4%), ainsi que des tests « faits maison » (n = 3 ; 6,4%) ou triangulaires (n = 3 ; 6,4%). La durée de vie conseillée pour un TO était comprise entre 6 et 12 mois (n = 22 ; 47,9%), et la conservation était conseillée au réfrigérateur (n = 13 ;27,6%). La durée de passation devrait être comprise entre 5 et 10 minutes (n = 17 ; 36,2%). Les contre-indications citées étaient l'allergie (n = 8 ;17%) ou l'asthme (n = 1 ;

2,1%). Les odorants utilisés devraient respecter les normes médicales et le code IFRA des odeurs (n = 2 ; 4%) et les odeurs conseillées devraient être empruntées à l'environnement familier (n = 24 ; 51,06%).

1.3 Elaboration du test olfactif

1.3.1 Développement du matériel olfactif

Nous avons sélectionné dix odeurs qui avaient montré leur intérêt dans d'autres tests olfactifs comme l'UPSIT, le Biolfa, l'ETOC ou le SST (Bonfils et al., 2004 ; Doty et al., 1984 ; Hummel et al., 1997 ; Tabert et al., 2005 ; Thomas-Danguin et al., 2003). Certaines étaient alimentaires : la noix de coco, les agrumes, la fraise, le chocolat, la vanille et la menthe verte, d'autres appartenaient à l'environnement familier : la rose, l'herbe, le bois et l'assouplissant pour le linge. Ces dix odeurs alimentaires et familières étaient en accord avec les recommandations des experts chimistes. Nous y avons ajouté quatre odeurs jamais utilisées dans des tests olfactifs afin de vérifier leur significativité possible dans les pathologies neurologiques. Il s'agit de l'amande, la poire, le jasmin et la lavande. La lavande présente une valeur culturelle forte en France, alors que le jasmin est universel (Chrea et al., 2005). La poire et l'amande sont deux odeurs alimentaires sans dimension culturelle (Tableau 3).

Nous avons sélectionné un total de quatorze odeurs afin de pouvoir déterminer quelles odeurs sont les plus pertinentes en fonction de la population d'étude et ainsi de proposer plusieurs versions du test olfactif selon la pathologie d'intérêt.

Tableau 3 : Odeurs utilisées dans les tests olfactifs connus, Biolfa, B-SIT, UPSIT, Sniffin' Sticks, ETOC et TODA.

Odeurs	**Biolfa**	**B-SIT**	**UPSIT**	**Sniffin'Sticks**	**ETOC**	**TODA**
Agrumes		x	x	x	x	x
Amande						x
Bois			x			x
Chocolat			x			x
Fraise			x		x	x

Herbe coupée	x		x		x	x
Jasmin						x
Lavande						x
Menthe	x		x	x	x	x
Noix de coco	x		x			x
Poire						x
Propre						x
Rose			x		x	x
Vanille	x				x	x

Les odeurs sont encapsulées dans un mélange de cire et de paraffine pour une présentation sous forme solide adaptée aux hôpitaux et au public âgé ou malade, en considérant que lors de l'encapsulation les matières premières olfactives restent actives et le composé odorant se détériore le moins possible dans le temps (Krantz et al., 2009).

Chaque odeur se présente sous la forme d'un pot poudrier en verre, fermé par un tamis fabriqué sur mesure. L'ensemble est présenté dans une mallette hermétique fabriquée sur mesure pour permettre un transport aisé (Figure 7). Le tout correspond à la régulation européenne 2017-745 concernant les dispositifs médicaux de classe 1. L'odorant de base est dilué de 1 à 40% dans la cire ; ces odorants sont formulés en accord avec le code de recommandation IFRA (International Fragrance Association). La dilution 1 peut contenir entre 1 et 5% d'odorant brut, la dilution 2 est à 10%, la dilution 3 à 20% et la dilution 4 est à 40%.

Figure 7 : Matériel olfactif.

Gauche : Mallette de présentation des odorants. *Droite : pot odorant.*

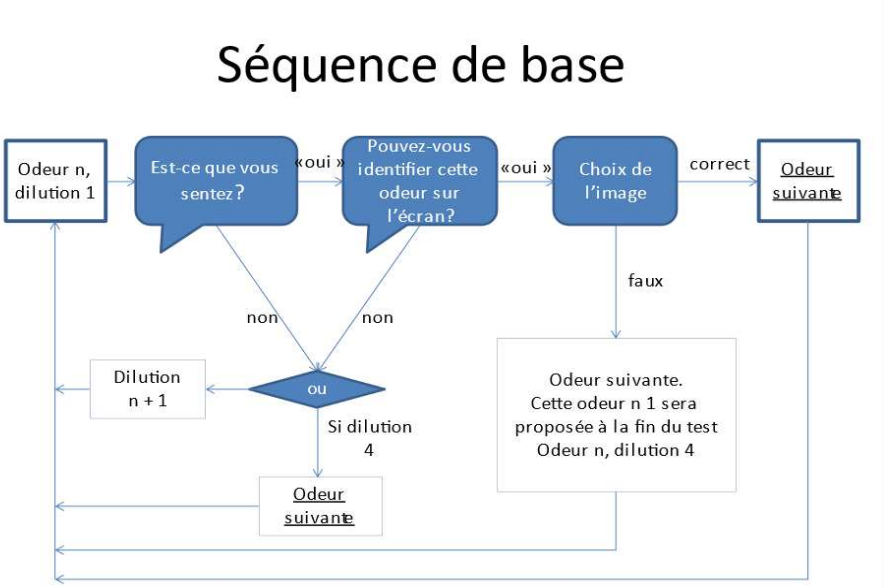
1.3.2 Développement de la séquence informatisée

Une version informatisée a été développée en tant qu'application web accessible par Internet, de manière à pouvoir être utilisée sur ordinateur ou tablette tactile.

L'utilisation sur tablette tactile permet de rendre le test facile à transporter et utiliser. Le déroulé du test, l'enregistrement des réponses et le calcul du score sont automatiques, ce qui permet au clinicien de se concentrer sur les autres aspects tels que la bonne compréhension du patient, et la gestion des différents odorants.

L'application peut être utilisée sans accès Internet. Le premier écran de l'application permet d'entrer, si on le souhaite, le nom du sujet et du clinicien puis le test se déroule suivant une séquence de base (Figure 8).

Figure 8 : Séquence de base informatisée de la présentation d'une odeur.

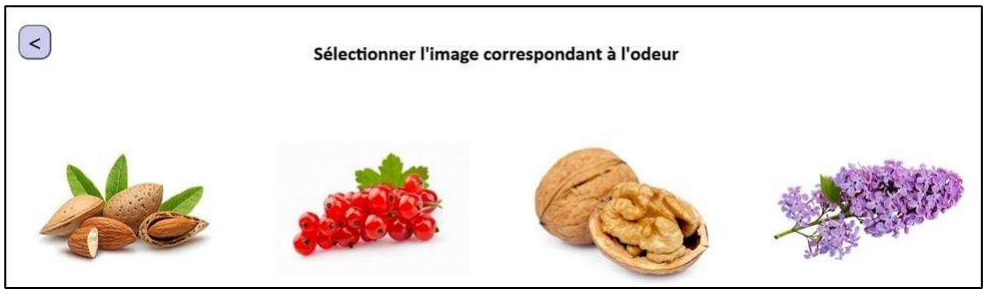


Six odeurs sont sélectionnées aléatoirement parmi les quatorze disponibles, afin de respecter le format rapide du test, et de ne pas saturer olfactivement les perceptions du participant.

Les pots olfactifs sont tous identiques.

La première odeur est présentée, et le participant va flairer le pot olfactif autant que nécessaire avant de juger s'il détecte l'odeur ou non. On peut présenter l'odeur jusqu'à la dilution maximale si cela permet l'identification. Quand l'odeur est détectée par le sujet, alors un écran d'identification comportant 4 photos apparaît (Figure 9).

Figure 9 : Ecran d'identification pour l'odeur « amande ».



L'identification olfactive est une tâche en trois étapes, la perception de l'odeur, l'intégration lexico-sémantique de l'odeur, et la lexicalisation de l'odeur. Chaque étape peut générer un échec d'identification, par exemple en absence de perception olfactive ou lors d'une rupture du lien entre identification olfactive, concept sémantique et étiquette verbale. Dans notre étude, le processus engagé est celui d'un choix forcé à quatre paradigmes. Les distracteurs sémantiques olfactifs ont été choisis dans des catégories olfactives proches suivant la classification de Chastrette (Chastrette et al., 1988) afin de permettre une distance à la cible la plus proche possible pour procéder à un choix (Rouby et al., 2005). Le choix d'images sous forme de photo en couleurs s'est imposé car cela améliore la perception des odeurs. Il existe une fréquente co-occurrence entre l'input visuel et olfactif ainsi qu'une association robuste et systématique entre ces deux sens (Dematte, 2006). Ces liens forts existants entre les odeurs et les couleurs vont se comporter comme un renforçateur de la trace olfactive (Levitan et al., 2014 ; Zellner, 2013) qui

elle-même possède de faibles capacités de génération d'imagerie olfactive (Stevenson & Case, 2005).

Tableau 4 : Liste des images par odeur en 1ère et 2ème présentation.

Cible	Présentation	Voisin sémantique proche	Voisin sémantique éloigné	Distracteur
Amande	1	Noix	Groseille	Lilas
	2	Coco	Romarin	Concombre
Agrumes	1	Pêche	Amande	Miel
	2	Poire	Cannelle	Rose
Chocolat	1	Cannelle	Noix	Kiwi
	2	Vanille	Poire	Cerise
Noix coco	1	Noix	Fraise	Fleur d'oranger
	2	Chocolat	Lavande	Crayon
Crayon	1	Thym	Agrumes	Caramel
	2	Herbe	Propre	Concombre
Fraise	1	Poire	Agrumes	Fumée
	2	Groseille	Coco	Champignon
Herbe	1	Jasmin	Romarin	Café
	2	Champignon	Coco	Framboise
Jasmin	1	Herbe	Vanille	Pomme
	2	Fleur d'oranger	Menthe	Café
Lavande	1	Savon	Anis	Groseille
	2	Thym	Vanille	Chocolat
Menthe	1	Pomme	Moutarde	Propre
	2	Thym	Jasmin	Rose
Poire	1	Groseille	Anis	Jasmin
	2	Pêche	Lilas	Romarin
Propre	1	Herbe	Cannelle	Framboise
	2	Savon	Crayon	Pomme
Rose	1	Fleur d'oranger	Vanille	Noix
	2	Lavande	Menthe	Amande
Vanille	1	Cannelle	Propre	Crayon
	2	Chocolat	Banane	Groseille

Comme évoqué plus haut le choix des quatre photos s'appuie sur la classification établie par Chastrette (1988) qui est basée sur les qualités olfactives des odeurs et leurs descripteurs sémantiques. Il s'agit de 74 attributs descripteurs parmi les plus utilisés dans la caractérisation des substances olfactives pures qui ont été reprises et modélisées comme un nuage de mots (Licon et al., 2019). La distance sémantique entre l'odeur cible, l'odeur proche, l'odeur éloignée et l'odeur faisant fonction de distracteur a été établie selon cette classification, qui agrège des

descripteurs olfactifs fréquents tels que “floral”, “herbacé, “vert”, “gras”, “balsamique” ou autres, au sein desquels sont inclus les noms d’odeurs comme jasmin, lilas, vanilline, coco, pêche par exemple. Parmi les quatre photos proposées, une représente la cible, l’autre une odeur proche, une autre une odeur éloignée et la dernière une odeur faisant fonction de distracteur.

Le sujet se verra présenter aux maximum deux écrans à choix multiple, uniquement en cas d’erreur d’identification à son premier choix. Dans ce cas, les images seront renouvelées exception faite de la cible, selon une liste établie (Tableau 4).

1.3.3 Les scores et résultats

La notation s’établit au moyen d’un score d’identification qui correspond à la capacité d’identifier une odeur, peu importe le niveau de concentration nécessaire pour cela. Le seuil de perception est aussi évalué, et les scores sont calculés comme suit :

-Score seuil : niveau de concentration auquel l’odeur est perçue (de 1 à 4). L’absence de perception est notée 5. On divise le tout par 6.
-Score d’identification : nombre d’odeurs correctement identifiées (/6).
-Score composite : il attribue des points pour chaque odeur correctement reconnue, en donnant 4 points à la première concentration, 3 points à la concentration 2, 2 points à la concentration 3, 1 point à la concentration 4. Si le sujet ne sent pas l’odeur ou se trompe de réponse, aucun point n’est attribué. La note totale est sur 24 (/24).
Les scores automatiquement récupérés permettent de rapidement identifier le niveau d’atteinte olfactive : le score seuil témoigne d’une atteinte périphérique, le score d’identification d’une atteinte centrale entorhinale et le score composite d’une atteinte centrale généralisée, atteignant à la fois le cortex entorhinal et orbitofrontal. Les résultats du test sont automatiquement enregistrés dans la mémoire du navigateur, avant d’être envoyés au serveur dès qu’une connexion Internet est disponible ou simultanément si c’est le cas. Les données sont agrégées dans une base de données qui permet au clinicien de récupérer et d’analyser tous les résultats récoltés : identifiants du sujet et du clinicien, odorants rencontrés, réponses fournies, scores calculés, ainsi que la date de passation.

1.4 Conclusion

L'enquête auprès des professionnels susceptibles d'utiliser un test olfactif a confirmé le fait que peu l'utilisaient en routine clinique. Ils recommandaient l'usage d'un test rapide de passation qui puisse être utilisable en consultation médicale et donc facilement disponible.

Du point de vue des experts il était principalement recommandé de choisir des odeurs familières dont la provenance serait garantie par le code IFRA des odeurs.

En partant de ces recommandations, nous avons donc développé un test olfactif informatisé permettant de recueillir l'identification, le seuil, d'utilisation très rapide et avec un calcul automatique des scores. Nous avons choisi quatorze odeurs familières dans le but de vérifier l'influence de la pathologie sur le niveau d'identification. Nous avons développé ce test en accord à la règlementation européenne concernant les dispositifs médicaux de classe 1, afin de pouvoir l'utiliser en pratique clinique courante. L'objectif est de vérifier l'intérêt de ce test dans la MA, l'apathie et le COVID-19.

2 Etude 2 : Utilisation du TODA dans l'aide au diagnostic de la maladie d'Alzheimer

Comme nous l'avons évoqué dans l'étude 1, l'identification olfactive testée au moyen d'un test olfactif adapté, peut constituer un marqueur précoce de la maladie d'Alzheimer. Après avoir développé un test selon les recommandations des cliniciens et des experts, nous proposons ici de vérifier s'il permet de distinguer les sujets sains des sujets atteints de Trouble Cognitif Mineur de type maladie d'Alzheimer.

2.1 Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était de vérifier si le test olfactif développé permettait de différencier les malades d'Alzheimer au stade léger des témoins ainsi qu'un suivi cognitif global.

Les objectifs secondaires étaient de :

- identifier les odorants qui ne diffèrent pas significativement selon la culture française et québécoise chez les témoins et les malades d'Alzheimer.
- identifier les odorants les moins reconnus chez les témoins québécois et français.
- identifier les odorants qui permettent de différencier le plus significativement les patients témoins et les malades d'Alzheimer en France, au Canada et dans les deux pays.

2.2 Matériel et méthode

2.2.1 Sujets

Au total 155 personnes ont participé à cette étude, tous les participants ont été traités en accord avec la Déclaration d'Helsinki et l'étude a reçu l'approbation du Comité de Protection des Personnes n° 2019.A00342-55. Les données ont été collectées de juin 2019 à mai 2021.

Les critères d'inclusion étaient d'être âgé de 60 ans ou plus, en capacité de donner son consentement éclairé à participer à l'étude, de parler et de comprendre le français, de ne pas présenter de troubles olfactifs dus à une autre pathologie et d'être affilié à une assurance médicale. Deux groupes de patients ont été constitués. Un groupe contrôle ne présentant pas de trouble cognitif et un groupe de patients atteints de la maladie d'Alzheimer au stade léger à modéré. Le diagnostic de MA a été posé en respectant les critères du DSM-5 (American Psychiatric Association 2013) et de la CIM-10 (Organisation Mondiale de la Santé, 1994) en fonction des critères suivants : avoir un score total au MMSE compris entre 20 et 28, correspondant à un trouble cognitif léger sur l'échelle du MMSE. Le test du MMSE devait dater

de moins de 3 mois. Les sujets sains devaient présenter un score au MMSE compris entre 28 et 30 sans perte de points aux items de rappel de mots.

En France, le recrutement s'est fait au Centre Mémoire Ressource et Recherches de Nice, ou dans les consultations mémoire du CHU de Nantes, de Rouen, du CHR de Colmar et du Centre Hospitalier Brisset d'Hirson. Au Québec, il s'est fait au Jewish Hospital de Montréal.

Parmi les sujets, 61 présentaient une MA au stade léger et 94 étaient des sujets Contrôles Sains âgés (CS), choisis en France (76) et au Québec (79). Il y avait 42 hommes et 113 femmes, âgés de 62 à 95 ans (M = 75, SD =6,8).

Les données démographiques sont recensées dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 : Caractéristiques des participants à l'étude Marco Sens en France et au Québec, âge, diagnostic et Mini Mental State Evaluation.

	Population totale – n= 155		France - n=76		Québec - n=79	
	Moyenne	[DS]	Moyenne	[DS]	Moyenne	[DS]
AGE	75,0	[6,8]	74,9	[6,6]	74,9	[6,6]
MMSE[a]	27,3	[3,0]	27,5	[2,8]	27,1	[3,3]
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Diagnostic						
CS[b]	94	(59,9)	45	(47,9)	49	(52,1)
MA[c]	61	(40,1)	31	(50,8)	30	(49,2)
Sexe						
F	113	(72,9)	53	(69,7)	60	(75,9)
H	42	(27,1)	23	(30,3)	19	(24,1)

[a] *MMSE = Mini Mental State Evaluation*

[b] *CS = sujets Contrôles Sains*

[c] *MA = Sujets présentant un trouble neurocognitif mineur au MMSE et un diagnostic de maladie d'Alzheimer.*

2.2.2 Déroulement

L'expérimentation a duré 30 minutes par sujet après la signature du consentement. Tous les sujets ont passé le test olfactif (TODA), suivi du MMSE à l'exception des sujets qui l'avaient déjà passé moins de trois mois auparavant.

Le TODA (Test Olfactif de Dépistage de la maladie d'Alzheimer) :

Ce test olfactif est considéré comme un dispositif médical de classe 1, développé en accord avec la régulation européenne 2017-745. Six odeurs sont proposées de manière aléatoire par passation. Elles peuvent être présentées en quatre dilutions différentes selon la perception du sujet, chaque dilution comprend de 1 à 40% de matière première. Dès la perception un écran de choix multiple est présenté, comportant quatre photos en couleur de haute résolution, accompagnées du nom de chacune proposé oralement par le testeur. Le participant peut au choix cliquer sur l'image pour enregistrer sa réponse, ou nommer l'image. Les réponses sont enregistrées et les scores sont automatiquement calculés à la fin (Tableau 6), ce qui permet au clinicien de se focaliser sur le sujet et de manipuler les pots olfactifs. Trois scores seront consultables à la fin du test, le seuil, l'identification et le score composite

Tableau 6 : Calcul des scores d'évaluation pour le TODA.

Réponse correcte				**Réponse erronée**			
Dilution	Seuil	Identification	Composite	Dilution	Seuil	Identification	Composite
	Score [e]	Score [f]	Score/ 24		Score [e]	Score [f]	Score/ 24
1[a]	1	1	4	1[a]	1	0	0
2[b]	2	1	3	2[b]	2	0	0
3[c]	3	1	2	3[c]	3	0	0
4[d]	4	1	1	4[d]	4	0	0
				Abs	5	0	0

Légende :

[a] *1 à 5% d'odorant brut*

[b] *10% d'odorant brut*

[c] *20% d'odorant brut*

[d] *40% d'odorant brut*

[e] *Le seuil est calculé à partir de la première présentation de l'odorant. Quand il est perçu en dilution 1 = 1 point ; dilution 2 = 2 points ; dilution 3 = 3 points ; dilution 4 = 4 moins. Si l'odeur n'est pas perçue = 5 points. Le total est ensuite divisé par 6.*

[f] *1 point par identification correcte, 0 point si échec d'identification.*

Le MMSE : le Mini Mental State Evaluation est un test d'évaluation cognitif crée en 1975 qui présente 11 questions et requiert environ 10 minutes de temps de passation. C'est un instrument d'évaluation des fonctions cognitives créé pour un dépistage rapide des déficits cognitifs, utilisé très largement dans le monde occidental. Le sujet doit répondre à des questions d'orientation, de mémoire et d'attention et montrer des capacités à nommer, suivre des consignes verbales, écrire sur commande et copier une figure complexe (annexe 1). Il est noté sur 30 et la note moyenne est de 28 (Folstein et al., 1975).

2.3 Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été décrites en utilisant la moyenne et la déviation standard, la fréquence et le pourcentage pour les variables catégorielles. Les données ont été comparées entre groupes CS et MA et entre les groupes de participants en France et au Québec. Le test de Chi-^{2} ou le test exact de Fisher ont été utilisés pour les variables quantitatives selon la distribution de la population. Les facteurs associés au score d'identification et au score composite ont été analysés. Pour traiter les variables âge, sexe, diagnostic et pays d'origine c'est le coefficient de corrélation de Spearman et le t-test qui ont été utilisés ainsi que des z de comparaison des proportions, et des statistiques des groupes de proportion à échantillons indépendants ont été calculés. Les p-valeurs < 0,05 ont été considérées comme significatives dans toutes les analyses et les intervalles de confiance sont de 95% (95%IC). Toutes les analyses ont été faites sur le logiciel R 4.0.5.

2.4 Résultats

2.4.1 Différence des scores olfactifs entre les malades d'Alzheimer et les témoins, en France et au Québec et apport de l'olfaction dans le suivi de la cognition

En France, les sujets CS et MA sont très significativement différenciés par le score d'identification olfactif (p<0,001) et par le score composite (p<0,001) et significativement différenciés par le score seuil (p=0,030).

Au Québec, les sujets CS et MA sont significativement différenciés par le score d'identification olfactif (p <0,001) et par le score composite (p <,001). Le seuil ne différencie pas significativement les deux populations (p=0,985).

Les scores d'identification différencient significativement les sujets CS de France et de Québec (p=0,031) mais ne différencient pas significativement les sujets MA de France et du Québec (p=0,458). Les scores de seuil différencient significativement les CS de France et du Québec (p=0,051) mais pas les sujets MA de France et du Québec (p=0,550). Le score composite distingue significativement les sujets CS en France et au Québec (p <,001), mais ne différencient pas significativement les sujets MA de France et du Québec (p = 0,296).

Les scores pour la France sont significativement différents entre les sujets CS et les sujets MA. En identification olfactive, les sujets CS obtiennent un score de 5,2 (DS 1,1), les MA 3,7 (DS 1,3) (p<,001) ; pour le seuil les sujets CS ont un score de 1,0 (DS 0,1) et les sujets MA 1,2 (DS 0,4) (p=0,030) ; pour le score composite les sujets CS ont un score de 17,7 (DS 4,5) et celui des MA est de 10,7) (DS 5,1) (p<,001). Au MMSE les sujets CS obtiennent une moyenne de 29,3 (DS 0,7) et les MA 24,7 (DS 2,3) (p<,001). La différence d'âge entre les sujets CS (73,9, DS 5,8) et MA (76,3, DS 7,5) n'est pas significativement différente (p=0,128).

Les scores pour le Québec sont significativement différents entre les sujets CS et les sujets MA. En identification olfactive les sujets CS obtiennent un score de 4,7 (DS 1,2) et les MA 3,4 (DS 1,6) (p<,001) ; en score composite les sujets CS ont un score de 14,0 (DS 4,9) et les sujets MA 9,4 (DS 4,6) (p<,001) ; Le seuil des sujets CS est à 1,1 (DS 0,3) et à 1,1 (DS 0,4) pour les sujets MA (p=0,051). Au MMSE les sujets CS ont un score de 29,3 (DS 0,8) et les sujets MA 23,3 (DS 2,1) (p<,001). La

différence d'âge entre les sujets CS (72,9, DS 4,6) et MA (79,0 DS 8,7) est significativement différente (p=,001). Tous les résultats comparés sont consultables dans le tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7 : Comparaison des scores olfactifs entre la France et le Québec.

		France - n=76			Québec - n=79			
		Moyenne	[DS]	p-value*	Moyenne	[DS]	p-value**	p-value***
AGE	CS	73,9	[5,8]	0,128	72,9	[4,6]	**0,001**	0,319
	MA	76,3	[7,5]		79,0	[8,7]		0,195
MMSE	CS	29,3	[0,7]	**<,001**	29,3	[0,8]	**<,001**	0,927
	MA	24,7	[2,3]		23,3	[2,1]		**0,016**
IDENTIF.[a]	CS	5,2	[1,1]	**<,001**	4,7	[1,2]	**<,001**	**0,031**
	MA	3,7	[1,3]		3,4	[1,6]		0,458
SEUIL[b]	CS	1,0	[0,1]	**0,030**	1,1	[0,3]	0,979	**0,051**
	MA	1,2	[0,4]		1,1	[0,4]		0,550
COMPOSITE[c]	CS	17,7	[4,5]	**<,001**	14,0	[4,9]	**<,001**	**<,001**
	MA	10,7	[5,1]		9,4	[4,6]		0,296

**p-valeurs des comparaisons des scores pour les français entre MA et contrôles sains (CS)*

***p-valeurs des comparaisons des scores pour les québécois entre MA et CS*

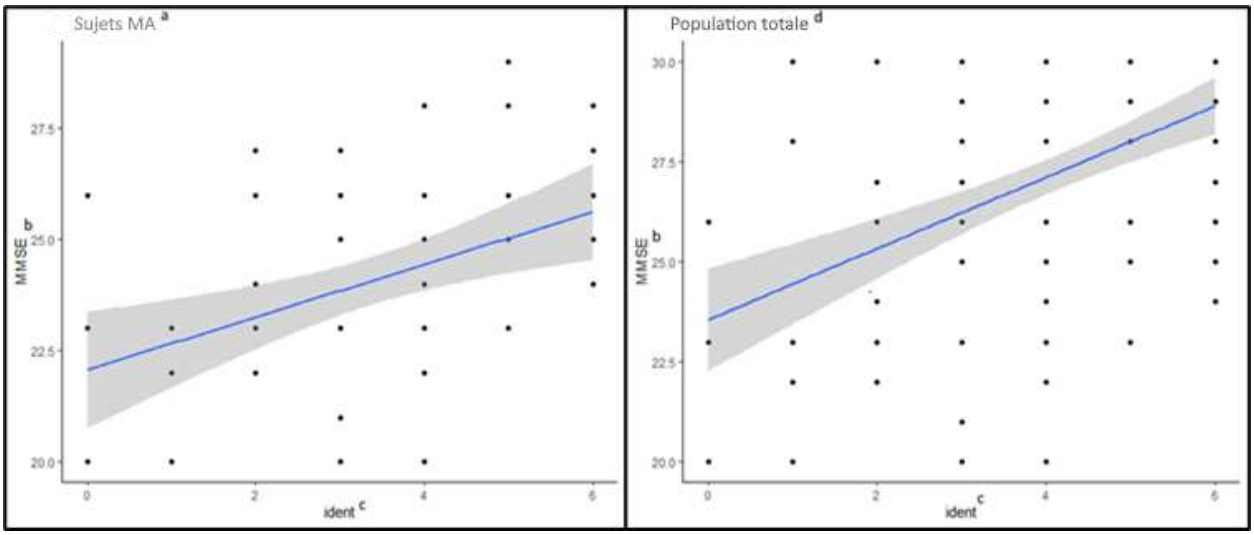
****p-valeurs des comparaisons des scores pour les CS (ou les MA) entre France et Québec*

Corrélations entre le MMSE (Mini Mental State Examination) et les scores olfactifs :

Dans la population totale il existe une corrélation positive entre les résultats au MMSE et les scores d'identification (coefficient rho de Spearman ; r=0,39, p<0,001), ce qui indique que plus le MMSE est élevé, meilleur est le score d'identification. Entre les résultats au MMSE et au score composite (r=0,42, p<,001) on observe la même corrélation positive, plus le MMSE est élevé plus le score composite l'est aussi (Figure 10). Si nous nous intéressons exclusivement aux sujets présentant une MA dans la population totale (n=63), il existe une corrélation significative entre le score MMSE et le score d'identification au TODA (p=0,001) et donc plus le niveau au MMSE est élevé, meilleur est le score d'identification, en France et au Québec.

Chez les sujets sains des deux pays il existe une corrélation négative significative avec un r=-0,28 pour MMSE-identification (p=0,005) et de r=-0.23 pour le MMSE-scores composite (p=0,027).

Figure 10 : Etude MarcoSens, Corrélations MMSE/scores d'Identification.



[a] *Sujets MA= total des sujets MA France et Québec*

[b] *MMSE = score d'évaluation au Mini Mental State Examination*

[c] *Score d'identification olfactif*

[d] *Population totale = sujets CS et MA de France et du Québec*

2.4.2 Différence dans l'identification des odorants selon la culture.

Nous avons analysé quels étaient les odorants les mieux identifiés dans cette expérience, en prenant en compte tous les résultats en France et au Québec, chez les sujets CS et chez les MA.

Il y a 8 odorants qui sont reconnus de manière équivalente en France et au Québec quels que soient les sujets, il s'agit des odeurs de lavande (p=0,679), des agrumes (p=0,152), de l'amande (p=0,697), du bois (p=0,333), de l'herbe coupée (p=0,088), de la poire (p=0,343), de la menthe (p=0,554), et de la vanille (p=0,192). Il y a 6 à 12% d'écart maximum au pourcentage de reconnaissance entre les sujets CS et MA, et aucune valeur de p ne marque de différence significative pour l'identification de l'odorant par les sujets CS ou MA de France et du Québec

(Tableau 8). Il est à noter que l'odeur de vanille est la mieux reconnue à la fois par les sujets CS (88%) que les sujets MA (76%).

Tableau 8 : Odorants dont l'identification ne diffère pas selon la culture ou la pathologie.

Odorant	Diagnostic	N =	Identification : proportion réponses correctes	p* (identification)
Lavande	CS	43	0,30	0,679
	MA	42	0,26	
Agrumes	CS	45	0,76	0,152
	MA	30	0,60	
Amande	CS	40	0,40	0,697
	MA	31	0,36	
Bois	CS	37	0,38	0,333
	MA	30	0,27	
Herbe coupée	CS	39	0,33	0,088
	MA	32	0,16	
Poire	CS	45	0,58	0,343
	MA	40	0,48	
Menthe	CS	40	0,53	0,554
	MA	25	0,60	
Vanille	CS	41	0,88	0,192
	MA	29	0,76	

*Z de comparaison des proportions d'identification correctes.

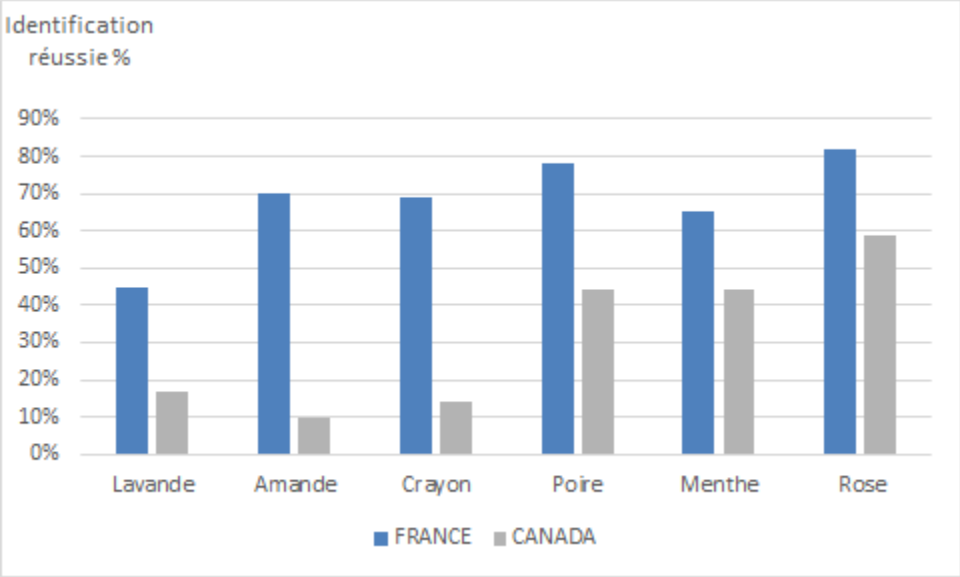
2.4.3 Odorants les moins reconnus chez les témoins en France et au Québec

Afin de dégager les odorants les moins identifiés en fonction du pays, nous avons procédé à une analyse à partir des résultats par odeur menée uniquement sur les sujets CS en France et au

Québec afin d'éviter des biais secondaires au trouble cognitif. Nous avons traité celles qui donnent lieu à des différences importantes d'identification entre les deux pays, et celles qui sont reconnues de manière équivalente.

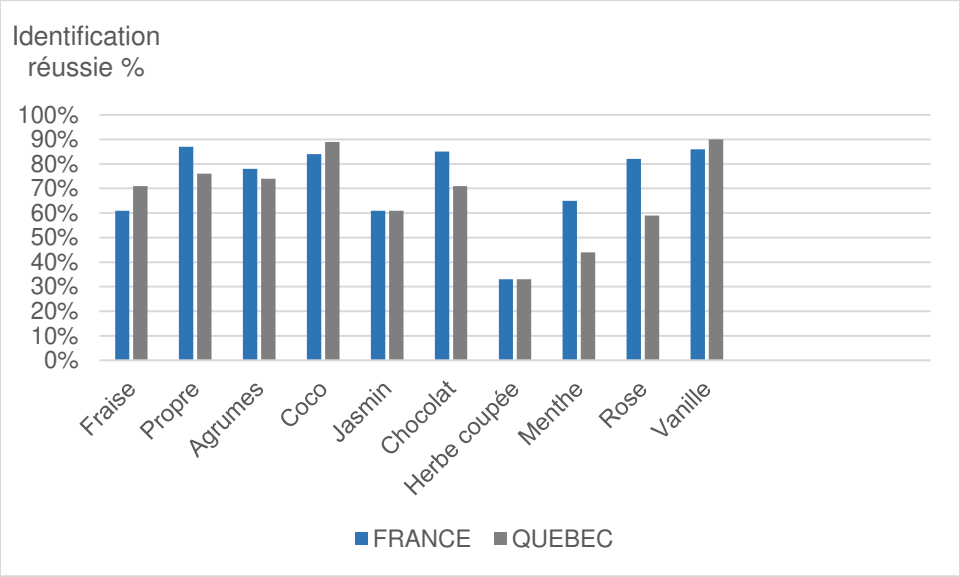
Les sujets CS du Québec identifient faiblement l'odeur de la lavande (17%), l'amande (10%), le bois (14%), la poire (44%), la menthe (44%) et la rose (59%) en comparaison des sujets CS de France (Figure 11).

Figure 11 : Odorants présentant les différences maximales d'identification olfactive en France et au Québec.



Certains odorants ont des différences minimales et non significatives entre les sujets CS de France ou du Québec. Il s'agit de la fraise (France 61%, Québec 71%, p=0,46), du propre (France 87%, Québec 76%, p=0,355), des agrumes (France 78%, Québec 74%, p=0,777), de la coco (France 84%, Québec 89%, p=0,677), du jasmin (61% en France et au Québec, p=0,987), du chocolat (France 85%, Québec 71%, p=0,378), de l'herbe coupée (33% en France et au Québec, p=1), de la menthe (France 65%, Québec 44%, p=0,184), de la rose (France 82%, Québec 49%, p=0,132) et de la vanille (France 86%, Québec 90%, p=0,762) (Figure 12).

Figure 12 : Odorants présentant les différences minimales d'identification olfactive en France et au Québec.



2.4.4 Odorants les plus significatifs pour l'aide au diagnostic dans la maladie d'Alzheimer en France et au Québec.

Nous avons recherché les odorants qui différencient significativement les sujets MA des sujets CS en France et au Québec. Il y en a 6 : la fraise (z: **3,58**, p=0,000***), le propre (z: **3,32**, p 0,001)**, la coco (z: **3,52**, p=0,000***), le jasmin (z: **3,16**, p=0,002**), le chocolat (z: **2,09**, p=0,036*), et la rose (z: **3,06**, p=0,002**) (Tableau 9).

Tableau 9 : Odorants qui différencient les sujets CS des sujets MA en France et au Québec.

Odorant	Diagnostic	N =	Identification : proportion réponses correctes	p* (identification)
Fraise	TEM	44	0,66	**0,000*** **
	MA	38	0,26	
Propre	TEM	44	0,82	**0,001** **
	MA	31	0,45	
Coco	TEM	37	0,87	**0,000*** **

	MA	32	0,47	
Jasmin	TEM	41	0,61	**0,002****
	MA	33	0,24	
Chocolat	TEM	34	0,77	**0,036***
	MA	31	0,52	
Rose	TEM	34	0,71	**0,002****
	MA	26	0,31	

*Z de comparaison des proportions d'identification correctes

2.5 Discussion et conclusion

2.5.1 Discussion

L'objectif principal de cette étude était de vérifier si le test olfactif développé permettait de différencier les malades d'Alzheimer (MA) au stade léger des témoins (CS) et permettait un suivi cognitif global.

En ce qui concerne l'identification olfactive nos résultats ont montré que les scores d'identification au TODA différenciaient significativement les sujets CS (p<,001) et les sujets MA (p<,001). Ces résultats étaient en cohérence avec les études précédentes qui utilisaient des tests validés comme l'UPSIT (Djordjevic et al., 2008), le SST (Lojkowska et al., 2011; Tonacci et al., 2017) ou le CC-SIT (Park et al., 2018). Dans l'étude de Djordjevic (2008), les résultats obtenus en identification à l'UPSIT par les sujets âgés contrôles sains différaient significativement de ceux obtenus par les sujets TCMin et dans l'étude de Tonacci (2017), les résultats obtenus en identification au SST par les sujets âgés contrôles sains différaient significativement de ceux obtenus par les sujets TCMin. En revanche dans l'étude de Lojkowska (2011), les scores au SST entre les sujets CS et TCMin ne différaient pas en début d'étude, mais devenaient significativement différents 24 mois plus tard. Le fait que les résultats d'identification soient significativement différents 24 mois plus tard dans l'étude de Lojkowska (2011) semble aller dans le sens d'une dégradation des performances cognitives d'identification olfactive et au cours de l'évolution du TCMin.

En ce qui concerne les scores de seuil, ils permettent de différencier significativement les sujets CS des sujets MA en France (p=0,030). En revanche, au Québec les scores de seuil étaient identiques entre les sujets CS et sujets MA (p= 0,979) avec une moyenne de 1,1(DS 0,4) pour les deux groupes.

Dans les études précédentes les performances au seuil de détection entre sujets CS et sujets MA ne montraient pas toujours de différence significative. Djordjevic (2008) mettait en évidence une détérioration du seuil de perception significative chez les sujets TCMin (MCI) par rapport au groupe contrôle (Djordjevic et al., 2008) alors que dans l'étude de Serby (1991) aucune différence significative au seuil de perception n'était observée entre et les sujets TCMin et le groupe contrôle (Serby et al., 1991). Cela pourrait s'expliquer car dans la littérature il n'est pas toujours retrouvé de lien entre le niveau de seuil olfactif et le niveau d'identification olfactive (Djordjevic et al., 2008; Lojkowska et al., 2011; Rahayel et al., 2012). Ainsi, le seuil olfactif n'est pas reconnu comme un marqueur précoce de la MA et du TCMin (Devanand, 2016; Devanand et al., 2010; Su et al., 2021). Cependant, il est un bon indicatif des capacités olfactives périphériques (Djordjevic et al., 2008) qui n'engage ni la mémoire ni le langage.

Les résultats de l'épreuve de seuil doivent être combinés à ceux de l'épreuve d'identification Cette mesure a été choisie car ces deux épreuves prises individuellement donnent un bon reflet du statut olfactif du sujet (Djordjevic et al., 2008) et leur association pourrait constituer un bon indicateur global. Les résultats ont montré que les scores olfactifs composites différencient significativement les sujets CS et les sujets MA (p<,001). Cela se retrouve dans l'étude de Christen-Zach (2003) où il était montré une association significative entre olfaction périphérique et changements dégénératifs corticaux et dans l'étude d'Etiévant (2008) où les mesures olfactives dans la MA associaient la perte périphérique et la perte centrale (Etiévant, 2008). Il est aussi reconnu que la mesure composite des scores olfactifs est plus sensible que les sous-composantes, c'est le cas dans le SST et le score TDI (Hummel et al., 1997; Su et al., 2021). Le grand avantage de notre test est que la passation du seuil est intégrée à l'épreuve d'identification ce qui donne une mesure composite rapide à obtenir.

Notre objectif principal était également de vérifier si notre test olfactif permettait un suivi cognitif global des patients. Nos résultats ont montré une corrélation significative entre le MMSE et les scores d'identification chez les sujets MA et les CS que ce soit en France ou au Québec (r=0,40 ; p=0,001). Ces résultats sont en accord avec ceux de Park (2018) qui montraient des résultats au MMSE corrélés significativement aux résultats olfactifs du CC-SIT (p=0,002). Dans sa méta-analyse, Roalf (2016) examine les dysfonctions olfactives dans le TCMineur en utilisant une population identique à celle de notre étude avec des sujets de 72,8 ans en moyenne [64-82] dont la moyenne au MMSE pour les sujets TCMin est de 26,9 [24,30-28,5]. Il n'y est pas retrouvé de différence significative entre les scores olfactifs et le MMSE, ce qui est en cohérence avec notre étude. Il est aussi montré (Vyhnalek et al., 2015) un lien fort entre les scores au MMSE et les habiletés olfactives. Cependant les résultats sont parfois divergents, ce qui est le cas chez Djordjevic (2008) qui ne retrouve pas de déclin cognitif ni de déficit olfactif en utilisant l'UPSIT et le MMSE chez les sujets TCMin. C'est encore le cas chez Lojkowska (2011), qui nuance cependant car les résultats en olfaction et au MMSE sont plus faibles dans le groupe de sujets TCMin.

Dans l'ensemble des études il est montré une corrélation statistiquement significative entre le MMSE et les résultats olfactifs chez les sujets TCMin (Serby et al., 1991) et la performance d'identification olfactive diminue alors que le MMSE diminue aussi (Reden et al., 2016 ; Roberts et al., 2016 ; Velayudhan et al., 2013). L'absence de corrélation dans certaines études peut venir du stade plus ou moins précoce du TCMin.

Le TODA présente l'avantage d'être rapide et simple d'utilisation, ses résultats distinguent les sujets contrôles sains des sujets avec trouble cognitif mineur pour les scores d'identification et composite, ce qui pourrait permettre un suivi cognitif global longitudinal des patients TCMin puisque sa mesure est corrélée au MMSE. Cela serait en accord avec les recommandations des études précédentes (Roberts et al., 2016 ; Sun et al., 2012).

Notre premier objectif secondaire était d'identifier les odorants qui ne diffèrent pas significativement selon la culture française et nord-américaine chez les témoins et les malades d'Alzheimer. Nos résultats ont montré que la lavande (p=0,679), les agrumes (p=0,152), l'amande (p=0,697), le bois (p=0,333), l'herbe coupée (p=0,088), la menthe (p=0,554), la vanille (p=0,192)

et la poire (p=0,343) étaient les odeurs qui présentaient le moins de différences dans la proportion d'identification selon le pays, chez les sujets contrôles sains (CS) et les malades d'Alzheimer (MA). Ces odeurs sont citées dans des études précédentes comme les plus identifiables aux Etats-Unis (Doty et al., 1984) pour les agrumes (citron 95%, orange 90%), la menthe (80%), l'herbe (75%), et le bois (70%) et en France (Joussain et al., 2014) pour la vanille, la menthe, la lavande, l'orange et l'herbe identifiées à plus de 85%.
Ces odorants apparaissent donc d'intérêt pour une version du TODA qui soit indépendante des différences culturelles entre la France et le Québec.

Notre second objectif secondaire était d'identifier les odorants les moins reconnus chez les témoins québécois et français. Nos résultats ont montré qu'il s'agissait de la lavande (p=0,049), de l'amande (p=0,000), du bois (p=0,001) et de la poire (p=0,027). Les odeurs de lavande et d'amande sont très peu reconnues par les sujets CS québécois. La lavande est pourtant admise dans la culture nord-américaine comme une odeur florale et plaisante, avec des attributs cosmétiques (Chréa, 2005). L'amande n'est pas citée dans les études antérieures, elle a été très peu utilisée en dehors du SOIT, test olfactif scandinave, sous la forme olfactive d'amande amère (Nordin & Brämerson, 1998). Dans le TODA, c'est l'odeur de la galette des rois ou de la colle blanche qui a été retenue, ce qui peut expliquer qu'elle soit peu identifiée par les CS québécois. En ce qui concerne la poire nous n'avons pas de données référencées dans des études précédentes car nous avons choisi cette odeur justement pour son aspect non exploité. Si on considère sa proximité olfactive avec la pomme, cette dernière est aussi très mal identifiée aux Etats-Unis, à environ 5% (Doty et al., 1984). En ce qui concerne l'odeur du bois, elle correspond à l'odeur de cèdre, odeur bien identifiée aux Etats-Unis (Doty et al., 1984). La mauvaise performance des sujets CS du Québec peut être due au fait que la matière première, l'huile essentielle de cèdre est en réalité issue du bois de genévrier de Virginie, probablement peu en adéquation avec la culture québécoise. De plus, l'illustration de cette odeur sur l'écran d'identification est celle d'un crayon à papier en train d'être taillé, ce qui a pu manquer de pouvoir d'évocation au Québec.

Ces différents odorants, peu reconnus chez les sujets contrôles, ne semblent ainsi pas d'intérêt pour évaluer l'olfaction dans la population âgée que ce soit en France ou au Québec.

Notre troisième objectif secondaire était d'identifier les odorants qui permettent de différencier le plus significativement les patients témoins et les malades d'Alzheimer. Pour les deux pays confondus, il s'agit de la fraise (p=0,000), du propre (p=0,001), de la noix de coco (p=0,000), du chocolat (p=0,036), de la rose (p=0,002) et du jasmin (p=0,002). Toutes ces odeurs en dehors du jasmin sont en accord avec l'étude de Tabert (Tabert et al., 2005) qui a cherché les sous-items optimaux de l'UPSIT pour créer un test court, le 10-item, qui soit adapté au diagnostic de la MA. Dans cette étude menée auprès de 147 sujets MCI dont 31 à risque fort de conversion à la MA, et 63 sujets contrôles, les résultats d'identification pour les odeurs de fraise, rose, chocolat et coco distinguaient significativement les sujets CS des sujets MCI à risque de MA. Il y a aussi l'odeur de savon qui s'y rajoute et qui se rapproche de l'odeur de propre dans notre étude.

Pour différencier les CS et MA, spécifiquement en France, nos résultats ont montré que les odorants avec des différences significatives sont la coco (p=,030), le jasmin (p=,027), le bois (p=,017) et la rose, (p=,004). La rose est utilisée dans un test olfactif validé pour l'aide au diagnostic de la MA en France, l'ETOC (Joussain et al., 2014). En revanche la coco, le jasmin et le bois ne sont actuellement utilisés dans aucun test olfactif validé chez une population française.
Au Québec, les odorants qui différencient significativement les CS et les MA sont la fraise, (p=,001), le propre (p=,001), la coco (p=,005), le jasmin (p=,025), et l'herbe coupée (p=,050). Conformément à la littérature, il est retrouvé un intérêt de la fraise, la coco et l'herbe coupée qui permettent de distinguer significativement les CS des sujets MCI à haut risque de conversion en MA (Tabert et al., 2005). Dans cette étude, une différence significative est également retrouvée entre les CS et les TCMin pour l'odeur de savon, qui se rapproche de l'odeur de propre utilisée dans notre étude comme évoqué précédemment.
L'ensemble de ces résultats montre que les odeurs les plus significatives pour différencier CS et MA ne sont pas les mêmes en France et au Québec, et cela nous permet de proposer différentes versions culturelles du test (française et québécoise).
Cette étude présente des limitations et la première provient du fait que les corrélations ont été calculées avec une mesure cognitive globale, le score au MMSE. Ceci est la conséquence d'un

choix fait en amont basé sur la durée d'évaluation que nous avions souhaitée brève. Il aurait pu être intéressant de combiner le test d'identification olfactive à un test des fonctions neuropsychologiques plus approfondi car il a été démontré que les scores olfactifs sont liés à des fonctions cognitives spécifiques (Dulay & Murphy, 2002) comme la mémoire de travail, la fluence verbale, les fonctions exécutives (Dulay et al., 2008 ; Reden et al., 2016) et la mémoire sémantique (Naudin et al., 2013 ; Roalf et al., 2017).

De plus, nous n'avons pas exclu certaines conditions pouvant influer sur les capacités olfactives telles que la prise de médicaments, l'exposition à des agents chimiques, a consommation d'alcool ou de cigarette (Mackay-Sim et al., 2015; Schubert et al., 2011).

Enfin, l'effet test-retest n'a pas pu être évalué ce qui aurait été d'intérêt particulièrement dans le cadre de l'utilisation de l'étude de l'olfaction comme suivi cognitif.

2.5.2 Conclusion

Dans cette étude nous avons cherché à vérifier l'intérêt du TODA pour l'aide au diagnostic de la maladie d'Alzheimer en France et au Québec. Les participants étaient des sujets contrôles âgés sains (CS) et des sujets MA légers à modérés.

Nous résultats ont ainsi permis de montrer que le TODA pouvait être utilisé pour l'aide au diagnostic de la MA mais également pour un suivi global de la maladie du fait de la corrélation des scores olfactifs avec ceux du MMSE.

L'étude des différents types d'odorants séparément et de leur capacité discriminatoire entre patients atteints de la maladie d'Alzheimer et les sujets contrôles permettra de proposer une version du test olfactif spécifique à la maladie d'Alzheimer en France (avec notamment la coco, le jasmin, le bois et la rose) et au Québec (avec la fraise, le propre, la coco, le jasmin et l'herbe).

Nos perspectives sont de vérifier l'intérêt de ce test dans d'autres cultures et plus spécifiquement dans les pays asiatiques.

3 Etude 3 : Intérêt du TODA pour le diagnostic de l'apathie.

3.1 Justification scientifique

Nous avons montré que l'apathie est le symptôme neuropsychiatrique le plus fréquemment observé dans la MA (Manera et al., 2019). Il est aussi suggéré que l'apathie pourrait être prodromale à la MA (Lanctôt et al., 2017 ; Van Dalen et al., 2018) et apparaître de manière précoce, avant les premiers signes cliniques de la MA. De plus c'est un indicateur de sévérité car il est associé à un déclin cognitif rapide et à un risque de conversion en MA (Robert et al., 2002; Ruthirakuhan et al., 2019; Starkstein, 2006).

Dans l'apathie et l'olfaction les déficits dans les circuits neuronaux communs peuvent expliquer des dysfonctionnements conjoints. Une corrélation significative a déjà été montrée entre l'apathie et le niveau d'identification olfactive du Sniffin' Sticks Test (Seligman et al., 2013).

L'objectif de cette étude était donc de vérifier si le TODA pouvait constituer une aide au diagnostic de l'apathie.

3.2 Objectifs

L'objectif principal de notre étude était de vérifier si le TODA permettait de différencier les patients atteints de Troubles Cognitifs Mineurs et apathiques (TCMA) des patients atteints de Troubles Cognitifs Mineurs non-apathiques (TCMnA).

L'objectif secondaire était d'identifier quelles odeurs permettaient de différencier plus significativement les patients TCMin apathiques des patients TCMin non-apathiques.

3.3 Population

Tous les participants à cette étude étaient inclus dans l'étude MarcoSens enregistrée sous le numéro IDRCB : 2019-A00342-55 ayant reçu l'avis favorable du CPP d'Ile de France X, Aulnay sous-bois. Ils ont tous été évalués par le biais des Critères Diagnostiques de l'Apathie (CDA) (Robert et al., 2018). Ces critères étaient passés le jour-même de l'inclusion, sauf dans le cas où les CDA avaient été proposés moins de trois mois avant. Les sujets présentaient un Trouble Cognitif mineur (n=28) ou une plainte cognitive isolée (n=4) selon les critères du DSM-V (American Psychiatric Association, 2013). 32 participants ont été inclus (18 femmes, 14 hommes) dont 9 présentant une apathie.

3.4 Analyses statistiques

Les données ont été décrites à l'aide de la fréquence et du pourcentage pour les variables qualitatives et de la moyenne et de l'écart-type pour les variables quantitatives. Les scores d'identification, seuil et composite ont été comparés en fonction des différents critères du diagnostic apathie selon les CDA. Des tests de Wilcoxon-Mann-Whitney ont été utilisés. Une p-valeur ≤0,05 a été considérée comme significative. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R-4.0.5.

3.5 Résultats

3.5.1 Différence au test olfactif chez les patients apathiques et non apathiques

Les sujets apathiques (N=9) étaient âgés en moyenne de 76,9 ans (DS 8,2). Leur score moyen au MMSE était de 20 (DS de 4,75). Les résultats olfactifs moyens étaient de 4,2 (DS 1,1) en identification, de 1,4 (DS 0,5) en seuil de perception et de 11 (DS 4,9) en score composite.

Les sujets non-apathiques (N=23) étaient âgés en moyenne de 73,9 ans (DS 6,7). Leur score moyen au MMSE était de 25,5 (DS de 2,5). Les résultats olfactifs moyens étaient de 4,35 (DS 1,5) en identification, de 1,4 (DS 0,7) en seuil et de 13,3 (DS 5,8) en score composite.

Les sujets apathiques avaient un score composite plus faible de manière très significative (p=0,01) et un score seuil plus bas avec une tendance vers la significativité (p=0,055) (Tableau 10).

Tableau 10 : Résultats olfactifs pour les apathiques VS non Apathiques aux CDA.

CDA TOTAL	Non Apathiques (n=23)	Apathiques (n=9)	Valeur de p
Age	77,5	74,36	
MMSE	20,08	25,65	
Score Identification	3,58	4,41	0,276
Score Composite	8,75	13,68	**0,01***
Score Seuil			0,055

*Sig. Asymptotique (bilatérale)

Afin de déterminer plus précisément les liens entre l'olfaction et les caractéristiques cliniques de l'Apathie nous avons analysé les résultats olfactifs pour chacune des 3 dimensions du critère B des Critères Diagnostiques de l'Apathie (CDA), à savoir la cognition et/ou comportement, l'émotion et la cognition sociale.

16 sujets parmi les 32 inclus présentaient un trouble de cognition et/ou comportement (dimension clinique B1), 3 sujets présentaient un trouble de l'émotion (dimension clinique B2) et 12 sujets présentaient un trouble des interactions sociales (dimension clinique B3). Les caractéristiques et les informations cliniques sont reportées dans le tableau 11.

Nos résultats montrent que les scores obtenus au TODA permettaient de différencier significativement les patients qui présentent une apathie sociale (critère B3) des sujets ne présentant pas d'apathie sociale. Ainsi les sujets apathiques au niveau social ont des performances olfactives significativement inférieures au score d'identification (p=0,002) et au score composite (p=0,001) et le score seuil a une tendance vers la significativité (p=0, 052).

Tableau 11 : Dimensions cliniques B1, B2 et B3 des critères de l'Apathie (CDA) et scores au TODA, Identification olfactive, Seuil olfactif et score Composite.

	CDA B1 Comportement / Cognition				
	Non - n=16		Oui - n=16		
	Moyenne	[DS]	Moyenne	[DS]	p-value*
Identification	4,38	[1,45]	4,25	[1,29]	0,698
Seuil	1,17	[0,32]	1,47	[0,70]	0,062
Composite	13,63	[5,67]	11,63	[5,48]	0,273
	CDA B2 Emotions				
	Non - n=29		Oui - n=3		
	Moyenne	[DS]	Moyenne	[DS]	p-value*
Identification	4,31	[1,42]	4,33	[0,58]	0,868
Seuil	1,34	[0,58]	1,07	[0,12]	0,404
Composite	12,66	[5,73]	12,33	[4,73]	0,795
	CDA B3 Interactions sociales				
	Non - n=20		Oui - n=12		
	Moyenne	[DS]	Moyenne	[DS]	p-value*
Identification	4,90	[1,02]	3,33	[1,30]	**0,002**
Seuil	1,19	[0,32]	1,54	[0,78]	0,052
Composite	15,15	[4,28]	8,42	[5,00]	**0,001**

*Test de Wilcoxon-Mann-Whitney

3.5.2 Odeurs les plus significatives pour différencier l'apathie.

Afin de mettre en évidence les odeurs les plus significatives pour différencier l'apathie, nous avons calculé la proportion de réponses correctes en identification olfactive par les sujets apathiques (A) et non-apathiques (NA) (Tableau 12).

Tableau 12 : Réponses correctes par odeur et par diagnostic, et significativité (p).*

Odorant	Diagnostic	Nombre de sujets	Seuil moyenne (a)	Proportion réponses correctes identification	p* (identification)
Lavande	NA	11	1,36	0,36	0,513
	A	5	1,00	0,2	
Fraise	NA	10	1,1	0,6	0,793
	A	2	1,00	0,5	
Propre	NA	10	1,00	0,89	0,099
	A	4	1,00	0,5	
Agrumes	NA	8	1,25	0,5	1,000
	A	6	1,67	0,5	
Coco	NA	10	1,3	0,6	0,793
	A	2	1,00	0,5	
Jasmin	NA	9	1,44	0,22	0,923
	A	5	1,00	0,2	
Chocolat	NA	11	1,00	0,8	0,052
	A	2	1,10	0	
Amande	NA	10	1,00	0,46	0,612
	A	3	1,33	0,67	
Bois	NA	9	1,33	,44	0,264
	A	6	1,83	,17	

Herbe coupée	NA	12	2,00	,17	0,137
	A	6	1,55	,50	
Poire	NA	11	1,50	,64	0,680
	A	4	1,22	,75	
Menthe	NA	9	1,67	,67	0,248
	A	3	1,00	1,00	
Rose	NA	10	1,00	0,7	0,124
	A	4	1,00	0,25	
Vanille	NA	8	1,00	0,56	0,301
	A	2	1,36	1,00	

*Z de comparaison des proportions

Nos résultats n'ont pas permis de mettre en évidence des odorants spécifiques permettant de distinguer significativement les sujets apathiques des non-apathiques mis à part le chocolat pour lequel la différence entre les sujets apathiques et non apathiques tend vers la significativité (p=0,052).

On peut aussi constater que certaines odeurs sont très échouées par les sujets apathiques tels que le propre avec 50% d'identification (90% NA), la rose avec 25% d'identification (70% pour les NA) et le bois avec 27% d'identification (44% pour les NA).

3.6 Discussion

L'objectif principal de cette étude était de vérifier si le test olfactif développé permet de différencier les patients atteints de Troubles Cognitifs Mineurs apathiques des patients atteints de Troubles Cognitifs Mineurs non-apathiques. Les sujets TCMinA avaient un score composite plus faible que les sujets TCMinNA, et ce de manière très significative (p=0,01). Nous avons aussi dégagé une sous dimension de l'apathie dans laquelle le score d'identification olfactive distingue très significativement les sujets apathiques des sujets non apathiques. La corrélation significative existante entre les résultats olfactifs d'identification au TODA et le critère B3 des CDA (p=0,02)

et entre les résultats au score composite du TODA et le critère B3 des CDA (p=0,001) sont en cohérence avec l'étude de Seligman (2013) qui met en évidence une corrélation significative entre le score d'identification olfactif et le score intensité/sévérité de la dimension apathie dans l'inventaire neuropsychiatrique. Dans cette étude nous avons dégagé une sous dimension (sociale) de l'apathie qui est particulièrement impactée par le trouble olfactif, ce qui est très cohérent avec les données de la littérature qui montre que la réactivité émotionnelle aux odeurs est régulée par le vécu et les liens sociaux (Croy et al., 2013). La corrélation obtenue ici entre les résultats olfactifs et la dimension sociale de l'apathie est en accord avec les liens retrouvés dans la littérature entre la perte olfactive et les difficultés d'interactions sociales (Croy et al., 2014) notamment au niveau des comportements alimentaires avec une réduction du plaisir de manger, des difficultés à cuisiner, et à détecter des aliments avariés.

Nous avons aussi mis en lumière que par l'atteinte de toutes les composantes du TODA (scores de seuil, d'identification et composite) nous avons été en mesure de montrer que l'apathie dans le TCMin a un impact sur la sévérité du trouble olfactif.

L'objectif secondaire de cette étude était de dégager des odeurs qui seraient particulièrement d'intérêt pour différencier les sujets apathiques des non-apathiques. Même si aucune odeur spécifique ne différencie significativement les capacités d'identification olfactives des apathiques de celles des non-apathiques, celle du chocolat tend vers la significativité (p=0,052). On peut noter que cette odeur est fortement associée à l'alimentation qui possède une dimension sociale universelle ; elle appartient à la catégorie des aliments sucrés et gras qui sont cités comme étant les plus propices à un sentiment de bien-être (Sulmont-Rossé et al., 2019), ce qui peut expliquer la faible identification chez les sujets positifs au diagnostic d'apathie pour la dimension sociale.

Ce résultat renforce la tendance observée dans l'étude 2 où le chocolat apparait comme une odeur capable de distinguer significativement les sujets CS des sujets TCMin.

Certaines odeurs sont majoritairement échouées par les sujets apathiques, le propre avec 50% d'identification (90% pour les TCMnA), la rose avec 25% d'identification (70% pour les TCMnA), le bois avec 27% d'identification (44% pour les TCMnA). Ce sont pourtant des odeurs qui sont citées comme étant identifiées à 61% pour la rose, 74% pour le bois et le chocolat dans l'étude

de Tabert auprès de 31 sujets MCI à haut risque de MA (Tabert et al., 2005). L'odeur du propre, que l'on peut associer à celle du savon, était réussie à 71%. Dans l'étude de Joussain (Joussain et al., 2014) celle de rose est citée comme réussie à 85% dans la MA. La présence d'apathie chez les sujets de notre étude semble être un facteur qui aggrave la difficulté d'identification olfactive dans le TCMineur.

Cette étude présente une limitation due à son faible échantillonnage car elle a été suspendue en raison de la situation sanitaire en raison de l'impossibilité d'assurer les conditions sanitaires en situation de test olfactif. Aussi, ces premiers résultats devront être confirmés dans une plus grande cohorte.

3.7 Conclusion

Le TODA permet de distinguer les sujets apathiques des non apathiques et pourrait être utilisé en étant adossé aux échelles d'apathie pour renforcer le diagnostic et ainsi constituer un complément pour contourner les biais que présentent les échelles d'apathie auto ou hétéro administrées (Zeghari et al., 2020).

On constate que parmi les différents odorants, le chocolat est celui qui différencie le plus les sujets apathiques des sujets non apathiques. Ce dernier devra donc être présent dans la version du TODA plus spécifique à l'évaluation de l'apathie.

4 Etude 4 : intérêt du TODA dans l'évaluation des TO post-COVID-19

4.1 Justification scientifique

Dans le cadre d'une infection au SARS-CoV-2, des déficits de l'odeur et du goût coexistent et précèdent même la séroconversion au virus. Les sujets atteints de COVID-long ont des troubles persistants plus de trois mois. Certains présentent aussi une anosmie durable, c'est le cas de 10% d'entre eux. Aussi, une perte olfactive à long terme a été retrouvée avec un trouble de l'identification olfactive au Sniffin' Sticks Test, même chez des sujets considérés comme normosmiques, c'est-à dire ayant obtenu un score composite du Sniffin' Test (TDI) > 30 (Vandersteen et al., 2021). Il apparaît que dans certains cas, une implication des voies centrales de l'olfaction consécutive à l'affection SARS-CoV-2, s'observe sous la forme de difficultés d'identification de l'odeur flairée qui pourrait être consécutive à une hypoactivation des aires olfactives (Guedj, Million, et al., 2021; Xydakis et al., 2021). L'atteinte de l'identification olfactive dans l'infection SARS-CoV-2 pourrait se caractériser par un trouble de l'identification olfactive et évoquer une agnosie olfactive (Vandersteen et al., 2021) secondaire à une atteinte sémantique.

Dans cette étude, nous avons souhaité vérifier si le TODA pouvait être utilisé pour évaluer la perte olfactive post-COVID-19 et si les scores olfactifs étaient corrélés à une potentielle atteinte sémantique.

4.2 Objectifs

L'objectif principal de cette étude était de vérifier la validité convergente du TODA avec le Sniffin' Sticks Test, gold standard utilisé actuellement pour l'évaluation des troubles olfactifs.

L'objectif secondaire était de vérifier si les scores au PPTT étaient corrélés aux scores olfactifs (SST et TODA).

4.3 Population

88 sujets ont été inclus dans l'étude entre le mois de juillet 2020 et le mois de janvier 2022. 55 étaient des femmes et 33 étaient des hommes. Ils étaient âgés en moyenne de 42,2 ans (DS 13,5). Le descriptif de la population est résumé dans le tableau 13 ci-dessous.

Tableau 13 : Descriptif de la population post COVID-19, âge, sexe, éducation et tabagisme.

	Descriptif de la population – N = 88		
	N=	Moyenne	[DS]
Âge	88	42,2	[13,5]
	N=	N	(%)
Genre	88		
F		55	[62,5]
M		33	[37,5]

4.4 Matériel et Méthode

L'étude a été validée par Le Centre Hospitalier Universitaire de Nice (CHUN) et approuvée par la CNIL (n°412) et enregistré sur ClinicalTrials.gov (ID : NCT04799977). Les sujets présentant une perte olfactive comprise entre deux et neuf mois ont été recrutés rétrospectivement depuis le mois de mars 2020 au sein du département ORL et du CMRR du CHU de Nice. Les patients consultaient spontanément le service ORL du CHU-Nice, ou étaient adressés par leur médecin ou le service d'infectiologie. Ils présentaient une plainte olfactive depuis plus de 6 semaines et un diagnostic confirmé au SARS-CoV-2. La consultation olfactive faisait suite à la consultation en service ORL et se tenait soit au Centre Mémoire Ressource et Recherches du CHU-Nice soit en service ORL du CHU-Nice.

Les patients inclus ont tous été enregistrés selon leurs caractéristiques démographiques et cliniques. Ils ont tous bénéficié d'une nasofibroscopie afin d'évaluer l'état et la perméabilité de la cavité nasale. L'examen clinique incluait l'évaluation objective de l'olfaction au moyen du Sniffin' Sticks Test, test psychophysique validé dans lequel nous avons utilisé l'épreuve de seuil de détection (T) et l'épreuve d'identification (I), et une évaluation au moyen du TODA (Test Olfactif de Dépistage de la maladie d'Alzheimer).

Les aspects sémantiques du langage ont été évalués par la passation du Pyramids and Palm Trees Test (PPTT) (Callahan et al., 2010). Le PPTT permet d'évaluer la mémoire sémantique chez des

individus âgés de 18 à 80 ans souffrant de troubles de la mémoire sémantique de différentes origines, neurologiques, vasculaires, traumatiques ou neurodégénératives.

Le test consiste en une tâche d'appariement sémantique de mots écrits de type catégoriel et associatif et comprend 52 triades de mots présentées sur des feuilles séparées. Le stimulus (p.ex. : pyramide), placé en haut de la page, est accompagné de la cible (p.ex. : palmier) et d'un distracteur (p.ex. : sapin) placés de part et d'autre de la carte, sous le stimulus.

Les stimuli sont présentés un à un au sujet. La tâche du sujet consiste à identifier la cible, soit l'item sémantiquement le plus associé au stimulus (p.ex. : le palmier doit être apparié à la pyramide, car les deux sont communément associés à l'Égypte). Le sujet donne sa réponse en désignant du doigt son choix.

Nous avons procédé à une analyse des erreurs sémantiques au TODA en comptabilisant les erreurs associées à un lien sémantiquement proche de la cible. Par exemple, si l'odeur sentie était l'amande et que la noix était désignée, cela était comptabilisé comme une erreur sémantique.

4.5 Analyse statistique

Le test de Spearman a été utilisé pour observer les corrélations entre les scores olfactifs (Seuil, Identification et Composite) et les scores olfactifs au SST (Seuil et Identification) le PPTT et le nombre d'erreurs sémantiques. De plus, les moyennes et les écart-types des scores d'olfaction ont été indiqués pour les sujets post COVID-19. Une p-valeur </=0,05 a été considérée comme significative. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R-4.0.5.

4.6 Résultats

4.6.1 Validité convergente entre SST et TODA

Au SST, le seuil de perception moyen (T) était de 4,5 (DS 3,3) et l'Identification de 9,9 (DS 3,7). Au TODA, le seuil perception moyen était de 1,1 (DS 1,1) et l'Identification de 4,2 (DS 1,5) avec un niveau au score composite de 13,2 (SD 6,1). Le score moyen obtenu au PPTT était de 48,5 (DS 2,2) sachant que la norme dans la population française est à 49. Un sujet n'a pas pu passer le test. Le nombre d'erreurs sémantiques proches au TODA était de 1,9 (DS 1,3), celui d'erreurs sémantiquement éloignées était de 1,1 (DS 1 ,1) et les erreurs de distracteurs de 0,7 (DS 0,9) (Tableau 14).

Nos résultats montrent qu'il y a une validité convergente entre les résultats au SST et au TODA pour le seuil T.SST et les scores au TODA-seuil (r=-0,57 ; p<,001), TODA-identification (r=0,53 ; p<,001) et TODA-composite (r=0,51 ; p<0,001).

Tableau 14 : Résultats aux tests olfactifs pour les sujets COVID.

	N valide	Moyenne	DS
AGE	88	42,2	13,5
T.SST	88	4,5	3,3
I.SST	88	9,9	3,7
PPTT	87	48,5	2,2
TODA composite	88	13,2	6,1
TODA identification	88	4,2	1,5
TODA seuil	88	1,5	0,8
Erreurs sémantiques Proches	88	1,9	1,3
Distracteurs	88	0,7	0,9
Erreurs sémantiques éloignées	88	1,1	1,1
	N valide	N	%

T = seuil au SST, I = Identification au SST, PPTT= score au test du PPTT, TODA Composite = score composite au TODA, TODA Identification = score d'identification olfactive au TODA, TODA Seuil = score de seuil au TODA ; Erreurs sémantiques éloignées= nombre d'erreurs sémantiques éloignées au TODA ; Distracteurs : nombre de distracteurs désignés au TODA ; Erreurs sémantiques proches : nombre d'erreurs sémantiques proches au TODA.

Il y a une validité convergente entre les résultats au SST et au TODA pour l'identification I.SST et le TODA-seuil (r=-0,56 ; p<,001), le TODA-Identification (r=0,63 ; p<,001), et le TODA-composite (r=0,64 ; p<,001).

Corrélations des erreurs sémantiques au TODA et scores SST :

Les résultats montrent que le nombre d'erreurs sémantiques proches au TODA est fortement corrélé au score T.SST (r=-0,28 ; p=0,009) ainsi qu'au score I.SST (r=-0,35 ; p=0,001) (Figure 13 et Figure 14).

Figure 13 : Courbe de corrélation au T.SST- erreurs sémantiques proches au TODA.

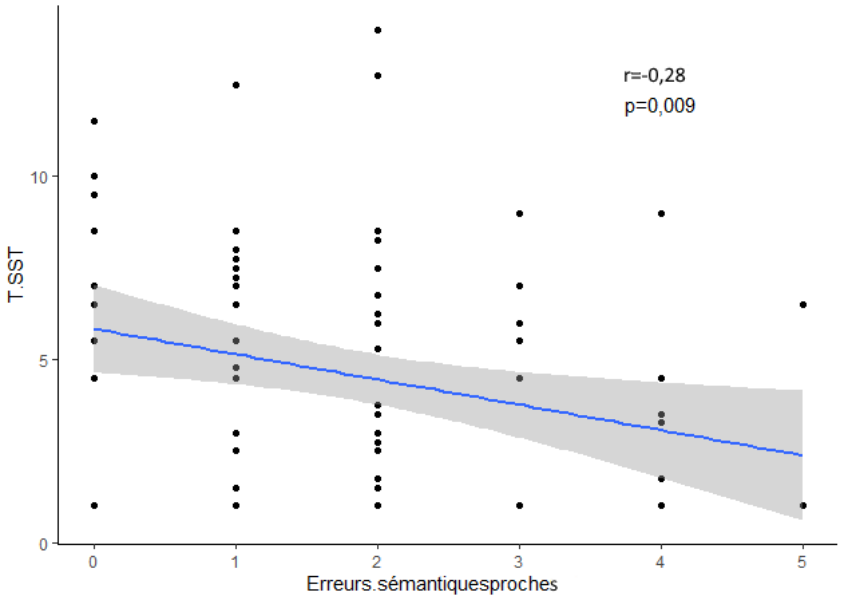
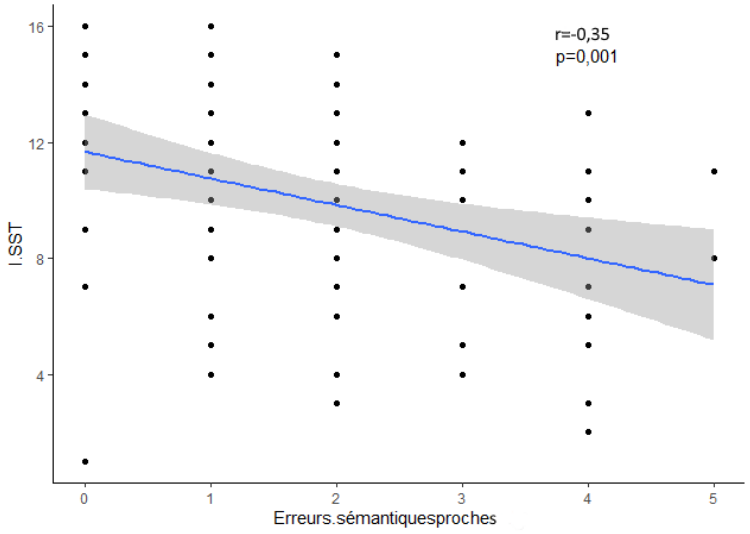


Figure 14 : Courbe de corrélation au I.SST -erreurs sémantiques proches au TODA.



4.6.2 Corrélations entre les scores au test sémantique verbal et aux tests olfactifs, SST et TODA

Les score au test PPTT montrent une corrélation significative avec le score TODA-seuil (r=-0,28 ; p=0,009) (Tableau 15).

Tableau 15 : Corrélations entre les scores au PPTT et aux tests olfactifs, SST et TODA.

		PPTT
T.SST	Rho de Spearman	0,03
	p-valeur	0,777
I.SST	Rho de Spearman	0,11
	p-valeur	0,306
TODA-seuil	Rho de Spearman	**-0,28**
	p-valeur	**0,009**
TODA-identification	Rho de Spearman	0,15
	p-valeur	0,164

4.7 Discussion et conclusion

L'objectif principal de cette étude était de vérifier la validité convergente du TODA avec le Sniffin' Sticks Test (SST), gold standard utilisé actuellement pour l'évaluation des troubles olfactifs. Nous avons pu mettre en évidence que les résultats au TODA et au SST sont significativement convergents. Les résultats au T.SST (seuil) convergent avec ceux du TODA en identification (r=0,53 ; p<,001), en perception (seuil) (r=-0,57 ; p<,001) et au score composite (r=0,51 ; p<0,001). Les résultats au I.SST (identification) convergent avec ceux du TODA en identification (r=0,63 ; p<,001), en perception (seuil) (r=-0,56 ; p<,001) et au score composite (r=0,64 ; p<,001).

Cette validité convergente entre les scores au SST et au TODA est encore renforcée par les scores d'erreurs sémantiques proches au TODA qui sont en corrélation significative avec les scores de seuil (T.SST : r=-0,28 ; p=0,009) et d'identification au SST (I.SST : r=-0,35 ; p=0,001). Ainsi, le choix des distracteurs sémantiques proches montre un lien très significatif entre le SST et le TODA et qui est en faveur d'une atteinte des propriétés olfactives des stimuli. Pour rappel les distracteurs sémantiques proches ont été choisis pour leur proximité olfactive et leur utilisation dans le TODA permet de mettre en évidence un lien fort entre le nombre d'erreurs sémantiques proches et les scores au SST (seuil et identification).

Ces difficultés d'identification et la confusion avec des odeurs proches pourrait s'expliquer par plusieurs facteurs observés dans la pathologie post-COVID-19 tels qu'une atteinte du cortex piriforme qui ne pourrait assurer le lien avec l'odeur correcte (Guedj, Lazarini, et al., 2021). Ou alors une atteinte de la mémoire visuelle associative mise en évidence dans la méta-analyse de Guo (Guo et al., 2022), ou encore une atteinte des fibres associatives qui ne pourraient assurer le lien entre la représentation olfactive et la mémoire sémantique (Donegani et al., 2021).

L'objectif secondaire de cette étude était de vérifier si les scores au PPTT étaient corrélés aux scores olfactifs. Nos résultats montrent une corrélation négative entre les résultats au TODA-seuil et le PPTT (r=-0,28 ; p=0,009) et donc que plus le niveau de seuil de perception au TODA est élevé plus le score au PPTT est faible. Plusieurs hypothèses peuvent être émises. La première est que dans la pathologie post-COVID-19 se produit un phénomène d'inflammation persistant de la muqueuse olfactive (Guedj, Lazarini, et al., 2021) qui provoque des modifications de structure de la muqueuse elle-même comme on en observe aussi dans d'autres virus (Hummel et al., 2017; Whitcroft et al., 2017). Ces dysfonctionnements s'actualisent par une perception sensorielle incomplète véhiculant une image olfactive altérée qui peut aboutir à une confusion avec une odeur proche lors de l'identification. Il en résulte une agnosie perceptive (Vandersteen et al., 2021) secondaire au mauvais fonctionnement du système perceptif (Martinaud, 2012), le cortex piriforme (Strauch & Manahan-Vaughan, 2020), avec perte des informations du stimulus sensoriel (Perrotta, 2020). La seconde est que l'atteinte sémantique serait secondaire à une atteinte des fibres associatives dont le faisceau occipito-frontal inférieur (Donegani et al., 2021 ; Lu et al., 2020). En effet, il a été précédemment mis en évidence dans la littérature (Lu et al., 2020) que suite à l'infection au SARS-CoV-2, la mémoire et les aires olfactives primaires sont dysfonctionnelles et qu'il existe une perte de volume des fibres associatives qui justifierait les difficultés associatives entre la perception de l'odeur et la mémoire sémantique. Enfin, il est possible que l'atteinte sémantique observée dans notre étude soit la marque d'un dysfonctionnement plus global et d'ordre neurologique (Guo et al., 2022) davantage liée à un hypométabolisme des aires olfactives associatives (Guedj, Million, et al., 2021 ; Verger et al., 2022). Ainsi, un manque d'inputs olfactifs suffisants toucherait le fonctionnement du « hub » central (Patterson & Lambon Ralph, 2016) et par conséquent affecterait le bon fonctionnement

de la mémoire sémantique. Ces résultats pourraient aussi être consécutifs à une atteinte décrite dans la littérature comme secondaire à des dysfonctionnements cognitifs qui sont encore observés trois mois post-infection et concerneraient des disfluences sémantiques (43,7%), des oublis (67,5%) et un manque du mot (59,5%) (Guo et al., 2022). Ces dysfonctionnements, qui se concentrent principalement sur des déficits de langage et de mémoire verbale, s'expliqueraient pour 5% de leur variance par la fatigue et les symptômes mixtes associés au COVID-long (OMS, 2021) et sont probablement secondaires à une réponse immunitaire excessive à l'infection (Guo et al., 2022). Dans ce cas, ils pourraient cohabiter avec l'atteinte perceptive sans lien direct avec elle.

Cette étude présente des limites et la première est le choix de l'épreuve de mémoire sémantique, qui aurait pu être complétée par une épreuve de dénomination ce qui aurait permis une analyse sémantique plus précise. Nous aurions pu aussi associer l'épreuve de mémoire sémantique à un test de mémoire multimodal (Basaglia-Pappas et al., 2021) afin d'associer directement les perceptions en modalité olfactive à leur représentation sémantique visuelle, écrite, ainsi qu'à leur dénomination.

En conclusion le TODA, par sa validité convergente avec le SST, peut être utilisé pour l'évaluation des troubles olfactifs post-COVID 19. En outre le seuil du TODA a montré une corrélation avec les scores sémantiques au PPT ce qui met en évidence un intérêt supplémentaire de l'utiliser dans les atteintes olfactives persistantes et en cas de suspicion d'atteinte sémantique associée.

5 Etude 5 : comparaison des résultats au TODA pour les sujets COVID-19 et MA

5.1 Contexte

Nous avons vu dans les précédentes études que le test olfactif développé peut être une aide au diagnostic et à l'évaluation de la maladie d'Alzheimer et des troubles olfactifs post-COVID-19.

En revanche, nous pouvons nous interroger sur la spécificité du test et le risque d'identifier des patients comme malades d'Alzheimer alors qu'ils présentent des troubles olfactifs post-COVID-19. L'objectif de cette étude était donc de vérifier si certains sous-scores du test olfactif TODA permettaient de différencier les troubles olfactifs dans le cadre de ces deux pathologies et de vérifier si les odeurs identifiées dans les versions proposées pourraient permettre de différencier les types de troubles.

5.2 Objectifs

L'objectif principal était de vérifier si les scores moyens olfactifs des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et post-COVID-19 différaient significativement.

L'objectif secondaire était de vérifier si les odeurs les plus significatives pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer étaient également échouées chez les patients post-COVID-19.

5.3 Population

Afin de différencier les scores olfactifs au TODA chez les sujets MA et les patients ayant été infectés par le SARS-CoV-2 nous avons utilisé les données recueillies dans les études précédentes chez un total de 163 sujets, dont 75 qui présentaient une MA au stage cognitif léger et sans apathie (43 femmes et 32 hommes) ainsi que 88 sujets post-COVID-19 (55 femmes et 33 hommes) (descriptif Tableau 16).

Tableau 16 : Descriptif de la population totale MA et post-COVID-19, âge et sexe.

Population totale n = 163	MA n = 75		Post-COVID n = 88	
	Moyenne	[DS]	Moyenne	[DS]
AGE	63,8	[15,2]	42,2	[13,5]
Sexe	N	%	N	%
F	43	[57]	55	[62,5]
H	32	[43]	33	[37,5]

5.4 Analyse statistique :

Les scores de seuil, d'identification et composite ont été comparés entre le groupe MA et le groupe COVID à l'aide de test-t de Student. Afin de prendre en compte l'effet de l'âge, des régressions linéaires pour les 3 scores d'intérêt ont été réalisées. Les intervalles de confiance à 95% ont été montrés. Une p-valeur </=0,05 a été considérée comme significative. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R-4.0.3.

5.5 Résultats

5.5.1 Résultats moyens au TODA

Les résultats bruts obtenus au TODA pour les deux populations sont très proches. Le seuil de perception moyen est de 1,5 pour les sujets post SARS-CoV-2 et 1,2 pour les sujets MA. L'identification olfactive est de 3,9 pour les sujets post SARS-CoV-2 et 3,6 pour les MA. Le score composite moyen est de 11,4 pour les sujets post SARS-CoV-2 et 10,4 pour les sujets MA. Ces résultats sont détaillés ci-dessous dans le tableau 17.

Tableau 17 : Population et scores olfactifs au TODA, sujets MA et les sujets post COVID-19.

Sujets	Seuil		Identification		Composite	
	Moyenne	DS	Moyenne	DS	Moyenne	DS
Covid-19 n = 88	1,5	[0,8]	3,9	[1,5]	11,4	[5,1]
MA n = 75	1,2	[0,7]	3,6	[1,6]	10,4	[5,2]

Nous avons recherché si les résultats étaient significativement différents entre le groupe des sujets MA et celui des sujets post SARS-CoV-2 avec le calcul du T de Student. Les moyennes ne diffèrent pas pour les deux groupes de sujets pour aucune des mesures olfactives une fois ajustées sur l'âge (Tableau 18).

Tableau 18 : Comparaison des résultats au TODA pour les sujets MA et COVID avec Test T de Student ajusté sur l'âge.

	Seuil					
	Moyenne	[DS]	p-valeur*	CoeffAdj	[IC 95%]	p-valeur**
MA	1,3	[0,7]	0,125	0,07	[-0,37 ; 0,50]	0,757
COVID-19	1,5	[0,8]				
	Identification					
	Moyenne	[DS]	p-valeur*	CoeffAdj	[IC 95%]	p-valeur**
MA	3,6	[1,6]	0,301	-0,56	[-1,90 ; 0,78]	0,409
COVID-19	3,9	[1,5]				
	Composite					
	Moyenne	[DS]	p-valeur*	CoeffAdj	[IC 95%]	p-valeur**
MA	10,4	[5,2]	0,377	-2,11	[-6,61 ; 2,38]	0,354
COVID-19	11,4	[5,1]				

**test t de Student* ***Ajusté sur l'âge*

5.5.2 Résultats par odeur et par pathologie

A partir des 6 odeurs les plus significatives pour le diagnostic de la MA (la fraise, le propre, la coco, le jasmin, le chocolat et la rose), nous avons comparé les scores des sujets post-COVID-19 et des patients atteints de la MA. Les sujets COVID réussissaient en moyenne 14% (jasmin) à 31% (fraise) mieux que les sujets MA (Tableau 19).

Tableau 19 : Pourcentage d'identification correct par odeur, seuil moyen, par diagnostic MA et COVID-19 (COV).

Odeur	DIAG	Sujets	Pourcentage d'identification correct	Seuil moyen
Fraise	MA	38	0,26	1,13
	COV	44	0,57	1,32
Propre	MA	31	0,45	1,1
	COV	35	0,74	1,37
Coco	MA	32	0,47	1
	COV	28	0,79	1,36
Jasmin	MA	33	0,24	1,2
	COV	40	0,38	1,6
Chocolat	MA	31	0,52	1,1
	COV	46	0,76	1,35
Rose	MA	26	0,31	1,08
	COV	44	0,55	1,43

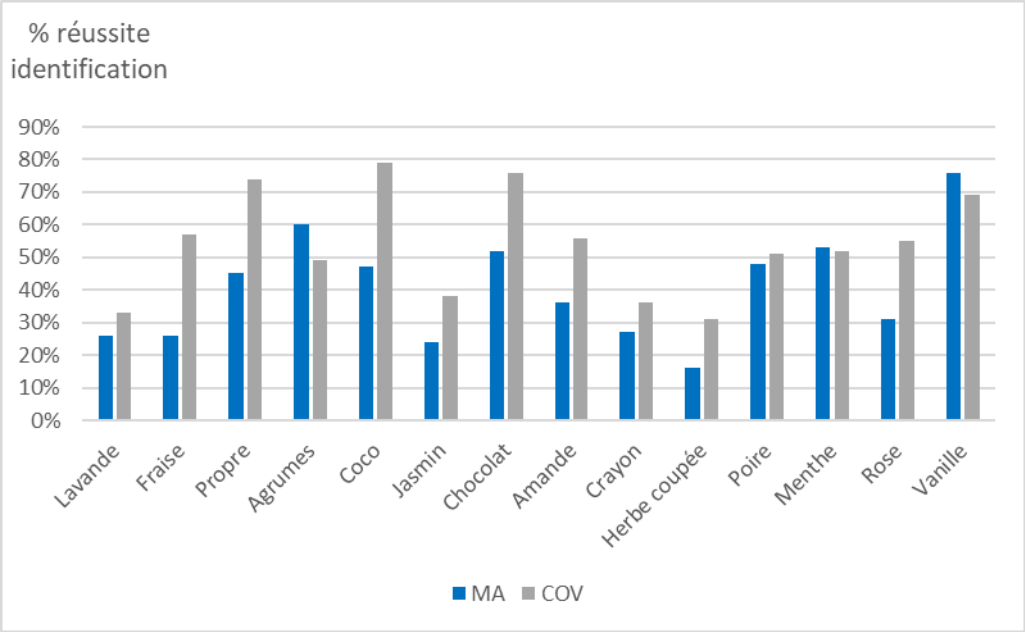
Il y a neuf odeurs identifiées par les sujets COVID à plus de 50% qui sont la coco, le chocolat, le propre, la vanille, la fraise, l'amande, la poire, la menthe et la rose.

Il y a quatre odeurs très échouées par les sujets COVID qui sont les agrumes (49%), la lavande (33%) l'herbe coupée (31%) et le crayon (36%) et ce sont aussi des odeurs très échouées par les MA, sauf les agrumes (60% de réussite pour les MA).

Une odeur, la vanille, est mieux identifiée par les MA (76%) que par les COVID (69%) (Figure 15).

Il y a deux odeurs identifiées à un niveau équivalent par les deux groupes : la poire (MA 48% vs COVID 51%) et la menthe (MA 53% et COVID 52%).

Figure 15 : Pourcentage d'identification par odeur et par pathologie, MA et COVID-19.



5.6 Discussion et conclusion

5.6.1 Discussion

L'objectif principal ce cette étude était de vérifier si les scores olfactifs moyens des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et post-COVID-19 différaient significativement. Les résultats moyens ne diffèrent pas pour les deux groupes de sujets au score TODA-seuil (p=0,757), au score TODA-identification (p=0,409) et au score TODA-composite (p=0,354).

Les résultats très proches entre les sujets post-COVID-19 et MA corroborent l'hypothèse de similarités entre l'atteinte olfactive post SARS-CoV-2 et dans le cadre de la MA (Mahalaxmi et al., 2021 ; Singh et al., 2020). Toutefois, même si les scores sont proches, l'origine des atteintes olfactives est différente. Dans la post-infection au SARS-CoV-2 on constate une atteinte du seuil secondaire à une atteinte du cortex piriforme, et une atteinte de l'identification potentiellement secondaire à des difficultés dans les connexions des fibres associatives (Donegani et al., 2021; Lu et al., 2020) ou une hypoactivation des aires cérébrales olfactives primaires et secondaires (Guedj, Lazarini, et al., 2021; Guedj, Million, et al., 2021). Dans la MA, le trouble de l'identification olfactive est secondaire au processus cérébral de dégénérescence précoce et il n'existe pas

d'atteinte de la perception olfactive dans les premiers stades (Braak et al., 2006; Devanand, 2016).

L'objectif secondaire était de vérifier si les odeurs les plus significatives pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer étaient également échouées chez les patients post-COVID-19. Pour cela nous avons comparé le taux de réussite des sujets MA et des sujets COVID-19 pour chaque odeur du TODA et nous avons regardé plus spécifiquement les six odeurs les plus discriminantes dans la MA.

Nos résultats montrent que les odeurs les mieux identifiées chez les patients post-COVID-19 sont le chocolat, la coco et le propre. Ces trois odeurs font à l'inverse partie des odeurs les plus échouées chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Les odeurs les mieux identifiées par les sujets MA sont les agrumes et la vanille. L'odeur d'agrumes est une composition comportant les aldéhydes de l'orange, les notes citral et les terpènes du citron. Dans la littérature, en ce qui concerne l'orange ou le citron, il est observé un taux de réussite moyen compris entre 79% (Tabert et al., 2005) et 85,4% (Joussain et al., 2014; Kobayashi et al., 2006). L'odeur de vanille montre un taux de réussite supérieur à 85% dans l'étude de Joussain. Ces deux odeurs, les agrumes et la vanille seraient donc adaptées à l'évaluation du le trouble olfactif post-COVID-19 et d'intérêt dans une version spécifique du TODA pour cette population.

5.6.2 Conclusion

Les scores obtenus au TODA ne permettent pas de différencier une atteinte olfactive due à une infection à la COVID-19 de celle due à la maladie d'Alzheimer. En revanche, les taux d'identification de chaque odorant mettent en évidence des différences entre les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et les patients présentant des troubles olfactifs post-COVID-19.

Conclusion générale et perspectives

L'objectif de cette thèse était de créer un test olfactif et de vérifier son intérêt dans différentes pathologies ou syndromes.

Nous avons créé un test olfactif en partant d'un état des lieux de l'utilisation des tests olfactifs en clinique et de l'avis des cliniciens ainsi que des recommandations des experts chimistes. Ainsi le test créé utilise quatorze odeurs, chacune formulée en quatre dilutions. Ce test informatisé permet d'obtenir un score de perception olfactive, un score d'identification olfactive et un score composite calculés automatiquement. Ce travail a permis le dépôt d'un Brevet d'invention pour le Test Olfactif de Dépistage de la maladie d'Alzheimer et de l'Apathie : le TODA.

Après avoir créé le TODA, il fallait expérimenter son utilité dans le diagnostic de pathologies en en pratique de soins courants, en commençant par une utilisation dans l'aide au diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Nous avons proposé le TODA à des sujets atteints de maladie d'Alzheimer au stade léger à modéré et des sujets contrôles sains, en France et au Québec. Les résultats obtenus ont montré que le TODA permettait de différencier significativement les sujets MA des sujets contrôles, en France ou au Québec. Les résultats obtenus au TODA étaient corrélés significativement avec ceux d'une échelle cognitive globale, le Mini Mental State Examination, montrant ainsi qu'il pouvait être utilisé pour un suivi cognitif global. Grâce au TODA, nous avons pu repérer les odeurs identifiées de manière identique par les sujets contrôles et les sujets Alzheimer, quelle que soit la culture, française ou nord-américaine. Nous avons aussi distingué les odeurs les moins identifiables parmi les sujets contrôles, qui présentent donc moins d'intérêt dans l'évaluation de la population âgée en France et au Québec. Et finalement, nous avons pu identifier les odeurs qui différenciaient significativement les sujets sains des sujets Alzheimer, en France et au Québec, ce qui permettra de proposer des versions culturelles de ce test.

Dans une troisième étude, nous avons choisi d'expérimenter le TODA auprès d'une population de sujets présentant un Trouble Cognitif Mineur (TC Min) avec une apathie et de sujets TC Min non-apathiques. Les résultats olfactifs ont permis de différencier les sujets apathiques des non-apathiques de manière significative pour le score de seuil. Les résultats au TODA étaient corrélés significativement avec ceux de la sous-dimension sociale de l'apathie pour le score

d'identification et composite au TODA. Le chocolat était l'odeur qui permettait de différencier significativement les sujets apathiques des non-apathiques.

Après l'épidémie mondiale de COVID-19 et en raison de son impact sur l'olfaction, nous avons été en mesure d'utiliser le TODA en parallèle d'un test gold-standard de l'olfaction, le Sniffin' Sticks Test (SST). Le TODA a montré une validité convergente avec le gold-standard pour les mesures de seuil, d'identification et composite du TODA. Nous avons pu mettre en évidence une atteinte des propriétés olfactives sémantiques des odeurs dans cette pathologie grâce au score d'erreurs sémantiques au TODA, qui était corrélé aux résultats au SST. Nous avons aussi montré que le score de seuil du TODA était corrélé aux résultats d'un test de mémoire sémantique, le Pyramids and Palm Trees Test (PPTT). Ainsi nous avons pu mettre en évidence un intérêt à l'utilisation du TODA en cas de suspicion d'atteinte sémantique associée dans la COVID-19.

Dans une dernière étude, où nous avons comparé les résultats au TODA pour les sujets MA et pour les sujets COVID, nous n'avons constaté aucune différence significative entre les scores obtenus dans les deux groupes. En revanche les odeurs les plus échouées n'étaient pas les mêmes chez les patients atteints de MA et ceux présentant un trouble olfactif post-COVID-19.

En conclusion, ces travaux de thèse ont permis de démontrer l'intérêt d'un nouveau test olfactif, le TODA, pour l'aide au diagnostic de la MA, de l'apathie et des troubles olfactifs post-COVID-19. Les résultats suggèrent également que des versions différentes pourront être utilisées dans chacune de ces populations. En effet, dans la MA l'identification est particulièrement d'intérêt et ce sont les odeurs de fraise, de propre, de coco, de jasmin, de chocolat et de rose qui sont les plus discriminantes.

En revanche, dans l'apathie c'est le seuil olfactif qui doit être plus spécifiquement évalué et l'odeur de chocolat.

Enfin, pour l'évaluation des troubles olfactifs post-COVID-19 les odeurs les plus pertinentes à utiliser sont celle d'agrumes et de vanille.

Il existe des limites à ces travaux, dont l'utilisation d'une mesure cognitive globale dans l'étude auprès des sujets malades d'Alzheimer, qui aurait pu être complétée par des fonctions

neuropsychologiques plus approfondies comme la mémoire de travail, les fonctions exécutives et la mémoire sémantique. Cependant, cette limite est consécutive au choix d'une durée d'évaluation brève adaptée aux soins courants. Une limite de l'étude sur l'apathie est sa population réduite ce qui est secondaire aux difficultés d'inclusion durant la crise sanitaire. Dans l'étude auprès des sujets COVID une mesure de dénomination ou un test de mémoire multimodal auraient permis une analyse sémantique plus précise.

Perspectives :

A court terme nous devons envisager la distribution du TODA en tant que dispositif médical, du fait de l'intérêt de son utilisation dans différentes pathologies. Les liens pris avec les entreprises devraient pouvoir permettre une commercialisation rapide et un accès aux cliniciens dans un futur proche, tant la demande est en importante.

Nous envisageons aussi d'utiliser l'olfaction et le TODA pour la surveillance des troubles cognitifs. Nous avons déjà mis en place une évaluation systématisée dans le cadre d'un protocole en cours chez les seniors au sein du projet Bien Vieillir du CHU-Nice, « ART & Santé ». Ce dernier permettra un suivi longitudinal de l'olfaction des seniors et le repérage d'éventuels marqueurs de déclin cognitif dans la population saine.

Il est aussi envisagé d'utiliser la stimulation olfactive dans des ateliers destinés à la prévention des troubles cognitifs et qui sera l'objet d'un protocole financé par l'Académie 5 de l'Université Côte d'Azur qui débutera au mois d'octobre 2022 et dont l'objectif sera la mise en place d'ateliers artistiques et olfactifs.

La capacité du TODA à mettre en évidence les difficultés liées aux aspects sémantiques pourrait orienter la remédiation des troubles olfactifs dans un sens plus langagier et s'appuyant sur les attributs olfactifs des odeurs. Dans la maladie d'Alzheimer ainsi que dans les séquelles post-COVID-19, cela permettra de se décentrer du travail de la stimulation périphérique. Nous travaillons en ce sens dans le cadre d'un groupement entre le CHU-Nice, l'Institut de Chimie et des industriels parfumeurs afin de mettre en place un kit olfactif basé sur la rééducation des troubles sémantiques de l'olfaction.

Contributions personnelles dans le cadre de ces études

Communications orales

- Poster, 8th Annual Scientific Conference, Advances in Geriatric Neuroscience, "Creation of an Olfactory Test for Alzheimer Disease" University of Cyprus, Octobre 26, 2018.
- eRencontres Internationales d'Orthophonie, UNADREO, Intervention orthophonique dans le cadre des troubles neurosensoriels : état des pratiques et de la recherche, « Etude de l'olfaction dans les pathologies neurodégénératives », Auriane Gros, Magali Payne, 3-4 décembre 2020.
- 23° Assises d'ORL, « Evaluation et stimulation de l'olfaction : quelle place pour l'ORL et l'orthophoniste ? De l'évaluation olfactive au dépistage des maladies neuro-dégénératives et de la COVID-19, Clair Vandersteen, ORL, Magali Payne, orthophoniste, NICE juin 2021.
- Société Universitaire de Recherche en Orthophonie, Webonaire « Nuovelles technologies et interdisciplinarité pour la prise en charge des troubles olfactifs post-COVID-19 », Clair Vandersteen, Magali Payne, 2 septembre 2021.
- Congrès Français de Psychiatrie, « Quels liens et implications entre olfaction et cognition », Magali Payne, Montpellier 1/12/2021.
- URPS PCA, Webinaire COVID long, « Olfaction centrale, liens avec le langage, la mémoire, les émotions », 28 janvier 2022.
- La semaine du cerveau, « La collaboration entre chercheur-clinicien et parfumeur, de l'anosmie à l'art », Aude Galouye, Magali Payne, Musée International de la Parfumerie de Grasse, 18 mars 2022

Publications

- Payne M, Manera V, Robert P, Vandersteen C, Beauchet O, Galery K, et al. (2022) Olfactory identification disorders due to Alzheimer's disease: A new test from France to Quebec. PLoS ONE 17(4): e0265764. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265764.
- Gros A, Payne M (2020) Etude de l'olfaction dans les pathologies neurodégénératives, UNADREO, Actes XX° Rencontres Internationales d'Orthophonie Intervention orthophonique dans le cadre des troubles neurosensoriels, Etat des pratiques et de la recherche.
- Gros A, Payne M (2018) Olfactory Test Contribution in the Diagnosis and Follow-up of MCI and AD Patients. Biomedical journal of Scientific& Technical Research. https://doi.org/10.26717/BJSTR.2018.09.001730

Dépôt de Brevet

Test Olfactif informatisé pour le Diagnostic de la maladie d'Alzheimer et de l'Apathie (TODA²). Liste des inventeurs : Auriane Gros, Magali Payne, Xavier Fernandez, Alexandre Derreumaux, Valeria Manera, Phillipe Robert, Clair Vandersteen.

N ° d'enregistrement FR2110235.

Bibliographie

Aarsland, D., Marsh, L., & Schrag, A. (2009). Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *24*(15), 2175-2186. https://doi.org/10.1002/mds.22589

Adam, S., & Collette, F. (2007a). Mémoire de travail et maladie d'Alzheimer. In C. Vallat-Azouvi (Éd.), *Neuropsychologie de la mémoire de travail* (Solal, p. 381-412).

Adam, S., & Collette, F. (2007b). *Neuropsychologie de la mémoire de travail*. 381-412.

Agyeman, A. A., Chin, K. L., Landersdorfer, C. B., Liew, D., & Ofori-Asenso, R. (2020). Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*, *95*(8). https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.030

Alaoui-Isam, Robin, O., Rada, H., Dittamr, A., & Vernet-Maury, V. (1997). Basic Emotions Evoked by Odorants Related papers Basic Emot ions Evoked by Odorant s: Comparison Bet ween Aut onomic Responses and Self-E…. *Physiology and Behaviour*, 713-720.

Allis, T. J., & Leopold, D. A. (2012). Smell and Taste Disorders. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, *20*(1), 93-111. https://doi.org/10.1016/j.fsc.2011.10.011

American Psychiatric Association. (2013). *DSM-5: Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5°). American Psychiatric Association.

Anderson, A. K., Christoff, K., Stappen, I., Panitz, D., Ghahremani, D. G., Glover, G., Gabrieli, J. D. E., & Sobel, N. (2003). Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nature Neuroscience*, *6*(2), 196-202. https://doi.org/10.1038/nn1001

Ang, Y.-S., Lockwood, P., Apps, M. A. J., Muhammed, K., & Husain, M. (2017). Distinct Subtypes of Apathy Revealed by the Apathy Motivation Index. *PLOS ONE*, *12*(1), e0169938-e0169938. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169938

Anwar, M. M., Badawi, A. M., & Eltablawy, N. A. (2020). Can the coronavirus infection penetrate the brain resulting in sudden anosmia followed by severe neurological disorders? *eNeurologicalSci*, *21*. https://doi.org/10.1016/j.ensci.2020.100290

Aragão, M. F. V. V., Leal, M. C., Cartaxo Filho, O. Q., Fonseca, T. M., & Valença, M. M. (2020). Anosmia in COVID-19 Associated with Injury to the Olfactory Bulbs Evident on MRI. *American Journal of Neuroradiology*. https://doi.org/10.3174/ajnr.A6675

Atanasova, B. (2012). Troubles olfactifs et dépression. In R. Salesse & R. Gervais (Éds.), *Odorat et goût, de la neurobiologie des sens chimiques aux applications* (Quae, p. 483-489).

Atanasova, B., El-Hage, W., Chabanet, C., Gaillard, P., Belzung, C., & Camus, V. (2010). Olfactory anhedonia and negative olfactory alliesthesia in depressed patients. *Psychiatry Research*, *176*(2-3), 190-196. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.11.016

Axer, H., Klingner, C. M., & Prescher, A. (2013). Fiber anatomy of dorsal and ventral language streams. *Brain and Language*, *127*(2). https://doi.org/10.1016/j.bandl.2012.04.015

Baig, A. M., Khaleeq, A., Ali, U., & Syeda, H. (2020). Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chemical Neuroscience*, *11*(7), 995-998. https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00122

Baltzer, L. (2017). *Olfaction et maladie d'Alzheimer : Une piste pour le diagnostic et le traitement ?* https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01470842

Barresi, M., Ciurleo, R., Giacoppo, S., Foti Cuzzola, V., Celi, D., Bramanti, P., & Marino, S. (2012). Evaluation of olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases. *Journal of the Neurological Sciences*, *323*(1-2), 16-24. https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.08.028

Bechara, A. (2000). Emotion, Decision Making and the Orbitofrontal Cortex. *Cerebral Cortex*, *10*(3). https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.295

Bensafi, M. (2002a). Autonomic Nervous System Responses to Odours : The Role of Pleasantness and Arousal. *Chemical Senses*, *27*(8), 703-709. https://doi.org/10.1093/chemse/27.8.703

Bensafi, M. (2002b). Autonomic Nervous System Responses to Odours : The Role of Pleasantness and Arousal. *Chemical Senses*, *27*(8), 703-709. https://doi.org/10.1093/chemse/27.8.703

Berridge, Robinson, & Alridge. (2009). Dissceting components of reward:"liking", « wanting » and learning. *Curr Opin Pharmacol*.

Bianchi, A.-J., Guépet-Sordet, H., & Manckoundia, P. (2015). Modifications de l'olfaction au cours du vieillissement et de certaines pathologies neurodégénératives : Mise au point. *La Revue de Médecine Interne*, *36*(1). https://doi.org/10.1016/j.revmed.2014.09.008

Binder, J. R., Desai, R. H., Graves, W. W., & Conant, L. L. (2009). Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cerebral Cortex*, *19*(12), 2767-2796. https://doi.org/10.1093/cercor/bhp055

Blair, K. S., Smith, B. W., Mitchell, D. G. V., Morton, J., Vythilingam, M., Pessoa, L., Fridberg, D., Zametkin, A., Nelson, E. E., Drevets, W. C., Pine, D. S., Martin, A., & Blair, R. J. R. (2007). Modulation of emotion by cognition and cognition by emotion. *NeuroImage*, *35*(1). https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.11.048

Boesveldt, S., Postma, E. M., Boak, D., Welge-Luessen, A., Schöpf, V., Mainland, J. D., Martens, J., Ngai, J., & Duffy, V. B. (2017). Anosmia—A Clinical Review. *Chemical Senses*, *42*(7), 513-523. https://doi.org/10.1093/chemse/bjx025

Bonfils, P., Faulcon, P., & Avan, P. (2004). Screening of olfactory function using the Biolfa® olfactory test: Investigations in patients with dysosmia. *Acta Oto-Laryngologica*, *124*(9), 1063-1071. https://doi.org/10.1080/00016480410017990

Braak, H., Alafuzoff, I., Arzberger, T., Kretzschmar, H., & Tredici, K. (2006). Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathologica*, *112*(4), 389-404. https://doi.org/10.1007/s00401-006-0127-z

Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, *82*(4). https://doi.org/10.1007/BF00308809

Braak, H., Braak, E., & Bohl, J. (1993). Staging of ALzheimer-Related Cortical Destruction. *Eur Neurol*, *33*, 403-408.

Braak, H., & Tredici, K. D. (2012). *Where, when, and in what form does sporadic Alzheimer's disease begin?* *25*(6), 7.

Bramerson, A., Stjarne, P., & Nordin, S. (2004). Blomqvist 2004 al. *Rhinology*, *42*, 189-194.

Breitner, J. C. S., Poirier, J., Etienne, P. E., & Leoutsakos, J. M. (2016). *Rationale and Structure for a New Center for Studies on Prevention of Alzheimer's Disease (StoP-AD)*. *3*(4), 7.

Cain, W. S., de Wijk, R., Lulejian, C., Schiet, F., & See, L.-C. (1998). Odor Identification: Perceptual and Semantic Dimensions. *Chemical Senses*, *23*(3), 309-326. https://doi.org/10.1093/chemse/23.3.309

Callahan, B. L., Macoir, J., Hudon, C., Bier, N., Chouinard, N., Cossette-Harvey, M., Daigle, N., Fradette, C., Gagnon, L., & Potvin, O. (2010). Normative data for the pyramids and palm trees test in the quebec-french population. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *25*(3), 212-217. https://doi.org/10.1093/arclin/acq013

Carrillo-Larco, R. M., & Altez-Fernandez, C. (2020). Anosmia and dysgeusia in COVID-19: A systematic review. *Wellcome Open Research*, *5*, 94. https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15917.1

Chaput, M. A., El Mountassir, F., Atanasova, B., Thomas-Danguin, T., Le Bon, A. M., Perrut, A., Ferry, B., & Duchamp-Viret, P. (2012). Interactions of odorants with olfactory receptors and receptor neurons

match the perceptual dynamics observed for woody and fruity odorant mixtures. *European Journal of Neuroscience*, *35*(3-4), 584-597. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07976.x

Chong, T. T.-J. (2020). Definition: Apathy. *Cortex*, *128*, 326-327. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.04.001

Chrea, C., Valentin, D., & Abdi, H. (2009). Graded Structure in Odour Categories: A Cross-Cultural Case Study. *Perception*, *38*(2), 292-309. https://doi.org/10.1068/p5687

Chrea, C., Valentin, D., Sulmont-Rossé, C., Ly Mai, H., Hoang Nguyen, D., & Abdi, H. (2004). Culture and odor categorization: Agreement between cultures depends upon the odors. *Food Quality and Preference*, *15*(7-8), 669-679. https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2003.10.005

Chrea, C., Valentin, D., Sulmont-Rossé, C., Nguyen, D. H., & Abdi, H. (2005). *Odeurs et catégorisation : Notre représentation mentale des odeurs est-elle universelle ou dépendante de notre culture ?* 5.

Clark, D. G., Wadley, V. G., Kapur, P., DeRamus, T. P., Singletary, B., Nicholas, A. P., Blanton, P. D., Lokken, K., Deshpande, H., Marson, D., & Deutsch, G. (2014). Lexical factors and cerebral regions influencing verbal fluency performance in MCI. *Neuropsychologia*, *54*(1), 98-111. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.12.010

Costa, K. V. T. da, Carnaúba, A. T. L., Rocha, K. W., Andrade, K. C. L. de, Ferreira, S. M. S., & Menezes, P. de L. (2020). Olfactory and taste disorders in COVID-19: A systematic review. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, S1808869420300665. https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.05.008

Cretin, B., Echaniz-Laguna, A., Meyer, C., Blanc, F., & Sellal, F. (2010). Apathie ou dépression ? Une question de nez ? Illustration par quatre cas de tumeurs frontales paramédianes. *Revue Neurologique*, *166*(8-9), 704-710. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2010.03.014

Croisile, B. (2009). *APPROCHE NEUROCOGNITIVE DE LA MÉMOIRE*. https://www.cairn.info/revue-gerontologie-et-societe1-2009-3-page-11.htm

Croy, I., Laqua, K., Süß, F., Joraschky, P., Ziemssen, T., & Hummel, T. (2013). The sensory channel of presentation alters subjective ratings and autonomic responses toward disgusting stimuli—Blood pressure, heart rate and skin conductance in response to visual, auditory, haptic and olfactory presented disgusting stimuli. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*. https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00510

Croy, I., Nordin, S., & Hummel, T. (2014). Olfactory Disorders and Quality of Life—An Updated Review. *Chemical Senses*, *39*(3), 185-194. https://doi.org/10.1093/chemse/bjt072

Cuffaro, L., Di Lorenzo, F., Bonavita, S., Tedeschi, G., Leocani, L., & Lavorgna, L. (2020). Dementia care and COVID-19 pandemic: A necessary digital revolution. *Neurological Sciences*, *41*(8). https://doi.org/10.1007/s10072-020-04512-4

Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory. *Neurology*, *44*(12), 2308-2308. https://doi.org/10.1212/WNL.44.12.2308

Dai, L., Zheng, T., Xu, K., Han, Y., Xu, L., Huang, E., An, Y., Cheng, Y., Li, S., Liu, M., Yang, M., Li, Y., Cheng, H., Yuan, Y., Zhang, W., Ke, C., Wong, G., Qi, J., Qin, C., … Gao, G. F. (2020). A Universal Design of Betacoronavirus Vaccines against COVID-19, MERS, and SARS. *Cell*, *182*(3). https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.035

Damasio, A. (1995). *L'erreur de Descartes : La raison des émotions* (Odile Jacob).

Damasio, Grabowski, Bechara, Damasio, Ponto, Parvizi, & Hichwa, wilson. (2000). *Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions*. http://neurosci.nature.com

Dawson, P., Rabold, E. M., Laws, R. L., Conners, E. E., Gharpure, R., Yin, S., Buono, S. A., Dasu, T., Bhattacharyya, S., Westergaard, R. P., Pray, I. W., Ye, D., Nabity, S. A., Tate, J. E., & Kirking, H. L. (2021). Loss of Taste and Smell as Distinguishing Symptoms of Coronavirus Disease 2019. *Clinical Infectious Diseases*, *72*(4). https://doi.org/10.1093/cid/ciaa799

de Araujo, I. E., Rolls, E. T., Velazco, M. I., Margot, C., & Cayeux, I. (2005). Cognitive Modulation of Olfactory Processing. *Neuron*, *46*(4). https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.04.021

Deems, D. A., Doty, R. L., Gregg Settle, R., Moore-Gillon, V., Shaman, P., Mester, A. F., Kimmelman, C. P., Brightman, V. J., & Snow, J. B. (1991). *Smell and Taste Disorders, A Study of 750 Patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center The Study Population* (Arch Otolaryngol Head Neck Surg). http://archotol.jamanetwork.com/

Delplanque, S., Chrea, C., Grandjean, D., Ferdenzi, C., Cayeux, I., Porcherot, C., Le Calvé, B., Sander, D., & Scherer, K. R. (2012). How to map the affective semantic space of scents. *Cognition & Emotion*, *26*(5), 885-898. https://doi.org/10.1080/02699931.2011.628301

Demarquay, G., Ryvlin, P., & Royet, J. P. (2007). Olfaction et pathologies neurologiques : Revue de la littérature. *Revue Neurologique*, *163*(2), 155-167. https://doi.org/10.1016/S0035-3787(07)90387-2

Dennis, J. C., Aono, S., Vodyanoy, V. J., & Morrison, E. E. (2015). *Chapter 4 Development, Morphology, and Functional Anatomy of the Olfactory Epithelium*.

Der-Avakian, A., Barnes, S. A., Markou, A., & Pizzagalli, D. A. (2015). *Translational Assessment of Reward and Motivational Deficits in Psychiatric Disorders*. https://doi.org/10.1007/7854_2015_5004

Devanand, D. P. (2016). Olfactory Identification Deficits, Cognitive Decline, and Dementia in Older Adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *24*(12), 1151-1157. https://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.08.010

Devanand, D. P., Liu, X., Tabert, M. H., Pradhaban, G., Cuasay, K., Bell, K., de Leon, M. J., Doty, R. L., Stern, Y., & Pelton, G. H. (2008). Combining Early Markers Strongly Predicts Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. *Biological Psychiatry*, *64*(10), 871-879. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.06.020

Devanand, D. P., Michaels-Marston, K. S., Liu, X., Pelton, G. H., Padilla, M., Marder, K., Bell, K., Stern, Y., & Mayeux, R. (2000). Olfactory Deficits in Patients With Mild Cognitive Impairment Predict Alzheimer's Disease at Follow-Up. *American Journal of Psychiatry*, *157*(9), 1399-1405. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.9.1399

Devanand, D. P., Tabert, M. H., Cuasay, K., Manly, J. J., Schupf, N., Brickman, A. M., Andrews, H., Brown, T. R., DeCarli, C., & Mayeux, R. (2010). Olfactory identification deficits and MCI in a multi-ethnic elderly community sample. *Neurobiology of Aging*, *31*(9), 1593-1600. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.008

Dintica, C. S., Marseglia, A., Rizzuto, D., Wang, R., Seubert, J., Arfanakis, K., Bennett, D. A., & Xu, W. (2019). Impaired olfaction is associated with cognitive decline and neurodegeneration in the brain. *Neurology*, *92*(7), E700-E709. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006919

Djordjevic, J., Jones-Gotman, M., De Sousa, K., & Chertkow, H. (2008). Olfaction in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *29*(5), 693-706. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.11.014

Doty. (2007). Office procedures for quantitative assessment of olfactory function. *American Journal of Rhinology*, *21*(4), 460-473. https://doi.org/10.2500/ajr.2007.21.3043

Doty. (2020). Aging and Olfaction. In *Oxford Research Encyclopedia of Neuroscience*. Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/acrefore/9780190264086.013.97

Doty, Frye, & Agrawal. (1989). Internal consistency reliability of the fractionated and whole University of Pennsylvania Smell Identification Test. *Perception & Psychophysics*, *45*(5), 381-384. https://doi.org/10.3758/BF03210709

Doty, R. L., Bromley, S. M., & Stern, M. B. (1995). Olfactory Testing as an Aid in the Diagnosis of Parkinson's Disease: Development of Optimal Discrimination Criteria. *Neurodegeneration*, *4*(1), 93-97. https://doi.org/10.1006/neur.1995.0011

Doty, Reyes, & Gregor. (1987). Presence of Both Odor Identification and Detection Deficits in Alzheimer' s Disease'. *Brain Res Bull*, *18*, 597-600.

Doty, Shaman, Dann, Doty, Shaman, & Development. (1984). *Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: A Standardized Microencapsulated Test of Olfactory Function* (Physiology & Behavior, Vol. 32, p. 489-502).

Doty, Smith, R., Mckeown, & Raj. (1994). Tests of human olfactory function: Principal components analysis suggests that most measure a common source of variance. *Perception & Psychophysics*, *56*(6). https://doi.org/10.3758/BF03208363

Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., Bakardjian, H., Benali, H., Bertram, L., Blennow, K., Broich, K., Cavedo, E., Crutch, S., Dartigues, J.-F., Duyckaerts, C., Epelbaum, S., Frisoni, G. B., Gauthier, S., Genthon, R., … Jack, C. R. (2016). Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia*, *12*(3), 292-323. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002

Dubois, D., & Rouby, C. (1997). Une approche de l'olfaction : Du linguistique au neuronal. *Intellectica. Revue de l'Association pour la Recherche Cognitive*, *24*(1), 9-20. https://doi.org/10.3406/intel.1997.1544

Dujardin, K., & Lemaire, P. (2008). *Neuropsychologie du vieillissement normal et pathologique*.

Dulay, M. F., Gesteland, R. C., Shear, P. K., Ritchey, P. N., & Frank, R. A. (2008). Assessment of the influence of cognition and cognitive processing speed on three tests of olfaction. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *30*(3), 327-337. https://doi.org/10.1080/13803390701415892

Dulay, M. F., & Murphy, C. (2002). Olfactory acuity and cognitive function converge in older adulthood: Support for the common cause hypothesis. *Psychology and Aging*, *17*(3), 392-404. https://doi.org/10.1037/0882-7974.17.3.392

Dutriaux, L., & Gyselinck, V. (2016). Cognition incarnée : Un point de vue sur les représentations spatiales. *L'Année psychologique*, *116*(03). https://doi.org/10.4074/S0003503316000373

Ehrlichman, H., & Bastone, L. (1992). Olfaction and Emotion. In *Science of Olfaction*. Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4612-2836-3_15

Ehrlichman, H., Brown, S., Zhu, J., & Warremburg, S. (1995). Startle reflex modulation during exposure to pleasant and unpleasant odors. *Psychophysiology*, *32*(2). https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1995.tb03306.x

Ehrlichman, H., & Halpern, J. N. (1988). Affect and Memory: Effects of Pleasant and Unpleasant Odors on Retrieval of Happy and Unhappy Memories. *Journal of Personality and Social Psychology*, *55*, 769-779.

Eibenstein, A., Fioretti, A. B., Lena, C., Rosati, N., Amabile, G., & Fusetti, M. (2005). Modern psychophysical tests to assess olfactory function. *Neurological Sciences*, *26*(3), 147-155. https://doi.org/10.1007/s10072-005-0452-3

Ekman, P., Levenson, R., & Wallace, V. (1983). Autonomic Nervous System Activity Distinguishes among Emotions. *Science*, *221*(Sept), 1208-1210.

Eliezer, M., Hamel, A.-L., Houdart, E., Herman, P., Housset, J., Jourdaine, C., Eloit, C., Verillaud, B., & Hautefort, C. (2020). Loss of smell in patients with COVID-19. *Neurology*, *95*(23). https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010806

Engen, T., & Ross, B. M. (1973). Long-term memory of odors with and without verbal descriptions. *Journal of Experimental Psychology*, *100*(2), 221-227. https://doi.org/10.1037/h0035492

Erausquin, G. A., Snyder, H., Carrillo, M., Hosseini, A. A., Brugha, T. S., Seshadri, S., & the CNS SARS-CoV-2 Consortium. (2021). The chronic neuropsychiatric sequelae of COVID-19: The need for a prospective study of viral impact on brain functioning. *Alzheimer's & Dementia*, *17*(6), 1056-1065. https://doi.org/10.1002/alz.12255

Étiévant, P. X. (2008). Pathologies et troubles de l'odorat : Quels outils en pratique ? *Nutrition Clinique et Métabolisme*, *22*(3), 113-120. https://doi.org/10.1016/j.nupar.2008.07.003

Eustache, F., Faure, S., & Desgranges, B. (2013). *Manuel de neuropsychologie*.

Fjaeldstad, A., Fernandes, H. M., Van Hartevelt, T. J., Gleesborg, C., Møller, A., Ovesen, T., & Kringelbach, M. L. (2017). Brain fingerprints of olfaction: A novel structural method for assessing olfactory cortical networks in health and disease. *Scientific Reports*, *7*. https://doi.org/10.1038/srep42534

Fodoulian, L., Tuberosa, J., Rossier, D., Boillat, M., Kan, C., Pauli, V., Egervari, K., Lobrinus, J. A., Landis, B. N., Carleton, A., & Rodriguez, I. (2020). SARS-CoV-2 Receptors and Entry Genes Are Expressed in the Human Olfactory Neuroepithelium and Brain. *iScience*, *23*(12). https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101839

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". *Journal of Psychiatric Research*, *12*(3), 189-198. https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6

Forestell, C. A., & Mennella, J. A. (2015). *The Ontogeny of Taste Perception and Preference Throughout Childhood*.

Förster, S., Vaitl, A., Teipel, S. J., Yakushev, I., Mustafa, M., la Fougère, C., Rominger, A., Cumming, P., Bartenstein, P., Hampel, H., Hummel, T., Buerger, K., Hundt, W., & Steinbach, S. (2010). Functional Representation of Olfactory Impairment in Early Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *22*(2), 581-591. https://doi.org/10.3233/JAD-2010-091549

Fossati, P. (2012). Neural correlates of emotion processing: From emotional to social brain. *European Neuropsychopharmacology*, *22*. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.07.008

Friederici, A. D., & Gierhan, S. M. E. (2013). The language networks. *Current Opinion in Neurobiology*, *23*(2), 250-254. https://doi.org/10.1016/j.conb.2012.10.002

Frouin, C., Gayraud, F., & Barkat-Defradas, M. (2014). Effet de fréquence et d'âge d'acquisition dans une tâche de fluence verbale chez des francophones atteints de la maladie d'Alzheimer et des

personnes âgées saines. *SHS Web of Conferences*, *8*, 1501-1517. https://doi.org/10.1051/shsconf/20140801253

Fusetti, M., Fioretti, A. B., Silvagni, F., Simaskou, M., Sucapane, P., & Eibenstein, A. (2010, avril). Smell and preclinical Alzheimer disease: Study of 29 patients with amnesic mild cognitive impairment. *J Otolaryngol Head Neck Surg.*, 175-181.

Gautschi, M., Bajgrowicz, J. A., & Kraft, P. (2001). Fragrance Chemistry-Milestones and Perspectives Abstract: This mini-review on Fragrance Chemistry focuses on milestones in the. *FLAVOURS AND FRAGRANCES Chimia*, *55*(5), 379-387.

Gheusi, G., Lepousez, G., & Lledo, P.-M. (2012). Bulbe olfactif et plasticité : La neurogenèse adulte. In *Odorat et goût : De la neurobiologie des sesn chimiques aux applications* (p. 131-146).

Ghyselinck, M., Lewis, M. B., & Brysbaert, M. (2004). Age of acquisition and the cumulative-frequency hypothesis: A review of the literature and a new multi-task investigation. *Acta Psychologica*, *115*(1), 43-67. https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2003.11.002

Giorli, A., Ferretti, F., Biagini, C., Salerni, L., Bindi, I., Dasgupta, S., Pozza, A., Gualtieri, G., Gusinu, R., Coluccia, A., & Mandalà, M. (2020). A Literature Systematic Review with Meta-Analysis of Symptoms Prevalence in Covid-19: The Relevance of Olfactory Symptoms in Infection Not Requiring Hospitalization. *Current Treatment Options in Neurology*, *22*(10). https://doi.org/10.1007/s11940-020-00641-5

Gottfried, J. A., Deichmann, R., Winston, J. S., & Dolan, R. J. (2002). *Functional Heterogeneity in Human Olfactory Cortex: An Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging Study* (N° 1081910828).

Gros, A., Manera, V., De March, C. A., Guevara, N., König, A., Friedman, L., Robert, P., Golebiowski, J., & David, R. (2015). Olfactory disturbances in ageing with and without dementia: Towards new

diagnostic tools. *The Journal of Laryngology & Otology*, *131*(7), 572-579. https://doi.org/10.1017/S0022215117000858

Gros, Bensamoun, Manera, Fabre, Zacconi-Cauvin, Thummler, Benoit, Robert, & David. (2016). Recommendations for the Use of ICT in Elderly Populations with Affective Disorders. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *8*. https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00269

Gros, Manera, March, de, Guevara, N., Koening, A., Friedman, Robert, philippe, & David. (2017). Olfactory disturbances in aging with and without dementia: Toward new diagnosis tools. *Journal of laryngology Otology*, *131*, 572-579.

Growdon, M. E., Schultz, A. P., Dagley, A. S., Amariglio, R. E., Hedden, T., Rentz, D. M., Johnson, K. A., Sperling, R. A., Albers, M. W., & Marshall, G. A. (2015). Odor identification and Alzheimer disease biomarkers in clinically normal elderly. *Neurology*, *84*(21). https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001614

Guedj, E., Lazarini, F., Morbelli, S., Ceccaldi, M., Hautefort, C., Kas, A., Radulesco, T., Salmon-Ceron, D., & Eldin, C. (2021). Long COVID and the brain network of Proust's madeleine: Targeting the olfactory pathway. *Clinical Microbiology and Infection*, *27*(9), 1196-1198. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.015

Guedj, E., Million, M., Dudouet, P., Tissot-Dupont, H., Bregeon, F., Cammilleri, S., & Raoult, D. (2021). 18F-FDG brain PET hypometabolism in post-SARS-CoV-2 infection: Substrate for persistent/delayed disorders? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *48*(2), 592-595. https://doi.org/10.1007/s00259-020-04973-x

Guéguen, N., & Petr, C. (2006). Odors and consumer behavior in a restaurant. *International Journal of Hospitality Management*, *25*(2). https://doi.org/10.1016/j.ijhm.2005.04.007

Hedner, M., Larsson, M., Arnold, N., Zucco, G. M., & Hummel, T. (2010). Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *32*(10), 1062-1067. https://doi.org/10.1080/13803391003683070

Herz, R. S. (1996). *Odor memory: Review and analysis* (Psychonomic Bulletin & Review, Vol. 3, Numéro 3, p. 300-313).

Holley, A. (2006). *Le cerveau gourmand* (Odile Jacobs, Éd.).

Hopkins, C., Surda, P., & Kumar, N. (2020). Presentation of New Onset Anosmia During the COVID-19 Pandemic. *Rhinology Journal*, *58*(3), 295-298. https://doi.org/10.4193/Rhin20.116

Hugo, J., & Ganguli, M. (2014). Dementia and Cognitive Impairment. Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Clinics in Geriatric Medicine*, *30*(3), 421-442. https://doi.org/10.1016/j.cger.2014.04.001

Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., & Mackay-Sim, A. (2007). Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: An upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *264*(3), 237-243. https://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0

Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). « Sniffin » Sticks' : Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odor Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. *Chemical Senses*, *22*, 39-52. https://doi.org/10.1093/chemse/22.1.39

Hummel, T., Whitcroft, K. L., Andrews, P., Altundag, A., Cinghi, C., Costanzo, R. M., Damm, M., Frasnelli, J., Gudziol, H., Gupta, N., Haehner, A., Holbrook, E., Hong, S. C., Hornung, D., Huttenbrink, K. B., Kamel, R., Kobayashi, M., Konstantinidis, I., Landis, B. N., … Welge-Luessen, A. (2017). Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology Journal*, *0*(0), 1-30. https://doi.org/10.4193/Rhin16.248

Husain, M., & Roiser, J. P. (2018). Neuroscience of apathy and anhedonia: A transdiagnostic approach. *Nature Reviews Neuroscience*, *19*(8), 470-484. https://doi.org/10.1038/s41583-018-0029-9

Ilmberger, J., Heuberger, E., Mahrhofer, C., Dessovic, H., Kowarik, D., & Buchbauer, G. (2001). *The Influence of Essential Oils on Human Attention. I: Alertness*.

Ishii, S., Weintraub, N., & Mervis, J. R. (2009). Apathy: A Common Psychiatric Syndrome in the Elderly. *Journal of the American Medical Directors Association*, *10*(6). https://doi.org/10.1016/j.jamda.2009.03.007

Jaubert, J. N., Gordon, J. C., & Doré, J.Ch. (1987). Une organisation du champ des odeurs : II modèle descriptif de l'organisation dans l'espace odorant. *Parfums, Cosmétiques, Arômes*, *78*, 71-82.

Jaubert, J. N., Tapiero, & Doré, J. Ch. (1995). The field of odors: Toward a universal language for odor relationships. *Perfumer&Flavorist*, *20*(3), 1-16.

Joussain, Bessy, Faure, Bellil, Landis, Hugentobler, Tuorila, Mustonen, Vento, Delphin-Combe, Krolak-Salmon, Rouby, & Bensafi. (2016a). Application of the European Test of Olfactory Capabilities in patients with olfactory impairment. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *273*(2), 381-390. https://doi.org/10.1007/s00405-015-3536-6

Joussain, P., Bessy, M., Faure, F., Bellil, D., Landis, B. N., Hugentobler, M., Tuorila, H., Mustonen, S., Vento, S. I., Delphin-Combe, F., Krolak-Salmon, P., Rouby, C., & Bensafi, M. (2016b). Application of the European Test of Olfactory Capabilities in patients with olfactory impairment. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *273*(2), 381-390. https://doi.org/10.1007/s00405-015-3536-6

Joussain, Rouby, Bessy, & Bensafi. (2014). *The European Test of Olfactory Capabilities (ETOC) : Sensitivity to Pathologies, Age, Culture and Gender*. 6-6.

Kaeppler, K., & Mueller, F. (2013). Odor Classification: A Review of Factors Influencing Perception-Based Odor Arrangements. *Chemical Senses*, *38*(3), 189-209. https://doi.org/10.1093/chemse/bjs141

Kanjanaumporn & Chusakul. (2020). Smell and taste dysfunction in patients with SARS-CoV-2 infection: A review of epidemiology, pathogenesis, prognosis, and treatment options. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, *38*, 69_77. https://doi.org/10.12932/AP-030520-0826

Kareken, D. A., Mosnik, D. M., Doty, R. L., Dzemidzic, M., & Hutchins, G. D. (2003). Functional anatomy of human odor sensation, discrimination, and identification in health and aging. *Neuropsychology*, *17*(3). https://doi.org/10.1037/0894-4105.17.3.482

Khan, R. M., Luk, C. H., Flinker, A., Aggarwal, A., Lapid, H., Haddad, R., & Sobel, N. (2007). Predicting odor pleasantness from odorant structure: Pleasantness as a reflection of the physical world. *Journal of Neuroscience*, *27*(37), 10015-10023. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1158-07.2007

Kobayashi, M., Saito, S., Kobayakawa, T., Deguchi, Y., & Costanzo, R. M. (2006). Cross-Cultural Comparison of Data Using the Odor Stick Identification Test for Japanese (OSIT-J). *Chemical Senses*, *31*(4), 335-342. https://doi.org/10.1093/chemse/bjj037

Kouzuki, M., Suzuki, T., Nagano, M., Nakamura, S., Katsumata, Y., Takamura, A., & Urakami, K. (2018). Comparison of olfactory and gustatory disorders in Alzheimer's disease. *Neurological Sciences*, *39*(2), 321-328. https://doi.org/10.1007/s10072-017-3187-z

Krantz, E. M., Schubert, C. R., Dalton, D. S., Zhong, W., Huang, G. H., Klein, B. E. K., Klein, R., Nieto, F. J., & Cruickshanks, K. J. (2009). Test-retest reliability of the San Diego odor identification test and comparison with the brief smell identification test. *Chemical Senses*, *34*(5), 435-440. https://doi.org/10.1093/chemse/bjp018

Lafaille-Magnan, M.-E., Poirier, J., Etienne, P., Tremblay-Mercier, J., Frenette, J., Rosa-Neto, P., Breitner, J. C. S., & For the PREVENT-AD Research Group. (2017). Odor identification as a biomarker of preclinical AD in older adults at risk. *Neurology*, *89*(4), 327-335. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004159

Laisney, Desgranges, & Eustache. (2009). L'altération du réseau lexico-sémantique dans la maladie d'Alzheimer et la démence sémantique. *Rev Neuropsychol*, 1-9. https://doi.org/10.1684/nrp.2009.0054

Laisney, M., Desgranges, B., Eustache, F., & Giffard, B. (2010). L'altération du réseau lexico-sémantique dans la maladie d'Alzheimer et la démence sémantique à travers le prisme des effets d'amorçage sémantique. *Revue de neuropsychologie*, *2*(1), 46. https://doi.org/10.3917/rne.021.0046

Lanctôt, K. L., Amatniek, J., Ancoli-Israel, S., Arnold, S. E., Ballard, C., Cohen-Mansfield, J., Ismail, Z., Lyketsos, C., Miller, D. S., Musiek, E., Osorio, R. S., Rosenberg, P. B., Satlin, A., Steffens, D., Tariot, P., Bain, L. J., Carrillo, M. C., Hendrix, J. A., Jurgens, H., & Boot, B. (2017). Neuropsychiatric signs and symptoms of Alzheimer's disease: new treatment paradigms. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*, *3*(3), 440-449. https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.07.001

Landes, A. M., Sperry, S. D., Strauss, M. E., & Geldmacher, D. S. (2001). Apathy in Alzheimer's Disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, *49*(12), 1700-1707. https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2001.49282.x

Larsson, M., Finkel, D., & Pedersen, N. L. (2000). Odor Identification: Influences of Age, Gender, Cognition, and Personality. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, *55*(5), P304-P310. https://doi.org/10.1093/geronb/55.5.P304

Lawless, H., & Engen, T. (1977). Associations to odors: Interference, mnemonics, and verbal labeling. *Journal of Experimental Psychology: Human Learning and Memory*, *3*(1). https://doi.org/10.1037/0278-7393.3.1.52

Le Heron, C., Apps., M. A. J., & Husain, M. (2018). The anatomy of apathy: A neurocognitive framework for amotivated behaviour. *Neuropsychologia*, *118*. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.07.003

Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., Place, S., Van Laethem, Y., Cabaraux, P., Mat, Q., Huet, K., Plzak, J., Horoi, M., Hans, S., Rosaria Barillari, M., Cammaroto, G., Fakhry, N., Martiny, D., Ayad, T., Jouffe, L., Hopkins, C., Saussez, S., Blecic, S., … Cantarella, G. (2020). Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *Journal of Internal Medicine*, *288*(3), 335-344. https://doi.org/10.1111/joim.13089

Lepousez, G., & Gheusi, G. (2011). Olfaction : Quand le cortex redistribue les cartes. *Medecine/Sciences*, *27*(8-9), 687-689. https://doi.org/10.1051/medsci/2011278002

Lévesque, J., Eugène, F., Joanette, Y., Paquette, V., Mensour, B., Beaudoin, G., Leroux, J.-M., Bourgouin, P., & Beauregard, M. (2003). *Neural Circuitry Underlying Voluntary Suppression of Sadness*. https://doi.org/10.1016/S0002-3223(03)01817-6

Levy, Cummings, Fairbanks, Masterman, Miller, Craig, Paulsen, & Litvan. (1998). *Apathy Is Not Depression* (Vol. 10).

Levy, & Dubois. (2006). Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cerebral Cortex*, *16*(7), 916-928. https://doi.org/10.1093/cercor/bhj043

Li, C.-W., Syue, L.-S., Tsai, Y.-S., Li, M.-C., Lo, C.-L., Tsai, C.-S., Chen, P.-L., Ko, W.-C., & Lee, N.-Y. (2021). Anosmia and olfactory tract neuropathy in a case of COVID-19. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, *54*(1). https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.017

Licon, C. C., Bosc, G., Sabri, M., Mantel, M., Fournel, A., Bushdid, C., Golebiowski, J., Robardet, C., Plantevit, M., Kaytoue, M., & Bensafi, M. (2019). Chemical features mining provides new descriptive structure-odor relationships. *PLOS Computational Biology*, *15*(4), e1006945. https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006945

Liu, H. (1995). Performance on a smell screening test (The MODSIT): A study of 510 predominantly illiterate Chinese subjects. *Physiology & Behavior*, *58*(6), 1251-1255. https://doi.org/10.1016/0031-9384(95)02042-X

Lombion-Pouthier, S., Vandel, P., Nezelof, S., Haffen, E., & Millot, J.-L. (2006). Odor perception in patients with mood disorders. *Journal of Affective Disorders*, *90*(2-3), 187-191. https://doi.org/10.1016/j.jad.2005.11.012

Lorig, T. S. (1994). EEG and ERP Studies of Low-Level Odor Exposure in Normal Subjects. *Toxicology and Industrial Health*, *10*(4-5). https://doi.org/10.1177/074823379401000527

Mackay-Sim, A., & Doty, R. L. (2001). THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA SMELL IDENTIFICATION TEST: NORMATIVE ADJUSTMENT FOR AUSTRALIAN SUBJECTS. *AUSTRALIAN JOURNAL OF OTOLARYNGOLOGY*.

Mackay-Sim, A., St John, J., & Schwob, J. E. (2015). *Neurogenesis in the Adult Olfactory Epithelium*.

Mahalaxmi, I., Kaavya, J., Mohana Devi, S., & Balachandar, V. (2021). COVID-19 and olfactory dysfunction: A possible associative approach towards neurodegenerative diseases. *Journal of Cellular Physiology*, *236*(2), 763-770. https://doi.org/10.1002/jcp.29937

Mandairon, N., Stack, C., Kiselycznyk, C., & Linster, C. (2006). Broad activation of the olfactory bulb produces long-lasting changes in odor perception. *PNAS*, *103*(36), 13453-13548.

Manera, V., Fabre, R., Stella, F., Loureiro, J. C., Agüera-Ortiz, L., López-Álvarez, J., Hanon, C., Hoertel, N., Aalten, P., Ramakers, I., Zeghari, R., & Robert, P. (2019). A survey on the prevalence of apathy in elderly people referred to specialized memory centers. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *34*(10), 1369-1377. https://doi.org/10.1002/gps.5125

Mao, X. Y., & Jin, W. L. (2020). The COVID-19 Pandemic: Consideration for Brain Infection. *Neuroscience*, *437*, 130-131. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.04.044

Marin. (1990). Differential diagnosis and classification of Apathy. *Am J Psychiatry*, *147*.

Marin, C., Vilas, D., Langdon, C., Alobid, I., López-Chacón, M., Haehner, A., Hummel, T., & Mullol, J. (2018). Olfactory Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *Current Allergy and Asthma Reports*, *18*(8), 42. https://doi.org/10.1007/s11882-018-0796-4

Meinhardt, J., Radke, J., Dittmayer, C., Franz, J., Thomas, C., Mothes, R., Laue, M., Schneider, J., Brünink, S., Greuel, S., Lehmann, M., Hassan, O., Aschman, T., Schumann, E., Chua, R. L., Conrad, C., Eils, R., Stenzel, W., Windgassen, M., … Heppner, F. L. (2021). Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nature Neuroscience*, *24*(2), 168-175. https://doi.org/10.1038/s41593-020-00758-5

Mesholam, R. I., Moberg, P. J., Mahr, R. N., & Doty, R. L. (1998). Olfaction in Neurodegenerative Disease: A Meta-analysis of Olfactory Functioning in Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Archives of Neurology*, *55*(1), 84. https://doi.org/10.1001/archneur.55.1.84

Mesulam, M. (1998). From sensation to cognition. *Brain*, *121*(6), 1013-1052. https://doi.org/10.1093/brain/121.6.1013

Mesulam, M. (2001). Primary progressive aphasia. *Ann Neurol*, *49*(April), 425-432.

Montembeault, M., Chapleau, M., Jarret, J., Boukadi, M., Laforce, R., Wilson, M. A., Rouleau, I., & Brambati, S. M. (2019). Differential language network functional connectivity alterations in Alzheimer's disease and the semantic variant of primary progressive aphasia. *Cortex*, *117*. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.03.018

Moreno, M. M., Linster, C., Escanilla, O., lle Sacquet, J., Didier, A., Mandairon, N., & Bartoshuk, L. M. (2009). *Olfactory perceptual learning requires adult neurogenesis* (Vol. 106, Numéro 42, p. 17980-17985).

Morgan, C. D., Nordin, S., & Murphy, C. (1995). Odor identification as an early marker for Alzheimer's disease: Impact of lexical functioning and detection sensitivity. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *17*(5). https://doi.org/10.1080/01688639508405168

Murakami, M., Kashiwadani, H., Kirino, Y., & Mori, K. (2005). State-Dependent Sensory Gating in Olfactory Cortex. *Neuron*, *46*(2). https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.02.025

Naudin, M., Mondon, K., & Atanasova, B. (2013). Alzheimer's disease and olfaction. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Viellissement*, *3*, 287-293. https://doi.org/10.1684/pnv.2013.0418

Nordin, S. (2017). Sensory Perception of Food and Aging. In *Food for the Aging Population*. Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100348-0.00003-2

Ochsner, K. N., Bunge, S. A., Gross, J. J., & Gabrieli, J. D. E. (2002). Rethinking Feelings: An fMRI Study of the Cognitive Regulation of Emotion. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *14*(8). https://doi.org/10.1162/089892902760807212

Ogihara, H., Kobayashi, M., Nishida, K., Kitano, M., & Takeuchi, K. (2011). Applicability of the Cross-Culturally Modified University of Pennsylvania Smell Identification Test in a Japanese Population. *American Journal of Rhinology & Allergy*, *25*(6), 404-410. https://doi.org/10.2500/ajra.2011.25.3658

Olofsson, J. K., & Gottfried, J. A. (2015). The muted sense: Neurocognitive limitations of olfactory language. *Trends in Cognitive Sciences*, *19*(6), 314-321. https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.04.007

Ottaviano, G., Frasson, G., Nardello, E., & Martini, A. (2016). Olfaction deterioration in cognitive disorders in the elderly. *Aging Clinical and Experimental Research*, *28*(1), 37-45. https://doi.org/10.1007/s40520-015-0380-x

Paradiso, S., Johnson, D., Andreasen, N. C., O'Leavy, D. S., Watkins, G. L., Ponto, B., & Hichwa, R. D. (1999). Cerebral Blood Flow Changes Associated with Attribution of Emotional Valence to Pleasant, Unpleasant, and Neutral Visual Stimuli in a PET Study of Normal Subjects. *American Journal of Psychiatry, 156*, 1618-1629.

Patterson, K., & Lambon Ralph, M. A. (2016). The Hub-and-Spoke Hypothesis of Semantic Memory. In *Neurobiology of Language* (p. 765-775). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407794-2.00061-4

Pause, B. M., Miranda, A., Göder, R., Aldenhoff, J. B., & Ferstl, R. (2001). Reduced olfactory performance in patients with major depression. *Journal of Psychiatric Research*, *35*(5), 271-277. https://doi.org/10.1016/S0022-3956(01)00029-2

Pelli, D., & Tillman, K. (2008). The uncrowded window of object recognition. *Nat. Neurosciences*, *11*, 1129-1135.

Perchec. (1999). Les modèles de la mémoire : Revue des études sur l'olfaction et proposition d'un modèle de la mémoire olfactive. *Sciences sociales*, 443-462.

Pessoa, L., McKenna, M., Gutierrez, E., & Ungerleider, L. G. (2002). Neural processing of emotional faces requires attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *99*(17). https://doi.org/10.1073/pnas.172403899

Philpott, C. M., & Boak, D. (2014). The impact of olfactory disorders in the United Kingdom. *Chemical Senses*, *39*(8), 711-718. https://doi.org/10.1093/chemse/bju043

Plailly, J., Issanchou INRA, S., Rapporteur Pr David Kareken, F. A., Royet, J.-P., Rémy Versace Univ Lyon, P., & Examinateur Pr Robert Zatorre, F. J. (2005). *La mémoire olfactive humaine : Neuroanatomie fonctionnelle de la discrimination et du jugement de la familiarité Soutenue publiquement le 16 septembre 2005 devant le jury composé de*.

Planton, S., & Demonet, J.-F. (2012). Neurophysiologie du langage : Apports de la neuro-imagerie et état des connaissances. *Revue de neuropsychologie, neurosciences cognitives et cliniques*, *4*(4), 255-266. https://doi.org/10.1684/nrp.2012.0237

Quarmley, M., Moberg, P. J., Mechanic-Hamilton, D., Kabadi, S., Arnold, S. E., Wolk, D. A., & Roalf, D. R. (2016). Odor Identification Screening Improves Diagnostic Classification in Incipient Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *55*(4), 1497-1507. https://doi.org/10.3233/JAD-160842

Radakovic, R., & Abrahams, S. (2014). Developing a new apathy measurement scale: Dimensional apathy scale. *Psychiatry Research*, *219*(3), 658-663. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.06.010

Rahayel, S., Frasnelli, J., & Joubert, S. (2012). The effect of Alzheimer's disease and Parkinson's disease on olfaction: A meta-analysis. *Behavioural Brain Research*, *231*(1), 60-74. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.02.047

Reden, J., Draf, C., Frank, R. A., & Hummel, T. (2016). Comparison of clinical tests of olfactory function. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *273*(4), 927-931. https://doi.org/10.1007/s00405-015-3682-x

Richardson, J. T. E., & Zucco, G. M. (1989). Cognition and olfaction: A review. *Psychological Bulletin*, *105*(3). https://doi.org/10.1037/0033-2909.105.3.352

Roalf, D. R., Moberg, M. J., Turetsky, B. I., Brennan, L., Kabadi, S., Wolk, D. A., & Moberg, P. J. (2017). A quantitative meta-analysis of olfactory dysfunction in mild cognitive impairment. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *88*(3), 226-232. https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314638

Robert, Clairet, Benoit, Koutaich, Bertogliati, Tible, O., Caci, Borg, Brocker, & Bedoucha, Doty. (2002). The Apathy Inventory: Assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *17*(12). https://doi.org/10.1002/gps.755

Robert, Mulin, E., Malléa, P., & David, R. (2010). REVIEW: Apathy Diagnosis, Assessment, and Treatment in Alzheimer's Disease: Apathy in AD. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, *16*(5), 263-271. https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2009.00132.x

Robert, P., Lanctôt, K. L., Agüera-Ortiz, L., Aalten, P., Bremond, F., Defrancesco, M., Hanon, C., David, R., Dubois, B., Dujardin, K., Husain, M., König, A., Levy, R., Mantua, V., Meulien, D., Miller, D., Moebius, H. J., Rasmussen, J., Robert, G., … Manera, V. (2018). Is it time to revise the diagnostic criteria for apathy in brain disorders? The 2018 international consensus group. *European Psychiatry*, *54*, 71-76. https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.07.008

Roberts, R. O., Christianson, T. J. H., Kremers, W. K., Mielke, M. M., Machulda, M. M., Vassilaki, M., Alhurani, R. E., Geda, Y. E., Knopman, D. S., & Petersen, R. C. (2016). Association Between Olfactory Dysfunction and Amnestic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia. *JAMA Neurology*, *73*(1), 93-93. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.2952

Rochefort, C., Gheusi, G., Vincent, J.-D., & Lledo, P.-M. (2002). *Enriched Odor Exposure Increases the Number of Newborn Neurons in the Adult Olfactory Bulb and Improves Odor Memory*.

Roediger, H. L., & Tulving, E. (1979). Exclusion of learned material from recall as a postretrieval operation. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, *18*(5). https://doi.org/10.1016/S0022-5371(79)90334-7

Rolls, E. T. (2004). Convergence of sensory systems in the orbitofrontal cortex in primates and brain design for emotion. *The Anatomical Record*, *281A* (1). https://doi.org/10.1002/ar.a.20126

Rolls, E. T. (2008). Functions of the orbitofrontal and pregenual cingulate cortex in taste, olfaction, appetite and emotion. *Acta Physiologica Hungarica*, *95*(2), 131-164. https://doi.org/10.1556/APhysiol.95.2008.2.1

Rolls, E. T., Grabenhorst, F., & Parris, B. A. (2010). Neural Systems Underlying Decisions about Affective Odors. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *22*(5). https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21231

Rouby, C., Thomas-Danguin, T., Sicard, G., Vigouroux, M., Jiang, T., Poitevineau, J., & Issanchou, S. (2005). Influence du contexte sémantique sur la performance d'identification d'odeurs. *Psychologie Francaise*, *50*(2), 225-239. https://doi.org/10.1016/j.psfr.2004.11.003

Royet, J. P., Hudry, J., Zald, D. H., Godinot, D., Grégoire, M. C., Lavenne, F., Costes, N., & Holley, A. (2001). Functional neuroanatomy of different olfactory judgments. *NeuroImage*, *13*(3), 506-519. https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0704

Royet, J. P., Koenig, O., Gregoire, M. C., Cinotti, L., Lavenne, F., Le Bars, D., Costes, N., Vigouroux, M., Farget, V., Sicard, G., Holley, A., Mauguière, F., Comar, D., & Froment, J. C. (1999). Functional anatomy of perceptual and semantic processing for odors. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *11*(1), 94-109. https://doi.org/10.1162/089892999563166

Royet, Plailly, Delon-Martin, Kareken, & Segebarth, C. (2003). fMRI of emotional responses to odors: Influence of hedonic valence and judgment, handedness, and gender. *NeuroImage*, *20*(2), 713-728. https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00388-4

Rumeau, C., Nguyen, D. T., & Jankowski, R. (2016). Comment tester l'olfaction avec le Sniffin' Sticks test®. *Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale*, *133*(3), 183-186. https://doi.org/10.1016/j.aforl.2015.04.010

Russell, J. A., & Carroll, J. M. (1999). *On the Bipolarity of Positive and Negative Affect* (Psychological Bulletin, Vol. 125, Numéro 1, p. 3-30).

Ruthirakuhan, M., Herrmann, N., Vieira, D., Gallagher, D., & Lanctôt, K. L. (2019). The Roles of Apathy and Depression in Predicting Alzheimer Disease: A Longitudinal Analysis in Older Adults With Mild Cognitive Impairment. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *27*(8), 873-882. https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.02.003

Saito, H., Chi, Q., Zhuang, H., Matsunami, H., & Mainland, J. D. (2009). Odor Coding by a Mammalian Receptor Repertoire. *Sci Signal*. https://doi.org/10.1126/scisignal

Schaal, B. (2015). *Prenatal and Postnatal Human Olfactory Development: Influences on Cognition and Behavior*.

Schaal, B., & Marlier, L. (1998). Maternal and Paternal Perception of Individual Odor Signatures in Human Amniotic Fluid – Potential Role in Early Bonding? *Neonatology*, *74*(4). https://doi.org/10.1159/000014033

Schiffman, S., Sattely-Miller, A., Suggs, M., & Graham, B. (1995). The effect of pleasant odors and hormone status on mood of women at midlife. *Brain Research Bulletin*, *36*.

Schultz. (1999). The primate basal ganglia and the voluntary control of behaviour. *J consc Stud*, 31-45.

Seligman, S. C., Kamath, V., Giovannetti, T., Arnold, S. E., & Moberg, P. J. (2013). Olfaction and apathy in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy older adults. *Aging & Mental Health*, *17*(5), 564-570. https://doi.org/10.1080/13607863.2013.768208

Serby, M., Larson, P., & Kalskein, D. (1991). The nature and course of olfactory deficits in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, *148*, 357-360.

Serrano-Castro, P. J., Estivill-Torrús, G., Cabezudo-García, P., Reyes-Bueno, J. A., Ciano Petersen, N., Aguilar-Castillo, M. J., Suárez-Pérez, J., Jiménez-Hernández, M. D., Moya-Molina, M. Á., Oliver-Martos, B., Arrabal-Gómez, C., & Rodríguez de Fonseca, F. (2020). Impact of SARS-CoV-2 infection on neurodegenerative and neuropsychiatric diseases: A delayed pandemic? *Neurología (English Edition)*, *35*(4), 245-251. https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2020.04.002

Silva, M. de M. e, Mercer, P. B. S., Witt, M. C. Z., & Pessoa, R. R. (2018). Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease Systematic review and meta-analysis. *Dementia & Neuropsychologia*, *12*(2), 123-132. https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn12-020004

Sims, T., Hogan, C. L., & Carstensen, L. L. (2015). Selectivity as an emotion regulation strategy: Lessons from older adults. *Current Opinion in Psychology*, *3*. https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2015.02.012

Singh, A. K., Bhushan, B., Maurya, A., Mishra, G., Singh, S. K., & Awasthi, R. (2020). Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) and neurodegenerative disorders. *Dermatologic Therapy*, *33*(4). https://doi.org/10.1111/dth.13591

Sockeel, P. (2006). The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: Validation in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *77*(5). https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.075929

Soudry, Y., Lemogne, C., Malinvaud, D., Consoli, S.-M., & Bonfils, P. (2011). Olfactory system and emotion: Common substrates. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, *128*(1), 18-23. https://doi.org/10.1016/j.anorl.2010.09.007

Spangenberg, E. R., Crowley, A. E., & Henderson, P. W. (1996). Improving the Store Environment: Do Olfactory Cues Affect Evaluations and Behaviors? *Journal of Marketing*, *60*(2). https://doi.org/10.2307/1251931

Speth, M. M., Singer-Cornelius, T., Oberle, M., Gengler, I., Brockmeier, S. J., & Sedaghat, A. R. (2020). Time scale for resolution of olfactory dysfunction in covid-19. *Rhinology*, *58*(4), 404-405. https://doi.org/10.4193/Rhin20.227

Squire, L. R. (1980). Specifying the defect in human amnesia: Storage, retrieval and semantics. *Neuropsychologia*, *18*(3). https://doi.org/10.1016/0028-3932(80)90134-7

Starkstein, S. E. (2006a). A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *77*(1), 8-11. https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.069575

Starkstein, S. E. (2006b). A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *77*(1), 8-11. https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.069575

Starkstein, S. E., & Leentjens, A. F. G. (2008). The nosological position of apathy in clinical practice. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1088-1092.

Stevenson, R. J., & Boakes, R. A. (2003). A mnemonic theory of odor perception. *Psychological Review*, *110*(2). https://doi.org/10.1037/0033-295X.110.2.340

Strauss, Horan, Kirkpatrick, Fisher, Keller, Miski, Buchanan, Green, & Carpenter. (2013). Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: Avolition–apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome. *Journal of Psychiatric Research*, 783-790.

Su, B., Bleier, B., Wei, Y., & Wu, D. (2021). Clinical Implications of Psychophysical Olfactory Testing: Assessment, Diagnosis, and Treatment Outcome. *Frontiers in Neuroscience*, *15*. https://doi.org/10.3389/fnins.2021.646956

Sun, G. H., Raji, C. A., MacEachern, M. P., & Burke, J. F. (2012). Olfactory identification testing as a predictor of the development of Alzheimer's dementia: A systematic review. *The Laryngoscope*, *122*(7), 1455-1462. https://doi.org/10.1002/lary.23365

Tabert, M. H., Liu, X., Doty, R. L., Serby, M., Zamora, D., Pelton, G. H., Marder, K., Albers, M. W., Stern, Y., & Devanand, D. P. (2005). A 10-item smell identification scale related to risk for Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, *58*(1), 155-160. https://doi.org/10.1002/ana.20533

Temmel, Quint, C., Schickinger-Fischer, B., Klimek, L., Stoller, E., & Hummel, T. (2002). *Characteristics of Olfactory Disorders in Relation to Major Causes of Olfactory Loss* (Arch Otolaryngol Head Neck Surg, Vol. 128, p. 635-641). https://jamanetwork.com/

Thomas-Danguin, T., Maîtrepierre, E., Sigoillot, M., Briand, L., & Tromelin, A. (2012). Les molecules odorantes, sapides, trigéminales. In Cirad, Ifremer, Inra, & Irstea (Éds.), *Odorat et goût* (Editions Quae, p. 29-37).

Thomas-Danguin, T., Rouby, C., Sicard, G., Vigouroux, M., Farget, V., Johanson, A., Bengtzon, A., Hall, G., Ormel, W., Graaf, C. D., Rousseau, F., & Dumont, J.-P. (2003). Development of the ETOC: A European Test of Olfactory Capabilities. *Rhinology Journal*, 10142-10151.

Toljan, K. (2020). Letter to the Editor Regarding the Viewpoint “Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanism”. *ACS Chemical Neuroscience*, *11*(8). https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00174

Tran, T. M., Dasse, P., Letellier, L., Lubjinkowic, C., Thery, J., & Mackowiak, M.-A. (2012). Les troubles du langage inauguraux et démence : Étude des troubles lexicaux auprès de 28 patients au stade débutant de la maladie d’Alzheimer. *SHS Web of Conferences*, *1*, 1659-1672. https://doi.org/10.1051/shsconf/20120100211

Treadway, M. T., & Zald, D. H. (2011). Reconsidering anhedonia in depression: Lessons from translational neuroscience. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *35*(3). https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.06.006

Tulving, E. (1972). Episodic and Semantic memory. *Organisation of memory*, 381-403.

Tyler, L., & Moss, H. (1998). Going, going,gone... ? Implicit and explicit tests of conceptual knowledge in a longitudinal study of semantic dementia. *Neuropsychologie*, *25*(12), 1313-1323.

Van Dalen, Van Wanrooij, Moll Van Charante, Brayne, Van Gool, & Richard. (2018). Association of Apathy with Risk of Incident Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, *75*(10), 1012-1021. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.1877

Vandersteen, C., Payne, M., Dumas, L.-E., Metelkina-Fernandez, V., Plonka, A., Chirio, D., Demonchy, E., Risso, K., Askenazy-Gittard, F., Guevara, N., Castillo, L., Manera, V., & Gros, A. (2021). Persistent olfactory complaints after COVID-19: A new interpretation of the psychophysical olfactory scores. *Rhinology Online*, *4*, 66-72. https://doi.org/10.4193/rhinol/21.010

Vasavada, M. M., Wang, J., Eslinger, P. J., Gill, D. J., Sun, X., Karunanayaka, P., & Yang, Q. X. (2015). Olfactory Cortex Degeneration in Alzheimer’s Disease and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer’s Disease*, *45*(3), 947-958. https://doi.org/10.3233/JAD-141947

Velayudhan, L. (2015). Smell identification function and Alzheimer's disease: A selective review. *Current Opinion in Psychiatry*, 1. https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000146

Velayudhan, L., Pritchard, M., Powell, J. F., Proitsi, P., & Lovestone, S. (2013). Smell identification function as a severity and progression marker in Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, *25*(7), 1157-1166. https://doi.org/10.1017/S1041610213000446

Vernet-Maury, E., & Robin, O. (1999). *The autonomic nervous system and olfaction*.

Vieillard, S., Harm, J., & Bigand, E. (2015). Expressive suppression and enhancement during music-elicited emotions in younger and older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *7*. https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00011

Vyhnalek, M., Magerova, H., Andel, R., Nikolai, T., Kadlecova, A., Laczo, J., & Hort, J. (2015). Olfactory identification in amnestic and non-amnestic mild cognitive impairment and its neuropsychological correlates. *Journal of the Neurological Sciences*, *349*(1-2). https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.01.014

Wang, F., Wu, X., Gao, J., Li, Y., Zhu, Y., & Fang, Y. (2020). The relationship of olfactory function and clinical traits in major depressive disorder. *Behavioural Brain Research*, *386*. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112594

Warner, M. D., Peabody, C. A., Flattery, J. J., & Tinklenberg, J. R. (1986). Olfactory deficits and Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, *21*(1). https://doi.org/10.1016/0006-3223(86)90013-2

Watson, D., & Clark, L. A. (1992). Affects separable and inseparable: On the hierarchical arrangement of the negative affects. *Journal of Personality and Social Psychology*, *62*(3). https://doi.org/10.1037/0022-3514.62.3.489

Wesson, D. W., Levy, E., Nixon, R. A., & Wilson, D. A. (2010). Olfactory Dysfunction Correlates with Amyloid- Burden in an Alzheimer's Disease Mouse Model. *Journal of Neuroscience*, *30*(2). https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4622-09.2010

Whitcroft, K. L., Cuevas, M., Haehner, A., & Hummel, T. (2017). Patterns of olfactory impairment reflect underlying disease etiology. *Laryngoscope*, *127*(2), 291-295. https://doi.org/10.1002/lary.26229

White, Hornung, David, Kurtz Daniel, Treisman, & Sheehe. (1998). Phonological and perceptual components of short-term memory for odors. *The American Journal of Psychology*, *111*(3), 411-434.

White, Köster, Eichenbaum, & Linster. (2015). *Handbook of Olfaction and Gustation*.

White, T. L. (2009). *A second look at the structure of human olfactory memory*. *1170*, 338-342. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.03878.x

Wicker, B., Keysers, C., Plailly, J., Royet, J.-P., Gallese, V., & Rizzolatti, G. (2003). Both of Us Disgusted in My Insula. *Neuron*, *40*(3). https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00679-2

Wilson, R. S., Arnold, S. E., Schneider, J. A., Boyle, P. A., Buchman, A. S., & Bennett, D. A. (2009). Olfactory Impairment in Presymptomatic Alzheimer's Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1170*(1), 730-735. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04013.x

Wilson, R. S., Schneider, J. A., Arnold, S. E., Tang, Y., Boyle, P. A., & Bennett, D. A. (2007). Olfactory Identification and Incidence of Mild Cognitive Impairment in Older Age. *Archives of General Psychiatry*, *64*(7), 802. https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.7.802

Yamashita, M., Yamate, M., Li, G. M., & Ikuta, K. (2005). Susceptibility of human and rat neural cell lines to infection by SARS-coronavirus. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *334*(1), 79-85. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.06.061

Yang, J., Bellgowan, P. S. F., & Martin, A. (2012). Threat, domain-specificity and the human amygdala. *Neuropsychologia*, *50*(11). https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.07.001

Yesilkaya, Sen, & Balcioglu. (2021). COVID-19-related cognitive dysfunction may be associated with transient disruption in the DLPFC glutamatergic pathway. *Journal of Clinical Neuroscience*, *87*, 153-155. https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.03.007

Zald, D. H., & Pardo, J. V. (1997). *Emotion, olfaction, and the human amygdala: Amygdala activation during aversive olfactory stimulation (positron emission tomographyorbitofrontalbrain blood ƒ lowbrain mappingaffect)* (Neurobiology Communicated by Mortimer Mishkin, Vol. 94, p. 4119-4124). www.pnas.org.

Zald, D. H., & Pardo, J. V. (2000). Functional neuroimaging of the olfactory system in humans. *International Journal of Psychophysiology*, *36*(2), 165-181. https://doi.org/10.1016/S0167-8760(99)00110-5

Zarzo, M. (2008). Psychologic Dimensions In The Perception Of Everyday Odors: Pleasantness And Edibility. *Journal of Sensory Studies*, *23*(3), 354-376. https://doi.org/10.1111/j.1745-459X.2008.00160.x

Zeghari, R., Manera, V., Fabre, R., Guerchouche, R., König, A., Phan Tran, M. K., & Robert, P. (2020). The 'Interest Game' : A Ludic Application to Improve Apathy Assessment in Patients with Neurocognitive Disorders. *Journal of Alzheimer's Disease*, *74*(2), 669-677. https://doi.org/10.3233/JAD-191282

Zelano, C., Bensafi, M., Porter, J., Mainland, J., Johnson, B., Bremner, E., Telles, C., Khan, R., & Sobel, N. (2005). Attentional modulation in human primary olfactory cortex. *Nature Neuroscience*, *8*(1). https://doi.org/10.1038/nn1368

Zilles, K., Bacha-Trams, M., Palomero-Gallagher, N., Amunts, K., & Friederici, A. D. (2015). Common molecular basis of the sentence comprehension network revealed by neurotransmitter receptor fingerprints. *Cortex*, *63*. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.07.007

Zozulya, S., Echeverri, Fernando, & Nguyen, T. (2001). *The human olfactory receptor repertoire*. http://genomebiology.com/2001/2/6/research/0018.1

Annexe : Article publié (Payne et al.2022).

PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE

Olfactory identification disorders due to Alzheimer's disease: A new test from France to Quebec

Magali Payne[1,2☯]*, **Valeria Manera**[1], **Philippe Robert**[1,2], **Clair Vandersteen**[3], **Olivier Beauchet**[4,5,6,7], **Kevin Galery**[4], **Guillaume Sacco**[1,2], **Roxane Fabre**[1,8], **Auriane Gros**[1,2☯]

1 CoBteK lab (Cognition Behavior and Technology), Université Cote d'Azur, Nice, France, **2** Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Service Clinique Gériatrique du Cerveau et du Mouvement, Centre Mémoire Ressources et Recherche, Université Côte d'Azur, Nice, France, **3** Institut Universitaire de la Face et du Cou, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Université Côte d'Azur, Nice, France, **4** Research Center of the Institut Universitaire en Gériatrie de Montréal, University of Montreal, Montreal, Canada, **5** Faculty of Medicine, Department of Medicine, University of Montreal, Montreal, Canada, **6** Division of Geriatric Medicine, Department of Medicine, Sir Mortimer B. Davis Jewish General Hospital and Lady Davis Institute for Medical Research, McGill University, Montreal, Quebec, Canada, **7** Lee Kong Chian School of Medicine, Nanyang Technological University, Singapore, Singapore, **8** Département de Santé Publique, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Université Côte d'Azur Département de Santé Publique, Nice, France

☯ These authors contributed equally to this work.
* Magali.PAYNE@univ-cotedazur.fr

Check for updates

OPEN ACCESS

Citation: Payne M, Manera V, Robert P, Vandersteen C, Beauchet O, Galery K, et al. (2022) Olfactory identification disorders due to Alzheimer's disease: A new test from France to Quebec. PLoS ONE 17(4): e0265764. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265764

Editor: Kensaku Kasuga, Niigata University, JAPAN

Received: August 2, 2021

Accepted: March 7, 2022

Published: April 4, 2022

Copyright: © 2022 Payne et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: The author(s) received no specific funding for this work.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Abstract

Olfactory identification disorder is regarded as an early marker of Alzheimer's disease (AD) and of similar diagnostic significance of biological or cognitive markers. Premature damage of the entorhinal olfactory cortex, the hippocampus and the orbitofrontal cortex characterize AD and suggest a specific impairment of olfactory identification. The use of psychophysical olfactory identification tests in clinical diagnostic practice is therefore strongly recommended, but not required. As these widespread tests are rarely used, an innovative test, adapted to this target group has been developed. It has been used and validated in a routine care protocol at different Memory Centers in France and in Quebec, Canada. A total of 157 participants were recruited: including 63 Alzheimer's patients and 94 healthy controls. The test was composed of 14 odorants diluted into 4 different concentrations. A computer interface generated randomization of 6 odors per participant and the automatic calculation of identification scores, of perceptual thresholds and of composite scores. All participants underwent a Mini Mental Scale Examination within the previous three months or on the same day of the olfactory test. The Alzheimer's patients had a score between 20 and 30 and healthy controls participants had a score above 28 without any loss of points on recalled items. The results show that our olfactory identification test is able to significantly differentiate Alzheimer's patients from healthy controls ($p < 0.001$), and to distinguish the French population tested from the Quebec population ($p < 0.001$). This study highlights an olfactory identification disorder as a target for early diagnosis of AD. Its cultural qualities make it a potential candidate for differentiated calibration between France and Quebec.

Introduction

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease where olfactory disorders appear prematurely [1] and act as a precursor that precede the clinical phase of the illness It has been shown that low olfactory scores, associated with a lack of awareness of the disorder, are prognostic factors of mild cognitive impairment [2]. According to the DSM V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), the cognitive deficit associated with AD can be mild (minor neurocognitive disorder) or patent (major neurocognitive disorder) [3]. The degenerative process underlying Alzheimer disease is characterized by the formation of amyloid plaques (Amyloïdopathy) and by the accumulation of neurofibrillary tangles (Tauopathy) [4]. These anatomical lesions are early observed in the transentorhinal and entorhinal regions of the temporal lobe [5] and progress to the limbic areas [6]. During the asymptomatic phase of AD, a gradual degeneration of the primary cortex occurs and then progresses to the hippocampus, the thalamus, the insula and the orbitofrontal cortex [7]. Olfactory disorders worsen as the disease progresses [2]. Early odour identification deficits have been identified [1] as a strong predictor of entry into AD.

Among olfactory disorders, difficulties in olfactory identification are an early marker of vulnerability [8], while the detection threshold remains relatively preserved in early stages of the disease [9]. This is related to an early damage of the entorhinal cortex, hippocampus and orbitofrontal cortex [10–13], with high-level tasks being affected while olfactory information, and thus olfactory threshold is not damaged in the early phase [14,15]. The olfactory identification task involved presenting a set of odors and offering a choice of four to five names for each odor. Scores on olfactory identification tests significantly distinguish Alzheimer's patients from healthy control [10,11] and could even have a better predictive value than an episodic memory test among adults at risk of cognitive decline [16]. There is a strong correlation between the results of the olfactory identification tests and the cognitive tests [17–20].

Thus, the use of an olfactory test (OT) is recommended [21,22] in daily clinical practice without an isolated use.

It is, in fact, a very good candidate to be used as a marker of the disease in early detection tests [23]. This was demonstrated by Lafaille-Magnan et al. [24].

However, these scientific findings do not necessarily lead to a regular use of olfactory tests [25,26], which could be justified by their time-consuming nature and the lack of consensus on which tests should be used [27].

Many olfactory tests (OT) are available on the market. Some tests are taking into account the cultural dimensions of odors, which is an important aspect of olfactory identification [28], others are multicultural [27].

The best known are: the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) developed by Doty [29], including short versions [11] and culturally adapted to North American culture, the "Sniffin' Sticks" test (Burghart Instruments, Wedel, Germany) [30] applicable to European study groups, and the ETOC (European Test of Olfactory Capabilities) which is cross-cultural [31]. All have been evaluated in populations with mild cognitive impairment [32]. They are very rarely used as an adjunct to the premature diagnosis of AD [33].

Olfactory testing in cognitive impairment is commonly performed by otorhinolaryngologists in daily clinical practice or by neurologists or psychiatrists in memory clinics [14,34].

A simple, accurate and inexpensive OT [35] that would minimize the cognitive load [17] is necessary and recommendations have been made to incorporate clinical, cultural and molecular aspects in a test, stipulating the use of odorants of a simple and reproducible molecular structure [27,36].

By taking into account these imperatives, we have created a new OT, the TODA (Computerized Olfactory Test for the Diagnosis of Alzheimer's Disease), which offers an optimized test

through fully automated and computerized processing. This automatization provides reliable and reproductible evaluation [37], as well as time saving, as recommended [25].The soft-touch feel and lightweight design make the touch tablet ergonomic. 14 high-quality fragrances have been manufactured by perfume chemists from the city of Grasse. They were formulated by the Institute of Chemistry of the University of Nice Cote d'Azur.

We used the TODA during memory consultations in 5 different centers in France, and at the Centre of Excellence in Longevity of at RUISSS McGill in Quebec.

The objective of this study was to validate the effectiveness of TODA in mild AD.

Specifically, we aimed to:

- Evaluate the convergence validity of the TODA by comparing scores obtained from the control population and the AD's population in France and in Quebec.
- Compare results between the control group and the AD group in France and in Quebec.
- Find correlations between the scores obtained in the Mini Mental State Examination (MMSE)(38) and the scores with the TODA.

Materials and methods

Design and participants

The study included a total of 157 participants, 63 with mild stage AD and 94 healthy controls (HC). 76 participants were selected from France and 81 from Quebec, Canada. The study population was composed of 42 male and 115 female, with ages ranging from 62 to 95 years (M = 74.8; SD = 7.9). All participants were treated in accordance with the ethical guidelines for research provided by the Declaration of Helsinki. The study was approved by the ethics committee "Ile de France X" n° 2019.A00342-55. The data were collected from 2019 to 2021. After signature of informed consent, each participant completed the olfactory test, which lasted about 15 minutes.

Measurements

AD diagnosis was based on DSM-5 [3] and ICD-10 criteria [38], and was performed by clinicians of the memory centers based on national guidelines, including scores a MMSE (between 20 and 30, corresponding to minor or slight to moderate major neurocognitive disorder), neuropsychological testing, MRI +/- FDG-PET and lumbar puncture. Biomarker data was not available. HC subjects had no previous history of neurological disorders, and were screened using the MMSE (no point lost on the recall items). For all subjects, the MMSE [39] test was carried out over the three months preceding the olfactory evaluation. Demographic information is reported in Table 1.

Materials

Odors. Odors come in a case, manufactured in accordance with EU regulation 2017–745 as a class 1 medical devices. This odorant case is easily transportable and hermetically sealed.

Fragrant compositions are diluted to any desired concentration in a range from 1 to 40% and are mixed with paraffin wax to be converted in solid form. The odorants are formulated in accordance with the standards of International of Fragrance Association (IFRA) recommendations. A solid form has been favored in order to adapt to an older public, and to avoid the diffusion of micro-droplets in hospital environment. Each scent is presented in a compact jar and is available in four concentrations (which depends on the detection threshold). Concentration

Table 1. Participants characteristics in France and Quebec, age, gender, diagnosis and mini mental state evaluation.

Population n = 157									
				France n = 76			Quebec n = 81		
	mean	[SD]	Median	mean	[SD]	Median	mean	[SD]	Median
Age	74.8	[7.9]	74.0	74.9	[6.6]	75.0	74.7	[9.1]	74.0
MMSE[a]	27.2	[3.0]	28.0	27.5	[2.8]	29.0	27.0	[3.2]	28.0
	n	(%)		n	(%)		n	(%)	
Diagnostic									
HC[b]	94	(59.9)		45	(59.2)		49	(60.5)	
AD[c]	63	(38.2)		31	(40.8)		32	(39.5)	
				HC [b] n = 94			AD n = 63		
	n	(%)		n	(%)		n	(%)	
Gender									
Female	115	(73.2)		79	(84.0)		36	(57.1)	
Male	42	(26.8)		15	(16.0)		27	(42.9)	

Table 1.

[a] MMSE = Mini Mental Scale Evaluation score.

[b] HC = Healthy Control subjects.

[c] AD = subjects with minor or slight to moderate major neurocognitive disorder on the MMSE scale and a diagnosis of Alzheimer' disease.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265764.t001

1 varied between 1 and 5% of olfactory raw material, concentration 2 was at 10%, concentration 3 at 20% and concentration 4 at 40%.

The following scents were used: citrus, wood, chocolate, strawberry, grass, mint, coconut, clean, rose, vanilla, almond, jasmine, lavender and pear. These 14 scents were selected according to their perceptual aspects: pleasant, familiar, fruity, floral, food or natural odor, trigeminal or cultural.

Computerized olfactory test. This computerized version has been developed as a web application accessible via Internet and available on computer, tablets or mobile phones. During the test, the answers are recorded and the scores are automatically calculated, allowing the clinician to focus on the patient. This application can also be used off-line.

The computerized olfactory test is able to automatically calculate three scores (Fig 1).

- Identification: the number of correctly identified odors. The total score is based on 6 points.
- Threshold: average intensity at which the subject perceived the odor. The total score is based on 4 levels.
- Composite: combination of olfactive Identification and Threshold results. A point is awarded when an odor is correctly recognized, and more points are attributed for increasingly low concentrations: 4 points at concentration of 1, 3 points at concentration of 2, 2 points at concentration of 3 and 1 point at concentration of 4. No points are awarded for a wrong answer. The total score is based on 24 points.

Test procedure. The computerized sequence displays simple instructions to follow: "you will smell an odor and at your signal, you will identify it among 4 images. If you do not smell the odor, a higher concentration will be presented to you".

Images are provided for identification in order to avoid bias due to a lack of words, that is frequent in early stages of AD.

Only six odors are randomly selected to respect the format of the test and to avoid the saturation on smell perception. Each scent jar was identified by a single letter code (unrelated to

right answer				wrong answer			
Dilution	Threshold Score /[e]	Identification Score /6[f]	Composite Score/ 24	Dilution	Threshold Score /[e]	Identification Score /6[f]	Composite Score/ 24
1[a]	1/6	1	4	1[a]	1/6	0	0
2[b]	2/6	1	3	2[b]	2/6	0	0
3[c]	3/6	1	2	3[c]	3/6	0	0
4[d]	4/6	1	1	4[d]	4/6	0	0

The TODA rating scale, details by correct or wrong answer for olfactive Threshold, Identification and Composite score

legend:

[a] 1 to 5% odor raw material.

[b] 10% odor raw material.

[c] 20% odor raw material.

[d] 40% odor raw material.

[e] Threshold is calculated on the first presentation of the odor; if smelt at dilution 1 = 1; dilution 2 = 2; dilution 3 = 3; dilution 4 = 4. The total of score /threshold is then divided by 6.

[f] 1 point if correctly identified, 0 point if not.

Fig 1. The TODA rating scale.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265764.g001

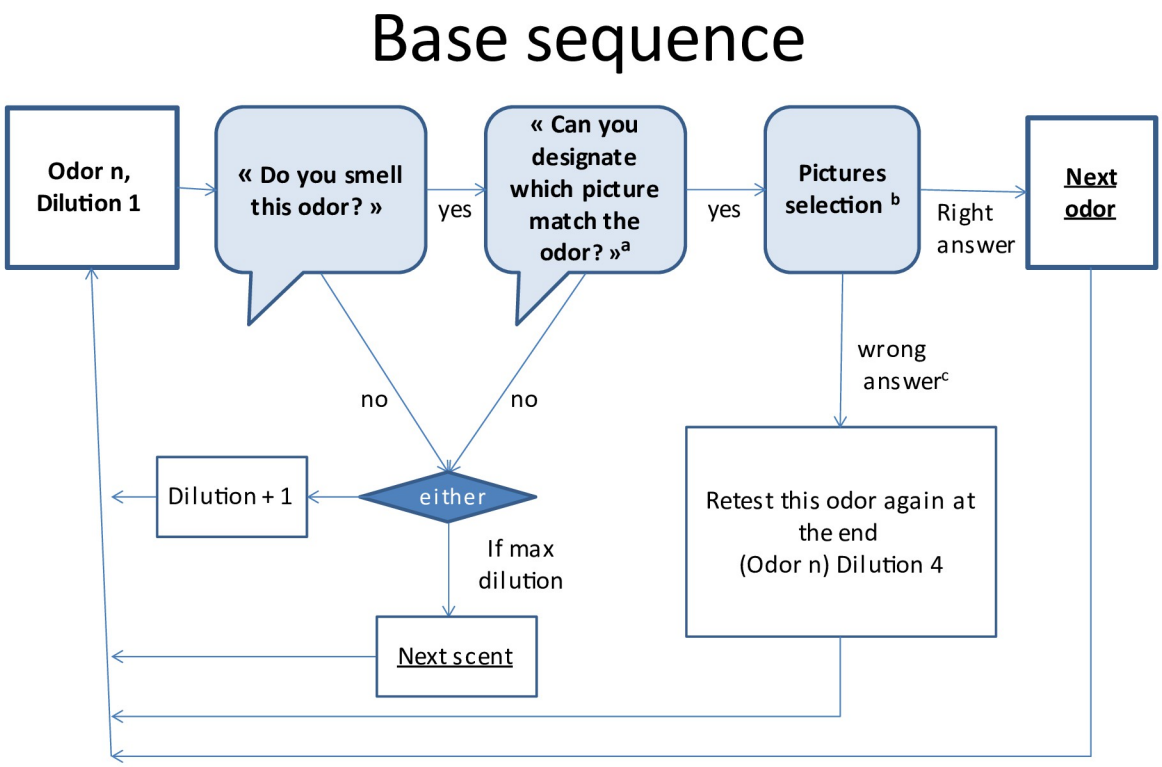
the odorant), to indicate which scent should be tested by the participant. Coding with letters of the alphabet (unlike colors frequently used in other tests) ensures that participants are not influenced. The computerized sequence follows a defined flow (Fig 2).

Statistical analysis. Quantitative variables were described using the mean and standard deviation and frequency and percentage for categorical variables. Data were compared between HC and AD groups, and between the France and Quebec groups. The student t-test, or Mann-Whitney test were used for quantitative variables based on the nature of variables. Chi-square test or Fisher's exact test were used for the categorical variables according to the distribution of the population. Factors associated with the identification score as well as the composite score were assessed. Pearson correlation coefficients and Student's t-tests were used to assess age, gender, diagnosis and country of origin. Multivariate analysis was performed using linear regression with outcome variables identification and composite scores and age, test center and diagnosis as covariates. P-values <0.05 were considered significant in all the analyses and 95% confidence intervals (95% CI) were reported. All statistical analyses were performed using R 4.0.5 software.

Results

Olfactory test validity

In France, HC and AD subjects are significantly differentiate by the olfactive Identification score (p = 0,005), and very significantly by the Composite score (p<,001), with Threshold scores non-significant (p = 0,032). In Quebec, HC and AD subjects are significantly



legend:

[a] "Can you designate which picture match the odor" = 4 pictures forced choice procedure, meaning that the participant has to choose a picture from 4 different ones.

[b] Picture selection: tactile selection of the picture by the participant (lead automatically to the score); the choice can be modified if needed.

[c] Mistake = in case of wrong answer, the odor at its dilution n+1 will be presented at the end of the test if it is not the maximum dilution.

Fig 2. TODA's computerized base sequence.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265764.g002

differentiated by the Olfactive Identification score ($p < 0.001$) and the Composite score ($p < 0.001$). The detection threshold score is non-significant ($p = 0.985$).

The identification scores between French and Quebec HC (p = 0,827) and AD subjects (p = 0,111) are non-significant, as well as the Threshold scores (respectively p = 0,062 and p = 0,820).

The composite score is significantly different in healthy controls (HC) subjects between France and Quebec ($p<0.001$) but non- significantly between in AD subjects between France and Quebec (p = 0,113). The results of olfactory scores comparison between France and Quebec are shown in Table 2.

Table 2. Olfactory scores comparison between Quebec and France.

		France—n = 76			Quebec—n = 81			
		mean	SD	p-value*	mean	SD	p-value**	p-value***
AGE	HC	73.9	[5.8]	0.128	71.8	[8.4]	**< .001**	0.295
	AD	76.3	[7.5]		79.1	[8.5]		0.166
MMSE	HC	29.3	[0.7]	**< .001**	29.3	[0.8]	**< .001**	0.966
	AD	24.7	[2.3]		23.4	[2.1]		**0.019**
IDENTIF.[a]	HC	4.5	[1.3]	**0.005**	4.6	[1.2]	**< .001**	0.827
	AD	3.7	[1.3]		3.1	[1.7]		0.111
THRESHOLD[b]	HC	1.0	[0.1]	0.032	1.1	[0.2]	0.465	0.062
	AD	1.2	[0.3]		1.2	[0.4]		0.820
COMPOSITE[c]	HC	17.8	[4.6]	**< .001**	13.9	[4.9]	**< .001**	**< .001**
	AD	10.7	[5.1]		8.7	[4.9]		0.113

*p-value comparisons scores for french AD and HC.

**p-value comparisons scores for Quebec AD and HC.

***p-value comparison for AD and HC for France and Quebec population.

Table 2.

[a] IDENTIF. = Identification score.

[b] THRESHOLD = Threshold score.

[c] COMPOSITE = combination of Identification and Threshold score (Fig 1).

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265764.t002

"We calculated multivariate models on the identification score and the composite score to control for effects of age and test center. The results showed that the scores remain significantly lower for AD subjects compared to HC subjects for identification scores (Coeff Adj = -1.21, 95% CI = [-1.67; 0.75], $p < .001$ and composite scores (Coeff Adj = -6.11, 95% CI = [-7.77; 4.46], $p < .001$) after controlling for age and test center (see Table 3)".

Correlation between olfactory score and MMSE score. For the total population, our findings show a poor but positive correlation between the MMSE score and the identification score using the Spearman's rho coefficient ($r = 0.33$; $p < .001$), and between the MMSE score and the Composite score ($r = 0.42$, $p < .001$), and no correlation at all between MMSE score and the Threshold score ($r = -0.06$; $p = 0.495$) (see Fig 3).

When we investigated these correlations by pathology, there was no significance in AD groups in France and Quebec with a non-significant correlation MMSE-odor identification

Table 3. Factors associates to the identification and composite scores.

	Identification			Composite		
	Adj Coeff	[95% CI]	p-value	Adj Coeff	[95% CI]	p-value
Age	0.00	[-0.03; 0.03]	0.924	-0.01	[-0.11; 0.10]	0.888
	Adj Coeff	[95% CI]	p-value	Adj Coeff	[95% CI]	p-value
Center						
France	ref			ref		
Quebec	-2.22	[-0.65; 0.22]	0.326	-3.13	[-4.68; -1.58]	< .001
Diagnosis						
HC[a]	ref			ref		
AD[b]	-1.21	[-1.67; -0.75]	< .001	-6.11	[-7.77; 4.46]	< .001

[a] HC = Healthy Control subjects.

[b] AD = subjects with minor or slight to moderate major neurocognitive disorder on the MMSE scale and a diagnosis of Alzheimer' disease.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265764.t003

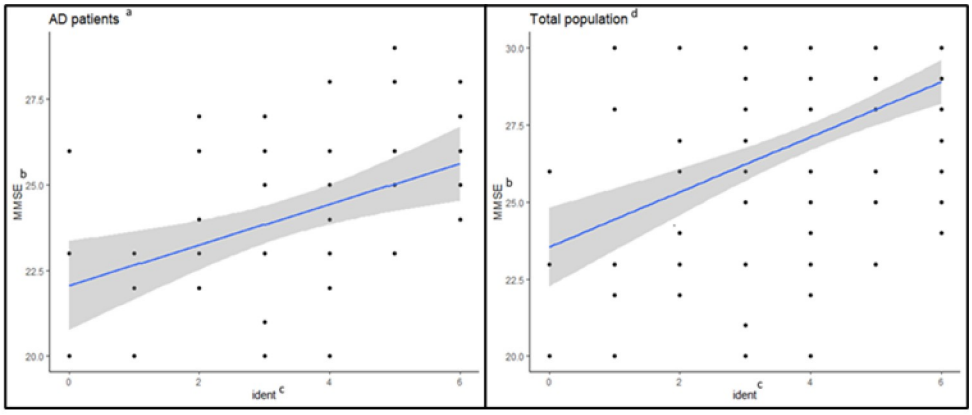


Figure 3: MMSE/ Olfactory Identification for Total population and AD population

legend:

[a] AD patients: total AD patients France + Quebec

[b] Mini Mental Scale Evaluation score

[c] Identification Olfactive test score

[d] Total population: population including France and Quebec AD and HC subjects

Fig 3. Correlations MMSE/Olfactory identification.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265764.g003

(r = 0.38, p = 0.002) and composite score (r = 0,41, p = 0,001). We observed a negative correlation for the HC group of both populations, with a relation MMSE- odor identification r = -0.28 (p = 0.007) and MMSE- composite scores of r = -0.25 (p = 0.018).

Discussion

This study highlights the importance of using olfactory tests in clinical practice for early diagnosis of AD. For this reason, the psychophysical olfactory test TODA was developed. Our objectives were to compare the olfactory results obtained from the AD and HC groups in France and Quebec and to investigate correlations between cognitive scores on MMSE and TODA. Olfactory scores on TODA significantly differentiated AD patients from controls within French and Quebec population. This is consistent with previous studies [16,35] and highlights the olfactory identification task as a true biomarker of AD. In accordance with the literature [25,40,41], our results demonstrated that the olfactory test is a valid and reliable tool for the diagnosis of AD. As we know, the accuracy of such tests is comparable to measurements obtained by neuroimaging and cerebrospinal fluid biomarkers, which makes it a reliable biomarker [16]. The olfactory composite results with the TODA also differentiated the AD group from HC within each population, as highlighted for Quebec [20] and France [32].

The absence of correlation between the AD subjects and the HC subjects in France and Quebec can't be assigned to MMSE or age. It can rather be attributed to the importance of cultural aspects in olfaction. The TODA allows to establish a cultural differentiation because of the choice of the odorants used in the test. Studies demonstrated the effect of culture on

olfactory identification, and a variability in olfactory identification secondary to the culture of origin [28,42]. This highlights the need for specific calibration in France and Canada as it has been done for the UPSIT in different countries [40,41,43]. As in the TODA, the choice was to integrate cultural odors and consequently to identify the odors presenting the most significant differences in the two populations

This study showed no connection between olfactory perception threshold and AD, which is expected in the early phase of the disease that is characterized by central damage [2,14]. Regarding the correlation of results between MMSE and olfactory scores, our findings indicated significance in AD patients and HC, which is the result of a strong correlation already established between MMSE scores and olfactory identification scores [9]. Olfactory identification performance diminishes as the MMSE score decreases [19,34,44] given to the association of olfactory identification and cognitive performance in AD. These results highlight also the relationship between olfactory dysfunction and cognitive condition in elderly people and the usefulness of TODA test as an additional marker of age- and pathology-related cognitive decline, or to detect persons at risk of cognitive decline. Indeed, it has been shown that olfactory changes could better predict cognitive decline compared to neuropsychological measures [45–47].

In addition, recent findings showed that, among other sensory markers (vision and audition), olfaction was identified as the most robust predictor of cognitive status and decline and, more specifically, the sensory modality with the greatest predictive power with respect to changes in episodic memory, digit symbol substitution, and vocabulary [48].

The MMSE scores of HC, is between 28 and 30 at the MMSE test and AD subjects is between 20 and 30. They do overlap in accordance with the international classifications, and this could explain the difficulty in distinguishing and finding specific correlations by population.

The TODA test could be used as a follow-up for early AD because it is simple to use and quick to perform [9,43], and odors are randomized. That should minimize the re-test effects.

Finally, the TODA test can also be useful for the early and differential diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB). Indeed, recent findings support the possible usefulness of hyposmia as a prodromal biomarker because it is present in some clinically normal GBA mutation carriers [45], is common in idiopathic REM sleep behavior disorder [46,47] and in older adults carrying the APOE ε4 allele, which is the most robust genetic risk allele for AD [49], DLB [50] and DLB spectrum [51] independently of AD pathology [52]. In addition, APOE-ε4 being linked to hippocampal atrophy and learning/memory phenotypes across the AD/DLB spectrum [53], it highlights once more the relationship between olfactory dysfunction and cognitive condition.

Furthermore, studies suggest that olfactory function tests may be useful in differentiating DLB from AD [47,54–56].

Finally, TODA test in association with other markers (such as motor markers) may be employed to perform early, differential diagnosis and therapeutic strategies in AD and DLB.

There are limitations in this study that should be addressed. First of all, the correlation was only made with a global cognitive measure (MMSE). This is the consequence of a choice based on the total duration of the evaluation that we wished short. Indeed, longer and more specific cognitive assessments will require a long waiting time in clinical practices. Also, it would have been interesting to allow the olfactory testing associated with the MMSE to be used as a quick screening to use as soon as possible while waiting for longer neuropsychological consultations. For the time being, it is necessary to combine this test with an in-depth examination of neuropsychological abilities [17], or with other cognitive variables which also influence olfactory scores [44] such as working memory, verbal fluency and executive functions [34] or naming and semantic memory [21].

The reference population came from hospital memory consultations to investigate mild cognitive impairments and probable AD. They are not exactly representative of the global early AD population and in a way that they had higher cognitive scores, which reduces the possibility of correlation by pathology and by country.

The TODA needs to be calibrated for every country in order to distinguish the cultural specificity of each odor, and the retest effect to be evaluate.

Conclusion

Our olfactory test has proven its validity to significantly differentiate AD patients from HC and can therefore be useful as a diagnostic aid. The significantly different scores in France and Quebec encourage country-specific calibration. Finally, because of its correlation with the MMSE, this olfactory test could also be useful as a measure for monitoring the evolution of AD at early stage.

Supporting information

S1 Raw data. File containing all data underlying findings for the study.
(XLSX)

Acknowledgments

We thank the perfumer Payan Bertrand represented by Laure de Saint Lary and Aude Galouye for their help in the design of the odors; Xavier Fernandez and his students for their contribution to the formulation of the olfactory kit; Elise Faraut, Anne-Gaelle Corbille, Thomas Debourse, Geoffroy Hautecloque and Carole Blaye.

Author Contributions

Conceptualization: Magali Payne, Philippe Robert, Olivier Beauchet, Auriane Gros.

Data curation: Magali Payne, Roxane Fabre.

Formal analysis: Valeria Manera, Roxane Fabre.

Investigation: Magali Payne, Philippe Robert, Olivier Beauchet, Auriane Gros.

Methodology: Magali Payne, Valeria Manera, Auriane Gros.

Project administration: Kevin Galery.

Resources: Kevin Galery.

Supervision: Philippe Robert, Clair Vandersteen, Guillaume Sacco, Auriane Gros.

Validation: Valeria Manera.

Writing – original draft: Magali Payne, Auriane Gros.

References

1. Devanand DP, Michaels-Marston KS, Liu X, Pelton GH, Padilla M, Marder K, et al. Olfactory Deficits in Patients With Mild Cognitive Impairment Predict Alzheimer's Disease at Follow-Up. Am J Psychiatry. 2000 Sep; 157(9):1399–405. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.9.1399 PMID: 10964854
2. Demarquay G, Ryvlin P, Royet JP. Olfaction et pathologies neurologiques : revue de la littérature. Rev Neurol (Paris). 2007 Feb; 163(2):155–67. https://doi.org/10.1016/s0035-3787(07)90387-2 PMID: 17351535

3. Association AP. DSM-5 : diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5˚. American Psychiatric Association
4. Braak Braak, Jurgen. Staging of Alzheimer-Related cortical destruction. Eur Neurol. 1993;(33):403–8. https://doi.org/10.1159/000116984 PMID: 8307060
5. Wang J, Eslinger PJ, Doty RL, Grunfeld R, Sun X, Connor JR, et al. Olfactory Deficit Detected by fMRI in Early Alzheimer's Disease. 2012; 20.
6. Braak H, Tredici KD. Where, when, and in what form does sporadic Alzheimer's disease begin? 2012; 25(6):7–7.
7. Barresi M, Ciurleo R, Giacoppo S, Foti Cuzzola V, Celi D, Bramanti P, Marino S. Evaluation of olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases. J Neurol Sci. 2012 Dec; 323(1–2):16–24. https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.08.028 PMID: 23010543
8. Sun GH, Raji CA, MacEachern MP, Burke JF. Olfactory identification testing as a predictor of the development of Alzheimer's dementia: A systematic review. The Laryngoscope. 2012 Jul; 122(7):1455–62. https://doi.org/10.1002/lary.23365 PMID: 22552846
9. Serby M, Larson P, Kalskein D. The nature and course of olfactory deficits in Alzheimer's disease. Am J Psychiatry. 1991;(148):357–60. https://doi.org/10.1176/ajp.148.3.357 PMID: 1992839
10. Doty Reyes, Gregor. Presence of Both Odor Identification and Detection Deficits in Alzheimer' s Disease'. Brain Res Bull. 1987;(18):597–600.
11. Tabert MH, Liu X, Doty RL, Serby M, Zamora D, Pelton GH, et al. A 10-item smell identification scale related to risk for Alzheimer's disease. Ann Neurol. 2005; 58(1):155–60. https://doi.org/10.1002/ana.20533 PMID: 15984022
12. Wilson RS, Schneider JA, Arnold SE, Tang Y, Boyle PA, Bennett DA. Olfactory Identification and Incidence of Mild Cognitive Impairment in Older Age. Arch Gen Psychiatry. 2007 Jul 1; 64(7):802. https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.7.802 PMID: 17606814
13. Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, Boyle PA, Buchman AS, Bennett DA. Olfactory Impairment in Presymptomatic Alzheimer's Disease. Ann N Y Acad Sci. 2009 Jul; 1170(1):730–5. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04013.x PMID: 19686220
14. Marin. Differential diagnosis and classification of Apathy. Am J Psychiatry. 1990;(147). https://doi.org/10.1176/ajp.147.1.22 PMID: 2403472
15. Rahayel S, Frasnelli J, Joubert S. The effect of Alzheimer's disease and Parkinson's disease on olfaction: A meta-analysis. Behav Brain Res. 2012 May; 231(1):60–74. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.02.047 PMID: 22414849
16. Devanand DP. Olfactory Identification Deficits, Cognitive Decline, and Dementia in Older Adults. Am J Geriatr Psychiatry. 2016; 24(12):1151–7. https://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.08.010 PMID: 27745824
17. Hedner M, Larsson M, Arnold N, Zucco GM, Hummel T. Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. J Clin Exp Neuropsychol. 2010 Dec 8; 32(10):1062–7. https://doi.org/10.1080/13803391003683070 PMID: 20437286
18. Larsson M, Finkel D, Pedersen NL. Odor Identification: Influences of Age, Gender, Cognition, and Personality. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2000 Sep 1; 55(5):P304–10. https://doi.org/10.1093/geronb/55.5.p304 PMID: 10985295
19. Velayudhan L, Pritchard M, Powell JF, Proitsi P, Lovestone S. Smell identification function as a severity and progression marker in Alzheimer's disease. Int Psychogeriatr. 2013 Jul; 25(7):1157–66. https://doi.org/10.1017/S1041610213000446 PMID: 23597130
20. Djordjevic J, Jones-Gotman M, De Sousa K, Chertkow H. Olfaction in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2008 May; 29(5):693–706. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.11.014 PMID: 17207898
21. Naudin M, Mondon K, Atanasova B. Alzheimer's disease and olfaction. Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Viellissement. 2013;(3):287–93. https://doi.org/10.1684/pnv.2013.0418 PMID: 24026131
22. Fusetti M, Fioretti AB, Silvagni F, Simaskou M, Sucapane P, Eibenstein A. Smell and preclinical Alzheimer disease: study of 29 patients with amnesic mild cognitive impairment. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2010 Apr;175–81. PMID: 20211105
23. Velayudhan L. Smell identification function and Alzheimer's disease: A selective review. Curr Opin Psychiatry. 2015 Mar; 28(2):173–9. https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000146 PMID: 25594420
24. Lafaille-Magnan M-E, Poirier J, Etienne P, Tremblay-Mercier J, Frenette J, Rosa-Neto P, et al. Odor identification as a biomarker of preclinical AD in older adults at risk. Neurology. 2017 Jul 25; 89(4):327–35. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004159 PMID: 28659431

25. Eibenstein A, Fioretti AB, Lena C, Rosati N, Amabile G, Fusetti M. Modern psychophysical tests to assess olfactory function. Neurol Sci. 2005 Jul; 26(3):147–55. https://doi.org/10.1007/s10072-005-0452-3 PMID: 16086127

26. Lombion-Pouthier S, Vandel P, Nezelof S, Haffen E, Millot J-L. Odor perception in patients with mood disorders. J Affect Disord. 2006 Feb; 90(2–3):187–91. https://doi.org/10.1016/j.jad.2005.11.012 PMID: 16376994

27. Gros A, Manera V, De March CA, Guevara N, König A, Friedman L, et al. Olfactory disturbances in ageing with and without dementia: towards new diagnostic tools. J Laryngol Otol. 2017 Jul; 131(7):572–9. https://doi.org/10.1017/S0022215117000858 PMID: 28424103

28. Chrea C, Valentin D, Abdi H. Graded Structure in Odour Categories: A Cross-Cultural Case Study. Perception. 2009 Feb; 38(2):292–309. https://doi.org/10.1068/p5687 PMID: 19400437

29. Doty Shaman, Dann Doty, Shaman Development. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: A Standardized Microencapsulated Test of Olfactory Function. 1984 p. 489–502. (Physiology & Behavior; vol. 32).

30. Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2007 Feb 2; 264(3):237–43. https://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0 PMID: 17021776

31. Thomas-Danguin T, Rouby C, Sicard G, Vigouroux M, Farget V, Johanson A, et al. Development of the ETOC: A European Test of Olfactory Capabilities. Rhinol J. 2003;10142–51. PMID: 14579654

32. Joussain P, Rouby C, Bessy M, Bensafi M. The European Test of Olfactory Capabilities (ETOC): Sensitivity to Pathologies, Age, Culture and Gender. 2014; 6.

33. Rumeau C, Nguyen DT, Jankowski R. Comment tester l'olfaction avec le Sniffin' Sticks test®. Ann Fr Oto-Rhino-Laryngol Pathol Cervico-Faciale. 2016 Jun; 133(3):183–6.

34. Reden J, Draf C, Frank RA, Hummel T. Comparison of clinical tests of olfactory function. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016 Apr; 273(4):927–31. https://doi.org/10.1007/s00405-015-3682-x PMID: 26050222

35. Velayudhan L. Smell identification function and Alzheimer's disease: a selective review. Curr Opin Psychiatry. 2015 Jan; 1. https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000146 PMID: 25594420

36. Gros A, Payne M. Olfactory Test Contributions in the Diagnosis and Follow-Up of MCI and MA Patients. Biomed J Sci Tech Res [Internet]. 2018; 9(1). Available from: https://biomedres.us/fulltexts/BJSTR.MS.ID.001730.php.

37. Gros Bensamoun, Manera Fabre, Zacconi-Cauvin Thummler, Benoit Robert, David. Recommendations for the Use of ICT in Elderly Populations with Affective Disorders. Front Aging Neurosci [Internet]. 2016 Nov 8 [cited 2020 Feb 19]; 8. Available from: https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00269 PMID: 27877126

38. Organisation Mondiale de la Santé. CIM-10 Classification Internationale des Maladies et des Troubles Mentaux et troubles du Comportement, Critères Diagnostiques pour la Recherche. Masson; 1994.

39. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". J Psychiatr Res. 1975 Nov; 12(3):189–98. https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6 PMID: 1202204

40. Mackay-Sim A, Doty RL. THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA SMELL IDENTIFICATION TEST: NORMATIVE ADJUSTMENT FOR AUSTRALIAN SUBJECTS. AUSTRALIAN JOURNAL OF OTOLARYNGOLOGY. 2001.

41. Liu H. Performance on a smell screening test (The MODSIT): A study of 510 predominantly illiterate Chinese subjects. Physiol Behav. 1995 Dec; 58(6):1251–5. https://doi.org/10.1016/0031-9384(95)02042-x PMID: 8623028

42. Chrea C, Valentin D, Sulmont-Rossé C, Ly Mai H, Hoang Nguyen D, Abdi H. Culture and odor categorization: agreement between cultures depends upon the odors. Food Qual Prefer. 2004 Oct; 15(7–8):669–79.

43. Ogihara H, Kobayashi M, Nishida K, Kitano M, Takeuchi K. Applicability of the Cross-Culturally Modified University of Pennsylvania Smell Identification Test in a Japanese Population. Am J Rhinol Allergy. 2011 Nov; 25(6):404–10. https://doi.org/10.2500/ajra.2011.25.3658 PMID: 22185745

44. Roberts RO, Christianson TJH, Kremers WK, Mielke MM, Machulda MM, Vassilaki M, et al. Association Between Olfactory Dysfunction and Amnestic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia. JAMA Neurol. 2016 Jan 1; 73(1):93. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.2952 PMID: 26569387

45. Devanand DP, Tabert MH, Cuasay K, Manly JJ, Schupf N, Brickman AM, et al. Olfactory identification deficits and MCI in a multi-ethnic elderly community sample. Neurobiol Aging. 2010 Sep; 31(9):1593–600. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.008 PMID: 18963256

46. McKee AC, Au R, Cabral HJ, Kowall NW, Seshadri S, Kubilus CA, et al. Visual Association Pathology in Preclinical Alzheimer Disease. J Neuropathol Exp Neurol. 2006 Jun; 65(6):621–30. https://doi.org/10.1097/00005072-200606000-00010 PMID: 16783172

47. Westervelt HJ, Bruce JM, Faust MA. Distinguishing Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies using cognitive and olfactory measures. Neuropsychology. 2016; 30(3):304–11. https://doi.org/10.1037/neu0000230 PMID: 26280301

48. MacDonald SWS, Keller CJC, Brewster PWH, Dixon RA. Contrasting olfaction, vision, and audition as predictors of cognitive change and impairment in non-demented older adults. Neuropsychology. 2018 May; 32(4):450–60. https://doi.org/10.1037/neu0000439 PMID: 29809033

49. Taste Schiffman S., smell and neuropsychological performance of individuals at familial risk for Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2002 Jun; 23(3):397–404. https://doi.org/10.1016/s0197-4580(01)00337-2 PMID: 11959402

50. Shiner T, Mirelman A, Rosenblum Y, Kavé G, Weisz MG, Bar-Shira A, et al. The Effect of GBA Mutations and APOE Polymorphisms on Dementia with Lewy Bodies in Ashkenazi Jews. J Alzheimers Dis. 2021 Apr 6; 80(3):1221–9. https://doi.org/10.3233/JAD-201295 PMID: 33646158

51. Tsuang D, Leverenz JB, Lopez OL, Hamilton RL, Bennett DA, Schneider JA, et al. APOE ϵ4 Increases Risk for Dementia in Pure Synucleinopathies. JAMA Neurol. 2013 Feb 1; 70(2):223. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.600 PMID: 23407718

52. Dickson DW, Heckman MG, Murray ME, Soto AI, Walton RL, Diehl NN, et al. APOE ε4 is associated with severity of Lewy body pathology independent of Alzheimer pathology. Neurology. 2018 Sep 18; 91(12):e1182–95. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006212 PMID: 30143564

53. Saeed U, Mirza SS, MacIntosh BJ, Herrmann N, Keith J, Ramirez J, et al. APOE -ε4 associates with hippocampal volume, learning, and memory across the spectrum of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. Alzheimers Dement. 2018 Sep; 14(9):1137–47. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.04.005 PMID: 29782824

54. McShane RH. Anosmia in dementia is associated with Lewy bodies rather than Alzheimer's pathology. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001 Jun 1; 70(6):739–43. https://doi.org/10.1136/jnnp.70.6.739 PMID: 11385006

55. Yoo HS, Jeon S, Chung SJ, Yun M, Lee PH, Sohn YH, et al. Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease–and Lewy body–related cognitive impairment. Alzheimers Dement. 2018 Oct; 14(10):1243–52. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.05.010 PMID: 29936148

56. Beach Adler, Zhang Serrano, Sue Driver-Dunckley, et al. Severe hyposmia distinguishes neuropathologically confirmed dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease dementia. PLOS ONE. 2020. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231720 PMID: 32320406